

**RAE – CEA – 14P20**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO  
“ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMO GENÉTICO EM IL1RN, CTLA4 E  
IL6 E CARDITE REUMÁTICA NA POPULAÇÃO DA NOVA ZELÂNDIA”**

**Júlia Ferreira Aquino Silva  
Antonio Carlos Pedroso de Lima**

**- São Paulo, Dezembro de 2014 -**

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP**  
**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA**

**TÍTULO:** Relatório de análise estatística sobre o projeto “Associação entre polimorfismo genético em IL1RN, CTLA4 e IL6 e cardite reumática na população da Nova Zelândia”

**PESQUISADOR:** Dr. Pedro Ming Azevedo

**COLABORADORA:** Prof. Diana Lennon

**INSTITUIÇÃO:** Hospital Albert Einstein  
Universidade de Auckland, NZ

**FINALIDADE:** Publicação

**RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE:** Júlia Ferreira Aquino Silva  
Prof. Dr. Antonio Carlos Pedroso de Lima

**REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:**

LIMA, A.C.P. e SILVA, J. F. A. **Relatório de análise estatística sobre o projeto “Associação entre polimorfismo genético em IL1RN, CTLA4 e IL6 e cardite reumática na população da Nova Zelândia”**. São Paulo, IME – USP, 2014. (RAE – CEA – 14P20).

## FICHA TÉCNICA

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AGRESTI, A. (2007) **An introduction to categorical data analysis**. 2ª ed. Hoboken, NJ: Wiley. 400p.

AZEVEDO, P. M., et al . (2010) Interleukin-1 receptor antagonist gene (IL1RN) polymorphism possibly associated to severity of rheumatic carditis in a Brazilian cohort. **Cytokine**, **49**, 109-113.

MASSELL, B. F., FYLER, D. C., ROY, S. B. The clinical picture of rheumatic fever. Diagnosis, immediate prognosis, course and therapeutic implications (1958). **Am J Cardiol. Volume 1, ed. 4**, 436-449.

MONTGOMERY, D. C. (2012) **Design and Analysis of Experiments**. 8ª ed. Hoboken, NJ: Wiley. 752p.

### PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Microsoft Excel 2013 para Windows;

Microsoft Word 2013 para Windows;

R (versão 3.0.0);

RStudio (versão 0.98.507).

### TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010);

Análise Descritiva Multidimensional (03:020);

Análise de Dados Categorizados (06:030);

Associação e Dependência de Dados Qualitativos (06:020).

### ÁREA DE APLICAÇÃO

Outros (14:990)

## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO .....</b>	<b>7</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
<b>4. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS .....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 VARIÁVEIS CLÍNICAS .....</b>	<b>8</b>
<b>4.2 VARIÁVEIS AMBIENTAIS .....</b>	<b>10</b>
<b>5. ANÁLISE DESCRITIVA .....</b>	<b>10</b>
<b>5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....</b>	<b>10</b>
<b>5.2 CARDITE E VARIÁVEIS AMBIENTAIS .....</b>	<b>11</b>
<b>5.3 CARDITE E OS POLIMORFISMOS .....</b>	<b>13</b>
<b>5.4 CARDITE E OUTRAS VARIÁVEIS CLÍNICAS .....</b>	<b>17</b>
<b>5.5 POLIMORFISMOS E EVOLUÇÃO DA CARDITE .....</b>	<b>19</b>
<b>6. ANÁLISE INFERENCIAL .....</b>	<b>22</b>
<b>6.1 GRUPOS CARDITE E CONTROLE.....</b>	<b>23</b>
<b>6.2 GRUPO CARDITE: POLIMORFISMOS E VARIÁVEIS CLÍNICAS</b>	<b>28</b>
<b>6.3 GRUPO CARDITE: VARIÁVEIS AMBIENTAIS .....</b>	<b>28</b>
<b>6.4 POLIMORFISMOS, EVOLUÇÃO DA CARDITE E INFLAMAÇÃO.</b>	<b>29</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>Apêndice A – Gráficos e imagens .....</b>	<b>32</b>
<b>Apêndice B – Tabelas .....</b>	<b>39</b>
<b>Apêndice C – Modelos ajustados .....</b>	<b>66</b>

## RESUMO

A febre reumática é uma doença inflamatória autoimune cuja manifestação mais grave é a cardite reumática, que tem forte associação com a mortalidade da doença. Atualmente, a febre reumática ocorre quase exclusivamente nos países em desenvolvimento. Foram coletados dados clínicos e ambientais de 325 indivíduos de etnias variadas na Nova Zelândia, 119 saudáveis, compondo o grupo Controle, e 206 com febre reumática e cardite, formando o grupo Cardite. O objetivo principal deste trabalho é avaliar a associação entre a gravidade da cardite e a ocorrência de polimorfismo nos genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e CTLA4 (rs3087243). Após a análise descritiva dos dados coletados e do ajuste de modelos logísticos, concluiu-se que a ocorrência de polimorfismo nos genes estudados influencia apenas na presença ou ausência de cardite reumática, e não na sua gravidade. Além disso, observou-se que a etnia do indivíduo também influencia na sua chance de cardite, assim como a presença de asma e de coreia, outra manifestação da febre reumática.

## 1. INTRODUÇÃO

A febre reumática é uma doença inflamatória autoimune, manifestada como uma reação tardia do organismo a infecções causadas pela bactéria *Streptococcus pyogenes*. Um estudo realizado em uma base militar (MASSELL et al., 1958) nos anos 50 mostrou incidência de febre reumática em 3% dos adultos com faringite não tratada com antibióticos. Atualmente, tal doença ocorre quase exclusivamente nos países em desenvolvimento, onde ainda é um problema médico e social: a incidência da febre reumática está entre 21 e 50 casos por 100.000 habitantes, causando cerca de 500.000 mortes por ano (AZEVEDO et al, 2010).

Estima-se que entre um terço e dois terços dos indivíduos que apresentam febre reumática apresentarão inflamação no músculo e no tecido cardíaco, denominada cardite reumática. Este é o comprometimento mais sério causado pela febre reumática, pois pode deixar sequelas graves e limitar a vida do indivíduo, além da extensão do envolvimento cardíaco estar fortemente associada com a mortalidade da doença. Outras manifestações da febre reumática são a artrite, caracterizada por dor intensa nas articulações, e a coreia, expressa por fraqueza e movimentos involuntários dos braços e pernas, além de aumento da sensibilidade emocional.

Os fatores que levam à manifestação da febre reumática não são claros, mas outros estudos indicam a existência de influência genética e ambiental.

Neste estudo serão avaliados, principalmente, os efeitos dos polimorfismos nos genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e o CTLA4 (rs3087243) na gravidade da cardite em indivíduos com febre reumática. Em complemento, também serão avaliadas as possíveis relações entre outras variáveis clínicas e ambientais e a ocorrência da doença, além da associação entre presença dos polimorfismos e a ocorrência de algumas complicações relacionadas à doença.

## 2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O estudo é baseado em uma estrutura de experimento *caso-controle* (MONTGOMERY, 2012). A amostra fornecida pelo pesquisador é composta por 325 indivíduos, dos quais 206 apresentam febre reumática conjuntamente com cardite, compondo o grupo aqui denominado *Cardite*, e 119 não apresentam nenhum dos dois comprometimentos, consistindo do grupo denominado *Controle*. A maioria dos indivíduos na amostra apresenta ascendência polinésia, uma população que, segundo o *Auckland Regional Public Health Service* (Figura A.1, focos de febre reumática na região de Auckland), tem maior risco de ter febre reumática quando comparado com a população em geral.

Para os indivíduos do grupo *Cardite* também foram registrados os níveis de gravidade da doença. A composição dos grupos *Cardite* e *Controle* quanto ao gênero dos indivíduos é equilibrada, como pode ser visto na Tabela B.1.

As variáveis ambientais e clínicas utilizadas neste estudo foram coletadas somente para o grupo *Cardite*, o que possibilitará avaliar seus efeitos apenas com relação à gravidade da doença e não com relação à sua ocorrência ou não.

Para ambos os grupos foram coletados dados referentes à presença ou não dos polimorfismos nos genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e o CTLA4 (rs3087243).

## 3. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é avaliar a existência de associação entre a gravidade da cardite e a presença, bem como em que genótipos se manifestam, dos polimorfismos nos genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e CTLA4 (rs3087243). Os objetivos secundários são: avaliar a relação entre os polimorfismos e evolução da cardite, avaliar a influência dos polimorfismos no quadro inflamatório prolongado da doença (inflamação persistente) e, finalmente, estudar o possível efeito de fatores ambientais e clínicos na gravidade da cardite.

## 4. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

As variáveis consideradas no estudo são apresentadas a seguir, agrupadas segundo características clínicas e ambientais.

### 4.1 VARIÁVEIS CLÍNICAS

- Grau de cardite  
Gravidade da cardite reumática, disponível para todos os indivíduos. São considerados os seguintes níveis:
  - Ausente
  - Leve
  - Moderado
  - Grave
- Presença de polimorfismo genético  
Para os três polimorfismos, as categorias apresentadas são:
  - 00: polimorfismo ausente
  - AA: polimorfismo no genótipo AA
  - AG: polimorfismo no genótipo AG
  - GG: polimorfismo no genótipo GG
- Presença dos alelos A ou G  
Variável criada a partir dos genótipos descritos acima. Se o polimorfismo ocorre nos genótipos AA ou AG, então o alelo A é presente; caso contrário, é ausente. Se o polimorfismo ocorre nos genótipos AG ou GG, então o alelo G é presente; caso contrário, é ausente. Esta variável foi criada para os três polimorfismos estudados.
- Ascendência  
Indica a ascendência majoritária do indivíduo de acordo com a etnia dos quatro avós. As categorias coletadas são:
  - Polinésia do leste
  - Polinésia do oeste
  - Polinésia do leste e oeste
  - Caucasiana
  - Outra

- Gravidade da asma

Níveis:

- Ausente
- Leve
- Moderada
- Grave

- Gênero: masculino ou feminino

- Idade de diagnóstico da febre reumática (em anos)

- Coreia

Fraqueza e movimentos involuntários dos braços e pernas, aumento da sensibilidade emocional. Categorias:

- Presente
- Ausente

- Cardite indolente

Evolução lenta da gravidade da cardite. Categorias:

- Presente
- Ausente

- Inflamação persistente

Categorias:

- Presente
- Ausente

- Progressão da cardite

Evolução da cardite, observada em diferentes ecocardiografias realizadas ao longo do tempo. Os níveis considerados são:

- Sem piora
- Com piora, reunindo as seguintes categorias:
  - Piora em 0-3 meses
  - Piora em 3-12 meses
  - Piora em 12 meses
  - Piora devido a uma nova infecção
  - Piora em 0-3 meses e 3-12 meses
  - Piora em 0-3 meses, 3-12 meses e 12 meses
  - Piora em 0-3 meses devido a uma nova infecção

## 4.2 VARIÁVEIS AMBIENTAIS

- Número de parentes de 1º grau com febre reumática
- Número de parentes de 2º grau com febre reumática
- Número de habitantes por cômodo
- Número de habitantes na casa
- Tabagismo (ausente ou presente)
- Fumo passivo (ausente ou presente)

## 5. ANÁLISE DESCRITIVA

Nesta seção são apresentadas análises descritivas para os dados do projeto, com a finalidade de fornecer indicações acerca das comparações descritas nos objetivos do projeto. Foram calculadas medidas de associação entre as variáveis como razão de chances e a estatística qui-quadrado (AGRESTI, 2007). A fim de dar maior substância à essa análise descritiva, foram considerados em algumas comparações testes estatísticos com nível de significância igual a 5%.

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Para o grupo Cardite, a distribuição dos níveis de gravidade da cardite é apresentada no Gráfico A.2, no qual se observa que grande parte das unidades amostrais apresenta cardite grave.

A composição da amostra, de acordo com a ascendência dos indivíduos, é descrita no Gráfico A.3; a grande maioria das unidades amostrais tem alguma ascendência polinésia. Levando-se em conta a ocorrência ou não da doença, pode-se ver, nos gráficos A.4 e A.5, que o grupo Cardite apresenta maioria de ascendência polinésia do oeste, de povos como os Maori da Nova Zelândia, enquanto o grupo Controle possui maioria de descendentes de povos da Polinésia do Leste, vindos de ilhas como Samoa.

Para ambos os grupos foram coletados os dados referentes à presença ou não dos polimorfismos genéticos IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e o

CTLA4 (rs3087243), cujas distribuições são mostradas nos gráficos A.6, A.7 e A.8, respectivamente. Vê-se que o polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) ocorre com maior frequência no genótipo AA, enquanto que o polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) ocorre mais frequentemente no genótipo GG. Para o polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) a maior ocorrência é observada no genótipo AG.

## **5.2 CARDITE E VARIÁVEIS AMBIENTAIS**

As variáveis ambientais utilizadas tiveram seus valores coletados apenas para os indivíduos do grupo Cardite. Portanto, serão comparados os níveis da doença apenas para indivíduos que apresentaram a doença.

### **Número de parentes de primeiro grau com febre reumática**

Para essa característica foram observados apenas valores 0 (nenhum parente de primeiro grau com febre reumática) e 1 (somente um parente de primeiro grau com febre reumática), como visto no Gráfico A.9. Para as três categorias da gravidade da cardite, a maioria das pessoas não apresentam parentes com febre reumática, o que sugere que a proximidade de familiares de primeiro grau com a doença não seria um fator determinante para sua ocorrência.

