

## RESUMO

Ferri LAF. *Polimorfismos no gene paraoxonase 1 como preditores de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronária estável* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

Os polimorfismos do gene da paraoxonase 1 (PON1) estão relacionados ao metabolismo lipídico conferindo efeito marginal e modesto nas concentrações séricas das lipoproteínas e sobre o risco de desenvolvimento de doença arterial coronária (DAC). O objetivo primário deste estudo é avaliar se há associação entre os polimorfismos da PON1: R192Q- rs662, R160G: rs13306698, Leu55Met: rs854560, Promoter\_161: rs705381 e rs3917464 e eventos cardiovasculares em 5 anos numa sub-população com DAC estável do estudo MASS II (Medical, Angioplasty or Surgery Study II). Como objetivos secundários, investigamos a influência destes polimorfismos nas concentrações lipídicas iniciais e após 5 anos de acompanhamento, e também a sua relação com os desfechos cardiovasculares combinados no grupo randomizado para tratamento clínico exclusivo. Foram randomizados 611 pacientes para o MASS II. A população alvo deste estudo foi constituída por 518 pacientes que tiveram material genético coletado (MASS II Genético). Os polimorfismos avaliados, apesar de estarem associados ao metabolismo do HDL-c, apresentaram baixa associação com os níveis lipídicos e com o seu comportamento ao longo de 5 anos. Houve diferença nas concentrações médias de HDL-c entre os genótipos do Promoter\_161, o alelo T associado a concentrações mais baixas de HDL-c ( $p=0,0369$ ). Análise univariada mostrou que houve associação entre o raro alelo G do polimorfismo R160G (5 pacientes) e aumento da mortalidade, porém quando incluído no modelo ajustado por regressão logística multivariada não se mostrou preditor independente de óbito nesta população. Na análise do grupo randomizado para o tratamento médico, o polimorfismo R192Q está associado de forma independente ao novo infarto agudo do miocárdio, óbito, e eventos combinados. Genótipo GG aumentou o risco de óbito em 7,69 vezes (IC: 1.65-35.76) e de IAM em 6,58 vezes (IC: 1.39- 30.46) quando comparado ao genótipo AA. Alelo A estava independentemente associado a ocorrência de eventos cardiovasculares combinados com um OR de 3,03 (IC: 1.29- 7.07). Em conclusão, o nosso estudo mostrou associação do alelo G na posição R160G com risco aumentado de óbito em pacientes com DAC estável. Em pacientes mantidos no tratamento clínico a posição R192Q está associada ao maior risco de óbito, IAM e eventos cardiovasculares combinados.