

# GENÔMICA E RISCO CARDIOVASCULAR

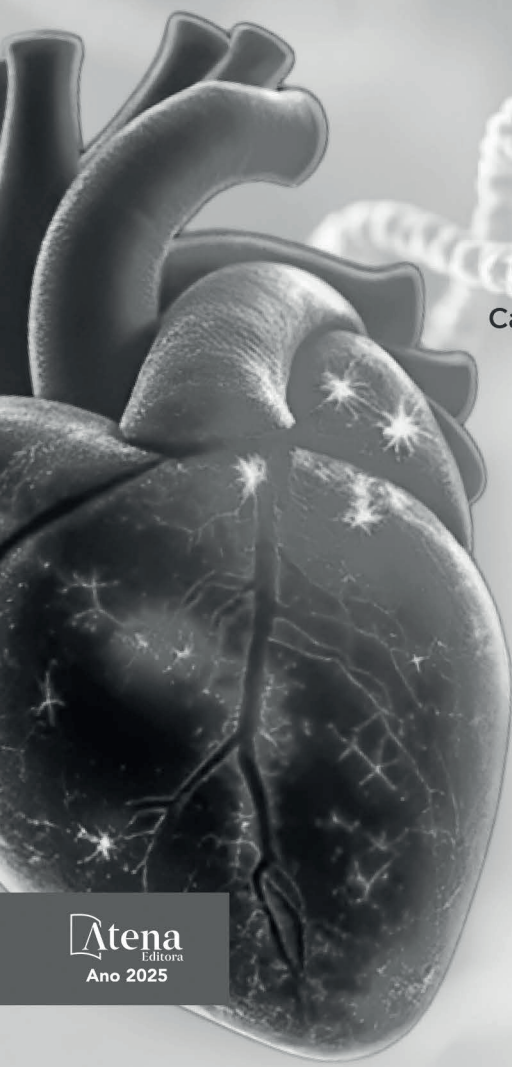
DA PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA À  
INTERVENÇÃO CLÍNICA



Anna Karolyna da Silva Moreira  
Ariadne Mendes de Queiroz  
Carlos Henrique Dettmann Fantecelle de Castro  
Camilly Victoria Campanharo  
Creuza Rachel Vicente  
Daniel Cláudio de Oliveira Gomes  
Débora Dummer Meira  
Elizeu Fagundes de Carvalho  
Flavia Cristina Grasselli Rodrigues  
Flávia de Paula  
Isabela Valim Sarmento  
Íuri Drumond Louro  
Julia Miranda Fardin  
Karen Ruth Michio Barbosa  
Luana Santos Louro  
Luciana Polaco Covre  
Matheus Correia Casotti  
Nicolli Ribeiro de Jesus  
Paola Oliveira Lopes  
Rhaiane Eler Peroni Alvarenga  
Taissa dos Santos Uchiya  
Thomas Erik Santos Louro  
Yvana Patrícia Barbosa Vilela Cid Damasceno

# GENÔMICA E RISCO CARDIOVASCULAR

DA PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA À  
INTERVENÇÃO CLÍNICA



Anna Karolyna da Silva Moreira  
Ariadne Mendes de Queiroz  
Carlos Henrique Dettmann Fantecelle de Castro  
Camilly Victoria Campanharo  
Creuza Rachel Vicente  
Daniel Cláudio de Oliveira Gomes  
Débora Dummer Meira  
Elizeu Fagundes de Carvalho  
Flavia Cristina Grasselli Rodrigues  
Flávia de Paula  
Isabela Valim Sarmento  
Íuri Drumond Louro  
Julia Miranda Fardin  
Karen Ruth Michio Barbosa  
Luana Santos Louro  
Luciana Polaco Covre  
Matheus Correia Casotti  
Nicolli Ribeiro de Jesus  
Paola Oliveira Lopes  
Rhaiane Eler Peroni Alvarenga  
Taissa dos Santos Uchiya  
Thomas Erik Santos Louro  
Yvana Patrícia Barbosa Vilela Cid Damasceno

2025 by Atena Editora

Copyright © 2025 Atena Editora

Copyright do texto © 2025, o autor

Copyright da edição © 2025, Atena Editora

Os direitos desta edição foram cedidos à Atena Editora pelo autor.

*Open access publication by Atena Editora*

**Editora chefe**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira Scheffer

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Yago Raphael Massuqueto Rocha



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo desta obra, em sua forma, correção e confiabilidade, é de responsabilidade exclusiva dos autores. As opiniões e ideias aqui expressas não refletem, necessariamente, a posição da Atena Editora, que atua apenas como mediadora no processo de publicação. Dessa forma, a responsabilidade pelas informações apresentadas e pelas interpretações decorrentes de sua leitura cabe integralmente aos autores.

A Atena Editora atua com transparência, ética e responsabilidade em todas as etapas do processo editorial. Nosso objetivo é garantir a qualidade da produção e o respeito à autoria, assegurando que cada obra seja entregue ao público com cuidado e profissionalismo.

Para cumprir esse papel, adotamos práticas editoriais que visam assegurar a integridade das obras, prevenindo irregularidades e conduzindo o processo de forma justa e transparente. Nosso compromisso vai além da publicação, buscamos apoiar a difusão do conhecimento, da literatura e da cultura em suas diversas expressões, sempre preservando a autonomia intelectual dos autores e promovendo o acesso a diferentes formas de pensamento e criação.

# Genômica e risco cardiovascular: da predisposição genética à intervenção clínica

**| Autores:**

Anna Karolyna da Silva Moreira  
Ariadne Mendes de Queiroz  
Carlos Henrique Dettmann Fantecelle de Castro  
Camilly Victoria Campanharo  
Creuza Rachel Vicente  
Daniel Cláudio de Oliveira Gomes  
Débora Dummer Meira  
Elizeu Fagundes de Carvalho  
Flavia Cristina Grasselli Rodrigues  
Flávia de Paula  
Isabela Valim Sarmento  
Íuri Drumond Louro

Julia Miranda Fardin  
Karen Ruth Michio Barbosa  
Luana Santos Louro  
Luciana Polaco Covre  
Matheus Correia Casotti  
Nicolli Ribeiro de Jesus  
Paola Oliveira Lopes  
Rhaiane Eler Peroni Alvarenga  
Taissa dos Santos Uchiya  
Thomas Erik Santos Louro  
Yvana Patrícia Barbosa Vilela Cid Damasceno

**| Revisão:**

Os autores

**| Diagramação:**

Thamires Gayde

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
G335	Genômica e risco cardiovascular: da predisposição genética à intervenção clínica / Anna Karolyna da Silva Moreira, Ariadne Mendes de Queiroz, Carlos Henrique Dettmann Fantecelle de Castro, et al. – Ponta Grossa – PR: Atena, 2025.  Outros autores Camilly Victoria Campanharo Creuza Rachel Vicente Daniel Cláudio de Oliveira Gomes Débora Dummer Meira Elizeu Fagundes de Carvalho Flavia Cristina Grasselli Rodrigues Flávia de Paula Isabela Valim Sarmento Íuri Drumond Louro Julia Miranda Fardin Karen Ruth Michio Barbosa Luana Santos Louro Luciana Polaco Covre Matheus Correia Casotti Nicolli Ribeiro de Jesus Paola Oliveira Lopes Rhaiane Eler Peroni Alvarenga Taissa dos Santos Uchiya Thomas Erik Santos Louro Yvana Patrícia Barbosa Vilela Cid Damasceno  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-3840-3 DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.403252111">https://doi.org/10.22533/at.ed.403252111</a>  1. Genética das doenças cardiovasculares. I. Moreira, Anna Karolyna da Silva. II. Queiroz, Ariadne Mendes de. III. Castro, Carlos Henrique Dettmann Fantecelle de. IV. Título.  CDD 616.1201
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

# CONSELHO EDITORIAL

## CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Ariadna Faria Vieira – Universidade Estadual do Piauí  
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Fabrício Moraes de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Glécilla Colombelli de Souza Nunes – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná  
Prof. Dr. Joachin de Melo Azevedo Sobrinho Neto – Universidade de Pernambuco  
Prof. Dr. João Paulo Roberti Junior – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Juliana Abonizio – Universidade Federal de Mato Grosso  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Prof. Dr. Sérgio Nunes de Jesus – Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas



# APRESENTAÇÃO

## APRESENTAÇÃO

Este livro é fruto de uma iniciativa acadêmica voltada ao estímulo da escrita científica entre os estudantes integrantes da Liga Acadêmica de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES), vinculada à Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). O projeto também contou com a valiosa colaboração de discentes e docentes do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC) e do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) da UFES, os quais contribuíram ativamente para a elaboração, revisão e aprimoramento deste livro.

A obra tem como eixo central a análise crítica das principais bases de dados científicas que exploram a influência da predisposição genética sobre o risco cardiovascular. A partir dessa perspectiva, busca-se compreender como os avanços da genômica podem subsidiar estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento individualizado, com vistas à melhoria dos desfechos clínicos.

Os capítulos foram organizados sob a forma de revisões de literatura desenvolvidas com rigor acadêmico. Para sua construção, os coordenadores da liga promoveram oficinas e palestras voltadas ao ensino de ferramentas e plataformas úteis para a elaboração de revisões sistemáticas em temáticas da área médica, biomédica e biológica. Embora este volume tenha como foco a interface entre risco cardiovascular e genética, os conhecimentos adquiridos ao longo do processo são aplicáveis a múltiplos contextos científicos.

Ao favorecer a construção ativa do conhecimento e a interpretação crítica dos dados pelos próprios alunos, este projeto integra teoria e prática de maneira dinâmica e contextualizada. Além disso, discute-se a aplicabilidade dos achados da literatura científica e seus limites, fomentando a reflexão sobre sua relevância para a atuação de profissionais da saúde e das ciências biológicas, bem como para o desenvolvimento de estratégias de cuidado mais personalizadas e eficazes.

Em síntese, este é o segundo livro produzido no âmbito da LAIGGES, que busca integrar os campos da genética, genômica e prática clínica, com ênfase no ensino de escrita científica para os ligantes. Espera-se que esta leitura contribua para a formação crítica do leitor, oferecendo fundamentos conceituais e práticos sobre prevenção, intervenção terapêutica e os potenciais transformadores das tecnologias genômicas no entendimento do risco cardiovascular contemporâneo.