### **Número de parentes de segundo grau com febre reumática**

Conforme pode ser observado no Gráfico A.10, a grande maioria dos indivíduos não possui parentes de segundo grau com febre reumática, sugerindo que este fator também não altera a suscetibilidade dos pacientes à ocorrência de febre reumática, e, conseqüentemente, de cardite.

### **Número de habitantes por quarto**

Analisando o Gráfico A.11, vê-se que as distribuições do número de habitantes por quarto para os indivíduos com níveis leve e grave de cardite são parecidas, tanto na dispersão quanto nos valores dos quartis, sugerindo que, nesse caso, a ocupação dos cômodos não parece influenciar no grau da cardite apresentado. Já para indivíduos com cardite moderada, essa distribuição tem

uma dispersão bem menor, apesar de apresentar mediana muito próxima às outras duas.

### **Número de habitantes na casa**

A distribuição do número de habitantes por casa, Gráfico A.12, é semelhante para os três níveis de cardite, sendo que indivíduos com cardite moderada parecem apresentar dispersão um pouco menor que os outros dois subgrupos.

### **Tabagismo**

Como visto na Tabela B.2, a proporção de indivíduos com cardite leve ou moderada que não tem ou nunca teve o hábito de fumar é próxima daquela observada por aqueles com cardite grave, sugerindo que não há associação entre tabagismo e a gravidade da doença. O mesmo ocorre para o grupo dos que fumam, que apresenta o mesmo número de indivíduos com cardite leve ou moderada e com cardite grave. A partir da razão de chances na Tabela B.3, pode-se dizer que, na amostra, a chance de um indivíduo não fumante apresentar cardite grave é 85% da chance observada para um indivíduo que fuma. O intervalo de confiança construído indica que a diferença entre as duas chances não é significativa.

### **Fumo passivo**

Assim como para o tabagismo, a proporção de indivíduos com cardite grave é parecida com a observada para indivíduos com cardite leve ou moderada, tanto para os fumantes passivos como para os que não são expostos a essa condição (Tabela B.4). A razão de chances e correspondente intervalo de confiança, são apresentados na Tabela B.5. Nota-se que, a princípio, a chance de um indivíduo não fumante passivo apresentar cardite grave é 1,25 vezes a chance de um indivíduo fumante passivo apresentar esse mesmo grau da doença. Entretanto, a estimativa intervalar obtida indica que a diferença entre as duas chances não é significativa.

### 5.3 CARDITE E OS POLIMORFISMOS

#### Presença e ausência de cardite

Comparando os grupos Cardite e Controle quanto à presença do polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) nota-se que ambos possuem maior ocorrência dos genótipos AA e AG. Como verificado na Tabela B.6, as proporções de indivíduos do grupo Cardite que possuem o genótipo AA e que não possuem o polimorfismo (00) parecem diferir das apresentadas no grupo Controle. Analisando as razões de chances na Tabela B.7, vê-se que a chance de um indivíduo do grupo Cardite não ter o polimorfismo é 11% da chance de um indivíduo do grupo Controle não apresentar o polimorfismo. Já para o genótipo AA, a chance de um indivíduo do grupo Cardite apresentá-lo é aproximadamente duas vezes maior do que a de um indivíduo do grupo Controle. Em ambos os casos, a diferença entre os grupos são significativas quando os intervalos de confiança construídos são analisados. Já para os genótipos AG e GG parece não existirem diferenças nas suas ocorrências nos dois grupos.

Ainda sobre o polimorfismo no gene IL1RN (rs447713), na Tabela B.8 percebe-se que o grupo Cardite possui presença de alelo A ligeiramente maior comparativamente ao grupo Controle. A razão de chances, apresentada na Tabela B.9, mostra que a chance de ocorrência do alelo A para um indivíduo do grupo Cardite é cerca de seis vezes a chance para um indivíduo do grupo Controle. Já para o alelo G, na Tabela B.10 vê-se que a sua presença é consideravelmente menor para os indivíduos com cardite reumática, comparativamente aos que não têm a doença. A chance de um paciente com cardite apresentar o alelo G é aproximadamente metade da chance observada para um indivíduo do grupo Controle, como pode ser observado na Tabela B.11. Os intervalos de confiança obtidos para os dois alelos reforça as diferenças observadas entre os grupos Cardite e Controle.

Para o polimorfismo no gene IL6 (rs1800797), observa-se na Tabela B.12 que ambos os grupos apresentam maior proporção de indivíduos com os genótipos AG e GG. Além disso, o grupo Controle apresenta proporção maior de indivíduos com presença de todos os genótipos, exceto o GG, cuja ocorrência entre indivíduos do grupo Cardite é maior. A partir das razões de

chance calculadas (Tabela B.13), é possível ver que a chance de um paciente do grupo Cardite ter o polimorfismo no genótipo AG é 40% da chance observada para um indivíduo do grupo Controle, enquanto para o genótipo GG a chance para um paciente com a doença é três vezes aquela observada para um indivíduo sem cardite. Ambas as diferenças encontradas parecem ser significativas de acordo com os intervalos de confiança calculados. Da mesma maneira, não parece existir diferença na presença dos genótipos 00 e AA nos dois grupos.

Considerando apenas a ocorrência do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797), observa-se na Tabela B.14 que sua presença é consideravelmente maior entre os indivíduos do grupo Controle do que entre os pacientes com Cardite. A razão de chances correspondente, na Tabela B.15, mostra que a chance de um indivíduo do grupo Cardite apresentar o alelo A é cerca de 30% da chance de alguém do grupo Controle. Já para o alelo G, a sua presença é maior dentre os indivíduos que têm cardite reumática que dentre os que não possuem a doença, como pode ser visto na Tabela B.16. A razão de chances calculada, na Tabela B.17, mostra que a chance de um indivíduo do grupo Cardite ter o alelo G presente é quase quatro vezes a chance de alguém do grupo Controle. Tanto para o alelo A quanto para o G, os intervalos de confiança encontrados reforçam a ideia de que suas ocorrências são diferentes nos dois grupos.

Para o polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243), a maioria dos indivíduos de ambos os grupos apresentam o polimorfismo no genótipo AG, com presença também relativamente alta dos genótipos AA e GG. O grupo Controle tem maior proporção de indivíduos sem polimorfismo e com o genótipo AA que o Cardite, enquanto este tem as maiores proporções em AG e GG, mostradas na Tabela B.18. As razões de chances calculadas estão na Tabela B.19, mostrando que a chance de um indivíduo do grupo Cardite não possuir o polimorfismo é aproximadamente 19% da chance de um indivíduo do grupo Controle. A diferença na ocorrência de cardite para indivíduos sem o polimorfismo, como indicado pelos intervalos de confiança, é a única significativa para este polimorfismo.

A presença do alelo A para o polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243), descrita na Tabela B.20, é muito parecida para os grupos Cardite e Controle,

indicando não haver diferença na ocorrência deste alelo entre eles. A razão de chances calculada, na Tabela B.21, é aproximadamente igual a um o que indica, assim como o intervalo de confiança, que não há diferença entre os grupos quanto à presença do alelo A. O mesmo ocorre para o alelo G, cujas porcentagens de presença e ausência e razão de chances estão nas tabelas B.22 e B.23. Com presença parecida nos dois grupos, a presença do alelo G também parece não ter associação com os grupos Controle e Cardite.

### **Gravidade da doença no grupo Cardite**

Dentro do grupo Cardite, são comparados os indivíduos que possuem cardite leve ou moderada com aqueles com cardite grave.

Para o polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) observa-se na Tabela B.24 que os dois subgrupos possuem maioria dos indivíduos com genótipo AA. Em relação aos genótipos, vê-se que a maioria dos que não tem o polimorfismo (00) ou tem o genótipo AA é composta por indivíduos com cardite leve ou moderada, enquanto a maioria dos que possuem genótipo AG ou GG tem cardite grave. Com a razão de chances na Tabela B.25, vemos que a chance de um indivíduo com genótipo AA apresentar cardite grave é 70% da chance de alguém com genótipo AG. Essa diferença na presença de cardite grave pela presença dos genótipos AA ou AG parece ser não significativa pelo intervalo de confiança construído. Olhando os alelos separadamente, na Tabela B.26 vê-se que o alelo A está mais presente em indivíduos com cardite leve ou moderada, e mais ausente nos que tem cardite grave. Pela Tabela B.27, a chance de um indivíduo com presença do alelo A ter cardite grave é 40% da chance de um paciente sem o alelo ter essa mesma gravidade da doença, diferença na ocorrência de cardite grave que, pelo intervalo de confiança obtido, parece não ser significativa. Na Tabela B.28, observa-se que o alelo G está mais presente nos indivíduos com cardite grave, e mais ausente nos que tem cardite leve ou moderada. A razão de chances calculada (Tabela B.29) mostra que a chance de um paciente com o alelo G ter cardite grave é cerca de uma vez e meia a chance de alguém que não tem o alelo ter cardite grave. O intervalo de confiança construído, porém, indica que a diferença na ocorrência da gravidade da cardite pela presença ou ausência do alelo G não é significativa.

Para indivíduos com cardite leve ou moderada ou com cardite grave, a Tabela B.30 mostra que a maioria desses subgrupos apresenta o polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) no genótipo GG. Os pacientes com cardite leve ou moderada são maioria entre os que possuem o polimorfismo em qualquer genótipo, enquanto os que tem cardite grave são 100% dos indivíduos que não apresentam o polimorfismo. A chance de um indivíduo com o genótipo AA ter cardite grave é 60% da chance de um indivíduo com genótipo AG, e 35% da chance de um indivíduo com GG apresentar a mesma condição. Os intervalos de confiança na Tabela B.31 indicam que as diferenças observadas na ocorrência de cardite grave pela presença do genótipo AA contra os genótipos AG e GG não são significativas. Como observado na Tabela B.32, o alelo A é tanto mais presente quanto mais ausente entre os indivíduos com cardite leve ou moderada, indicando não existir uma associação entre a ocorrência do alelo e a gravidade da doença. O intervalo de confiança construído (Tabela B.33) para a chance de um indivíduo com o alelo A apresentar cardite grave em relação a um sem o alelo ter a mesma condição indica que não existe diferença significativa na gravidade da cardite quanto à presença ou não desse alelo. Como visto na Tabela B.34, a presença do alelo G é maior entre os indivíduos com cardite leve ou moderada, assim como a sua ausência. A chance de um indivíduo com o alelo G apresentar cardite grave é 27% maior que a chance de um que não tem o alelo G. Essa diferença observada na ocorrência de cardite grave em relação à presença ou ausência do alelo G, segundo o intervalo de confiança na Tabela B.35, parece não ser significativa.

O polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) ocorre mais em indivíduos com genótipo AG, segundo a Tabela B.36. A maioria dos pacientes com genótipo AA, GG ou sem o polimorfismo apresentam cardite leve ou moderada, enquanto a maior parte dos que têm o genótipo AG manifestam cardite grave. Os intervalos de confiança encontrados indicam que existe diferença na ocorrência de cardite grave apenas entre indivíduos com genótipo AA ou AG: a chance de um paciente com o genótipo AA apresentar cardite grave é 35% da chance de alguém com genótipo AG ter a mesma gravidade da doença, como visto na Tabela B.37. O alelo A está mais presente entre os indivíduos com cardite leve ou moderada, como observado na Tabela B.38. A ausência do alelo também é maior entre os pacientes com cardite leve ou moderada. A

razão de chances encontrada mostra que a chance de um indivíduo com o alelo A ter cardite grave é aproximadamente igual à chance de um indivíduo sem o alelo apresentar a mesma condição, o que, em conjunto com o intervalo de confiança na Tabela B.39, indica não haver associação significativa entre a presença do alelo A e a ocorrência de cardite grave. Assim como para o alelo A, a presença do alelo G é maior entre indivíduos com cardite leve ou moderada, assim como sua ausência (Tabela B.40). A chance de um paciente com o alelo G apresentar cardite grave é 1,6 vezes a chance de alguém sem o alelo G ter a mesma gravidade da doença, como observado na Tabela B.41. O intervalo de confiança obtido indica que a diferença na ocorrência de cardite grave devido à presença ou não do alelo G, porém, não é significativa.

## **5.4 CARDITE E OUTRAS VARIÁVEIS CLÍNICAS**

### **Gravidade da cardite e asma**

Na Tabela B.42 tem-se a frequência com que variados graus de asma ocorrem de acordo com a gravidade da cardite. Vê-se que, para indivíduos com cardite leve ou moderada a proporção de indivíduos decresce quando a gravidade da asma aumenta. Já para os que tem cardite grave, o contrário ocorre – quanto maior a gravidade da asma, maior a proporção de indivíduos com cardite grave. Esse comportamento pode ser observado também nas razões de chances calculadas, apresentadas na Tabela B.43. A chance de o indivíduo ter cardite grave quando tem asma ausente é 60% da chance quando tem asma leve, 30% da chance quando tem asma moderada e 20% da chance quando tem asma grave. A estatística qui-quadrado calculada, na Tabela B.44, mostra que, apesar do comportamento descrito acima, não parece existir associação estatisticamente significativa entre a gravidade da asma e o grau de cardite.

### **Gravidade da cardite e gênero**

A distribuição dos gêneros masculino e feminino nos grupos Cardite e Controle é equilibrada, com uma pequena diferença indicando que entre aqueles que tem cardite os homens são maioria, e entre os que não tem a doença existem mais mulheres, como pode ser visto na Tabela B.45. A razão

de chances calculada, na Tabela B.46, mostra que a chance de um indivíduo do sexo masculino ter cardite reumática é 1,2 vezes a chance para uma paciente do sexo feminino. Essa diferença, porém, não é estatisticamente significativa.

