



## CAPÍTULO 6

# VARIABILIDADE GENÉTICA E TRATAMENTO CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA EM FARMACOGENÔMICA

**Lorryne Eugênia Silva de Barros Campos**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/2397223430652121>

**Maurício Candal de Matos**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/7058625627727299>

**Anna Karolyna da Silva Moreira**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/2935135810589030>

**Mariana Fraga Loureiro**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/8029479752725706>

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

**Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

**Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

**Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória - Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

**RESUMO:** A identificação de polimorfismos genéticos em diferentes fenótipos constitui uma ferramenta fundamental da farmacogenética para compreender a variabilidade na resposta terapêutica a determinados medicamentos. No contexto das doenças cardiovasculares, os resultados desta revisão integrativa demonstram associações significativas entre polimorfismos genéticos e a eficácia ou segurança de diversos fármacos utilizados na prática clínica. As variantes no gene *APOL1* em indivíduos hipertensos com dois alelos de risco apresentaram menor comprometimento cardiovascular, mas melhor resposta à candesartana, em contraste com tiazídicos e betabloqueadores. Na terapia com clopidogrel, polimorfismos no gene *CYP2C19* foram associados a maior risco de infarto em metabolizadores fracos e ultrarrápidos, reforçando a necessidade de genotipagem prévia. O SNP rs10811106, próximo ao gene *SAXO1*, encontrado na colchicina, destacou-se como potencial marcador de eficácia, enquanto variantes nos genes *ABCB1* e *CYP3A4* não mostraram associação significativa. Para a dabigatrana, em pacientes com fibrilação atrial não valvar, variantes nos genes *IGLV3-12*, *SLCO1B1*, *CYP2A6* e *ABCG2* foram ligadas a alterações na farmacodinâmica e risco de sangramento. O polimorfismo *SLCO1B1* c.521T>C, presente atorvastatina, foi correlacionado à menor depuração do fármaco e maior risco de mialgia, sendo útil para ajuste individualizado da dose via modelos PopPK. Além disso, o escore genético GRS-27 mostrou-se eficaz na identificação de pacientes com maior benefício do evolocumabe. As variantes no gene *PCSK9*, avaliadas no estudo *HUNT*, foram associadas à redução do LDL e risco coronariano. Tais resultados reforçam o potencial da farmacogenômica na personalização e otimização do tratamento cardiovascular, promovendo maior segurança, eficácia e adesão terapêutica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doenças Cardiovasculares 1. Farmacogenômica 2. Medicina Personalizada 3. Polimorfismo Genético 4. Tratamento Farmacológico 5.

## GENETIC VARIABILITY AND CARDIOVASCULAR TREATMENT: AN INTEGRATIVE REVIEW IN PHARMACOGENOMICS

**ABSTRACT:** The identification of genetic polymorphisms across different phenotypes is a key pharmacogenetic tool for understanding variability in therapeutic responses to medications. In the context of cardiovascular diseases, the findings of this integrative review reveal significant associations between genetic polymorphisms and both the efficacy and safety of several drugs used in clinical practice. Variants in the *APOL1* gene among hypertensive individuals with two risk alleles were associated with less cardiovascular impairment and better response to candesartan, compared to thiazides and beta-blockers. In clopidogrel therapy, *CYP2C19* polymorphisms were linked to increased myocardial infarction risk in poor and ultra-rapid metabolizers,

underscoring the need for prior genotyping. The SNP rs10811106, near the *SAXO1* gene, identified in colchicine users, emerged as a potential marker of efficacy, while variants in *ABCB1* and *CYP3A4* showed no significant associations. For dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation, variants in *IGLV3-12*, *SLCO1B1*, *CYP2A6*, and *ABCG2* were associated with pharmacodynamic alterations and bleeding risk. The *SLCO1B1* c.521T>C polymorphism, related to atorvastatin, was correlated with lower drug clearance and a higher risk of myalgia, supporting individualized dose adjustments via PopPK models. Furthermore, the GRS-27 genetic score was effective in identifying patients who would benefit more from evolocumab therapy. Variants in the *PCSK9* gene, as assessed in the HUNT study, were associated with lower LDL levels and reduced coronary risk. These findings reinforce the potential of pharmacogenomics in personalizing and optimizing cardiovascular treatment, enhancing safety, efficacy, and therapeutic adherence.

**KEYWORDS:** Cardiovascular Diseases 1. Pharmacogenomics 2. Personalized Medicine 3. Genetic Polymorphism 4. Pharmacological Treatment 5.

## 1. INTRODUÇÃO

O genoma humano, composto pelo conjunto de informações genéticas codificadas no DNA, é responsável por regular o desenvolvimento, o funcionamento do organismo e a expressão de características individuais. Entre os principais elementos que conferem variabilidade ao genoma estão os polimorfismos, que correspondem a variações na sequência do DNA presentes em menos de 1% da população. Embora não estejam associados a doenças, esses polimorfismos influenciam significativamente a diversidade fenotípica entre os indivíduos, afetando traços físicos, comportamentais e a susceptibilidade a diferentes condições de saúde (Biolo, 2004).