# RESUMO

## RESUMO

Este livro é resultado de uma iniciativa acadêmica da Liga Acadêmica de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES), vinculada à Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), com o objetivo de fomentar a escrita científica entre seus membros. A produção contou com a colaboração de discentes e docentes dos Programas de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC) e em Doenças Infecciosas (PPGDI), que contribuíram para a elaboração e revisão do conteúdo.

A obra tem como eixo central a análise da influência da predisposição genética sobre o risco cardiovascular, por meio da exploração crítica de bases de dados científicas. Busca-se, assim, compreender o papel da genômica na formulação de estratégias de prevenção, diagnóstico e intervenção personalizada, com foco na melhoria dos desfechos clínicos. Os capítulos, estruturados como revisões de literatura, foram desenvolvidos a partir de oficinas e palestras que capacitaram os alunos no uso de ferramentas voltadas à elaboração de revisões sistemáticas. Além de integrar teoria e prática, o livro discute os limites e a aplicabilidade da literatura atual.

Este é o segundo volume produzido pela LAIGGES e visa promover uma compreensão crítica sobre os avanços genômicos aplicados ao risco cardiovascular, fortalecendo a formação científica e clínica dos leitores.

**Palavras-chave:** Genômica 1. Risco Cardiovascular 2. Mutações 3. Farmacogenética 4. Risco genético 5.

# ABSTRACT

## ABSTRACT

This book is the result of an academic initiative led by the Academic League of Genetics and Genomics of Espírito Santo (LAIGGES), affiliated with the Federal University of Espírito Santo (UFES), aimed at fostering scientific writing among its members. Its development involved the collaboration of students and faculty members from the Graduate Programs in Biotechnology (PPGBIOTEC) and Infectious Diseases (PPGDI), who contributed to the drafting and revision of the content.

The central focus of the work is the analysis of how genetic predisposition influences cardiovascular risk, explored through a critical review of scientific databases. The goal is to understand the role of genomics in guiding preventive strategies, diagnosis, and personalized interventions, with an emphasis on improving clinical outcomes. The chapters, structured as literature reviews, were developed based on workshops and lectures that trained students in the use of tools and platforms for conducting systematic reviews. Beyond integrating theory and practice, the book also discusses the applicability and limitations of the current scientific literature.

This is the second volume produced by LAIGGES and aims to promote a critical understanding of genomic advances in cardiovascular risk, strengthening both the scientific and clinical education of its readers.

**Keywords:** Genomics 1. Cardiovascular Risk 2. Mutations 3. Pharmacogenetics 4. Genetic Risk 5



# SUMÁRIO

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

ETIOLOGIAS GENÉTICAS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DIAGNÓSTICO MOLECULAR E TERAPIAS EMERGENTES

**Luis Miguel Mariani Kock**


**Lizandra Sarmiento Marques**

**Taissa dos Santos Uchiya**

**Matheus Correia Casotti**

**Iúri Drumond Louro**

**Débora Dummer Meira**

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4032521111>

### **CAPÍTULO 2..... 19**

TECENDO A GENÉTICA DA AORTA: REVISÃO INTEGRATIVA DAS MUTAÇÕES EM *FBN1*, *TGFBR1/2* E *ACTA2* E SUA INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DE ANEURISMAS

**Felype Tonini Vial**

**Fernanda de Freitas Rocha**

**Leonardo Dias da Silva**

**Lorrayne Eugênia Silva de Barros Campos**

**Daiany Schmiedel dos Santos**


**Gabrielle Feu Pereira**

**Taissa dos Santos Uchiya**

**Matheus Correia Casotti**

**Iúri Drumond Louro**

**Débora Dummer Meira**

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4032521112>

### **CAPÍTULO 3..... 37**

A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS NOS GENES *ACE*, *AGT* E *NOS3* NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

**João Victor Heringer Rosa**

**Anita Vargas de Castro**

**Isabela de Sousa Bianchini Marins**


**Felipe Ataides Mion**

**Taissa dos Santos Uchiya**

**Matheus Correia Casotti**

**Iúri Drumond Louro**

**Débora Dummer Meira**

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4032521113>

# SUMÁRIO

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 4 .....51**

SÍNDROME DE MARFAN: GENÉTICA, DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

**Maria Fernanda Dantas Aguilar**


**Thamyris da Silva Ribeiro Firmino**

**Taissa dos Santos Uchiya**

**Matheus Correia Casotti**

**Iúri Drumond Louro**

**Débora Dummer Meira**

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4032521114>

### **CAPÍTULO 5.....66**

DA GENÉTICA À TERAPÊUTICA: EXPLORANDO O PAPEL DO GENE SCN5A NA SÍNDROME DE BRUGADA

**Manuela Schade da Mota**

**Amanda de Jesus Araujo Caliar**

**Rayna Eduarda Gonçalves Costa**


**Maria Clara Pontine de Oliveira**

**Taissa dos Santos Uchiya**

**Matheus Correia Casotti**

**Iúri Drumond Louro**

**Débora Dummer Meira**

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4032521115>

### **CAPÍTULO 6 ..... 78**

VARIABILIDADE GENÉTICA E TRATAMENTO CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA EM FARMACOGENÔMICA

**Lorrayne Eugênia Silva de Barros Campos**

**Maurício Candal de Matos**

**Anna Karolyna da Silva Moreira**

**Mariana Fraga Loureiro**

**Taissa dos Santos Uchiya**

**Matheus Correia Casotti**

**Iúri Drumond Louro**

**Débora Dummer Meira**

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4032521116>

# SUMÁRIO

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 7..... 95**

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA ERA DA CARDIOGENÉTICA: AVANÇOS E  
DESAFIOS NA GESTÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES HEREDITÁRIAS

**Taissa dos Santos Uchiya**

**Lorrayne Eugênia Silva de Barros Campos**

**Gabrielle Cristina Tessmann**

**Matheus Correia Casotti**

**Iúri Drumond Louro**

**Débora Dummer Meira**

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4032521117>

### **ORGANIZADORES..... 112**



## CAPÍTULO 1

# ETIOLOGIAS GENÉTICAS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DIAGNÓSTICO MOLECULAR E TERAPIAS EMERGENTES

**Luis Miguel Mariani Kock**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7043034841349800>

**Lizandra Sarmento Marques**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7247184952570861>

**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 insuficiência cardíaca (IC) é uma condição complexa e multifatorial que compromete a função de bombeamento do coração, estando associada a altas taxas de mortalidade e hospitalizações. Embora fatores adquiridos como hipertensão e doenças isquêmicas estejam envolvidos, etiologias genéticas desempenham papel central, especialmente em casos precoces ou familiares. Este estudo, baseado em uma revisão narrativa da literatura científica entre 2010 e 2024, teve como objetivo identificar e descrever as principais alterações genéticas associadas à IC,

bem como suas implicações diagnósticas e terapêuticas. Foram abordados quatro grupos principais: miocardiopatias dilatada e hipertrófica, doenças desmossômicas e canalopatias. Genes como *TTN*, *LMNA*, *MYH7* e *MYBPC3* foram destacados pela sua relação com alterações na estrutura e função do sarcômero, enquanto *PKP2* e *DSP* estão envolvidos na adesão celular miocárdica. Canalopatias, como a Síndrome do QT Longo, estão ligadas a mutações em genes como *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2* e *CACNA1C*, afetando os canais iônicos cardíacos e predispondo a arritmias. A penetrância e expressividade das mutações variam, tornando o aconselhamento genético essencial. A utilização de sequenciamento genético de nova geração (NGS) permitiu maior precisão diagnóstica e favoreceu o rastreamento familiar e o desenvolvimento de terapias personalizadas, como a terapia gênica. Conclui-se que o entendimento das bases genéticas da IC é fundamental para o diagnóstico precoce, manejo clínico individualizado e formulação de estratégias terapêuticas mais eficazes, com impactos positivos na saúde pública.

**PALAVRAS-CHAVE:** Canalopatias 1. Insuficiência Cardíaca 2. Miocardiopatias 3. Terapia gênica 4.

## GENETIC ETIOLOGIES OF HEART FAILURE: MOLECULAR DIAGNOSIS AND EMERGING THERAPIES

**ABSTRACT:** Heart failure (HF) is a complex and multifactorial condition that compromises the pumping function of the heart, being associated with high mortality rates and hospitalizations. Although acquired factors such as hypertension and ischemic diseases are involved, genetic etiologies play a central role, especially in early or familial cases. This study, based on a narrative review of the scientific literature between 2010 and 2024, aimed to identify and describe the main genetic alterations associated with HF, as well as their diagnostic and therapeutical implications. Four main groups were addressed: dilated and hypertrophic cardiomyopathies, desmosomal diseases and channelopathies. Genes such as *TTN*, *LMNA*, *MYH7* and *MYBPC3* were highlighted for their relationship with alterations in sarcomere structure and function, while *PKP2* and *DSP* are involved in myocardial cell adhesion. Channelopathies, such as Long QT Syndrome, are linked to mutations in genes such as *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2* and *CACNA1C*, affecting cardiac ion channels and predisposing to arrhythmias. The penetration and expressivity of mutations are variable, making genetic counseling essential. The use of next-generation genetic sequencing (NGS) has allowed greater diagnostic accuracy and favored family screening and the development of personalized therapies, such as gene therapy. It is concluded that understanding the genetic basis of HF is essential for early diagnosis, individualized clinical management and formulation of more effective therapeutic strategies, with positive impacts on public health.

**KEYWORDS:** Channelopathies 1. Heart Failure 2. Cardiomyopathies 3. Gene Therapy 4.

## 1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença cardiovascular (DCV) complexa, caracterizada por alterações estruturais ou funcionais no coração que comprometem sua capacidade de atuar como uma bomba eficaz. Essas alterações podem dificultar o enchimento dos ventrículos ou reduzir a capacidade de ejeção do sangue, resultando em uma quantidade insuficiente de fluxo sanguíneo para atender às demandas metabólicas do organismo. Em alguns casos, o débito cardíaco pode ser preservado, mas a ejeção do sangue ocorre com pressões de enchimento ventricular elevadas, tanto em repouso quanto durante esforços físicos. A IC pode ser classificada como IC com fração de ejeção reduzida ou preservada, e está associada a sintomas como dispneia, fadiga, edema e intolerância ao esforço, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Rohde, 2018).