Olhando só para o grupo Cardite (Tabela B.47), nota-se que, para ambos os gêneros, a proporção de indivíduos com cardite leve ou moderada é maior. Na Tabela B.48, a razão de chances sugere que a chance de um homem ter cardite grave é cerca de 80% da chance de uma mulher apresentar esse grau de cardite. O intervalo de confiança correspondente indica que essa diferença não é estatisticamente significativa e que, novamente, a gravidade da cardite é similar entre homens e mulheres.

### **Gravidade da cardite e idade de diagnóstico na febre reumática**

A distribuição da idade de diagnóstico para o grupo com Cardite, como observado no Gráfico A.13, parece ser semelhante para os indivíduos com cardite leve, moderada e grave. Os três apresentam valores próximos dos quartis e tem dispersão parecida, indicando não haver associação entre a idade de diagnóstico da febre reumática e a gravidade da doença manifestada posteriormente.

### **Gravidade da cardite e presença de coreia**

Quanto à presença de coreia no grupo Cardite, percebe-se na Tabela B.49 que existe uma diferença grande segundo o grau de cardite – aqueles que não possuem coreia tem, em geral, cardite grave e os que possuem coreia apresentam cardite leve ou ausente. Na Tabela B.50, vê-se que a chance de um indivíduo com coreia apresentar cardite grave é apenas 10% da chance de um indivíduo sem coreia apresentar cardite grave. O intervalo de confiança encontrado confirma a indicação de que a presença de coreia diminui a chance do indivíduo ter cardite grave.

## 5.5 POLIMORFISMOS E EVOLUÇÃO DA CARDITE

### Presença dos alelos A e G e cardite indolente

Comparando os indivíduos que apresentam e os que não apresentam cardite indolente para o polimorfismo IL1RN (rs447713), percebe-se que, para os dois casos, em quase todos os pacientes, o alelo A está presente (Tabela B.51). Isso mostra que a ocorrência ou não desse alelo parece não estar associada com a presença ou ausência de cardite indolente. Já o alelo G está ausente na maioria dos indivíduos, como observado na Tabela B.52, mas aqueles que tem cardite indolente apresentam proporção maior de presença desse alelo do que os que não tem a condição. Calculada a razão de chances, vê-se que a chance de um indivíduo com o alelo G apresentar cardite indolente é duas vezes a chance de um indivíduo que não tem o alelo. Apesar disso, o intervalo de confiança construído, na Tabela B.53, indica que a diferença na presença de cardite indolente para indivíduos com ou sem o alelo G não é estatisticamente significativa.

Para o polimorfismo no gene IL6 (rs1800797), a maioria dos indivíduos com presença e ausência de cardite indolente tem o alelo A ausente, com diferença pequena entre as proporções apresentadas pelos pacientes com e sem a complicação (Tabela B.54). A chance de um indivíduo com o alelo A ter cardite indolente é cerca de 70% da chance de um indivíduo em que o alelo é ausente. O intervalo de confiança encontrado indica, porém, que a diferença na ocorrência de cardite indolente entre os pacientes com presença ou ausência do alelo A não é significativa, como observado na Tabela B.55. O alelo G está presente na grande maioria dos indivíduos, tanto entre os que tem cardite indolente quanto entre os que não tem. Nota-se na Tabela B.56 que as proporções de presença do alelo são muito parecidas para os dois subgrupos. A razão de chances calculada (Tabela B.57) mostra que parece não existir diferença significativa na ocorrência de cardite indolente para indivíduos com presença ou ausência do alelo G.

A presença do alelo A para o polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) é muito semelhante para os pacientes com e sem cardite indolente, como visto na Tabela B.58. Grande parte dos indivíduos possui o alelo nos dois subgrupos, que apresentam proporções muito parecidas em relação à

presença e ausência do alelo. Como observado na Tabela B.59, a chance de um paciente com o alelo A ter cardite indolente é aproximadamente igual à chance dos que tem o alelo ausente o que, em conjunto com o intervalo de confiança obtido, indica que não existe diferença significativa na ocorrência de cardite indolente em relação à presença do alelo A. Comparando os indivíduos com presença e ausência de cardite indolente, percebe-se na Tabela B.60 que a proporção de indivíduos com o alelo G difere muito pouco de um subgrupo para o outro e que a maioria das pessoas possuem o alelo. Na Tabela B.61, vê-se que a chance de um indivíduo que tem o alelo G presente ter cardite indolente é cerca de 30% maior que a chance de alguém sem o alelo. O intervalo de confiança indica que não existe diferença significativa na presença de cardite indolente entre indivíduos com e sem o alelo.

### **Presença dos alelos A e G e inflamação persistente**

Comparando a presença e a ausência de inflamação persistente para o polimorfismo no gene IL1RN (rs447713), observa-se na Tabela B.62 que a presença do alelo A é maior tanto para os indivíduos que têm inflamação persistente quanto para os que não têm, indicando não haver associação entre a ocorrência da condição e a presença ou não do alelo A. Já para o alelo G, vê-se na Tabela B.63 que ele é ausente para a maioria dos indivíduos que têm inflamação persistente e dos que não têm. A chance de um indivíduo com o alelo G não apresentar inflamação persistente é cerca de 75% da chance de um paciente com o alelo não ter a condição. O intervalo de confiança calculado, na Tabela B.64, indica que essa diferença na ocorrência de inflamação persistente devido à presença ou não do alelo G não é significativa.

Para o polimorfismo no gene IL6 (rs1800797), na Tabela B.65 observa-se que o alelo A tem maior ausência entre os indivíduos com inflamação persistente e sem a condição. A razão de chance na Tabela B.66 mostra que a chance de um indivíduo com presença do alelo A não ter inflamação persistente é quase três vezes a chance de um indivíduo sem o alelo não apresentar inflamação persistente. A diferença na ocorrência da condição pela presença ou não do alelo A, pelo intervalo de confiança construído, parece não ser significativa. Já o alelo G tem maior presença tanto entre indivíduos com inflamação persistente quanto entre os que não têm, como notado na Tabela

B.67. A chance de um indivíduo com o alelo G não apresentar inflamação persistente, segundo a Tabela B.68, é sete vezes a chance de um paciente sem o alelo não ter a condição. O intervalo de confiança, porém, indica que não é significativa a diferença na ocorrência de inflamação persistente devido à presença ou não do alelo G.

A presença do alelo A, descrita na Tabela B.69, para o polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) é maior para indivíduos que apresentam inflamação persistente, assim como para os que não apresentam. A chance de um paciente com o alelo A não apresentar inflamação persistente é cerca de 70% da chance de alguém sem o alelo não ter inflamação persistente. O intervalo de confiança na Tabela B.70 indica que a diferença na ocorrência da doença devido à presença ou não do alelo A não é significativa. Para o alelo G, vê-se na Tabela B.71 que a sua presença é maior tanto para os indivíduos sem inflamação persistente quanto para os que apresentam a condição. Segundo a tabela B.72, a chance de um indivíduo com o alelo G não apresentar inflamação persistente é também cerca de 70% da chance de um paciente sem o alelo não ter a doença. Essa diferença na ocorrência da inflamação persistente pela presença ou não do alelo G, de acordo com o intervalo de confiança construído, não parece ser significativa.

### **Presença dos alelos A e G e progressão da cardite**

Para o polimorfismo no gene IL1RN (rs447713), a grande maioria dos indivíduos com ou sem piora no exame ecocardiográfico apresenta o alelo A, como observado na Tabela B.73, o que sugere que sua presença não está relacionada com a progressão da cardite. Já o alelo G, como mostra a Tabela B.74, está ausente na maioria dos indivíduos com ou sem progressão da cardite. A chance de um indivíduo com o alelo G não ter piora é aproximadamente dois terços da chance de um indivíduo sem o alelo G. O intervalo de confiança obtido, na Tabela B.75, indica que essa diferença na progressão da cardite devido à presença ou ausência do alelo G não é significativa.

O alelo A, como visto na Tabela B.76, está ausente na maioria dos indivíduos com e sem piora da cardite para o polimorfismo no gene IL6 (rs1800797). A chance de um indivíduo com presença do alelo A não

apresentar piora é 1,6 vezes a chance de um indivíduo sem o alelo não ter progressão da cardite. O intervalo de confiança observado na Tabela B.77 sugere que diferença observada na progressão da cardite pela ausência ou presença do alelo A não é significativa. O alelo G está mais presente em indivíduos tanto com piora na ecocardiografia quanto para os que não tem piora (Tabela B.78). Aqui, a chance de um paciente com presença do alelo G não ter piora é também 1,6 vezes a chance de alguém sem o alelo não ter piora. O intervalo de confiança construído, na Tabela B.79, indica que não existe diferença significativa na ocorrência de progressão da cardite entre indivíduos com presença e ausência do alelo G.

Para o polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243), observa-se na Tabela B.80 que a presença do alelo A é maioria para os indivíduos com e sem piora na ecocardiografia. Na Tabela B.81, vê-se que a chance de um paciente com presença do alelo A não ter piora é aproximadamente 1,6 vezes a chance de alguém sem o alelo ter piora. Essa diferença na ocorrência de progressão da cardite pela presença ou ausência do alelo parece não ser significativa de acordo com o intervalo de confiança obtido. O alelo G também está presente para a maioria dos indivíduos com e sem piora na ecocardiografia, como observado na Tabela B.82. A chance de um paciente com o alelo G não apresentar piora é 60% da chance de alguém sem o alelo não ter piora. O intervalo de confiança, visto na Tabela B.83, indica que não existe diferença na ocorrência de progressão da cardite devido à presença do alelo G.

## **6. ANÁLISE INFERENCIAL**

Nesta seção, será avaliado o efeito conjunto das variáveis clínicas e ambientais descritas com respeito à ocorrência de cardite reumática.

Em comum acordo com o pesquisador, as seguintes estratégias foram consideradas. Para o gene IL1RN (rs447713), todos os indivíduos que não apresentaram polimorfismo, identificados por 00, foram reunidos com aqueles que o manifestaram no genótipo GG, já que ambos têm comportamento semelhante quanto a presença ou não de cardite. Para os genes IL6 (rs1800797) e CTLA4 (rs3087243), todos os indivíduos que não apresentaram polimorfismo nos genótipos AA, AG e GG foram eliminados da amostra para a

realização desta análise, já que o comportamento apresentado nesses casos é desconhecido pelo pesquisador e não pode ser observado pelo método adotado por ele. Além disso, as etnias caucasiana, outra e desconhecida foram agrupadas em uma única categoria, por apresentarem frequência muito baixa na amostra e não serem de principal interesse no estudo. Todas as conclusões apresentadas foram tomadas considerando-se um nível de significância igual a 5%, isto é, valores  $p$  inferiores a esse valor foram indicativos de que os efeitos das variáveis correspondentes são estatisticamente significantes.

## 6.1 GRUPOS CARDITE E CONTROLE

Para avaliar a associação entre a ocorrência ou não de Cardite relativamente à ascendência étnica e ocorrência de polimorfismo nos genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e CTLA4 (rs3087243), foram propostos inicialmente três modelos logísticos binomiais (AGRESTI, 2007), um para cada gene.

Para o gene IL1RN (rs447713), o modelo final ajustado (C.1) apresenta efeito significativo para todas as características consideradas. Na codificação adotada, o indivíduo de referência é de etnia polinésia do leste juntamente com a categoria étnica combinada (caucasiana, outra ou desconhecida) e apresenta polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) em genótipo com o alelo A.

Os resultados dessa modelagem, apresentados na Tabela B.84, mostram que, fixando-se a etnia, um indivíduo que apresenta o polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) em genótipo com o alelo G tem metade da chance de cardite de alguém com o polimorfismo em genótipo no alelo A (razão de chances igual a 0,51 e IC(95%) = [0,29; 0,90]). A chance de cardite para indivíduos com etnia polinésia do oeste ou polinésia do leste e oeste aumenta em relação a alguém com ascendência polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida, fixadas as outras características, com pode ser visto na Tabela B.84.

Para o gene IL6 (rs1800797), o modelo final ajustado (C.2) tem efeito significativo para todas as características consideradas. Nesse modelo, foi adotado como referência o indivíduo de etnia polinésia do leste juntamente com a categoria étnica combinada (caucasiana, outra ou desconhecida) e apresenta polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) em genótipo com o alelo G.

Os resultados desse modelo, apresentados na Tabela B.85, mostram que um indivíduo que apresenta o polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) em genótipo com o alelo A tem, assim como para o gene IL1RN (rs447713), metade da chance de cardite de alguém com o polimorfismo em genótipo no alelo G (razão de chances igual a 0,50 e IC(95%) = [0,29; 0,87]), fixada a etnia. Para indivíduos da polinésia do oeste ou da polinésia do leste e oeste a chance de cardite aumenta em relação a um indivíduo com etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida, fixadas todas as outras características, como descrito na Tabela B.85.

Para o gene CTLA4 (rs3087243), o modelo final ajustado (C.3) apresenta efeito significativo para todas as características consideradas. Na parametrização adotada, o indivíduo de referência é de etnia polinésia do leste juntamente com a categoria étnica combinada (caucasiana, outra ou desconhecida) e apresenta polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) em qualquer genótipo.