Estima-se que existam mais de dois milhões dessas variações genéticas (Ingelman-Sundberg, 2008), nas quais destacam-se os SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) e os VNTRs (*variable number of tandem repeats*), além de inserções e deleções (Feinberg, 2008). Notadamente, certos polimorfismos podem exercer impacto direto sobre a resposta terapêutica, especialmente quando localizados em regiões genômicas que modulam a interação entre receptores e fármacos ou que regulam a expressão e a função de proteínas envolvidas no metabolismo de medicamentos (Stein *et al.*, 2020).

A farmacogenética estuda essas variações com o objetivo de compreender como influenciam a resposta aos medicamentos, viabilizando tratamentos mais personalizados e eficazes (Stein *et al.*, 2020). Dentre diversas condições clínicas de saúde, esse campo é especialmente promissor nas doenças cardiovasculares, visto que representam, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a principal causa de morte no mundo, responsáveis por mais óbitos anuais do que qualquer outra condição (Organização Mundial de Saúde, 2024).

Embora a farmacoterapia de doenças cardiovasculares apresente resultados clínicos satisfatórios, a eficácia e a segurança dos medicamentos variam entre os pacientes, refletindo a influência de características genéticas (Lima *et al*, 2008). Como exemplo, estudos com pacientes em uso de anticoagulantes demonstraram que aqueles portadores dos alelos *CYP2C92* ou *CYP2C93* apresentam maior risco de hemorragias em comparação com os que possuem o gene *CYP2C91*. Para esses últimos, doses menores do medicamento são geralmente mais seguras e eficazes (Lima *et al*, 2008). De forma semelhante, pacientes metabolizadores lentos da enzima *CYP2D6* apresentam menor propensão a efeitos adversos associados ao uso do metoprolol, em comparação com metabolizadores normais (Brookes, 1999; Anderson *et al*, 2003). Tais variações influenciam tanto os processos farmacocinéticos quanto os farmacodinâmicos, resultando em diferentes padrões de metabolização para um mesmo fármaco, levando a diferentes respostas terapêuticas (Stein *et al*, 2020; Weinshilboum, 2003).

O conhecimento do genoma humano, de suas variantes e de seus impactos na saúde, assim como a compreensão do perfil genético individual, permite a personalização do tratamento farmacológico. Essa abordagem favorece uma recuperação mais eficiente, com menor risco de toxicidade e efeitos adversos, além de contribuir para a adesão ao tratamento, evitar o desperdício de medicamentos e reduzir os custos associados ao uso de fármacos com baixa eficácia. Diante disso, o presente artigo tem como objetivo apresentar uma revisão integrativa sobre a relação entre as variantes genéticas, doenças cardiovasculares e respectivas respostas à farmacoterapia. Dessa forma, espera-se contribuir para medicina personalizada a fim de otimizar a terapia medicamentosa, além de impulsionar a integração da farmacogenética na prática clínica e incentivar novas pesquisas na área.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Tipo de estudo e objetivo da revisão:

Este artigo de revisão integrativa tem como objetivo identificar as variantes genéticas associadas a doenças cardiovasculares e como elas influenciam na resposta terapêutica aos tratamentos. Para a revisão, as pesquisas bibliográficas foram realizadas no dia 01 de Setembro de 2024.

### 2.2 Bases de dados

As buscas foram realizadas na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

## 2.3 Descritores e estratégia de busca

Através dos termos “genética”, “mutações”, “farmacoterapia” e “doença cardiovascular” aplicados nos Descritores em Ciência da Saúde (*DeCS/MeSH*), encontrou-se os respectivos descritores. Destes, formulou-se a estratégia de busca: (“genetic variations” OR “polymorphism” OR “polymorphisms” ) AND (“pharmacotherapy” OR “drug therapy”) AND (“cardiovascular disease” OR “cardiac Events”), resultando em 703 trabalhos.

## 2.4 Critérios de inclusão e exclusão:

Dos 703 trabalhos encontrados anteriormente, aplicaram-se os seguintes filtros: recorte temporal entre os anos de 2019 e 2024; estudos realizados no Brasil ou nos Estados Unidos da América; idiomas português, inglês ou espanhol; acesso aberto; e disponibilidade na base MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Foram excluídos os trabalhos que não atendiam simultaneamente a todos os critérios de inclusão. Após a aplicação desses filtros, restaram 137 estudos, dos quais nenhum foi publicado no Brasil.

## 2.5 Tipos de estudos incluídos

Para realizar uma análise mais criteriosa, a seleção dos 137 artigos foi restrita aos tipos de estudos: fatores de risco, estudo de etiologia, guia de prática clínica, estudo prognóstico, revisão sistemática e ensaio clínico controlado, resultando em 41 pesquisas.