As DCV continuam sendo uma das principais causas de mortalidade no mundo, representando um grave problema de saúde pública global. Contudo, observa-se uma tendência de redução na incidência e na mortalidade associadas a essas doenças em diversos países, incluindo Colômbia, Brasil, Estados Unidos, Canadá e nações da Europa Ocidental (Malta, 2019).

No Brasil, a IC destaca-se como a principal causa de internação hospitalar no Sistema Único de Saúde, refletindo o impacto significativo dessa condição na saúde pública. Entre 2008 e 2018, foram registrados mais de dois milhões de internações por IC e mais de 252 mil óbitos associados (DA COSTA PEREIRA, 2020). Em 2019, as DCV foram responsáveis por uma taxa de mortalidade de 1,74 óbitos por 100 mil habitantes, totalizando 364.132 óbitos no país. No mesmo ano, a IC representou 12,9% das internações hospitalares, correspondendo a uma média de 196.271 internações e uma taxa de mortalidade de 11,48 óbitos por 100 mil habitantes (ARRUDA, 2022). Esses índices elevados de internação e mortalidade resultam em um impacto econômico expressivo, com custos para o sistema de saúde ultrapassando R\$3 bilhões, além de representar um desafio para a gestão de recursos e a implementação de políticas de prevenção e controle eficazes (SANTOS, 2021).

Além das causas adquiridas, como hipertensão arterial sistêmica e doença arterial coronariana, as etiologias genéticas desempenham um papel crucial, particularmente nas formas precoces e familiares da IC (ALBANESI, 1998). Alterações genéticas específicas estão associadas a diversos subtipos da doença, como as miocardiopatias dilatadas e hipertróficas, que frequentemente apresentam padrões de herança autossômica dominante. Avanços na compreensão dos fatores genéticos envolvidos na IC têm contribuído significativamente para o diagnóstico precoce e mais preciso, permitindo a identificação de indivíduos em risco antes do surgimento dos sintomas clínicos (WATKINS, 2011). Além disso, esses conhecimentos têm impulsionado



o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas, como o uso de terapia gênica e a estratificação do risco para guiar intervenções preventivas em familiares assintomáticos.

Considerando a relevância das etiologias genéticas na IC, o presente capítulo propõe a descrever as principais alterações genéticas identificadas na literatura científica e acadêmica que estão associadas à aquisição ou ao aumento do risco de desenvolvimento da doença. Para isso, serão exploradas as características fisiopatológicas de cada variação genética conhecida, destacando os mecanismos moleculares subjacentes que contribuem para a disfunção cardíaca. Além disso, serão abordadas as implicações diagnósticas, com ênfase em métodos modernos, como a genotipagem e o sequenciamento genético, e discutida a incidência dessas mutações na população, trazendo uma visão abrangente e fundamentada sobre o impacto dessas alterações na prática clínica e na saúde pública

## 2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, fundamentada na análise crítica de produções científicas extraídas do PUBMED, com o objetivo de reunir as principais evidências sobre a relação entre genética e insuficiência cardíaca. Foram incluídos artigos completos publicados entre 2010 a 2024, nos idiomas português e inglês, englobando estudos observacionais, ensaios clínicos controlados, estudos de prevalência e de incidência, e revisões de literaturas desde que abordassem temas relevantes às etiologias genéticas da insuficiência cardíaca. As principais categorias temáticas extraídas foram: etiologias genéticas da insuficiência cardíaca, miocardiopatias hereditárias, diagnóstico genético molecular e terapias emergentes baseadas em genética.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As informações aqui apresentadas foram extraídas de artigos que descrevem as principais etiologias genéticas associadas à insuficiência cardíaca (IC), organizadas de acordo com o fenótipo clínico predominante. As mutações genéticas identificadas estão relacionadas tanto à alteração da estrutura do miocárdio quanto à desregulação da função elétrica cardíaca, contribuindo diretamente para a progressão da IC. A seguir, os principais grupos de doenças genéticas e os genes envolvidos são apresentados:

### 3.1. Miocardiopatia Dilatada

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é definida como um distúrbio cardíaco caracterizado pela dilatação e enfraquecimento progressivo da função ventricular sistólica de um ou ambos ventrículos, ocasionando o comprometimento da contratilidade do miocárdio, de origem não isquêmica, caracterizada pela presença de tecido fibrótico acompanhado de compleição esférica do ventrículo esquerdo. Tais mudanças morfológicas acarretam disfunções fisiológicas, comprometimento do débito cardíaco e aumento da pressão diastólica final, desencadeando adaptações vasculares compensatórias por parte do organismo (Fu e Eisen, 2018; Lopes et al. 2024).

A etiologia da doença é de caráter multifatorial, podendo classificá-la em aspectos primários – mutações decorrentes de doenças neuromusculares, sarcômicas e mitocondriais – ou secundários – associada a fatores externos, como toxinas, infecções, doenças autoimunes, distúrbios endócrinos, exposição a substâncias tóxicas, diabetes, arritmias, miocardite ou gravidez. Estima-se que 1 a cada 2.500 indivíduos sejam portadores da doença, sendo 30 a 50% dos casos relatados provenientes de raízes familiares, nos quais 40% dos quadros foram ocasionados por mutações. Os aspectos genéticos da condição apresentam alterações variadas em genes como *TTN* (titin), *LMNA* (lamina A/C) e *MYH7* (beta-myosin heavy chain), resultando na disfunção do citoesqueleto celular e no comprometimento da contratilidade miocárdica. Quanto ao padrão de hereditariedade, predomina a herança autossômica dominante com expressividade e penetrância variável, afetando frequentemente pessoas entre trinta e quarenta anos, sendo a idade avançada um fator de risco de morte súbita com incidência anual de 2 a 4% dos casos (Lopes et al., 2024).

#### 3.1.1 *TTN* – Titina

O gene *TTN*, localizado no cromossomo 2q31.2, possui 364 éxons codificantes da proteína titina - a maior macromolécula do organismo humano. Essa proteína compõe o filamento elástico do sarcômero, desempenhando papel fundamental no retorno do músculo ao seu comprimento original, sendo essencial para a mecânica do miocárdio e para a modulação da força contrátil (FOMIN, 2021).

As modificações genéticas evidenciadas por sequenciamento de nova geração revelaram que a mutação truncada possui maior prevalência na CMD, com 72 alterações identificadas passíveis de alterar o comprimento da proteína (LOESCHER, 2022). O truncamento resulta no deslocamento da sequência codificadora, expressando proteínas defeituosas que deixam de realizar interações com outras estruturas no sarcômero. Adicionalmente, mutações nas regiões A e B sarcoméricas prevalecem em pacientes com CMD, sugerindo a predisposição à doença (Fu e Eisen, 2018).

Ademais, mais de 60 mil variantes do tipo *missense* já foram identificadas no gene *TTN*, distribuídas de forma semelhante ao longo da região da banda A do sarcômero. Apesar do grande número, a interpretação de sua patogenicidade permanece incerta, uma vez que muitas dessas mutações são classificadas como variantes frequentemente observadas na população geral, com frequência alélica superior a  $1 \times 10^{-4}$ . Além disso, cerca de metade dos éxons do gene são alternativos, ou seja, não estão presentes na maioria dos transcritos maduros de *TTN*, o que sugere um possível caráter benigno. Dessa forma, esses fatores dificultam a distinção entre variantes raras de significado incerto e aquelas efetivamente associadas à cardiomiopatia dilatada. (Patel et al., 2021).

### 3.1.2 LMNA – Lamina A/C

O gene *LMNA*, localizado no cromossomo 1q22, contém 20 éxons que codificam as proteínas lamina A e C, componentes estruturais do citoesqueleto nuclear. As proteínas do envoltório nuclear são organizadas em duas membranas - uma interna e outra externa, esta última contínua com o retículo endoplasmático. As laminas A/C são proteínas filamentosas que conferem suporte estrutural ao envoltório nuclear, contribuindo para a estabilidade mecânica celular e participando ativamente nos processos de replicação e transcrição do DNA (Fu e Eisen, 2018).

A cardiomiopatia associada a variantes no gene *LMNA* pode ser precedida ou acompanhada por arritmias atriais e ventriculares, configurando uma das formas mais graves da doença. Entre os mecanismos patogênicos propostos, destaca-se a hipótese estrutural, segundo a qual a lamina A/C fornece suporte mecânico ao núcleo celular, protegendo-o contra o estresse biomecânico. Complementarmente, a hipótese de regulação gênica propõe que essa proteína participa da modulação da expressão gênica, por meio da compartimentalização da cromatina e da interação com fatores de transcrição. Assim, mutações no *LMNA* comprometem tanto a integridade estrutural nuclear quanto a organização genômica, favorecendo disfunções celulares que culminam em alterações do tecido miocárdico e na manifestação clínica da cardiomiopatia (Chatzifrangkeskou et al., 2023).

## 3.2. Miocardiopatia Hipertrófica

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é uma doença de origem genética que provoca alterações estruturais no coração. Sua principal característica anatômica é a hipertrofia ventricular esquerda, que pode apresentar diferentes morfologias, sem que haja outra condição que justifique esse achado. Sua prevalência é relativamente comum, estimada em 1:200 - 1:500 da população adulta (Maron et al, 2022)

Clinicamente, a MCH apresenta grande variabilidade, indo desde formas assintomáticas até IC avançada e casos de morte súbita. Contudo, avanços terapêuticos reduziram a taxa de mortalidade anual para menos de 1%. No âmbito genético, múltiplas mutações já foram identificadas como associadas à CMH, envolvendo mais de 11 genes que codificam proteínas componentes do sarcômero (TEEKAKIRIKUL et al 2019).

A doença pode ser transmitida de forma autossômica dominante, com expressividade e penetrância variáveis conforme a idade, ou surgir por novas mutações em indivíduos sem histórico familiar. A mutação mais comum é a *missense*, que resulta na substituição de um nucleotídeo, alterando o aminoácido correspondente e a função da proteína. Além disso, inserções e deleções também contribuem para a produção de proteínas anormais envolvidas na patogênese da CMH (OMMEN et al, 2024).

Alterações genéticas são detectadas em cerca de 50% dos pacientes, sendo que a maioria das mutações afeta genes que codificam proteínas contráteis do sarcômero, como a troponina T, as cadeias leves e pesadas de miosina alfa e beta, a proteína C de ligação à miosina, a  $\alpha$ -actina, a  $\alpha$ -tropomiosina e a titina (HO et al, 2015).