Pelo modelo ajustado, conclui-se que a chance de um indivíduo com polimorfismo em genótipo com alelo A ter cardite é igual à chance de alguém com polimorfismo em genótipo com alelo G para o gene CTLA4 (rs3087243), fixada a etnia. Além disso, fixadas as outras características, pode ser visto na Tabela B.86 que os indivíduos da polinésia do oeste ou da polinésia do leste e oeste têm sua chance de cardite aumentada em relação aos indivíduos de etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida, fixada a ocorrência do polimorfismo.

Como os indivíduos podem apresentar polimorfismo nos três genes simultaneamente, também foi feito um modelo incluindo todos eles para explicar a associação entre a ocorrência de polimorfismos e a cardite.

O modelo final ajustado (C.4) para os três genes tem efeito significativo para todas as características consideradas. Na codificação adotada, o indivíduo de referência é de etnia polinésia do leste juntamente com a categoria étnica combinada (caucasiana, outra ou desconhecida) e apresenta polimorfismos no gene IL1RN (rs447713) em genótipo com o alelo A, no gene IL6 (rs1800797) em genótipo com o alelo G e no gene CTLA4 (rs3087243) em qualquer genótipo.

Os resultados desse modelo, apresentados na Tabela B.87, mostram que para o gene IL1RN (rs447713) a chance de cardite de alguém com a ocorrência do polimorfismo em genótipo com alelo G é metade da chance de alguém com o polimorfismo em genótipo com alelo A (razão de chances igual a 0,47 e IC(95%) = [0,25; 0,84]), fixadas as outras características. A chance de cardite um indivíduo com polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) em genótipo com o alelo A é metade da chance de cardite de um indivíduo com polimorfismo em genótipo com alelo G (razão de chances igual a 0,46 e IC(95%) = [0,27; 0,81]), mantendo as outras características iguais. Já para o gene CTLA4 (rs3087243), não existe diferença na chance de cardite do indivíduo devido a ocorrência do polimorfismo em genótipos com alelo A ou G. Assim como nos três modelos vistos anteriormente, a chance de um indivíduo da etnia polinésia do oeste ou polinésia do leste e oeste apresentar cardite aumenta em relação a alguém com ascendência polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida, fixada a ocorrência dos polimorfismos, como pode ser visto na Tabela B.87.

As conclusões obtidas pelo modelo ajustado com todos os genes são muito similares às dos modelos com apenas um gene cada, indicando que a ocorrência simultânea dos polimorfismos não interfere no efeito principal de cada um deles.

Para verificar se a influência dos alelos observada nos modelos ajustados para cada um dos genes é dominante, ou seja, ter o polimorfismo em apenas um alelo é suficiente para determinar a ocorrência de cardite, serão ajustados três modelos, um para cada gene, com todos os genótipos possíveis.

A referência escolhida inicialmente em conjunto com o pesquisador é um indivíduo com etnia polinésia do leste, polimorfismo do gene IL1RN (rs447713) no genótipo AA, polimorfismo do gene IL6 (rs1800797) no genótipo GG e polimorfismo do gene CTLA4 (rs3087243) no genótipo AG. Essa referência foi escolhida de acordo com a ocorrência de cardite – para cada gene, foi escolhido o genótipo que apresentava maior proporção de cardite.

O modelo ajustado para o gene IL1RN (rs447713) (C.5) apresenta todas as características consideradas com efeito significativo. Nesse modelo, o indivíduo de referência é de etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou

desconhecida e apresenta polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) no genótipo AA.

Os resultados dessa modelagem, apresentados na Tabela B.88 mostram que o efeito de ter o polimorfismo nos genótipos AG ou GG é o mesmo – a chance de cardite de um indivíduo diminui cerca de 50% em relação a alguém com polimorfismo no genótipo AA, fixada a etnia (razão de chances igual a 0,51 e IC(95%) = [0,29; 0,90]). Isso também leva a concluir que, para o gene IL1RN (rs447713), o efeito do alelo G observado anteriormente é dominante, já que basta ter uma cópia dele no genótipo para que a chance de cardite seja diminuída. Vê-se também que a chance de cardite de um indivíduo com etnia polinésia do oeste ou do leste e oeste, fixadas todas as outras características, aumenta em relação a um indivíduo de etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida.

O modelo ajustado para o gene IL6 (rs1800797) (C.6) apresenta efeito significativo para todas as características consideradas. Na codificação adotada, o indivíduo de referência é de etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida e apresenta polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) no genótipo GG.

Pelos resultados dessa modelagem, apresentados na Tabela B.89, têm-se que a chance de cardite de um indivíduo com polimorfismo nos genótipos AA ou AG diminui 50% em relação a um indivíduo com polimorfismo no genótipo GG (razão de chances igual a 0,50 e IC(95%) = [0,29; 0,87]), fixada a etnia. Como o efeito dos dois genótipos na chance de cardite é o mesmo, pode-se dizer que o efeito do alelo A observado anteriormente é dominante, já que não são necessárias duas cópias dele para a redução da chance de cardite. Já a chance de cardite de um indivíduo com ascendência polinésia do oeste ou do leste e oeste aumenta em relação a alguém de ascendência polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida, como pode ser visto na Tabela B.89.

O modelo ajustado para o gene CTLA4 (rs3087243) (C.7) também tem efeito significativo para todas as características consideradas. Nesse modelo, o indivíduo de referência é de etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida e apresenta polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) em qualquer genótipo.

A Tabela B.90 apresenta os resultados dessa modelagem. Vê-se que, assim como aconteceu nos modelos com os alelos, não existe diferença na chance de cardite devido ao genótipo onde ocorre o polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243). Já a chance de cardite de alguém de etnia polinésia do oeste ou polinésia do leste e oeste aumenta em relação a um indivíduo de etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida, como pode ser visto na Tabela B.90.

Assim como para os alelos, será feito um modelo com todos os genes para avaliar os efeitos dos polimorfismos simultaneamente.

O modelo ajustado para os três genes (C.8) tem efeito significativo para todas as características consideradas. Na codificação adotada, o indivíduo de referência é de etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida e apresenta polimorfismos no gene IL1RN (rs447713) no genótipo AA, no gene IL6 (rs1800797) no genótipo GG e no gene CTLA4 (rs3087243) em qualquer genótipo.

.Os resultados dessa modelagem, apresentados na Tabela B.91, mostram que, fixadas as outras características, a chance de cardite de alguém com polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) nos genótipos AG ou GG é metade da chance de alguém com o polimorfismo em AA (razão de chances igual a 0,47 e IC(95%) = [0,25; 0,84]). A chance de cardite um indivíduo com polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) nos genótipos AA e AG também é metade da chance de cardite de um indivíduo com polimorfismo no genótipo GG, fixadas as outras características. Já para o gene CTLA4 (rs3087243), não existe diferença na chance de cardite do indivíduo devido à ocorrência do polimorfismo nos genótipos AA, AG ou GG. Para indivíduos da polinésia do oeste ou da polinésia do leste e oeste a chance de cardite aumenta em relação a um indivíduo com etnia polinésia do leste, caucasiana, outra ou desconhecida, fixadas todas as outras características, como descrito na Tabela B.91.

As conclusões obtidas pelo modelo ajustado com todos os genes são muito similares às dos modelos com apenas um gene cada, indicando que a ocorrência simultânea dos polimorfismos não interfere no efeito principal de cada um deles. Além disso, como os efeitos se mantêm, pode-se concluir que

para o gene IL1RN (rs447713) o alelo G é dominante na redução da chance de cardite, assim como o alelo A para o gene IL6 (rs1800797).

## **6.2 GRUPO CARDITE: POLIMORFISMOS E VARIÁVEIS CLÍNICAS**

Para avaliar a associação entre a chance de cardite mais grave entre indivíduos acometidos pela doença e a ocorrência de polimorfismo nos genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797), CTLA4 (rs3087243) além de controlar pelo gênero, idade de diagnóstico e ocorrência de asma e coreia, foram utilizados modelos logísticos (AGRESTI, 2007) a exemplo da Seção 7.1. As categorias Leve e Moderada foram combinadas e comparadas com a categoria Grave. Os resultados obtidos, porém, indicam que apenas a asma e a coreia apresentam efeito significativo na chance de cardite Grave.

O modelo final ajustado (C.9) apresenta como referência um indivíduo com ausência de asma e de coreia, acometido por cardite leve ou moderada.

A Tabela B.92 apresenta as estimativas dos efeitos do modelo considerado em termos de razões de chances. No modelo final ajustado, a ocorrência de asma dobra a chance de cardite grave, comparativamente àquela de cardite leve ou moderada, em relação a um indivíduo sem asma, mantendo fixas as outras características consideradas (razão de chances igual a 2,01, com IC(95%)=[1,04; 3,95]). Nesse mesmo contexto, a chance de cardite grave (comparativamente à ocorrência de cardite leve ou moderada) associada com a ocorrência de coreia é 10% da chance observada para um indivíduo sem coreia, fixadas as outras características (razão de chances igual a 0,10 com IC(95%)=[0,01; 0,54]). Assim, conclui-se que a presença de asma aumenta a chance de cardite grave para indivíduos doentes, enquanto a coreia é protetora.

## **6.3 GRUPO CARDITE: VARIÁVEIS AMBIENTAIS**

Assim como visto na análise descritiva, o modelo ajustado indica não existir associação entre gravidade da cardite apresentada pelos indivíduos e o número de parentes de 1º e 2º grau com febre reumática, número de

habitantes na casa e por cômodo, tabagismo e fumo passivo, já que o menor valor p apresentado foi de 0,35, como pode ser visto na Tabela B.93.

#### **6.4 POLIMORFISMOS, EVOLUÇÃO DA CARDITE E INFLAMAÇÃO**

Assim como visto na análise descritiva, os modelos ajustados indicam não existir associação entre a ocorrência de polimorfismo nos genes estudados e cardite indolente, inflamação persistente e progressão da cardite. Os valores p dos modelos ajustados para cada uma dessas condições podem ser vistos nas tabelas B.94, B.95 e B.96, respectivamente.

O polimorfismo em genótipo com alelo G para o gene IL6 (rs1800797) parece ter efeito significativo na inflamação persistente inicialmente, mas à medida que as características com valor p alto são retiradas do modelo confirma-se que esse polimorfismo não tem associação alguma com a condição.

O valor p encontrado para o polimorfismo em genótipo com alelo A no gene IL6 (rs1800797), de 0,06, chama a atenção por ser muito próximo de 5%, também para inflamação persistente. A estimativa da razão de chances para esse caso é de 0,13, com IC(95%) = [0,01;0,67]. O efeito desse alelo, porém, também desaparece à medida que as características com valor p alto são retiradas do modelo, indicando que esse polimorfismo também não explica a ocorrência da condição.

## 7. CONCLUSÃO

Neste relatório, o principal objetivo foi estudar a associação entre a ocorrência de cardite e o polimorfismo genético em IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e o CTLA4 (rs3087243) e em que genótipos ele se manifesta.

Ao comparar os grupos Cardite e Controle em relação à ocorrência dos polimorfismos, foram encontradas algumas diferenças. Para o polimorfismo no gene IL1RN (rs447713), o genótipo AA e o alelo A tem maior chance de ocorrer nos indivíduos com cardite, e a ausência de polimorfismo (00) e o alelo G tem maior chance de aparecer em indivíduos sem a doença, indicando que o alelo G é protetor para cardite neste polimorfismo. Já para o IL6 (rs1800797), o genótipo AA e o alelo A tem maior chance de aparecer nos indivíduos que não apresentam cardite reumática, enquanto as chances de presença do genótipo GG e do alelo G são maiores para o grupo Cardite, resultado que indica, para este polimorfismo, que o alelo A é protetor para cardite. O polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) só apresenta diferença ao compararmos a chance de ausência de polimorfismo, que é maior para o grupo Controle. Esses resultados são concordantes com os obtidos a partir dos modelos ajustados posteriormente. Portanto, conclui-se que, para o gene IL1RN (rs447713), a ocorrência do polimorfismo em genótipos com o alelo G é um fator protetor para cardite, diminuindo sua chance em cerca de 50%. Já para o gene IL6 (rs1800797) é o alelo A que faz esse papel, também reduzindo a chance de cardite em 50%. Esses resultados foram obtidos comparando-se os grupos Controle e Cardite, e utilizando a etnia como fator de controle, já que apresentar ascendência polinésia do oeste, mesmo que misturada a alguma outra etnia, aumenta a chance de cardite do indivíduo por si só.

Analisando a gravidade da cardite apresentada pelos indivíduos do grupo Cardite, viu-se que o polimorfismo em nenhum dos três genes interfere na chance do indivíduo apresentar cardite grave. A asma e a coreia, porém, se mostraram como fatores explicativos para a gravidade da cardite – um indivíduo com asma tem maior chance de apresentar cardite grave, e um com coreia tem chance de cardite grave diminuída consideravelmente. Esse resultado é semelhante ao obtido na análise descritiva, onde verificou-se que gênero e idade de diagnóstico pareciam não ter efeito na gravidade da cardite,

assim como a gravidade da asma. Quando foi considerada apenas a presença ou ausência de asma, porém, ela passou a ter efeito significativo – um indivíduo com asma apresenta chance de cardite maior que um sem a doença. Já a coreia mostrou-se significativa tanto na análise descritiva quanto no modelo ajustado, sendo um fator protetor para a cardite. As variáveis ambientais não se mostraram importantes para explicar a ocorrência de cardite grave na análise descritiva ou inferencial.

Ao tentar relacionar a ocorrência do polimorfismo com a progressão da cardite e inflamação apresentadas pelos indivíduos do grupo Cardite não foi observado nenhum fator genético que explicasse a ocorrência daquelas complicações, como observado na análise descritiva.