## 2.6 Análise e seleção dos estudos

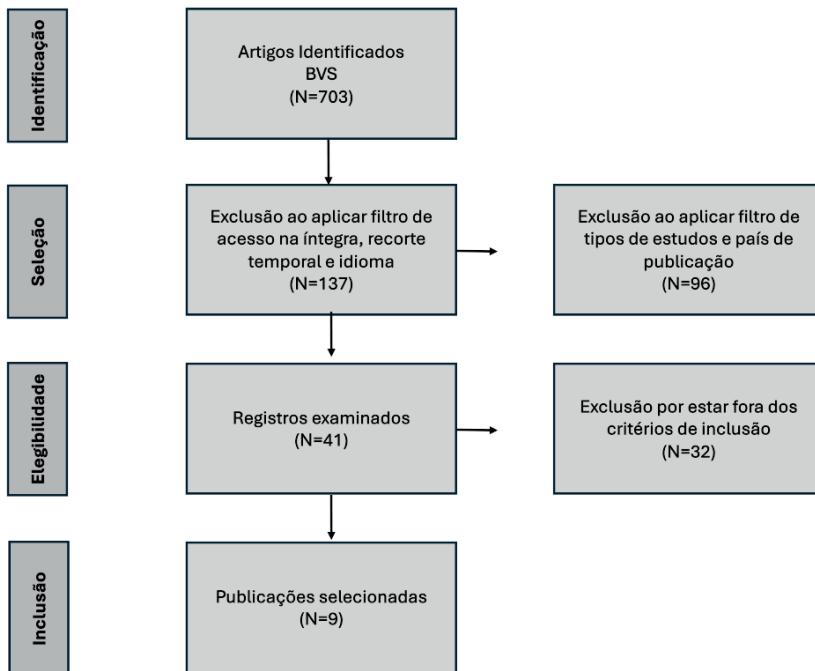
Os artigos selecionados foram exportados para o *Zotero 6 for Windows* (*Corporation for Digital Scholarship*, Viena, Virgínia, EUA) e, com base no título e resumo, fez-se a seleção daqueles que abordavam simultaneamente os assuntos: variantes genéticas e doenças cardiovasculares; e/ou variantes genéticas e tratamento farmacológicos. Assim, obteve-se 9 artigos incluídos neste trabalho.

O processo de seleção e inclusão dos artigos dentro dos critérios estabelecidos está demonstrado de acordo com o protocolo PRISMA na Figura 1. Para evidenciar os aspectos abordados nas pesquisas e, posteriormente auxiliar na compreensão da discussão dos resultados, as especificidades metodológicas e objetivos dos trabalhos selecionados são demonstrados no quadro 1.

## 2.7 Pesquisa suplementar

Com o objetivo de obter informações abrangentes, objetivas e claras sobre o tema, realizou-se uma busca manual por referências suplementares. Foram selecionadas, por conveniência, oito referências, as quais foram utilizadas exclusivamente na elaboração da introdução. Cabe destacar que essas referências não foram incluídas no fluxograma do processo de seleção bibliográfica demonstrado na figura 1.

**Figura 1** - Processo de seleção de artigos na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), 2024.



**Fonte:** Produção própria

Quadro 1 - Descrição dos trabalhos incluídos

Autor, ano	Objetivo	Método	Amostra
Magavern et al., 2023	Avaliar a prevalência de polimorfismos comuns do genótipo <i>CYP2C19</i> em uma população britânica-sul-asiática e correlacioná-los com o risco recorrente de infarto do miocárdio em participantes prescritos com clopidogrel	Análise <i>Post Hoc</i> do estudo de coorte "Genes & Health"	44.396 participantes
Liu et al., 2021	Investigar os fatores genéticos associados aos principais eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE, em inglês) entre pacientes tratados com clopidogrel e aspirina após Intervenção coronária percutânea (ICP)	Estudo caso-controle / Estudo de coorte prospectiva	1961 participantes
Dubé et al., 2021	Identificar preditores genéticos da eficácia e segurança do tratamento de eventos cardiovasculares isquêmicos com colchicina.	Análise <i>Post Hoc</i> do ensaio clínico randomizado "COL-COT"	1522 participantes (767 para colchicina e 755 para placebo)
Xiang et al., 2022	Identificar os potenciais fatores responsáveis pela variabilidade individual do uso de dabigatran	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico	170 participantes
Stillemans et al., 2022	Construir um modelo de PK (PopPK) da população para estimar parâmetros individuais de PK e relacionar PKs com resposta a medicamentos.	Estudo de coorte prospectivo	132 amostras
Marston et al., 2020	Validar se o escore de risco genético 27-SNP (GRS-27) poderia estratificar o risco de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida e prever o benefício da terapia com evolocumabe	Análise <i>Post Roc</i> do ensaio clínico randomizado controlado "FOURIER"	14298 pacientes (7163 evolocumabe e 7135 placebo)
Akinkuolie et al., 2019	Avaliar a massa de sPLA 2 -IIA e variantes genéticas com eventos de Doença cardiovascular em uma população de prevenção primária com inflamação crônica.	Estudo duplo-cego, controlado por placebo	11269 participantes
Brumpton et al., 2019	Investigar os efeitos do uso de inibidores de PCSK9 em uma série de resultados para explorar efeitos não antecipados da inibição de PCSK9 de longo prazo.	Estudo randomizado mendeliano	11,67 milhões de variantes de nucleotídeo único de 3697 adultos
McDonough et al., 2021	Identificar variantes em todo o genoma que influenciam a resposta de medicamento anti-hipertensivo em quatro classes de medicamentos	Estudo de coorte	25781 participantes

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 RELAÇÃO ENTRE VARIANTES GENÉTICAS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Em Cunningham *et al.* (2020), foram identificadas três variantes genéticas no gene *APOL1* — *rs60910145*, *rs73885319* e *rs71785313* — com impacto relevante no contexto da hipertensão arterial. Embora esses polimorfismos já tenham sido associados a maior risco cardiovascular, os portadores de dois alelos de risco apresentaram, de forma inesperada, menor comprometimento cardiovascular. Em contrapartida, indivíduos com um ou dois alelos de risco exibiram maior duração da hipertensão arterial, especialmente entre afro-americanos, nos quais a prevalência da condição foi mais elevada. Esses achados sugerem um papel complexo das variantes *APOL1* na modulação do risco cardiovascular e da progressão da hipertensão (Cunningham *et al.*, 2020).