### 3.2.1 MYH7 – Gene da Cadeia pesada da $\beta$ -miosina

O gene *MYH7* está localizado no cromossomo 14q11.2, compreendendo 40 éxons que codificam a cadeia pesada da  $\beta$ -miosina, uma proteína essencial para a contração muscular. A proteína  $\beta$ -miosina pesada é predominantemente expressa no músculo cardíaco e em fibras musculares esqueléticas do tipo I (fibras de contração lenta). Ela desempenha um papel crucial na geração de força contrátil nos sarcômeros, as unidades funcionais da contração muscular (BEECROFT et al, 2019).

As mutações mais frequentes para esse gene são mutações do tipo *missense*, resultando na substituição de um único aminoácido na proteína, contudo deleções e inserções também ocorrem de maneira menos frequente na população (BEECROFT et al, 2019). Mutações associadas à MCH tendem a ocorrer na região do domínio cabeça da miosina, enquanto aquelas associadas à miocardiopatia dilatada (DCM) estão distribuídas ao longo do gene. Mutações no *MYH7* podem aumentar a sensibilidade ao cálcio e a potência contrátil dos sarcômeros, levando à hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica (TAJSHARGHI, OLDFORS, 2013). Contudo, outros tipos de mutações podem resultar em uma miosina com função reduzida, comprometendo a capacidade contrátil do coração e levando à dilatação ventricular causando a DCM.

A penetrância é variável e dependente da idade, ou seja, alguns portadores de mutações no *MYH7* podem permanecer assintomáticos por décadas, enquanto outros desenvolvem sintomas precocemente. Possui expressividade heterogênea, mesmo entre membros da mesma família. A gravidade e o tipo de manifestação clínica podem variar significativamente (TANJORE et al, 2006).

### 3.2.2 *MYBPC3* – Gene da Cadeia pesada da $\beta$ -miosina

O gene *MYBPC3* está localizado no cromossomo 11p11.2 e codifica a proteína C de ligação à miosina do tipo cardíaco (cMyBP-C), composta por 35 éxons. Essa proteína é altamente expressa no tecido cardíaco e tem um papel essencial na organização e no funcionamento dos sarcômeros — as unidades contráteis do músculo cardíaco (PEARCE et al, 2024). A cMyBP-C atua regulando a interação entre actina e miosina durante o ciclo contrátil, modulando a função da ATPase da miosina e contribuindo para a contração e o relaxamento eficientes do miocárdio (FREY, LUEDDE, KATUS, 2012).

As mutações mais comuns no gene *MYBPC3* são do tipo *truncate*, incluindo mutações *nonsense*, de *splicing* e pequenas inserções ou deleções. Essas alterações geralmente levam à produção de um mRNA defeituoso que é degradado por mecanismos de controle de qualidade celular, como o *nonsense-mediated decay* (NMD), resultando em haploinsuficiência proteica (KAMPOURAKIS et al, 2024). Mutações do tipo *missense* também são encontradas, embora com menor frequência, podendo alterar a função da proteína sem afetar sua quantidade. Deleções e duplicações estruturais maiores são menos comuns, mas também relatadas (FREY, LUEDDE, KATUS, 2012).

A principal consequência fisiopatológica das mutações em *MYBPC3* é a disfunção sarcomérica. A deficiência parcial ou total da cMyBP-C leva à instabilidade dos sarcômeros e alterações na contratilidade cardíaca, contribuindo para o desenvolvimento da MCH (BURKART et al, 2023). Em alguns casos, a presença de proteínas anômalas (decorrentes de mutações truncantes não degradadas) pode exercer efeitos tóxicos nas células cardíacas e isso resulta em aumento da contratilidade, rigidez diastólica e, ao longo do tempo, remodelamento e falência cardíaca (KAMPOURAKIS et al, 2024).

A penetrância das mutações em *MYBPC3* é variável e dependente da idade, ou seja, nem todos os indivíduos portadores manifestam sintomas ao longo da vida. Quando há manifestação clínica, ela geralmente ocorre na idade adulta, embora formas mais precoces e graves, como apresentações neonatais em casos bi-alélicos, também possam ocorrer. A expressividade é heterogênea, com variabilidade significativa nos sintomas, mesmo entre indivíduos de uma mesma família (BELTRAMI et al, 2023).

Em termos epidemiológicos, mutações no gene *MYBPC3* são responsáveis por cerca de 40–50% dos casos familiares de miocardiopatia hipertrófica, sendo um dos genes mais frequentemente envolvidos na doença (KAMPOURAKIS et al, 2024). Em contrapartida, a presença dessas mutações na população geral é rara, embora variantes benignas ou de significado incerto possam ser detectadas em estudos de sequenciamento populacional (BURKART et al, 2023).

Para a investigação genética de mutações em *MYBPC3*, os painéis multigênicos direcionados a cardiomiopatias são a primeira escolha, por serem mais acessíveis e eficientes na identificação de variantes relevantes. Em casos negativos ou inconclusivos, o sequenciamento do exoma completo (SEC) pode ser utilizado. Quando uma mutação é identificada em um paciente índice, é indicado o sequenciamento específico em familiares de primeiro grau para rastreamento genético (BANU, 2023).

### 3.3. Doenças dos Desmossomos

As doenças desmossômicas representam um grupo de condições genéticas que afetam a integridade estrutural dos tecidos epiteliais e musculares, especialmente o tecido cardíaco (LEE, MCGRATH, 2021). Essas doenças são causadas por mutações em genes que codificam proteínas dos desmossomos — estruturas especializadas de adesão celular fundamentais para a coesão entre células, particularmente em tecidos sujeitos a estresse mecânico, como o miocárdio (GREEN, GAUDRY, 2000). Entre os genes mais comumente associados a essas condições estão PKP2 (placofilina-2), DSP (desmoplaquina) e JUP (plakoglobina), cujas mutações comprometem a estabilidade das conexões intercelulares e desencadeiam alterações celulares e teciduais significativas (LEE, MCGRATH, 2021).

Um dos principais exemplos clínicos de doença desmossômica é a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD). Nessa condição, as mutações genéticas resultam em disfunções nas proteínas de adesão, facilitando a perda da coesão entre os miócitos e promovendo um processo progressivo de substituição do tecido muscular por tecido fibroso e adiposo. Esse remodelamento estrutural não apenas enfraquece a função contrátil do coração, mas também altera a condução elétrica cardíaca, favorecendo o surgimento de arritmias ventriculares potencialmente fatais, especialmente em jovens e atletas (HEUSER, 2006).



### 3.3.1 PKP2

O gene *PKP2* está localizado no cromossomo 12p11.21 e codifica a proteína plakofilina-2, um componente essencial dos desmossomos — estruturas especializadas na adesão célula-célula, particularmente importantes no tecido miocárdico (RICKELT, 2012). A plakofilina-2 é amplamente expressa no músculo cardíaco, onde atua promovendo a integridade mecânica entre os cardiomiócitos e facilitando a sinalização intercelular e a sua função é fundamental para manter a coesão estrutural e a condução elétrica apropriada no coração (NEUBER et al, 2010).

As mutações mais frequentes no gene *PKP2* são do tipo *truncante* (*nonsense*, *frameshift* e grandes deleções), que resultam em perda da função da proteína. Mutações *missense* também são descritas, levando à substituição de aminoácidos específicos e, dependendo da localização, podem ter efeitos patogênicos distintos. Essas alterações genéticas estão amplamente associadas à CAVD, uma condição em que o tecido cardíaco é progressivamente substituído por tecido fibrogorduroso (BIERNACKA et al, 2021).

As mutações no *PKP2* afetam a adesão entre os cardiomiócitos, comprometendo a integridade estrutural do miocárdio e favorecendo a formação de tecido cicatricial e gorduroso, especialmente no ventrículo direito. Isso contribui para a fragilidade do tecido cardíaco e facilita a ocorrência de arritmias ventriculares. Além disso, há desorganização da condução elétrica e alterações na sinalização intracelular, agravando o risco de IC e morte súbita, sobretudo em indivíduos jovens e atletas (GANDJBAKHCH et al, 2018).

A penetrância das mutações em *PKP2* é incompleta, estimando-se que cerca de 47% dos portadores desenvolvem a doença (HOORNTJE et al, 2017). A expressividade é altamente variável, podendo ir de assintomáticos a quadros graves de arritmia ou IC. A idade de início é geralmente na terceira ou quarta década de vida, mas casos precoces são descritos, especialmente sob estresse físico intenso (GROENEWEG et al, 2015).

Mutações no gene *PKP2* estão presentes em até 43% dos casos de cardiomiopatia arritmica do ventrículo direito (ARVC) diagnosticados, tornando-o o gene mais frequentemente implicado nessa condição. A frequência varia conforme a população estudada, com prevalências mais elevadas em coortes dos Estados Unidos, China e Países Baixos, enquanto populações do Reino Unido e da região da Grécia/Cipre apresentam taxas inferiores a 10% (JACOB et al, 2012).

Para a investigação de mutações no *PKP2*, o sequenciamento genético específico pode ser utilizado, especialmente quando há forte suspeita clínica de ARVC. No entanto, painéis multigênicos para cardiomiopatias são frequentemente recomendados, dado o envolvimento de múltiplos genes na doença. Em casos complexos, o SEC pode ser indicado. A técnica MLPA também pode ser empregada para detectar grandes deleções no gene.

O aconselhamento genético é fortemente indicado em famílias com mutações no *PKP2*. A triagem de familiares de primeiro grau é recomendada, mesmo que assintomáticos, pois a detecção precoce pode permitir intervenções que reduzem o risco de eventos fatais. A literatura reforça a importância de um acompanhamento familiar estruturado como estratégia preventiva.

Atualmente, novas terapias vêm sendo desenvolvidas, com destaque para abordagens de terapia gênica. A TN-401, da *Tenaya Therapeutics*, é uma terapia gênica em estudo clínico que utiliza vetores para restaurar a função do gene *PKP2*. Outro exemplo é o LX2020, desenvolvido pela *Lexeo Therapeutics*, também em avaliação para pacientes com mutações em *PKP2*. Além disso, modelos celulares derivados de células-tronco estão sendo utilizados para entender melhor a patogênese e testar possíveis intervenções farmacológicas.