## **APÊNDICE A – Gráficos e imagens**

Figura A.1 – Mapa de áreas de risco de febre reumática em Auckland, Nova Zelândia

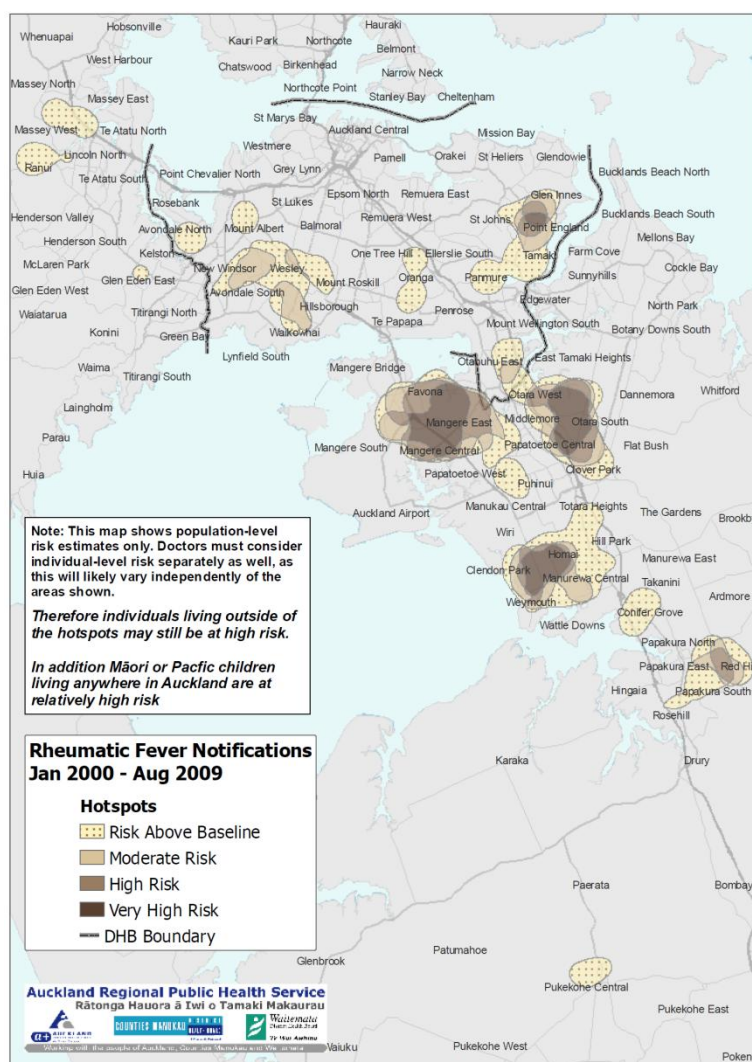


Gráfico A.2 – Composição do grupo Cardite de acordo com a gravidade da cardite

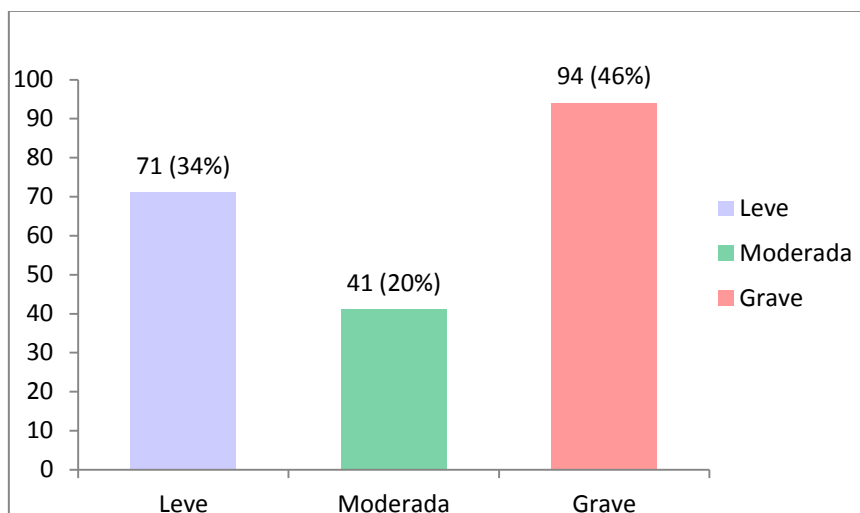


Gráfico A.3 – Composição da amostra de acordo com a ascendência

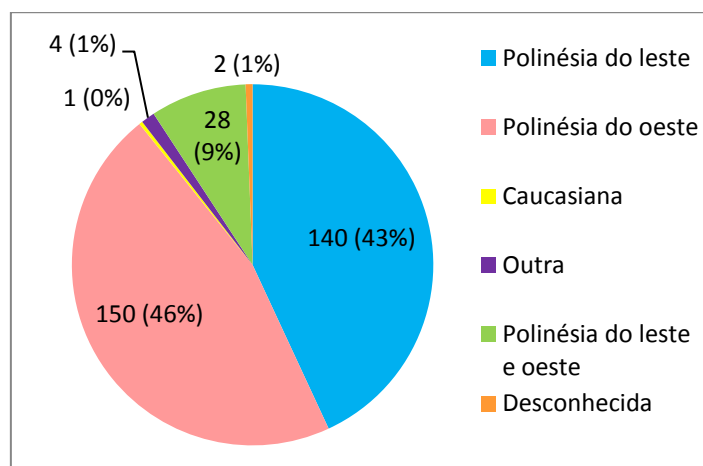


Gráfico A.4 – Composição do grupo Cardite de acordo com a ascendência

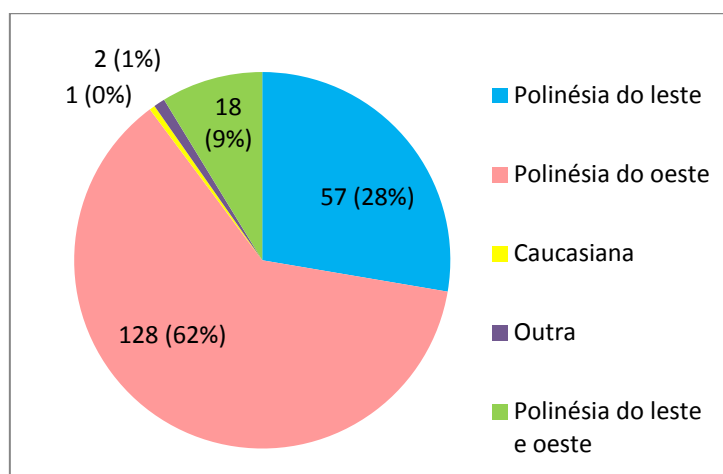


Gráfico A.5 – Composição do grupo Controle de acordo com a ascendência

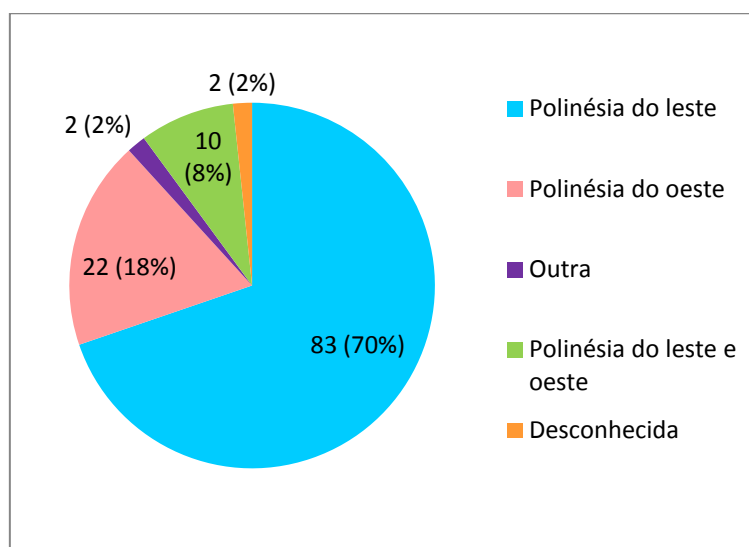


Gráfico A.6 – Presença do polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) nos grupos Cardite e Controle

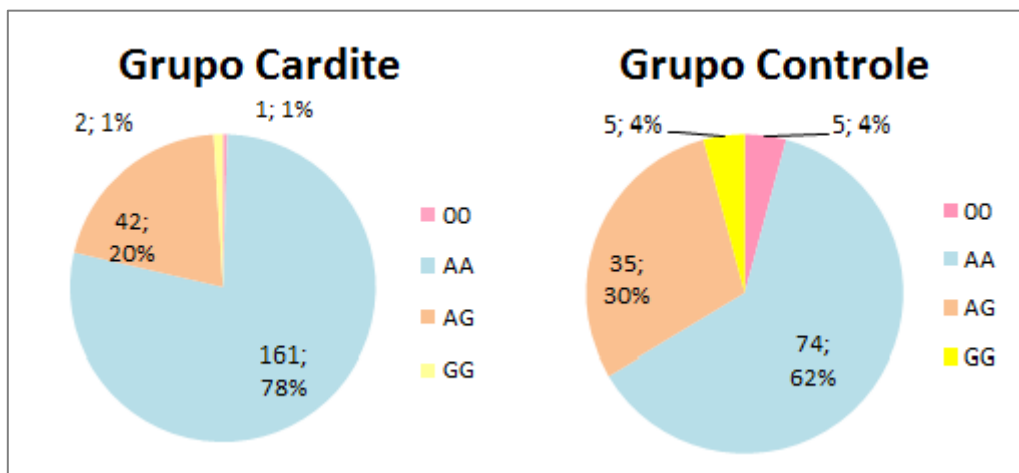


Gráfico A.7 – Presença do polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) nos grupos Cardite e Controle

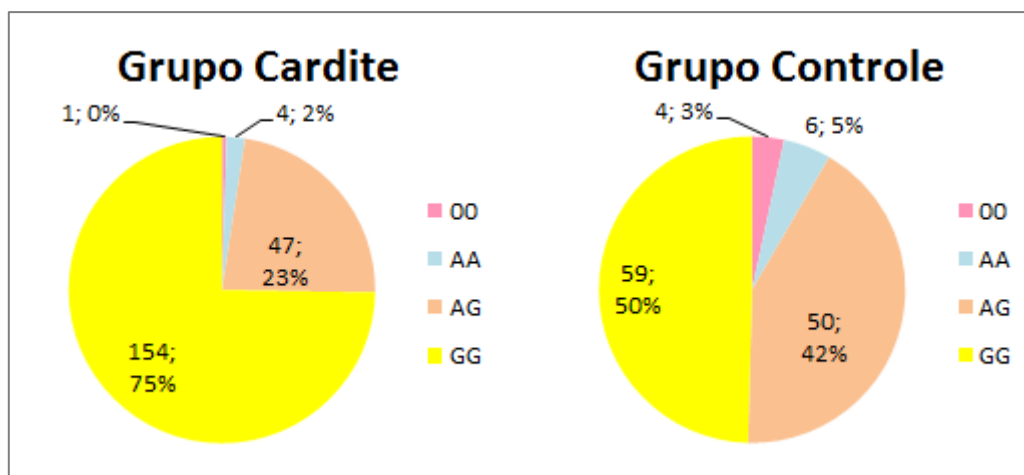


Gráfico A.8 – Presença do polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) nos grupos Cardite e Controle

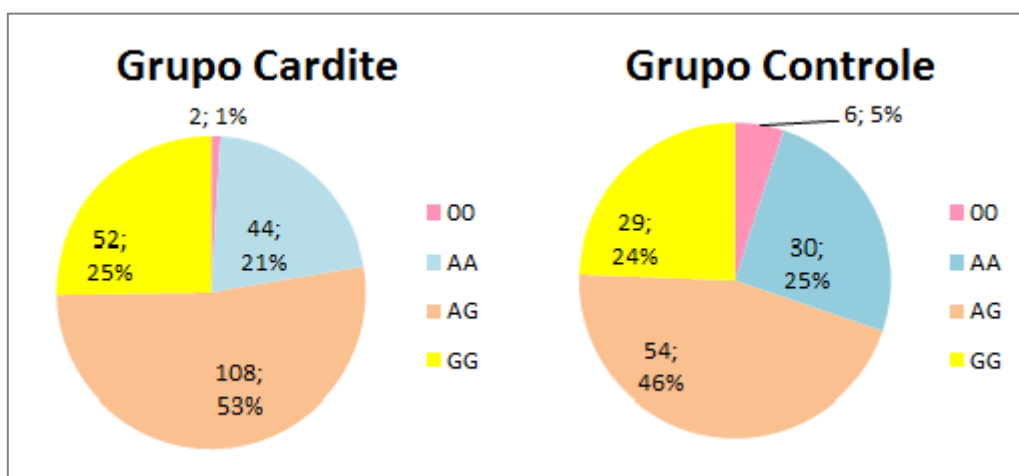


Gráfico A.9 – Número de parentes de primeiro grau com febre reumática dos indivíduos do grupo Cardite