Já a análise da coorte de Liu *et al.* (2021) identificou várias variantes genéticas associadas a eventos cardiovasculares adversos (MACE) em pacientes com síndromes coronarianas agudas tratados com terapia antiplaquetária dupla (DAPT). A variante *rs17064642* no gene *MYOM2* foi a mais fortemente associada à ocorrência de MACE, especialmente em portadores dos genótipos CC ou CT. Outras variantes significativas incluíram *rs74569896* e *rs73694346* no gene *NECAB1*, *rs4736529* no gene *EFR3A*, e *rs201441480* no gene *KRTAP10*. Além disso, dois SNPs no gene *WDE24* (*rs11640115* e *rs763053*) foram associados à expressão de *WDR90*, um marcador relacionado à recorrência de eventos a longo prazo após infarto do miocárdio. A expressão aumentada de *EFR3A* em pacientes com doença arterial coronariana também foi observada, contrastando com estudos anteriores. Esses achados sublinham o impacto das variantes genéticas na predição de desfechos adversos e sugerem a possibilidade de personalização terapêutica baseada em perfis genéticos específicos (Liu *et al.*, 2021).

Nos achados de Marston *et al.* (2020), a utilização do escore genético GRS-27, composto por 27 variantes, demonstrou uma associação proporcional entre maior carga alélica de risco e a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos, mesmo entre indivíduos com menor prevalência de fatores clínicos tradicionais. Tais resultados sugerem que a predisposição genética pode configurar-se como um determinante independente dos desfechos cardiovasculares, além de reforçarem o potencial do GRS-27 como instrumento complementar para o aprimoramento da estratificação de risco e para subsidiar a tomada de decisões clínicas em contextos de prevenção secundária. (Marston *et al.*, 2020).

A análise genética de 6.692 participantes do estudo JUPITER identificou 69 SNPs significativamente associadas aos níveis basais da enzima sPLA<sub>2</sub>-IIA, com forte ênfase em variações genéticas localizadas em *loci* do cromossomo 1 pertencentes à família de genes da fosfolipase A<sub>2</sub> secretora (*PLA2G2A*, *PLA2G2C*, entre outros). Um SNP adicional foi identificado no cromossomo 17, no gene *ABCA8*. O principal marcador genético identificado foi o SNP rs11573156, no gene *PLA2G2A*, que explicou aproximadamente 28% da variância nos níveis circulantes de sPLA<sub>2</sub>-IIA. Indivíduos homozigotos para o alelo raro apresentaram concentrações significativamente mais elevadas da enzima, demonstrando a forte influência dessa variação genética sobre o fenótipo bioquímico. No entanto, apesar de seu impacto expressivo nos níveis de sPLA<sub>2</sub>-IIA, rs11573156 não apresentou associação estatisticamente significativa com o risco de doença cardiovascular (DCV) incidente. Da mesma forma, outros SNPs identificados no gene *PLA2G2A* também não demonstraram associação relevante com eventos cardiovasculares, sugerindo que, embora essas variações genéticas influenciem fortemente os níveis da enzima, elas não se traduzem diretamente em risco aumentado de DCV na população estudada (Akinkuolie *et al.* 2019).

Em uma análise conduzida com 69.422 participantes do estudo HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), foram identificadas associações genéticas significativas em dois loci — *PCSK9* e *PCSK2* — cujas variantes demonstraram influência tanto sobre os níveis séricos de *PCSK9* quanto sobre o risco cardiovascular. A variante mais fortemente associada foi rs11591147 em *PCSK9*, que resultou em uma diminuição de 1,30 unidade nos níveis de *PCSK9* sérico por alelo de efeito. Outras variantes importantes incluíram o intrônico rs499883 em *PCSK9* e rs192265866 em *PCSK2*. A pontuação de risco genético de *PCSK9* foi associada aos níveis de LDL-C, colesterol HDL e colesterol total, conforme esperado. Além disso, níveis geneticamente diminuídos de *PCSK9* sérico foram associados a um risco reduzido de doença cardíaca coronária e infarto do miocárdio. O estudo confirmou duas variantes genéticas independentes associadas à *PCSK9* sérica e a uma relação causal entre níveis mais baixos de *PCSK9*, menores níveis de LDL-C e um risco reduzido de doença coronariana. A pesquisa não encontrou associação com desfechos adversos, o que oferece segurança adicional para o uso prolongado de inibidores de *PCSK9* (Brumpton *et al.*, 2019).