### 3.3.1 DSP

O gene *DSP* (desmoplakin) está localizado no cromossomo 6p24.3 e é composto por 24 éxons que codificam a proteína desmoplaquina. Essa proteína é um componente essencial dos desmossomos, estruturas especializadas de adesão celular que conectam os filamentos intermediários do citoesqueleto entre células adjacentes, especialmente em tecidos sujeitos a intenso estresse mecânico, como o músculo cardíaco e a epiderme (AL-JASSAR et al, 2013). No miocárdio, a desmoplaquina contribui para a integridade estrutural do tecido cardíaco e para a resistência à força de contração, garantindo a coesão dos miócitos durante a atividade contrátil contínua (YUAN et al, 2021).

As mutações mais frequentes no gene *DSP* incluem mutações do tipo *missense*, que resultam na substituição de um aminoácido e podem alterar a capacidade da desmoplaquina de se ligar aos filamentos intermediários. Também são comuns mutações *nonsense* e mutações truncantes (deleções e inserções), que produzem proteínas incompletas, muitas vezes não funcionais (GARROD, CHIDGEY, 2008). Essas últimas estão frequentemente associadas a quadros mais graves, como a cardiomiopatia arritmogênica e síndromes cutâneo-cardíacas como a síndrome de Carvajal. Mutações truncantes tendem a se associar a formas predominantes de comprometimento do ventrículo esquerdo e maior risco de IC (GAO et al, 2020).

O mecanismo patogênico das mutações no *DSP* envolve, principalmente, a disfunção dos desmossomos, levando à perda da adesão celular, morte celular programada e remodelamento fibroso do miocárdio (AL-JASSAR et al, 2013). Estudos recentes em modelos animais demonstraram que a perda funcional da desmoplaquina ativa um processo inflamatório intenso e um tipo de morte celular conhecida como "PANoptose" (que combina apoptose, necroptose e piroptose), culminando em fibrose cardíaca progressiva (GAO et al, 2020). Além disso, algumas variantes

promovem a degradação da desmoplaquina mediada por calpaínas, contribuindo para a redução da estabilidade da proteína e para o surgimento da cardiomiopatia arritmogênica (YUAN et al, 2021).

A penetrância das mutações no *DSP* é variável e dependente da idade, ou seja, nem todos os indivíduos portadores desenvolvem manifestações clínicas, e quando o fazem, os sintomas cardíacos geralmente surgem entre a terceira e sexta décadas de vida. A expressividade também é heterogênea, com variabilidade no tipo e na gravidade das manifestações clínicas — desde alterações cutâneas leves até miocardiopatia grave com risco aumentado de morte súbita, mesmo dentro de uma mesma família (LEOPOULOU et al, 2020).

Mutações patogênicas no gene *DSP* estão presentes em aproximadamente 3 a 20% dos casos de cardiomiopatia arritmogênica, e sua prevalência pode variar entre diferentes populações (HARMON et al, 2014). Em pacientes sem manifestações cardíacas, a detecção de variantes no gene *DSP* é menos comum, o que reforça sua associação com fenótipos cardio cutâneos e arritmogênicos bem definidos (LEITE et al, 2021).

A investigação genética das mutações no *DSP* é geralmente feita por meio de painéis multigênicos direcionados a cardiomiopatias, que incluem outros genes relacionados a estruturas do citoesqueleto e adesão celular. Em casos negativos ou inconclusivos, pode-se recorrer ao SEC, sobretudo quando há forte suspeita clínica.

### 3.4. Canalopatias

As canalopatias correspondem a um grupo de condições genéticas que afetam a integridade dos canais iônicos presentes na superfície das células, especialmente do miocárdio. Essa doença é caracterizada por mutações em genes que codificam canais de sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), responsáveis por transportar íons através da membrana. O ganho ou perda de função dessas estruturas, acarreta a alteração do potencial de ação da membrana celular, predispondo o paciente a arritmias fatais (Kline e Constantini, 2019).

A fisiopatologia da doença é de caráter heterogêneo, devido à grande variabilidade fenotípica, podendo ser causadas por fatores genéticos ou adquiridos. Estima-se que as canalopatias cardíacas provavelmente são responsáveis por 50% dos casos de síndrome da morte súbita arritmica e, por 1 a cada 5 casos de morte súbita infantil, sendo os polimorfismos prováveis fatores de risco. As manifestações clínicas podem suceder de maneiras variadas, entretanto, quando ocorrem no sistema cardiovascular, predispõe os indivíduos a um alto risco de taquiarritmias ventriculares, síncope e morte súbita. Os aspectos genéticos da condição apresentam alterações variadas em genes como *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* e *CACNA1C*, por exemplo, que reduzem ou potencializam a atividade dos canais iônicos. (Kim, 2014; Kline e Constantini, 2019).

### 3.4.1. SQTL

Dentre os principais quadros clínicos de canalopatias, a Síndrome QT Longa (SQTL) é a manifestação hereditária mais comum, sendo a LQT1, LQT2 e LQT3 responsáveis por aproximadamente 85% dos casos. Caracterizada por sua variabilidade genética, pode ser herdada de forma autossômica dominante ou autossômica recessiva, afetando cerca de 1 a cada 2 mil indivíduos. As arritmias ocorrem devido a repolarização anormal cardíaca, onde cada genótipo produz um padrão ECG específico dependendo do genótipo, mas a via comum final é o prolongamento do potencial de ação e a diminuição da reserva repolarizante, diminuindo a capacidade celular de resposta ao estresse (Shah et al., 2005; Kline e Constantini, 2019).

As correntes de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  têm efeitos distintos na duração do potencial de ação (PA). O aumento de sódio iônico tende a despolarizar a célula, alternando com a redução da corrente de potássio, ambos processos igualmente responsáveis pelo prolongamento do PA.

#### 3.4.1.1 CANAIS DE SÓDIO

O canal de sódio do miocárdio consiste em uma subunidade  $\beta$  moduladora auxiliar, e uma subunidade  $\alpha$ , responsável por formar poros, sendo codificada pelo gene *SCN5A*, localizado no cromossomo 3p22.2, possuindo 29 exons onde ocorrem a maioria das mutações, manifestando-se como a síndrome QT longa (SQTL) do tipo 3. Na SQTL, a mutação no canal de  $\text{Na}^+$  resulta em ganho de função, causando correntes de entrada persistentes, prolongando as fases 0, 1 e 2 do potencial de ação, acarretando o aumento do intervalo QT, resultando em síncope ou parada cardíaca (Ruan et al., 2009; Kline e Constantini, 2019).

#### 3.4.1.2 CANAIS DE POTÁSSIO

Os canais de potássio são responsáveis pelo processo de repolarização, restaurando o potencial da membrana em repouso. Mutações nos genes codificantes das proteínas acarretam na redução ou eliminação da função dessa estrutura. Existem duas principais manifestações clínicas geradas a partir de alterações genéticas: a Síndrome QT longo tipo 1 (LQT1) e a síndrome QT longo tipo 2 (LQT2) (Shah et al., 2005).

A LQT1 é o genótipo mais comum, causada por uma mutação de perda de função no gene *KCNQ1*, localizado no cromossomo 11p15.5-p15.4, e quantidade total de 19 exons, estimando-se que essa alteração corresponda de 30 a 35% dos casos totais de SQTL, sendo responsável por codificar a corrente retificadora retardada K1 de ativação lenta. Em contrapartida, a LQT2 é responsável por aproximadamente 25 a 30% dos casos de pacientes com SQTL, e ocorre devido a uma mutação, associadas

a formas autossômicas dominantes e recessivas, no gene *KCNH2*, localizado no cromossomo 7q36.1, contendo 20 exons codificantes do componente de ativação rápida da corrente K1. Ambos os genes, quando mutados, ocasionam a lentidão na repolarização, o que estende a fase 3 do potencial de ação e, consequentemente, prolonga o intervalo QT. (Shah et al., 2005; Kline e Constantini, 2019).

### 3.4.1.3 CANAIS DE CÁLCIO

Os canais de cálcio são estruturas essenciais para o tecido muscular, pois o Ca<sup>2+</sup> auxilia a contração do músculo ao ligar a troponina, permitindo que a actina e a miosina interajam. Mutações no gene *CACNA1C* – localizado no cromossomo 12p13.33, com uma quantidade total de 57 exons – responsável por decodificar os canais iônicos de Ca<sup>2+</sup>, são raras, pois o mesmo gene é responsável por codificar proteínas fora do sistema cardíaco (Kline e Constantini, 2019).

Quando ocorrem, se manifestam como síndrome de Timothy, onde as alterações gênicas ocorrem na subunidade do canal Ca<sup>2+</sup> tipo L, Cav1.2, do tipo *missense*. As mutações nos canais de cálcio acarretam o ganho de função da estrutura, ocasionando na não inativação das correntes de cálcio intracelular dos canais dependentes de voltagem, prolongando o potencial de ação (Shah et al., 2005; Kline e Constantini, 2019).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise detalhada das principais etiologias genéticas associadas à IC evidenciou o papel fundamental que mutações específicas desempenham na gênese e progressão das cardiomiopatias e canalopatias. O uso de ferramentas de sequenciamento genético de nova geração (NGS) foi essencial para identificar variantes patogênicas em genes como *TTN*, *LMNA*, *MYH7*, *MYBPC3*, *PKP2*, *DSP*, *SCN5A*, entre outros. Tais achados demonstram que alterações estruturais e funcionais em proteínas-chave do sarcômero, dos desmossomos ou dos canais iônicos estão intimamente ligadas à disfunção cardíaca.

Os resultados organizados segundo os fenótipos clínicos, como miocardiopatias dilatada e hipertrófica, doenças desmossômicas e canalopatias, reforçam a importância da caracterização molecular para o diagnóstico preciso e o manejo personalizado dos pacientes. A variabilidade de penetrância e expressividade clínica, frequentemente observada mesmo entre membros de uma mesma família, destaca a complexidade do componente genético e a necessidade de abordagens integradas entre genética clínica, cardiologia e aconselhamento genético.