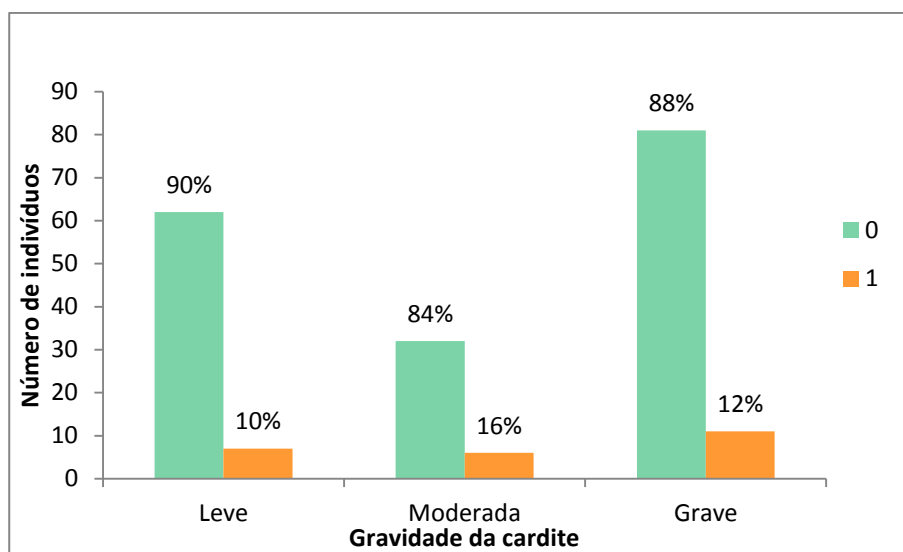


Gráfico A.10 - Número de parentes de segundo grau com febre reumática dos indivíduos do grupo Cardite

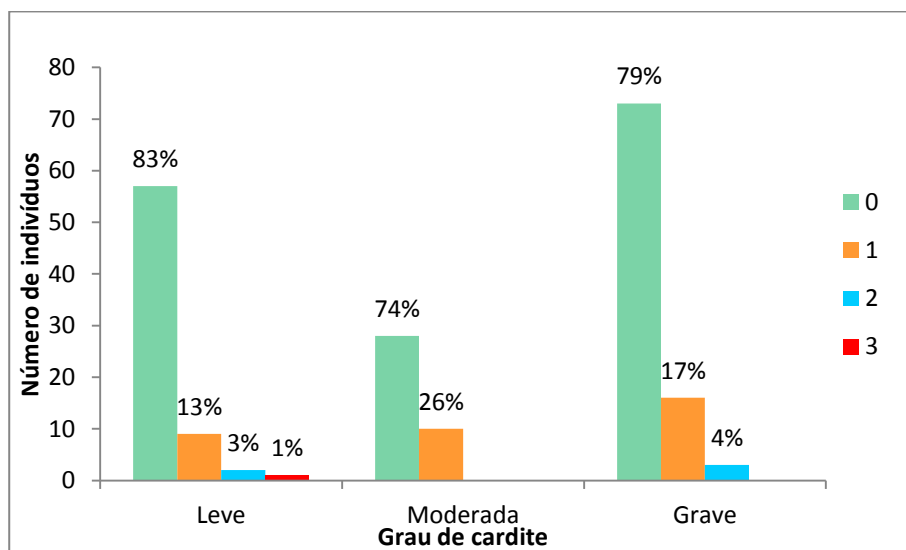


Gráfico A.11 - *Boxplots* do número de habitantes por quarto para indivíduos do grupo Cardite

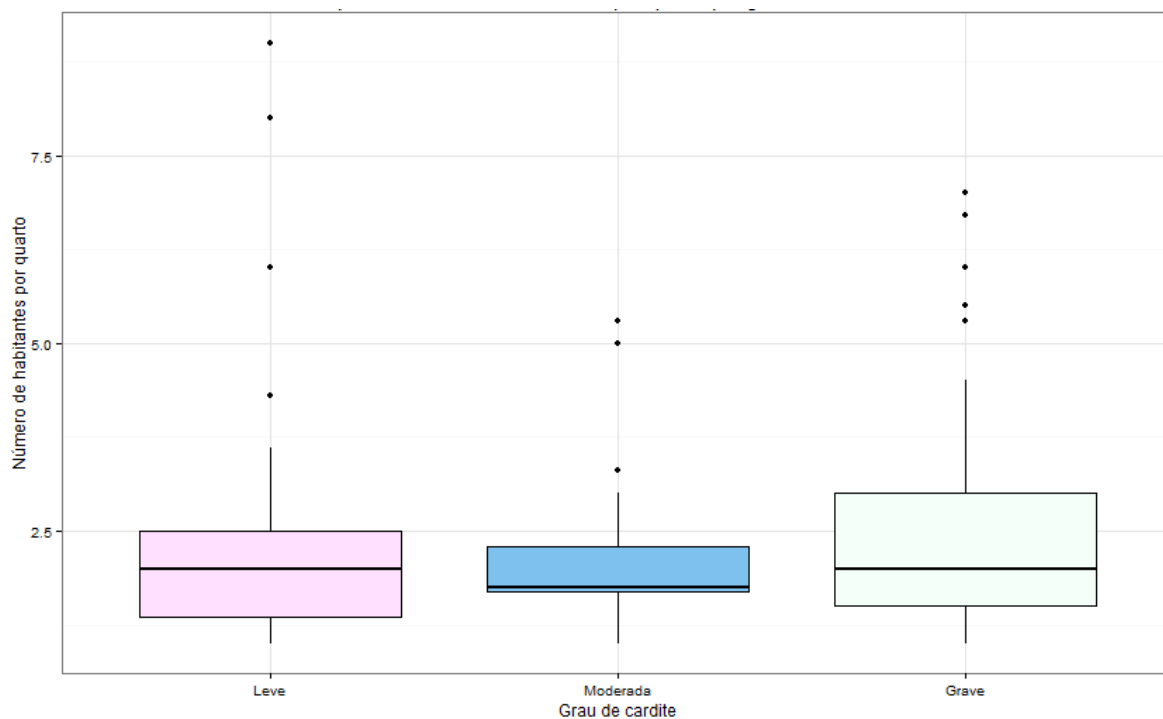


Gráfico A.12 – *Boxplots* do número de habitantes na casa para indivíduos do grupo Cardite

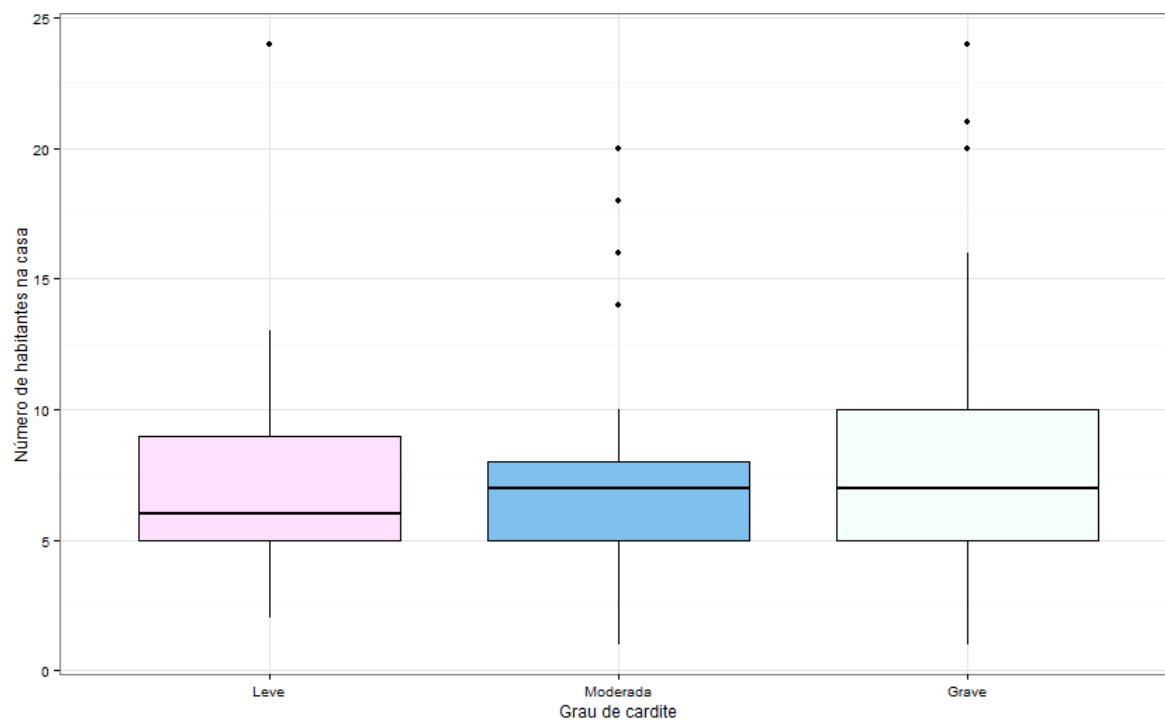
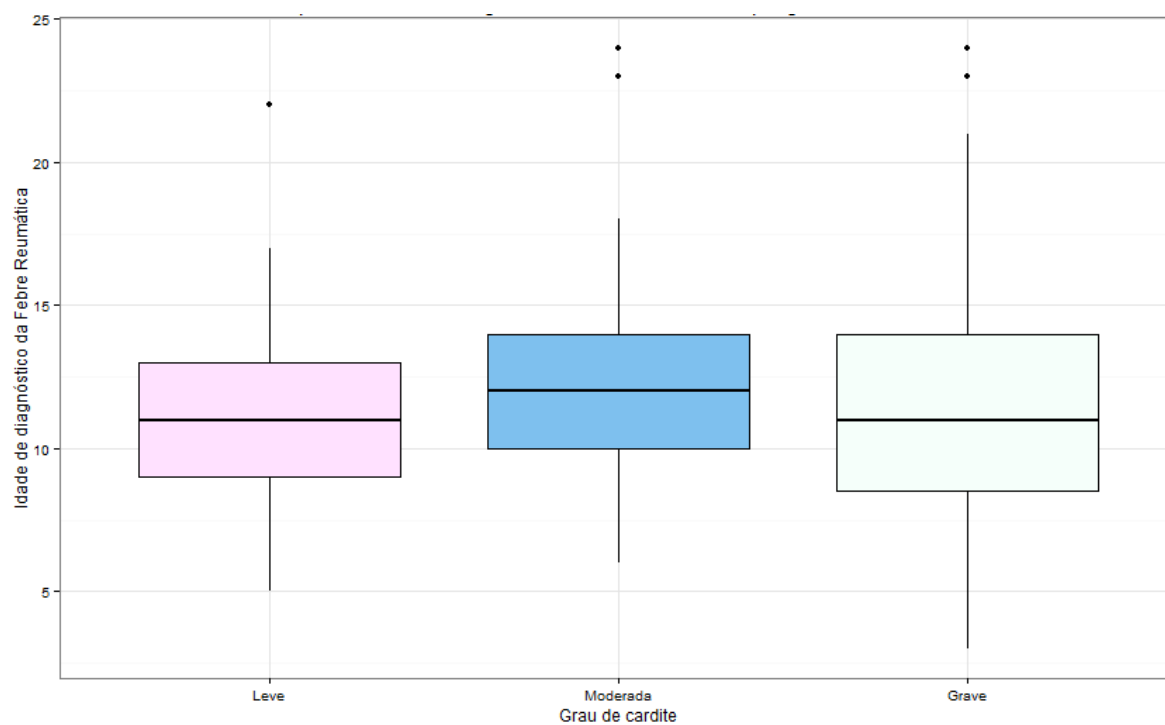


Gráfico A.13 - *Boxplots* de idade de diagnóstico da febre reumática para indivíduos do grupo Cardite



## **Apêndice B – Tabelas**

Tabela B.1 – Composição da amostra de acordo com o gênero dos indivíduos

Grupo	Gênero		Total
	Masculino	Feminino	
<b>Cardite</b>	103 (50%)	103 (50%)	206 (100%)
<b>Controle</b>	52 (44%)	64 (56%)	116 (100%)

\* 3 indivíduos sem informação no grupo Controle

Tabela B.2 – Tabagismo para indivíduos do grupo Cardite

Tabagismo	Grau da cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>Nunca fumou</b>	85 (54%)	73 (46%)	158 (100%)
<b>Fuma agora ou fumou por mais de um ano</b>	19 (50%)	19 (50%)	38 (100%)

\* 10 indivíduos sem informação

Tabela B.3 – Tabagismo: razão de chances e intervalo de confiança para a razão de chances para indivíduos que não fumam em relação aos que fumam

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,859	[0,423; 1,745]

Tabela B.4 – Fumo passivo para indivíduos do grupo Cardite

Fumo passivo	Grau da cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>Não</b>	70 (52%)	65 (48%)	135 (100%)
<b>Sim</b>	35 (57%)	26 (43%)	61 (100%)

\* 10 indivíduos sem informação

Tabela B.5 – Fumo Passivo: razão de chances e intervalo de confiança para a razão de chances para indivíduos que não fumam passivamente em relação aos que fumam passivamente

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,250	[0,680; 2,299]

Tabela B.6 – Presença do polimorfismo no gene IL1RN (rs447713)

Grupo	Genótipo				Total
	00	AA	AG	GG	
<b>Cardite</b>	1 (0%)	161 (78%)	42 (21%)	2 (1%)	206 (100%)
<b>Controle</b>	5 (4%)	74 (63%)	35 (29%)	5 (4%)	119 (100%)

Tabela B.7 – Presença do polimorfismo no gene IL1RN (rs447713): razão de chances e intervalo de confiança para a razão de chances

Genótipo	Razão de chances	Intervalo de confiança
00	0,111	[0,013; 0,964]
AA	2,176	[1,324; 3,575]
AG	0,615	[0,365; 1,034]
GG	0,224	[0,043; 1,171]

Tabela B.8 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713)

Grupo	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Cardite</b>	203 (99%)	3 (1%)	206 (100%)
<b>Controle</b>	109 (92%)	10 (8%)	119 (100%)