### 3.2 RELAÇÃO ENTRE VARIANTES GENÉTICAS E TRATAMENTOS PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Cunningham *et al.* (2020) identificaram que pacientes portadores de um ou dois alelos de risco no gene *APOL1* apresentaram melhor resposta à candesartana, em contraste com tiazídicos e betabloqueadores, cuja eficácia não se mostrou influenciada pelo genótipo. Entre os polimorfismos analisados, o rs286856, localizado no gene *DPP6*, foi associado a uma maior redução da pressão arterial sistólica (PAS)

em indivíduos sem alelos de risco para *APOL1*. Por outro lado, o polimorfismo rs10113352, no gene *CSMD1*, correlacionou-se a uma resposta mais expressiva da PAS à candesartana em portadores de um ou dois alelos de risco para *APOL1*, sugerindo interações genético-farmacológicas específicas que podem modular a eficácia terapêutica.

Na coorte de britânicos-sul-asiáticos analisada por Magavern *et al.* (2023), a variabilidade nos perfis de metabolização do gene *CYP2C19* — envolvendo os polimorfismos rs4244285 (\*2), rs4986893 (\*3) e rs12248560 (\*17) — revelou impacto significativo na eficácia do clopidogrel e no risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) recorrente. Os alelos \*2 e \*3, de perda de função, foram associados a fenótipos de metabolizadores fracos (MF) ou intermediários (MI), presentes em 57% da população, enquanto o alelo \*17, relacionado à atividade aumentada da enzima, contribuiu para a classificação de 18% dos indivíduos como metabolizadores rápidos ou ultrarrápidos. Os dados mostraram maior incidência de IAM em metabolizadores fracos (10%) e intermediários (5%), enquanto metabolizadores rápidos (3%) e normais (4,5%) apresentaram um menor risco. Surpreendentemente, metabolizadores ultrarrápidos apresentaram risco elevado (27,3%), embora este resultado possa ser devido a amostragem pequena ( $n = 11$ ). Portanto, esses resultados reforçam a importância da genotipagem de *CYP2C19* na individualização do tratamento com clopidogrel.

A avaliação inicial *post hoc* do estudo COLCOT investigou a variante rs1045642 no gene *ABCB1* e no fenótipo metabólico relacionado à enzima *CYP3A4*, ambos amplamente implicados na farmacocinética da colchicina. No entanto, nenhuma dessas variantes alcançou significância estatística na análise de associação genômica ampla (GWAS) com o desfecho cardiovascular primário. Em contraste, uma análise exploratória revelou uma associação sugestiva entre a variante intergênica rs10811106, localizada no cromossomo 9, e os efeitos benéficos do tratamento com colchicina. A variante situa-se nas proximidades do gene *SAXO1* (também conhecido como *FAM154A*), que codifica uma proteína envolvida na estabilização de microtúbulos axonemais, um processo potencialmente relevante para os mecanismos anti-inflamatórios da colchicina. A associação observada sugere que a rs10811106 pode exercer influência regulatória sobre a expressão de *SAXO1*, levantando a possibilidade de que variações genéticas específicas possam modular a eficácia terapêutica da colchicina em pacientes com risco cardiovascular elevado (Dubé *et al.*, 2021).

No contexto da fibrilação atrial não valvar (FANV), Xiang *et al.* (2022) identificaram variantes genéticas associadas à farmacodinâmica e ao risco de sangramento em pacientes em uso de etexilate de dabigatran. Onze genes foram associados à farmacodinâmica, com destaque para a variante rs2073451 (*IGLV3-12*), cujo alelo menor foi relacionado à redução dessa atividade. Em relação à atividade anti-FIIa,

quatro variantes apresentaram associação sugestiva com os níveis de pico e de vale, sendo que o pico foi apontado como potencial preditor de sangramento. Além disso, SNPs em genes como *ABCG2*, *CYP2A6* e *SLCO1B1* foram os mais frequentemente associados a maior risco de eventos hemorrágicos, reforçando o papel de variantes genéticas específicas na modulação da resposta clínica à dabigatran.

No estudo de coorte de Stillemans *et al.*, (2022), resultados revelaram que a depuração aparente (CL/F) da atorvastatina está associada tanto à eficácia terapêutica quanto ao risco de eventos adversos musculares. Pacientes com  $CL/F \leq 414,67 \text{ L-h}^{-1}$  apresentaram maior risco de mialgia, níveis mais elevados de atorvastatina-lactona e concentrações aumentadas de creatina quinase (CK), indicando possível toxicidade muscular. Em contrapartida, valores mais altos de CL/F foram correlacionados a melhor resposta terapêutica, evidenciada por reduções mais expressivas nos níveis de colesterol total e LDL. O polimorfismo *SLCO1B1* c.521T>C foi identificado como uma covariável significativa, com portadores do alelo C apresentando depuração reduzida da atorvastatina. Além disso, variantes nos genes *SLCO1B1* e *ABCC2* mostraram associação com diferenças na farmacocinética e na resposta ao tratamento. A inclusão do SNP *SLCO1B1* c.521T>C no modelo de modelagem farmacocinética populacional (PopPK) final reforça a utilidade da modelagem farmacocinética baseada em fisiologia para prever interações medicamentosas e orientar o manejo individualizado da terapia com atorvastatina, em consonância com dados prévios da literatura.

Os resultados da coorte de pacientes europeus com doença aterosclerótica indicam que a estratificação genética por meio de um escore composto por 27 SNPs permite identificar indivíduos com maior risco de eventos cardiovasculares adversos e maior benefício clínico com a terapia com evolocumabe. Pacientes com alto risco genético tratados com evolocumabe apresentaram reduções significativas no risco relativo e absoluto de eventos vasculares graves, com início precoce dos benefícios terapêuticos. Esses achados reforçam o papel da genotipagem como ferramenta estratégica para individualização do tratamento e otimização do uso de hipolipemiantes em populações de alto risco (Marston *et al.*, 2020).