Além disso, os avanços recentes em terapias emergentes, como a terapia gênica e o uso de modelos celulares derivados de células-tronco, abrem perspectivas promissoras para a modificação do curso clínico da doença, especialmente em casos com mutações bem caracterizadas. Dessa forma, o diagnóstico molecular não apenas contribui para o esclarecimento etiológico da IC, mas também representa uma ferramenta essencial para estratégias terapêuticas personalizadas e preditivas.

## REFERÊNCIAS

1. AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR guideline for the management of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 83, n. 23, p. 2324-2405, 2024.
2. AL-JASSAR, Caezar et al. Mechanistic basis of desmosome-targeted diseases. *Journal of molecular biology*, v. 425, n. 21, p. 4006-4022, 2013.
3. ALBANESI, Fº; MANES, Francisco. Cardiomiopatias. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, p. 95-107, 1998.
4. BANU, L. A. et al. Identification of Variants and Mutational Analyses of Cardiac Myosin-binding Protein C (MYBPC3) Gene of Adult Bangladeshi Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. **Mymensingh medical journal: MMJ**, v. 32, n. 2, p. 520-526, 2023.
5. BEECROFT, Sarah J. et al. Recessive MYH7-related myopathy in two families. *Neuromuscular Disorders*, v. 29, n. 6, p. 456-467, 2019.
6. BELTRAMI, Matteo et al. Long-term prevalence of systolic dysfunction in MYBPC3 versus MYH7-related hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 16, n. 4, p. 363-371, 2023.
7. BURKART, Valentin et al. Nonsense mediated decay factor UPF3B is associated with cMyBP-C haploinsufficiency in hypertrophic cardiomyopathy patients. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 185, p. 26-37, 2023.
8. CHATZIFRANGKESKOU, Maria; LE DOUR, Caroline; MUCHIR, Antoine. Modulation of cytoskeleton in cardiomyopathy caused by mutations in LMNA gene. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 324, n. 6, p. C1223-C1235, 2023.
9. ELDEMIRE, Ramone; MESTRONI, Luisa; TAYLOR, Matthew RG. Genetics of dilated cardiomyopathy. **Annual review of medicine**, v. 75, n. 1, p. 417-426, 2024.



10. FOMIN, Andrey et al. Truncated titin proteins and titin haploinsufficiency are targets for functional recovery in human cardiomyopathy due to TTN mutations. *Science translational medicine*, v. 13, n. 618, p. eabd3079, 2021.
11. FREY, Norbert; LUEDDE, Mark; KATUS, Hugo A. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. **Nature Reviews Cardiology**, v. 9, n. 2, p. 91-100, 2012.
12. FU, Yiwen; EISEN, Howard J. Genetics of dilated cardiomyopathy. **Current cardiology reports**, v. 20, p. 1-7, 2018.
13. GAO, Shanshan et al. Established and emerging mechanisms in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy: a multifaceted disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6320, 2020.
14. GARROD, David; CHIDGEY, Martyn. Desmosome structure, composition and function. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1778, n. 3, p. 572-587, 2008.
15. GREEN, Kathleen J.; GAUDRY, Claire A. Are desmosomes more than tethers for intermediate filaments?. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 1, n. 3, p. 208-216, 2000.
16. GREEN, Kathleen J.; GAUDRY, Claire A. Are desmosomes more than tethers for intermediate filaments?. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 1, n. 3, p. 208-216, 2000.
17. HARMON, Kimberly G. et al. Pathogeneses of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 7, n. 2, p. 198-204, 2014.
18. HEUSER, Arnd et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **The American Journal of human genetics**, v. 79, n. 6, p. 1081-1088, 2006.
19. HO, Carolyn Y. et al. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovascular research*, v. 105, n. 4, p. 397-408, 2015.
20. KAMPOURAKIS, Thomas et al. Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation as a function of multiple protein kinase and phosphatase activities. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 5111, 2024.
21. KIM, June-Bum. Channelopathies. **Korean journal of pediatrics**, v. 57, n. 1, p. 1, 2014.

22. KLINE, Jessica; COSTANTINI, Otto. Inherited Cardiac Arrhythmias and Channelopathies. **The Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 5, p. 809-820, 2019.
23. LEE, J. Y. W.; MCGRATH, J. A. Mutations in genes encoding desmosomal proteins: spectrum of cutaneous and extracutaneous abnormalities. **British Journal of Dermatology**, v. 184, n. 4, p. 596-605, 2021.
24. LEITE, Pedro von Hafe et al. Novel Mutation in DSP Gene—A Case of Arrhythmogenic Cardiomyopathy with Isolated Left Ventricular Phenotype and High Risk of Sudden Cardiac Death. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 29-32, 2021.
25. LEOPOULOU, Marianna et al. Naxos disease—a narrative review. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 18, n. 11, p. 801-808, 2020.
26. LOESCHER, Christine M.; HOBACH, Anastasia J.; LINKE, Wolfgang A. Titin (TTN): from molecule to modifications, mechanics, and medical significance. **Cardiovascular research**, v. 118, n. 14, p. 2903-2918, 2022.
27. LOPES, Sofia Goldbaum Calil et al. Cardiomiopatia Dilatada-uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento, prognóstico e avanços na pesquisa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 6152-6170, 2024.
28. MARON, Barry J. et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 4, p. 372-389, 2022.
29. PATEL, Parth N. et al. Contribution of noncanonical splice variants to TTN truncating variant cardiomyopathy. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**, v. 14, n. 5, p. e003389, 2021.
30. PEARCE, Amy et al. Missense mutations in the central domains of cardiac myosin binding protein-C and their potential contribution to hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Biological Chemistry**, v. 300, n. 1, p. 105511, 2024.
31. RUAN, Yanfei; LIU, Nian; PRIORI, Silvia G. Sodium channel mutations and arrhythmias. **Nature Reviews Cardiology**, v. 6, n. 5, p. 337-348, 2009.
32. SHAH, Manish; AKAR, Fadi G.; TOMASELLI, Gordon F. Molecular basis of arrhythmias. **Circulation**, v. 112, n. 16, p. 2517-2529, 2005.

33. TAJSHARGHI, Homa; OLDFORS, Anders. Myosinopathies: pathology and mechanisms. **Acta neuropathologica**, v. 125, p. 3-18, 2013.
34. TANJORE, R. R. et al. Genotype-phenotype correlation of R870H mutation in hypertrophic cardiomyopathy. **Clinical genetics**, v. 69, n. 5, p. 434-436, 2006.
35. TEEKAKIRIKUL, Polakit et al. Hypertrophic cardiomyopathy: an overview of genetics and management. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, p. 878, 2019.
36. WATKINS, Hugh; ASHRAFIAN, Houman; REDWOOD, Charles. Inherited cardiomyopathies. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 17, p. 1643-1656, 2011.
37. YUAN, Zhong-Yu et al. Desmoplakin and clinical manifestations of desmoplakin cardiomyopathy. **Chinese Medical Journal**, v. 134, n. 15, p. 1771-1779, 2021.



## CAPÍTULO 2

# TECENDO A GENÉTICA DA AORTA: REVISÃO INTEGRATIVA DAS MUTAÇÕES EM *FBN1*, *TGFBR1/2* E *ACTA2* E SUA INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DE ANEURISMAS

**Felype Tonini Vial**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/0946813097751952>

**Fernanda de Freitas Rocha**

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo (IFES)  
Vila Velha - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/9787181235669547>

**Leonardo Dias da Silva**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<https://lattes.cnpq.br/0461559243013881>

**Lorrayne Eugênia Silva de Barros Campos**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<https://lattes.cnpq.br/2397223430652121>

**Daiany Schmiedel dos Santos**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/3008506924020894>

**Gabrielle Feu Pereira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<https://lattes.cnpq.br/7540388059525814>

**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>

**Íluri 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:** Os aneurismas da aorta são entidades clínicas de alta relevância nas doenças genéticas relacionadas a alterações do tecido conjuntivo, sendo não raramente associados a variantes patogênicas em genes como *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2*. A presente revisão analisou 12 trabalhos científicos que investigam os efeitos de mutações destes genes na fisiopatologia das doenças vasculares da aorta, bem como as implicações dessas descobertas genéticas no manejo clínico dos pacientes com tal acometimento. A busca de estudos foi conduzida em bases de dados digitais, com aplicação de critérios de inclusão e exclusão estritos, resultando na seleção de 12 estudos primários, publicados entre 2019 e 2024, nos idiomas inglês, português e espanhol. As evidências indicam que grandes variantes no número de cópias (CNVs) envolvendo *FBN1* estão associadas a manifestações cardiovasculares mais brandas do que mutações pontuais, sugerindo o envolvimento de fatores modificadores. Mutações em *TGFBR1* e *TGFBR2*, associadas à Síndrome de Loeys-Dietz, alteram a sinalização do TGF- $\beta$ , resultando em degradação da matriz extracelular e comprometimento da contratilidade das células musculares lisas vasculares (VSMCs). Estudos *in vitro* e em modelos murinos confirmam a hiperativação dessa via sinalizadora em aortopatias. Já mutações no gene *ACTA2* afetam diretamente a contratilidade das VSMCs, promovendo remodelamento vascular e formação de aneurismas. Houve convergência entre os estudos analisados quanto ao papel central desses mecanismos moleculares na gênese dos aneurismas, sugerindo pelos dados obtidos que disfunções na mecânica da parede arterial e na homeostase da matriz extracelular, mediadas por essas mutações, são determinantes na fragilidade aórtica e no desenvolvimento de doença aneurismática da aorta. Conclui-se que a caracterização genotípica representa um eixo fundamental na condução terapêutica, ressaltando a necessidade de investigações futuras que aprofundem os caminhos moleculares ainda pouco elucidados e apontem novas alternativas terapêuticas para as doenças aórticas hereditárias.