Tabela B.9 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713): razão de chances e intervalo para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
6,208	[1,673; 23,032]

Tabela B.10 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713)

Grupo	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
Cardite	44 (21%)	162 (79%)	206 (100%)
Controle	40 (34%)	79 (66%)	119 (100%)

Tabela B.11 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713): razão de chances e intervalo para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,536	[0,324; 0,889]

Tabela B.12 – Presença do polimorfismo no gene IL6 (rs1800797)

Grupo	Genótipo				Total
	00	AA	AG	GG	
Cardite	1 (0%)	4 (2%)	47 (23%)	154 (75%)	206 (100%)
Controle	4 (3%)	6 (5%)	50 (42%)	59 (50%)	119 (100%)

Tabela B.13 – Presença do polimorfismo no gene IL6 (rs1800797): razão de chances e intervalo para razão de chances

Genótipo	Razão de chances	Intervalo de confiança
00	0,140	[0,015; 1,270]
AA	0,373	[0,103; 1,349]
AG	0,408	[0,250; 0,665]
GG	3,012	[1,868; 4,855]

Tabela B.14 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797)

Grupo	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
Cardite	51 (25%)	155 (75%)	206 (100%)
Controle	56 (47%)	63 (53%)	119 (100%)

Tabela B.15 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797): razão de chances e intervalo para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,370	[0,229; 0,598]

Tabela B.16 - Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797)

Grupo	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
Cardite	201 (98%)	5 (2%)	206 (100%)
Controle	109 (92%)	10 (8%)	119 (100%)

Tabela B.17 - Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797): razão de chances e intervalo para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
3,688	[1,229; 11,064]

Tabela B.18 – Presença do polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243)

Grupo	Genótipo				Total
	00	AA	AG	GG	
Cardite	2 (1%)	44 (21%)	108 (52%)	52 (25%)	206 (100%)
Controle	6 (5%)	30 (25%)	54 (45%)	29 (24%)	119 (100%)

Tabela B.19 – Presença do polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243): razão de chances e intervalo para a razão de chances

Genótipo	Razão de chances	Intervalo de confiança
00	0,185	[0,037; 0,930]
AA	0,806	[0,474; 1,371]
AG	1,327	[0,843; 2,086]
GG	1,048	[0,621; 1,769]

Tabela B.20 - Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243)

Grupo	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
Cardite	152 (74%)	54 (26%)	206 (100%)
Controle	84 (71%)	35 (29%)	119 (100%)

Tabela B.21 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243): razão de chances e intervalo para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,173	[0,710; 1,937]

Tabela B.22 - Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243)

Grupo	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
Cardite	46 (22%)	160 (78%)	206 (100%)
Controle	36 (30%)	83 (70%)	119 (100%)

Tabela B.23 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243): razão de chances e intervalo para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,663	[0,398; 1,104]

Tabela B.24 – Presença do polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) no grupo Cardite

Genótipo	Grau da Cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
OO	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
AA	91 (56%)	70 (44%)	161 (100%)
AG	20 (48%)	22 (52%)	42 (100%)
GG	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)

Tabela B.25 – Presença do polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para a razão de chances

Genótipos	Razão de chances	Intervalo de confiança
AA/AG	0,699	[0,354; 1,382]

Tabela B.26 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) no grupo Cardite

Alelo A	Grau da Cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
Presença	111 (55%)	92 (45%)	203 (100%)
Ausência	1 (33%)	2 (67%)	3 (100%)

Tabela B.27 - Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,414	[0,0370; 4,643]

Tabela B.28 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) no grupo Cardite

Alelo G	Grau da Cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
Presença	20 (45%)	24 (55%)	44 (100%)
Ausência	92 (57%)	70 (43%)	162 (100%)

Tabela B.29 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,577	[0,807; 3,082]

Tabela B.30 – Presença do polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) no grupo Cardite

Genótipo	Grau da Cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>00</b>	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
<b>AA</b>	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
<b>AG</b>	30 (64%)	17 (36%)	47 (100%)
<b>GG</b>	79 (51%)	75 (49%)	154 (100%)

Tabela B.31 – Presença do polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Genótipos	Razão de chances	Intervalo de confiança
AA/AG	0,588	[0,057; 6,107]
AA/GG	0,351	[0,036; 3,450]

Tabela B.32 - Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) no grupo Cardite

Alelo A	Grau da Cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>Presença</b>	33 (65%)	18 (35%)	51 (100%)
<b>Ausência</b>	79 (51%)	76 (49%)	155 (100%)

Tabela B.33 - Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,567	[0,295; 1,092]

Tabela B.34 - Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) no grupo Cardite

Alelo G	Grau da Cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>Presença</b>	109 (54%)	92 (46%)	201 (100%)
<b>Ausência</b>	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)

Tabela B.35 - Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,266	[0,207; 7,741]

Tabela B.36 – Presença do polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) no grupo Cardite

Genótipo	Grau da Cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>00</b>	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
<b>AA</b>	27 (61%)	17 (39%)	44 (100%)
<b>AG</b>	36 (33%)	72 (67%)	108 (100%)
<b>GG</b>	28 (54%)	24 (46%)	52 (100%)

Tabela B.37 – Presença do polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

<b>Genótipos</b>	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança</b>
AA/AG	0,315	[0,152; 0,651]
AA/GG	0,735	[0,325; 1,661]

Tabela B.38 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) no grupo Cardite

<b>Alelo A</b>	<b>Grau da Cardite</b>		<b>Total</b>
	<b>Leve ou Moderada</b>	<b>Grave</b>	
<b>Presença</b>	82 (54%)	70 (46%)	152 (100%)
<b>Ausência</b>	30 (56%)	24 (44%)	54 (100%)

Tabela B.39 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança</b>
1,067	[0,572; 1,992]

Tabela B.40 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) no grupo Cardite

<b>Alelo G</b>	<b>Grau da Cardite</b>		<b>Total</b>
	<b>Leve ou Moderada</b>	<b>Grave</b>	
<b>Presença</b>	83 (52%)	77 (48%)	160 (100%)
<b>Ausência</b>	29 (63%)	17 (37%)	46 (100%)

Tabela B.41 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,583	[0,806; 3,106]

Tabela B.42 – Ocorrência de asma no grupo Cardite

Asma	Grau da cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>Ausente</b>	81 (59%)	56 (41%)	137 (100%)
<b>Leve</b>	15 (47%)	17 (53%)	32 (100%)
<b>Moderada</b>	4 (31%)	9 (69%)	13 (100%)
<b>Grave</b>	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)

\* 20 indivíduos sem informação

Tabela B.43 – Ocorrência de asma no grupo Cardite: razão de chances

Asma	Razão de chances
Ausente/Leve	0,610
Ausente/Moderada	0,307
Ausente/Grave	0,230

Tabela B.44 – Ocorrência de asma no grupo Cardite: estatística qui-quadrado de Pearson

$\chi^2_{\text{observado}}$	G. L.	Valor p
4,330	3	0,772

Tabela B.45 – Presença do gênero por grupo (presença ou ausência de cardite)

Gênero	Grupo		Total
	Controle	Cardite	
<b>Masculino</b>	52 (34%)	103 (66%)	155 (100%)
<b>Feminino</b>	64 (38%)	103 (62%)	167 (100%)

\* 3 indivíduos sem informação

Tabela B.46 - Presença do gênero por grupo (presença ou ausência de cardite): razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Gênero	Razão de chances	Intervalo de confiança
Masculino/Feminino	1,231	[0,780; 1,943]

Tabela B.47 – Presença de gênero no grupo Cardite

Gênero	Grau da cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>Masculino</b>	59 (57%)	44 (43%)	103 (100%)
<b>Feminino</b>	53 (51%)	50 (49%)	103 (100%)

Tabela B.48 - Presença de gênero no grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Gênero	Razão de chances	Intervalo de confiança
Masculino/Feminino	0,791	[0,456; 1,369]

Tabela B.49 – Presença de coreia em indivíduos do grupo Cardite

Coreia	Grau da cardite		Total
	Leve ou Moderada	Grave	
<b>Ausente</b>	97 (53%)	86 (47%)	183 (100%)
<b>Presente</b>	12 (92%)	1 (8%)	13 (100%)

\* 10 indivíduos sem informação

Tabela B.50 – Presença de coreia em indivíduos do grupo Cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança</b>
0,094	[0,012; 0,738]

Tabela B.51 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por presença de cardite indolente

<b>Cardite indolente</b>	<b>Alelo A</b>		<b>Total</b>
	<b>Presença</b>	<b>Ausência</b>	
<b>Ausente</b>	157 (98%)	3 (2%)	160 (100%)
<b>Presente</b>	33 (100%)	0 (0%)	33 (100%)

\* 13 indivíduos sem informação

Tabela B.52 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por presença de cardite indolente

<b>Cardite indolente</b>	<b>Alelo G</b>		<b>Total</b>
	<b>Presença</b>	<b>Ausência</b>	
<b>Ausente</b>	36 (22%)	124 (78%)	160 (100%)
<b>Presente</b>	4 (12%)	29 (88%)	33 (100%)

\* 13 indivíduos sem informação

Tabela B.53 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por presença de cardite indolente: razão de chances e intervalo de confiança para a razão de chances

<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança</b>
2,105	[0,694; 6,382]

Tabela B.54 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por presença de cardite indolente

Cardite indolente	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	38 (24%)	122 (76%)	160 (100%)
<b>Presente</b>	10 (30%)	23 (70%)	33 (100%)

\* 13 indivíduos sem informação

Tabela B.55 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por presença de cardite indolente: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,716	[0,313; 1,638]

Tabela B.56 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por presença de cardite indolente

Cardite indolente	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	156 (98%)	4 (2%)	160 (100%)
<b>Presente</b>	32 (97%)	1 (3%)	33 (100%)

\* 13 indivíduos sem informação

Tabela B.57 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por presença de cardite indolente: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,242	[0,134; 11,484]

Tabela B.58 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por presença de cardite indolente

Cardite indolente	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	119 (74%)	41 (26%)	160 (100%)
<b>Presente</b>	24 (73%)	9 (27%)	33 (100%)

Tabela B.59 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por presença de cardite indolente: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,088	[0,468; 2,532]

Tabela B.60 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por presença de cardite indolente

Cardite indolente	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	125 (78%)	35 (22%)	160 (100%)
<b>Presente</b>	24 (73%)	9 (27%)	33 (100%)

\* 13 indivíduos sem informação

Tabela B.61 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por presença de cardite indolente: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,339	[0,571; 3,142]

Tabela B.62 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por presença de inflamação persistente

Inflamação persistente	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	126 (98%)	2 (2%)	128 (100%)
<b>Presente</b>	28 (100%)	0 (0%)	28 (100%)

\* 50 indivíduos sem informação

Tabela B.63 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por presença de inflamação persistente

Inflamação persistente	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	26 (20%)	102 (80%)	128 (100%)
<b>Presente</b>	7 (25%)	21 (75%)	28 (100%)

\* 50 indivíduos sem informação

Tabela B.64 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por presença de inflamação persistente: razão de chances e intervalo de confiança para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,765	[0,293; 1,993]

Tabela B.65 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por presença de inflamação persistente

Inflamação persistente	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	33 (26%)	95 (74%)	128 (100%)
<b>Presente</b>	3 (11%)	25 (89%)	28 (100%)

\* 50 indivíduos sem informação

Tabela B.66 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por presença de inflamação persistente: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
2,895	[0,820; 10,219]

Tabela B.67 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por presença de inflamação persistente

Inflamação persistente	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	126 (98%)	2 (2%)	128 (100%)
<b>Presente</b>	25 (89%)	3 (11%)	28 (100%)

\* 50 indivíduos sem informação

Tabela B.68 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por presença de inflamação persistente: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
7,560	[1,200; 47,600]

Tabela B.69 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por presença de inflamação persistente

Inflamação persistente	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	94 (73%)	34 (27%)	128 (100%)
<b>Presente</b>	22 (79%)	6 (21%)	28 (100%)

\* 50 indivíduos sem informação

Tabela B.70 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por presença de inflamação persistente: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,754	[0,282; 2,018]

Tabela B.71 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por presença de inflamação persistente

Inflamação persistente	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
<b>Ausente</b>	97 (76%)	31 (24%)	128 (100%)
<b>Presente</b>	23 (82%)	5 (18%)	28 (100%)

\* 50 indivíduos sem informação

Tabela B.72 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por presença de inflamação persistente: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,680	[0,238; 1,940]

Tabela B.73 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por progressão da cardite

Progressão (piora na ecocardiografia)	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Sem piora</b>	127 (98%)	2 (2%)	129 (100%)
<b>Com piora</b>	56 (100%)	0 (0%)	56 (100%)

\* 21 indivíduos sem informação

Tabela B.74 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por progressão da cardite

Progressão (piora na ecocardiografia)	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
<b>Sem piora</b>	25 (19%)	104 (81%)	129 (100%)
<b>Com piora</b>	15 (27%)	41 (73%)	56 (100%)

\* 21 indivíduos sem informação

Tabela B.75 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL1RN (rs447713) por progressão da cardite: razão de chances e intervalo para a razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,657	[0,315; 1,370]

Tabela B.76 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por progressão da cardite

Progressão (piora na ecocardiografia)	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Sem piora</b>	33 (26%)	96 (74%)	129 (100%)
<b>Com piora</b>	10 (18%)	46 (82%)	56 (100%)

\* 21 indivíduos sem informação

Tabela B.77 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por progressão da cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,581	[0,718; 3,484]