## DISCUSSÃO

Os resultados de Cunningham *et al.* (2020) evidenciam a complexidade da influência genética no manejo da hipertensão arterial, especialmente em populações afro-americanas. As variantes rs60910145, rs73885319 e rs71785313 no gene *APOL1*, tradicionalmente associadas a maior risco cardiovascular, apresentaram uma associação paradoxal: indivíduos com dois alelos de risco demonstraram menor comprometimento cardiovascular, embora exibissem maior duração da hipertensão. Além disso, a resposta ao tratamento com candesartana foi superior em portadores

de um ou dois alelos de risco de *APOL1*, ao passo que tiazidas e betabloqueadores mostraram eficácia indiferente ao genótipo. Complementarmente, os polimorfismos rs286856 (*DPP6*) e rs10113352 (*CSMD1*) foram associados à maior redução da pressão arterial sistólica com candesartana em subgrupos específicos definidos pela presença ou ausência de alelos de risco de *APOL1*, sugerindo que a farmacogenômica pode orientar escolhas terapêuticas mais eficazes na hipertensão arterial.

Os resultados de Magavern *et al.* (2023) destacam a importância da genotipagem do gene *CYP2C19* na personalização do tratamento com clopidogrel, especialmente em populações sul-asiáticas. As variantes de perda de função foram associadas à maior incidência de IAM recorrente em metabolizadores fracos e intermediários, evidenciando a dependência da eficácia do clopidogrel da atividade da *CYP2C19*. Por outro lado, o alelo 17 (rs12248560), relacionado à metabolização aumentada, foi associado a menor risco de IAM em metabolizadores rápidos. Os metabolizadores ultrarrápidos mostraram um risco elevado, porém, esse resultado precisa ser interpretado com cautela devido à amostra pequena deste grupo. Tais achados reforçam o papel da genotipagem no ajuste terapêutico para otimizar a eficácia e a segurança do tratamento com clopidogrel.

Outro estudo identificou várias variantes genéticas associadas a eventos cardiovasculares adversos em pacientes com síndromes coronarianas agudas em tratamento com TAPD. A variante rs17064642 no gene *MYOM2* foi a mais significativa, especialmente nos genótipos CC ou CT, destacando sua relevância no risco de MACE. Outras variantes, como rs74569896 e rs73694346 no gene *NECAB1* e rs4736529 no gene *EFR3A*, também foram associadas ao risco de eventos adversos. A descoberta de SNPs no gene *WDE24*, associados à expressão de *WDR90*, abre novas perspectivas para o monitoramento de eventos a longo prazo, como a recorrência de IAM. Além disso, o aumento inesperado na expressão de *EFR3A* em pacientes com doença arterial coronariana sugere a complexidade dos fatores genéticos na doença cardiovascular, apontando para a necessidade de mais estudos para elucidar esses mecanismos (Liu *et al.*, 2021).

Os achados da análise *post hoc* do estudo COLCOT destacam a complexidade dos fatores genéticos envolvidos na resposta à colchicina em pacientes com risco cardiovascular. Embora variantes previamente implicadas na farmacocinética do fármaco, como rs1045642 no gene *ABCB1* e fenótipos relacionados à enzima *CYP3A4*, não tenham demonstrado associação significativa com o desfecho cardiovascular primário na GWAS, a identificação exploratória da variante rs10811106 próxima ao gene *SAXO1* levanta uma hipótese biologicamente plausível. Dado o papel de *SAXO1* na estabilização dos microtúbulos axonemais — um processo fundamental para a atividade anti-inflamatória da colchicina — essa associação sugere que mecanismos moleculares alternativos, além da metabolização clássica, podem influenciar a eficácia

terapêutica do fármaco. Assim, rs10811106 desponta como um possível marcador genético de resposta ao tratamento, reforçando a importância de estudos funcionais e validações em coortes independentes para esclarecer seu papel na modulação dos efeitos da colchicina em contextos cardiovasculares (Dubé *et al.*, 2021).

Os resultados deste estudo evidenciam a influência de múltiplas variantes genéticas na farmacodinâmica e no risco de sangramento em pacientes com fibrilação atrial não valvar em uso de etexilato de dabigatrana, destacando o potencial da farmacogenômica na personalização terapêutica com anticoagulantes. A identificação de onze genes associados à resposta farmacodinâmica, incluindo transportadores e enzimas metabolizadoras como *ABCB1*, *CES1* e *CYPs*, sugere uma regulação complexa da biodisponibilidade e ação da dabigatrana. Particularmente relevante foi a variante rs2073451 no gene *IGLV3-12*, associada a menor resposta farmacodinâmica, o que pode impactar a eficácia do tratamento. Em relação à atividade anti-FIIa, variantes em genes como *SNX7*, *BRD4*, *FLCN* e *UBAP1* foram associadas a alterações nos níveis de pico e vale, sendo o aumento do pico um possível preditor de sangramento. Além disso, variantes em genes como *ABCG2* (rs2231165), *CYP2A6* e *SLCO1B1* foram consistentemente associadas ao aumento do risco hemorrágico, reforçando a necessidade de considerar o perfil genético na avaliação da segurança do tratamento. Esses achados ampliam o conhecimento sobre a variabilidade individual na resposta à dabigatrana e apoiam a integração de dados genômicos na prática clínica para otimizar a eficácia e minimizar riscos em pacientes com FANV (Xiang *et al.*, 2022).