**PALAVRAS-CHAVE:** *ACTA2* 1. Aneurisma de aorta 2., *FBN1* 3., Genética médica 4. *TGFBR1/2* 5

## WEAVING AORTIC GENETICS: INTEGRATIVE REVIEW OF MUTATIONS IN *FBN1*, *TGFBR1/2* AND *ACTA2* AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF ANEURYSMS

**ABSTRACT:** Aortic aneurysms are clinically significant entities within genetic disorders related to connective tissue alterations and are frequently associated with pathogenic variants in genes such as *FBN1*, *TGFBR1/2*, and *ACTA2*. This review analyzed 12 scientific studies investigating the effects of mutations in these genes on the pathophysiology of aortic vascular diseases, as well as the clinical implications of these genetic findings in the management of affected patients. The literature search was conducted in digital databases, applying strict inclusion and exclusion criteria, resulting in the selection of 12 primary studies published between 2019 and 2024 in English, Portuguese, and Spanish. The evidence indicates that large copy number variations (CNVs) involving *FBN1* are associated with milder cardiovascular manifestations compared to point mutations, suggesting the involvement of genetic modifiers. Mutations in *TGFBR1* and *TGFBR2*, associated with Loeys-Dietz Syndrome, alter TGF- $\beta$  signaling, leading to extracellular matrix degradation and impaired contractility of vascular smooth muscle cells (VSMCs). Both *in vitro* studies and murine models confirm the hyperactivation of this signaling pathway in aortopathies. Meanwhile, mutations in the *ACTA2* gene directly affect VSMC contractility, promoting vascular remodeling and aneurysm formation. The studies analyzed converge on the central role of these molecular mechanisms in the genesis of aneurysms, suggesting that dysfunctions in arterial wall mechanics and extracellular matrix homeostasis—mediated by these mutations—are key determinants in aortic fragility and the development of aortic aneurysmal disease. It is concluded that genotypic characterization represents a fundamental axis for therapeutic management, underscoring the need for future research to further elucidate the still poorly understood molecular pathways and identify new therapeutic alternatives for hereditary aortic diseases.

**KEYWORDS:** *ACTA2* 1. Aorta Aneurysm 2., *FBN1* 3., Medical Genetics 4. *TGFBR1/2* 5

### 1. INTRODUÇÃO

Do ponto de vista etimológico, o termo aneurisma remete à ideia de alargamento. No campo da medicina, o termo descreve uma dilatação anômala da parede de um vaso sanguíneo, caracterizada por um aumento superior a 50% em relação ao seu diâmetro normal. Embora passível de acometer qualquer artéria do organismo, os aneurismas ocorrem com maior frequência na aorta, especialmente em seus segmentos abdominal e torácico (Oliveira *et al.*, 2016).



A formação dos aneurismas, em geral, evolui de maneira silenciosa e insidiosa, podendo, eventualmente, manifestar-se por um espectro clínico variável. Essa natureza subclínica contribui sobremaneira para a complexidade de sua detecção, a qual, não raramente, ocorre de forma incidental ou por meio de estratégias sistemáticas de rastreamento (Oliveira *et al.*, 2016). É importante salientar que o risco de ruptura está diretamente relacionado ao aumento do diâmetro da dilatação. Havendo a ruptura, instala-se um quadro de hemorragia interna, potencialmente fatal, que pode se apresentar clinicamente por dor referida em região interescapular, além de sintomas como hemoptise ou hematêmese, entre outros (Seidel; Miranda Jr; Marcantonio, 2006).

Diante desse cenário, a instituição terapêutica tem como principal objetivo prevenir a ruptura arterial, sendo pautada em medidas clínicas - que envolvem o uso de medicamentos e a adoção de mudanças no estilo de vida - e, em casos selecionados, intervenção cirúrgica (Ministério da Saúde, 2019).

Mesmo que se tenha bem estabelecida a linha de cuidado para o manejo da doença aneurismática da aorta, é frequente que o subdiagnóstico dessa enfermidade, em virtude de sua evolução silenciosa, dificulte a detecção precoce. Isso revela uma preocupação, dado que o aneurisma da aorta configura-se como a segunda afecção mais prevalente dessa artéria, sendo superado apenas pela aterosclerose (Bossone; Eagle, 2020). Sua progressão natural é marcada por uma dilatação contínua da parede arterial, culminando, não raramente, em dissecação ou ruptura - eventos de elevada gravidade e potencial desfecho fatal (Brownstein *et al.*, 2017). Diante desse panorama, torna-se imperativo o investimento em estratégias eficazes de rastreamento e prevenção, capazes de mitigar os riscos associados à evolução assintomática da doença.

O avanço no entendimento da base genética dos Aneurismas e Dissecações da Aorta Torácica (TAAD) aprimorou significativamente a compreensão da patogênese da doença, além de melhorar a capacidade de estratificar riscos e orientar o manejo clínico de pacientes e suas famílias (de Backer *et al.*, 2013). Estudos recentes indicam que 20% dos pacientes com TAAD possuem uma síndrome genética identificável e 19% terão um parente de primeiro grau afetado (Krywanczyk *et al.*, 2023).

Mutações em diversos genes estão sendo fortemente associadas à predisposição ao aneurisma de aorta, incluindo os genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2*. Estima-se que mutações nos genes *FBN1* e naqueles relacionados à síndrome de Loeys-Dietz dos tipos 1 a 4 — tais como *TGFBR1* e *TGFBR2* — respondam por aproximadamente 10% dos casos de dissecação da aorta torácica de origem familiar e não síndrômica, isto é, restrita à aorta. Por sua vez, mutações no gene *ACTA2* estão implicadas em cerca de 12 a 21% dos casos familiares, enquanto alterações em outros genes contribuem com uma fração significativamente menor, geralmente inferior a 1–2% (Brownstein *et al.*, 2017).

Todavia, mesmo diante dos avanços recentes sob domínio da pesquisa genética, subsistem lacunas substanciais no entendimento dos múltiplos genes envolvidos na gênese e progressão da doença aneurismática da aorta, particularmente no que tange aos mecanismos celulares e moleculares envolvidos. A literatura vigente concentra-se majoritariamente nas síndromes genéticas clássicas e amplamente caracterizadas, como a síndrome de Marfan, ao passo que os efeitos de outras variações genéticas permanecem pouco elucidados. Nesse contexto, torna-se imprescindível aprofundar a compreensão acerca da influência das mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2*, cujas alterações comprometem a arquitetura e integridade da parede aórtica por meio de distintas vias moleculares (Yang *et al.*, 2022). Tal lacuna de conhecimento fundamenta a problemática central que este estudo se propõe a investigar.

Diante disso, considerando a demanda emergente de elucidar aspectos que permeiam a genética dos aneurismas de aorta, essa revisão integrativa objetivou investigar não apenas a relação existente entre as mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* e o desenvolvimento de aneurismas da aorta, como também o impacto dessas descobertas genéticas no manejo desses pacientes.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. Tipo de Estudo e Objetivo da Revisão:

Para o delineamento desse estudo foi realizada uma revisão integrativa, um tipo de metodologia de pesquisa que permite a reunião de dados provenientes de diversos modelos de pesquisa (tanto teórica quanto empírica), possibilitando a revisão de teorias, evidências e elucidação de conceitos (Whittemore & Knafl, 2005). Para isso, Whittemore & Knafl utilizam de uma sistematização em 5 estágios para a construção desse tipo de revisão, que envolve inicialmente a identificação do problema de pesquisa e posterior busca na bibliografia, seguida de avaliação, análise e apresentação de dados. Nesse panorama, optou-se pela realização de uma revisão integrativa com o propósito de proporcionar uma análise abrangente da literatura existente acerca da influência das mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* no desenvolvimento dos aneurismas da aorta. A proposta visa, assim, sintetizar o conhecimento já estabelecido sobre o tema e destacar a relevância das descobertas genéticas no contexto do manejo clínico e terapêutico desses pacientes.

## 2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão:

Inicialmente, os artigos foram identificados por meio de busca eletrônica e foram excluídos os duplicados. Em seguida, foi realizada a análise dos títulos e resumos, sendo eliminados aqueles estudos que não atendiam à questão norteadora. Foi estabelecida, como critério de inclusão, a aceitação de estudos qualitativos ou primários, como de coorte e ensaios clínicos, publicados no período temporal de 2019 a 2024 nos idiomas inglês, português ou espanhol, com acesso na íntegra. Aqueles que não correspondem aos aspectos citados anteriormente foram rejeitados da revisão, tal qual estudos que abordam o tema de modo inadequado ou indireto, assim como estudos secundários não sistemáticos, artigos, comentários e cartas ao editor que não denotam resultados originais. Os estudos incluídos deveriam responder à seguinte questão norteadora: "Como as mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* influenciam no aneurisma de aorta?"

## 2.3. Bases de Dados e Fontes de Pesquisa:

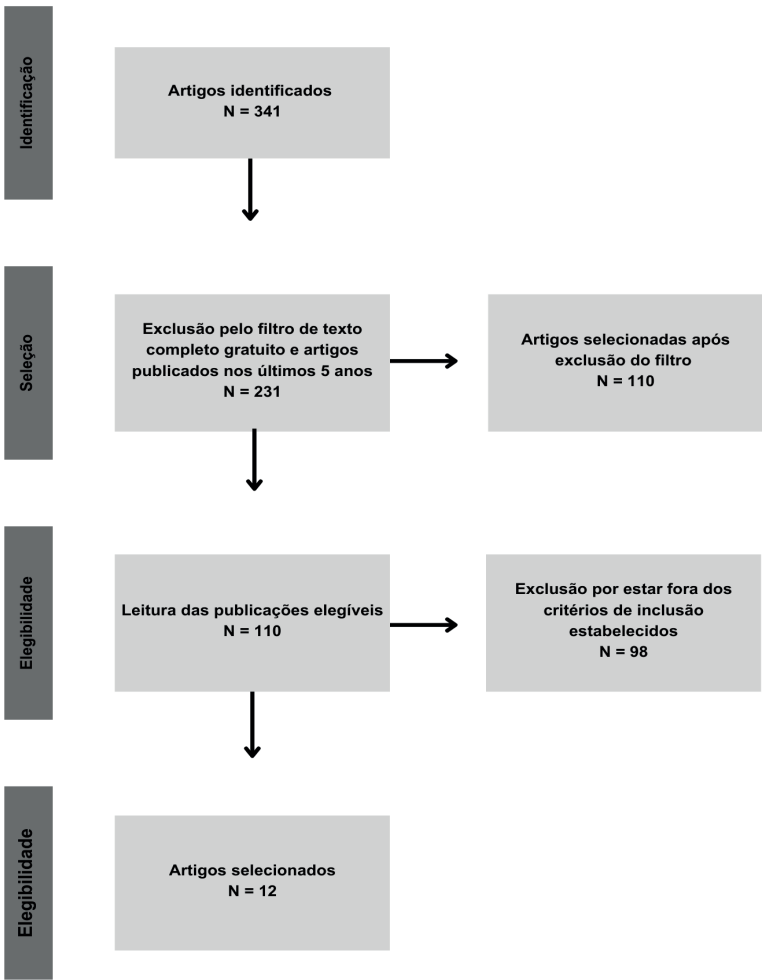
Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus.