Tabela B.78 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por progressão da cardite

Progressão (piora na ecocardiografia)	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
<b>Sem piora</b>	126 (98%)	3 (2%)	129 (100%)
<b>Com piora</b>	54 (96%)	2 (4%)	56 (100%)

\* 21 indivíduos sem informação

Tabela B.79 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene IL6 (rs1800797) por progressão da cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,556	[0,253; 9,576]

Tabela B.80 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por progressão da cardite

Progressão (piora na ecocardiografia)	Alelo A		Total
	Presença	Ausência	
<b>Sem piora</b>	99 (77%)	30 (23%)	129 (100%)
<b>Com piora</b>	38 (68%)	18 (32%)	56 (100%)

\* 21 indivíduos sem informação

Tabela B.81 – Presença do alelo A no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por progressão da cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
1,563	[0,781; 3,128]

Tabela B.82 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por progressão da cardite

Progressão (piora na ecocardiografia)	Alelo G		Total
	Presença	Ausência	
Sem piora	98 (76%)	31 (24%)	129 (100%)
Com piora	47 (84%)	9 (16%)	56 (100%)

\* 21 indivíduos sem informação

Tabela B.83 – Presença do alelo G no polimorfismo no gene CTLA4 (rs3087243) por progressão da cardite: razão de chances e intervalo de confiança para razão de chances

Razão de chances	Intervalo de confiança
0,605	[0,268; 1,374]

Tabela B.84 – Razões de chances e chance obtidas do modelo final com alelos para o gene IL1RN (rs447713) e seus intervalos de confiança

	Chance de cardite	Intervalo de confiança $\gamma = 95\%$
Referência	0,86	[0,59; 1,25]
	Razão de chances	Intervalo de confiança $\gamma = 95\%$
Etnia polinésia do oeste	8,92	[5,07; 16,34]
Etnia polinésia do leste e oeste	2,74	[1,17; 6,85]
Polim. em genótipo com alelo G	0,51	[0,29; 0,90]

Tabela B.85 – Razões de chances e chance obtidas do modelo final com alelos para o gene IL6 (rs1800797) e seus intervalos de confiança

	<b>Chance de cardite</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Referência</b>	0,96	[0,63; 1,46]
	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Etnia polinésia do oeste</b>	7,73	[4,35; 14,25]
<b>Etnia polinésia do leste e oeste</b>	2,73	[1,16; 6,83]
<b>Polim. em genótipos com alelo A</b>	0,50	[0,29; 0,87]

Tabela B.86 – Razões de chances e chance obtidas do modelo final com alelos para o gene CTLA4 (rs3087243) e seus intervalos de confiança

	<b>Chance de cardite</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Referência</b>	0,70	[0,50; 0,97]
	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Etnia polinésia do oeste</b>	9,09	[5,18; 16,55]
<b>Etnia polinésia do leste e oeste</b>	2,86	[1,23; 7,10]

Tabela B.87 – Razões de chances e chance obtidas no modelo final com alelos para os genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e CTLA4 (rs3087243) e seus intervalos de confiança

	<b>Chance de cardite</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Referência</b>	1,26	[0,79; 2,03]
	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Etnia polinésia do oeste</b>	7,42	[4,15; 13,76]
<b>Etnia polinésia do leste e oeste</b>	2,58	[1,08; 6,54]
<b>Gene IL1RN com polim. em genótipos com alelo G</b>	0,47	[0,25; 0,84]
<b>Gene IL6 com polim. em genótipos com alelo A</b>	0,46	[0,27; 0,81]

Tabela B.88 - Razões de chance e chance obtidas no modelo final com genótipos para o gene IL1RN (rs447713) e seus intervalos de confiança

	<b>Chance de cardite</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Referência</b>	0,86	[0,59; 1,25]
	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Etnia polinésia do oeste</b>	8,92	[5,07; 16,34]
<b>Etnia polinésia do leste e oeste</b>	2,74	[1,17; 6,85]
<b>Polim. nos genótipos AG ou GG</b>	0,51	[0,29; 0,90]

Tabela B.89 – Razões de chances e chance obtidas do modelo final com genótipos para o gene IL6 (rs1800797) e seus intervalos de confiança

	<b>Chance de cardite</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Referência</b>	0,96	[0,63; 1,46]
	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Etnia polinésia do oeste</b>	7,73	[4,35; 14,25]
<b>Etnia polinésia do leste e oeste</b>	2,73	[1,16; 6,83]
<b>Polim. nos genótipos AA ou AG</b>	0,50	[0,29; 0,87]

Tabela B.90 – Razões de chances e chance obtidas do modelo final com genótipos para o gene CTLA4 (rs3087243) e seus intervalos de confiança

	<b>Chance de cardite</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Referência</b>	0,70	[0,50; 0,97]
	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Etnia polinésia do oeste</b>	9,09	[5,18; 16,55]
<b>Etnia polinésia do leste e oeste</b>	2,86	[1,23; 7,10]

Tabela B.91 – Razões de chances e chance obtidas no modelo final com genótipos para os genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e CTLA4 (rs3087243) e seus intervalos de confiança

	<b>Chance de cardite</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Referência</b>	1,26	[0,79; 2,03]
	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Etnia polinésia do oeste</b>	7,42	[4,15; 13,76]
<b>Etnia polinésia do leste e oeste</b>	2,58	[1,08; 6,54]
<b>Gene IL1RN com polim. nos genótipos AG ou GG</b>	0,47	[0,25; 0,84]
<b>Gene IL6 com polim. nos genótipos AA ou AG</b>	0,46	[0,27; 0,81]

Tabela B.92 – Razões de chances e chance obtidas do modelo final com variáveis clínicas e gravidade da cardite

	<b>Chance de cardite</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Referência</b>	0,78	[0,56; 1,09]
	<b>Razão de chances</b>	<b>Intervalo de confiança <math>\gamma = 95\%</math></b>
<b>Presença de asma</b>	2,01	[1,04; 3,95]
<b>Presença de coreia</b>	0,10	[0,01; 0,54]

Tabela B.93 – Estimativas e valores p correspondentes do modelo logístico ajustado para as variáveis ambientais

	<b>Estimativa</b>	<b>Valor p</b>
<b>Intercepto</b>	-0,34	0,37
<b>Nº de parentes de 1º grau com febre reumática</b>	0,09	0,84
<b>Nº de parentes de 2º grau com febre reumática</b>	-0,07	0,79
<b>Nº de habitantes por cômodo</b>	0,14	0,38
<b>Nº de habitantes na casa</b>	0,00	0,93
<b>Tabagismo</b>	0,13	0,71
<b>Fumo passivo</b>	-0,29	0,35

Tabela B.94 – Estimativas e valores p correspondentes do modelo logístico ajustado para a cardite indolente

	<b>Estimativa</b>	<b>Valor p</b>
<b>Intercepto</b>	-15,66	0,99
<b>Gene IL1RN com polim. em genótipos com alelo A</b>	14,56	0,99
<b>Gene IL1RN com polim. em genótipos com alelo G</b>	-0,62	0,28
<b>Gene IL6 com polim. em genótipos com alelo A</b>	0,18	0,70
<b>Gene IL6 com polim. em genótipos com alelo G</b>	-0,19	0,88
<b>Gene CTLA4 com polim. em genótipos com alelo A</b>	-0,05	0,92
<b>Gene CTLA4 com polim. em genótipos com alelo G</b>	-0,26	0,59

Tabela B.95 – Estimativas e valores p correspondentes do modelo logístico ajustado para a inflamação persistente

	<b>Estimativa</b>	<b>Valor p</b>
<b>Intercepto</b>	-13,21	0,99
<b>Gene IL1RN com polim. em genótipos com alelo A</b>	14,65	0,99
<b>Gene IL1RN com polim. em genótipos com alelo G</b>	0,09	0,87
<b>Gene IL6 com polim. em genótipos com alelo A</b>	-2,03	0,06
<b>Gene IL6 com polim. em genótipos com alelo G</b>	-3,51	0,01 *
<b>Gene CTLA4 com polim. em genótipos com alelo A</b>	0,31	0,57
<b>Gene CTLA4 com polim. em genótipos com alelo G</b>	0,57	0,33

\* apesar de nesse modelo o polimorfismo em genótipo com alelo G em IL6 ser significativo, ao ajustar os modelos retirando algumas características ele passa a ser não significativo.

Tabela B.96 – Estimativas e valores p correspondentes do modelo logístico ajustado para a progressão da cardite

	<b>Estimativa</b>	<b>Valor p</b>
<b>Intercepto</b>	-15,12	0,99
<b>Gene IL1RN com polim. em genótipos com alelo A</b>	14,72	0,99
<b>Gene IL1RN com polim. em genótipos com alelo G</b>	0,35	0,38
<b>Gene IL6 com polim. em genótipos com alelo A</b>	-0,38	0,38
<b>Gene IL6 com polim. em genótipos com alelo G</b>	-0,31	0,80
<b>Gene CTLA4 com polim. em genótipos com alelo A</b>	-0,46	0,23
<b>Gene CTLA4 com polim. em genótipos com alelo G</b>	0,27	0,55

## **APÊNDICE C – Modelos ajustados**

Modelo C.1 - Modelo final com alelos para o gene IL1RN (rs447713)

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = -0,15 + 2,19E_2 + 1,01E_9 - 0,68G_1$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite;
- $E_2$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do oeste, e 0 caso contrário;
- $E_9$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do leste e oeste, e 0 caso contrário;
- $G_1$  assume valor 1 se o polimorfismo ocorre em genótipo com presença do alelo G, e 0 caso contrário.

Modelo C.2 – Modelo final com alelos para o gene IL6 (rs1800797)

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = -0,04 + 2,05E_2 + 1,00E_9 - 0,69A_2$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite;
- $E_2$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do oeste, e 0 caso contrário;
- $E_9$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do leste e oeste, e 0 caso contrário;
- $A_2$  assume valor 1 se o polimorfismo ocorre em genótipo com presença do alelo A, e 0 caso contrário.

Modelo C.3 – Modelo final com alelos para o gene CTLA4 (rs3087243)

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = -0,36 + 2,21E_2 + 1,05E_9$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite;
- $E_2$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do oeste, e 0 caso contrário;
- $E_9$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do leste e oeste, e 0 caso contrário.

Modelo C.4 – Modelo final com alelos para os genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e CTLA4 (rs3087243)

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = 0,23 + 2,00E_2 + 0,95E_9 - 0,76G_1 - 0,77A_2$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite;
- $E_2$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do oeste, e 0 caso contrário;
- $E_9$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do leste e oeste, e 0 caso contrário;
- $G_1$  assume valor 1 se o polimorfismo no gene IL1RN ocorre em genótipo com presença do alelo G, e 0 caso contrário.
- $A_2$  assume valor 1 se o polimorfismo no gene IL6 ocorre em genótipo com presença do alelo A, e 0 caso contrário.

Modelo C.5 - Modelo final com polimorfismos para o gene IL1RN (rs447713)

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = -0,15 + 2,19E_2 + 1,01E_9 - 0,68(AG_1 \text{ ou } GG_1)$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite;
- $E_2$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do oeste, e 0 caso contrário;
- $E_9$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do leste e oeste, e 0 caso contrário;
- $AG_1 \text{ ou } GG_1$  assume valor 1 se o polimorfismo do gene IL1RN (rs447713) ocorre no genótipo AG ou no GG, e 0 caso contrário.

Modelo C.6 – Modelo final com polimorfismos para o gene IL6 (rs1800797)

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = -0,04 + 2,05E_2 + 1,00E_9 - 0,69(AA_2 \text{ ou } AG_2)$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite;
- $E_2$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do oeste, e 0 caso contrário;
- $E_9$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do leste e oeste, e 0 caso contrário;
- $AA_2 \text{ ou } AG_2$  assume valor 1 se o polimorfismo do gene IL6 (rs1800797) ocorre no genótipo AA ou no AG, e 0 caso contrário.

Modelo C.7 – Modelo final com polimorfismos para o gene CTLA4 (rs3087243)

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = -0,35 + 2,21E_2 + 1,05E_9$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite;
- $E_2$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do oeste, e 0 caso contrário;
- $E_9$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do leste e oeste, e 0 caso contrário.

Modelo C.8 – Modelo final com polimorfismos para os genes IL1RN (rs447713), IL6 (rs1800797) e CTLA4 (rs3087243)

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = 0,23 + 2,00E_2 + 0,95E_9 - 0,76(AG_1 \text{ ou } GG_1) - 0,77(AA_2 \text{ ou } AG_2)$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite;
- $E_2$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do oeste, e 0 caso contrário;
- $E_9$  assume valor 1 se o indivíduo é de etnia polinésia do leste e oeste, e 0 caso contrário;
- $AG_1 \text{ ou } GG_1$  assume valor 1 se o polimorfismo do gene IL1RN (rs447713) ocorre no genótipo AG ou no GG, e 0 caso contrário;
- $AA_2 \text{ ou } AG_2$  assume valor 1 se o polimorfismo do gene IL6 (rs1800797) ocorre no genótipo AA ou no AG, e 0 caso contrário.

Modelo C.9 – Modelo final com variáveis clínicas e gravidade da cardite

$$\log \frac{\pi}{1 - \pi} = -0,24 + 0,70A - 2,30C$$

No modelo:

- $\pi$  é a probabilidade do indivíduo apresentar cardite grave;
- $A$  assume valor 1 se o indivíduo tem asma, e 0 caso contrário;
- $C$  assume valor 1 se o indivíduo tem coreia, e 0 caso contrário.