Os resultados do estudo de Stillemans *et al.* (2022) fornecem evidências substanciais sobre a importância da depuração aparente (CL/F) da atorvastatina na determinação da eficácia terapêutica e do risco de eventos adversos musculares. Pacientes com valores de CL/F mais baixos ( $\leq 414,67 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ) apresentaram maior risco de mialgia e toxicidade muscular, evidenciada por níveis elevados de atorvastatina-lactona e creatina quinase (CK), sugerindo uma correlação entre a depuração reduzida e a toxicidade. Por outro lado, valores mais altos de CL/F foram associados a uma resposta terapêutica mais eficaz, com reduções mais acentuadas nos níveis de colesterol total e LDL. O polimorfismo *SLCO1B1* c.521T>C, identificado como uma covariável significativa, contribuiu para a compreensão das diferenças individuais na depuração da atorvastatina, com os portadores do alelo C exibindo menor depuração e maior risco de eventos adversos. As variantes genéticas nos genes *SLCO1B1* e *ABCC2* também mostraram impacto na farmacocinética e resposta ao tratamento, confirmando a relevância da farmacogenética na otimização da terapia com estatinas. A inclusão do SNP *SLCO1B1* c.521T>C no modelo PopPK final valida a aplicação de abordagens baseadas em fisiologia para prever interações medicamentosas e guiar o manejo individualizado, alinhando-se aos dados da literatura e sublinhando a importância de personalizar o tratamento com atorvastatina.

Os estudos FOURIER, JUPITER e HUNT evidenciam o papel das variações genéticas na estratificação de risco e no direcionamento terapêutico em doenças cardiovasculares (DCV). O estudo FOURIER demonstrou que o escore GRS-27, composto por 27 SNPs, identifica indivíduos com maior suscetibilidade a eventos cardiovasculares, mesmo sem fatores clínicos tradicionais, e que pacientes com alto risco genético se beneficiam mais do tratamento com evolocumabe (Marston *et al.*, 2020). No JUPITER, foram identificadas 69 variantes associadas aos níveis da enzima sPLA<sub>2</sub>-IIA, especialmente o SNP rs11573156 no gene *PLA2G2A*, que explica cerca de 28% da variação nos níveis dessa enzima. Contudo, essa e outras variantes do gene não se associaram ao risco de DCV, indicando que níveis elevados de sPLA<sub>2</sub>-IIA não implicam necessariamente maior risco cardiovascular (Akinkuolie *et al.*, 2019). Já o estudo HUNT destacou a variante rs11591147 no gene *PCSK9*, associada à redução dos níveis de *PCSK9*, LDL-C e colesterol total, além de menor risco de infarto e doença coronariana, reforçando a eficácia e segurança dos inibidores de *PCSK9* (Brumpton *et al.*, 2019). Esses achados sustentam o uso da genotipagem como ferramenta promissora para personalização do tratamento e prevenção secundária em DCV.

Quadro 2 - Relação entre variantes genéticas e tratamento em doenças cardiovasculares

Autor/ano	Condição cardiovascular	Tratamento	Gene e variante	Eficácia do tratamento em relação à variante
Cunningham <i>et al.</i> , 2020	Hipertensão arterial	Tiazidas	<i>APOL1</i> rs60910145	Prejudicado
		Betabloqueadores		Prejudicado
		Candesartana		Favorecido
		Candesartana	<i>DPP6</i> rs286856 na ausência de alelos de risco para <i>APOL1</i>	Favorecido
		Candesartana	<i>CSMD1</i> rs10113352 na presença de alelos de risco para <i>APOL1</i>	Favorecido
Magavern <i>et al.</i> , 2023	Infarto agudo do miocárdio	Clopidogrel	<i>CYP2C19</i> rs4244285	Prejudicado
			<i>CYP2C19</i> rs4986893	Prejudicado
			<i>CYP2C19</i> rs12248560	Favorecido
Dubé <i>et al.</i> , 2021	Risco cardiovascular elevado	Colchicina	<i>SAXO1</i> rs10811106	Favorecido
Xiang <i>et al.</i> , 2022	Risco de sangramento associado à FANV	Etexilato de Dabigatran	<i>IGLV3-12</i> rs2073451	Prejudicado
			<i>SNX7</i> rs9433747	Prejudicado
			<i>BRD4</i> rs11669901	Prejudicado
			<i>FLCN</i> rs3744124	Prejudicado
			<i>UBAP1</i> rs1556439	Favorecido
Stillemans <i>et al.</i> , 2022	Risco de mialgia	Atorvastatina	<i>SLCO1B1</i> rs4149056	Prejudicado

Fonte: Autoria própria

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou que a farmacogenômica representa uma ferramenta promissora para a personalização do tratamento de doenças cardiovasculares, permitindo avanços significativos na eficácia e segurança da terapia medicamentosa. As evidências apontam que variantes genéticas influenciam diretamente a resposta aos fármacos amplamente utilizados na prática clínica, como clopidogrel, dabigatran, atorvastatina, colchicina e candesartana. A identificação de polimorfismos em genes como *CYP2C19*, *APOL1*, *SLCO1B1*, *PCSK9* e *ABCG2* reforça que a variabilidade genética contribui de forma relevante para a heterogeneidade na resposta farmacológica entre indivíduos, o que pode resultar no aumento do risco de eventos adversos ou na redução da eficácia terapêutica.

A integração de dados genéticos na tomada de decisão clínica pode contribuir para uma abordagem mais precisa, eficiente e segura, sobretudo em pacientes com maior vulnerabilidade a eventos cardiovasculares adversos. Nesse contexto, o uso de escores genéticos e modelos de farmacocinética populacional (PopPK) surge como estratégia complementar no manejo individualizado, promovendo melhor adesão ao tratamento e redução de custos com terapias ineficazes ou tóxicas.

Apesar dos avanços apresentados, este estudo apresenta limitações. A maioria dos artigos incluídos tem origem em países de alta renda e contextos populacionais específicos, o que pode comprometer a generalização dos achados para a realidade brasileira. Além disso, a escassez de estudos clínicos conduzidos no Brasil evidencia a necessidade de maior investimento em pesquisa nacional na área de farmacogenômica aplicada à cardiologia.

Portanto, destaca-se a importância da incorporação de testes genéticos na prática clínica e a necessidade de diretrizes e protocolos atualizados que considerem a variabilidade genética nos protocolos terapêuticos cardiovasculares. Ademais, é fundamental ampliar os estudos em diferentes populações, a fim de validar os achados e promover equidade no acesso às inovações da medicina individualizada.

Assim, conclui-se que a farmacogenômica tem potencial para transformar o manejo clínico das doenças cardiovasculares, tornando-o mais seguro, eficaz e adaptado a cada fenótipo.

## REFERÊNCIAS

- AKINKUOLIE, Akintunde O. et al. Group IIA secretory phospholipase A2, vascular inflammation, and incident cardiovascular disease: an analysis from the JUPITER trial. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 39, n. 6, p. 1182-1190, 2019.

ANDERSON, Jeffrey L. et al. Cardiovascular pharmacogenomics: current status, future prospects. **Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics**, v. 8, n. 1, p. 71-83, 2003.

BIOLO, Andréia; ROHDE, Luis Eduardo. O impacto dos polimorfismos genéticos e da farmacogenética na avaliação e manejo da insuficiência cardíaca. **Rev Soc Cardiol RS**, v. 3, p. 1-5, 2004.

BROOKES, Anthony J. The essence of SNPs. **Gene**, v. 234, n. 2, p. 177-186, 1999.

BRUMPTON, Ben M. et al. Variation in Serum PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9), Cardiovascular Disease Risk, and an Investigation of Potential Unanticipated Effects of PCSK9 Inhibition: A Genome-Wide Association Study and Mendelian Randomization Study in the HUNT, Norway. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 12, n. 1, p. e002335, 2019.

CUNNINGHAM, Patrick N. et al. Hypertensive APOL1 risk allele carriers demonstrate greater blood pressure reduction with angiotensin receptor blockade compared to low risk carriers. **PLoS One**, v. 14, n. 9, p. e0221957, 2019.

DUBÉ, Marie-Pierre et al. Pharmacogenomics of the Efficacy and Safety of Colchicine in COLCOT. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 14, n. 2, p. e003183, 2021.

FEINBERG, Andrew P. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. **Jama**, v. 299, n. 11, p. 1345-1350, 2008.

INGELMAN-SUNDBERG, Magnus. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 6, p. 637-639, 2008.

LIMA, M. V. et al. CYP2C9 genotypes and the quality of anticoagulation control with warfarin therapy among Brazilian patients. **European journal of clinical pharmacology**, v. 64, p. 9-15, 2008.

LIU, Xiaomin et al. New genetic variants associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes and treated with clopidogrel and aspirin. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 21, n. 6, p. 664-672, 2021.

MAGAVERN, Emma F. et al. CYP2C19 genotype prevalence and association with recurrent myocardial infarction in British-South Asians treated with clopidogrel. **JACC: Advances**, v. 2, n. 7, p. 100573, 2023.

MARSTON, Nicholas A. et al. Predicting benefit from evolocumab therapy in patients with atherosclerotic disease using a genetic risk score: results from the FOURIER trial. **Circulation**, v. 141, n. 8, p. 616-623, 2020.

STEIN, Ricardo et al. Farmacogenômica e Doença Cardiovascular: Onde Estamos e Para Onde Vamos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 4, p. 690-700, 2020.

STILLEMANS, Gabriel et al. Atorvastatin population pharmacokinetics in a real-life setting: Influence of genetic polymorphisms and association with clinical response. **Clinical and Translational Science**, v. 15, n. 3, p. 667-679, 2022.

WEINSHILBOUM, Richard. Inheritance and drug response. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 6, p. 529-537, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>.

XIANG, Qian et al. Genetic variations in relation to bleeding and pharmacodynamics of dabigatran in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation: A nationwide multicentre prospective cohort study. **Clinical and Translational Medicine**, v. 12, n. 12, p. e1104, 2022.