## 2.4. Descritores e Estratégia de Busca:

Utilizaram-se os seguintes descritores, consultados no DeCS e MeSH: "Aortic Aneurysm", "Aortic Aneurysm, Thoracic", "Genetics" e "Mutation". A estratégia de busca utilizada foi: ("Aortic Aneurysm" OR "Aortic Aneurysm, Thoracic") AND (Genetics AND Mutation) AND (FBN1 OR (TGFBR1 OR TGFBR2) OR (TGFBR1 AND TGFBR2) OR ACTA2). Desta maneira, foi realizada a seleção dos artigos de acordo com os critérios estabelecidos, conforme demonstrado pelo protocolo PRISMA na Figura 1.

## 2.5. Processo de Seleção dos Estudos:

Figura 1 - Processo de seleção de artigos nas bases de dados PubMed e BVS, 2024.



Fonte: Produção própria

As especificidades metodológicas e os focos investigativos de cada estudo incluído nesta revisão foram sistematizados e apresentados abaixo no quadro 1, com o propósito de evidenciar os principais aspectos abordados por cada pesquisa analisada. Além disso, de forma a ilustrar e representar estatisticamente a relação entre determinado gene alvo abordado pelo trabalho analisado, foi construída a tabela 1, a qual compila os dados e demonstra que o gene mais frequente em nossa amostra foi o gene responsável pela produção da proteína fibrilina-1 (*FBN1*).

Quadro 1 - Descrição dos trabalhos incluídos

Autor/Ano	Objetivo	Método	Amostra
Buki <i>et al.</i> , 2023	Revelar associação entre grandes deleções de <i>FBN1</i> e a gravidade cardiovascular	Estudo coorte	58 participantes (41 coorte e 17 controles)
Chen <i>et al.</i> , 2021	Determinar etiologia da penetrância reduzida de variantes patogênicas <i>ACTA2</i>	Estudo experimental (camundongos)	Grupos de camundongos WT e mutação <i>ACTA2</i> R149C/+, quantidade variável
Cozijnsen <i>et al.</i> , 2019	Investigar efeito de mutação <i>TGFBR1</i> nos Aneurismas e dissecções da aorta torácica	Estudo observacional	22 familiares (14 portadores de mutação <i>TGFBR1</i> e 8 não)
Gensicke <i>et al.</i> , 2020	Caracterizar a relevância de modelo murino único de Síndrome de Marfan para os mecanismos de sinalização conhecidos	Estudo experimental (modelo animal)	4 grupos de camundongos: selvagem com ou sem angiotensina II e Síndrome de Marfan com ou sem angiotensina II
Iosef <i>et al.</i> , 2020	Identificar proteoma da origem embriológica aórtica e marcadores proteicos associados a aneurisma	Estudo experimental laboratorial ( <i>in vitro</i> )	Células-tronco pluri-potentes induzidas de 4 pacientes com Marfan e 2 controles.
Kaw <i>et al.</i> , 2022	Relatar novas variantes patogênicas do <i>ACTA2</i> com características da síndrome da disfunção do músculo liso	Estudo observacional	5 pacientes
Nolasco <i>et al.</i> , 2020	Investigar tração em células musculares lisas vasculares e mecanismos dos aneurismas e dissecções da aorta torácica	Estudo experimental laboratorial (modelo animal)	Camundongos de 3 meses com deleção dos éxons 19 a 24 em <i>FBN1</i> e selvagem (controle)
Oller <i>et al.</i> , 2021	Estudar disfunção mitocondrial na progressão do aneurisma da aorta torácica e as estratégias de reforço mitocondrial como tratamento	Estudo experimental translacional	Camundongos C57BL6 (8-12 semanas), tratamentos de tamoxifeno (100 mg/kg), angiotensina II (1000 ng/kg/min), salina
Pedroza <i>et al.</i> , 2020	Delinear alterações transcricionais do músculo liso vascular no aneurisma aórtico na Síndrome de Marfan	Estudo experimental (camundongos)	10 camundongos com mutação no gene <i>FBN1</i>
Xu <i>et al.</i> , 2020	Investigar genótipo-fenótipo do <i>FBN1</i> e eventos aórticos em Marfan	Estudo coorte	180 pacientes com Síndrome de Marfan
Zhou <i>et al.</i> , 2021	Modelar defeitos moleculares decorrentes da mutação <i>TGFBR1</i> A230T, experimentos com activina A e rapamicina	Estudo <i>in vitro</i>	Amostra de hiPSC de sujeito com a aorta normal usando edição de gene CRISPR-Cas9
Michałowska <i>et al.</i> , 2020	Identificar a causa comum de alterações cardiovasculares em 3 gerações de uma família	Estudo <i>in vitro</i> (sequenciamento genético)	8 indivíduos (3 gerações da mesma família)

Fonte: Autoria própria

Tabela 1 - Proporção dos genes abordados dentre artigos elegidos (total = 12)

Gene alvo	Quantidade de artigos com ênfase nesse gene	Porcentagem
<i>ACTA2</i>	2	17%
<i>FBN1</i>	7	58%
<i>TGFBR1 / TGFBR2</i>	3	25%

Fonte: Autoria própria

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação dos estudos selecionados após a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na inclusão de 12 artigos que investigam a influência de mutações nos genes *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* no desenvolvimento de desordens vasculares da aorta. As evidências apresentadas indicam a participação de múltiplos fatores moduladores na expressão das manifestações cardiovasculares associadas à aorta, vaso eferente do ventrículo esquerdo. Embora os genes tenham sido abordados sob distintas perspectivas metodológicas nos estudos analisados, todos corroboraram, em alguma medida, a relevância das variantes patogênicas de *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2* na fisiopatogênese das doenças aórticas e nas suas implicações vasculares.

#### 3.1. Abordagem pormenorizada dos resultados referentes às mutações genéticas

As mutações no gene *FBN1*, o qual codifica a proteína fibrilina-1, estão relacionadas à síndrome de Marfan (SMF), uma desordem hereditária do tecido conjuntivo que compromete a integridade estrutural da matriz extracelular (MEC) e predispõe ao desenvolvimento de aneurismas da raiz da aorta. A fibrilina-1 participa da formação de microfibrilas essenciais para a elasticidade e resistência da parede aórtica e também regula negativamente a sinalização do TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador beta), que é crucial na homeostase vascular. As mutações em *FBN1* reduzem a disponibilidade funcional da fibrilina-1, resultando em ativação excessiva da via TGF- $\beta$ , o que leva à desorganização das fibras elásticas, aumento da expressão de colágeno e outros componentes da MEC, além de promover modulação fenotípica das células musculares lisas (SMCs). Essa modulação, caracterizada por perda do fenótipo contrátil e aquisição de um perfil proliferativo e secretor, é acompanhada por aumento na expressão de genes como *COL1A1*, *CTGF* e *SERPINE1*, associados à remodelação da matriz e à progressão do aneurisma. Assim, a interação disfuncional entre a MEC defeituosa e a ativação aberrante de TGF- $\beta$  desempenha papel central na patogênese dos aneurismas na SMF, afetando diretamente a estabilidade da parede aórtica e contribuindo para o risco aumentado de dissecação ou ruptura (Pedroza *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, os achados obtidos a partir da análise genotípica e histopatológica de pacientes com SMF evidenciam uma correlação entre o tipo de mutação no gene *FBN1* e o risco de dissecção aórtica (DA). Mutações do tipo *nonsense* e *frameshift* foram mais frequentemente observadas em pacientes com DA do que naqueles com aneurisma aórtico (AA) isolado, que apresentaram maior prevalência de mutações *missenses*. A análise tecidual da parede aórtica revelou que indivíduos com mutações *nonsense* e *frameshift* apresentavam fibras elásticas mais finas e esparsas, bem como células musculares lisas vasculares (VSMCs) em menor número e organizadas de forma desordenada, em comparação aos portadores de mutações *missense*. Esses padrões estruturais sugerem que tais mutações impactam mais severamente a produção e o funcionamento da fibrilina-1, levando à diminuição da elasticidade e integridade da matriz extracelular. Além disso, a deficiência de fibrilina-1 parece estar associada à ativação exacerbada da via de sinalização TGF- $\beta$ , promovendo apoptose de SMCs e contribuindo para a remodelação patológica da parede aórtica. Esses dados indicam que o tipo de mutação em *FBN1* pode influenciar diretamente o fenótipo vascular na SMF e o risco de eventos agudos, como a dissecção aórtica, ressaltando a importância da caracterização genotípica no manejo clínico (Xu et al., 2020).

Iosef et al. (2020) investigaram como a mutação no gene *FBN1* contribui para a formação de aneurismas na SMF, utilizando células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) derivadas de pacientes com MFS, diferenciadas em dois subtipos de células musculares lisas (SMCs): as derivadas da crista neural (NC-SMCs) e do mesoderma lateral (LM-SMCs). Por meio de análise proteômica quantitativa, foi possível observar que as LM-SMCs apresentaram perfis proteicos profundamente alterados em comparação às células controle e às NC-SMCs, com destaque para o aumento de proteínas associadas à matriz extracelular (como COL1A1 e LUM), presença de estresse oxidativo e disfunções metabólicas, além de ativação de vias patológicas como a TGF- $\beta$ . Essas alterações sugerem que a mutação em *FBN1*, combinada à origem embrionária das células musculares lisas, afeta diretamente a integridade da parede da aorta, favorecendo sua degeneração e a formação de aneurismas. A maior vulnerabilidade das LM-SMCs, que derivam de regiões da aorta mais suscetíveis a dissecções, fornece uma possível explicação para o padrão regional das manifestações vasculares da MFS. Assim, o estudo evidencia que tanto a genética (via *FBN1*) quanto a origem celular são determinantes para o fenótipo patológico, reforçando a importância de considerar a linhagem celular no desenvolvimento de modelos experimentais e terapias direcionadas para a síndrome de Marfan (Iosef et al., 2020).

Em contrapartida, a análise de variações no número de cópias (CNVs) do gene *FBN1* por meio de ensaios MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) em pacientes com SMF revelou a presença de uma grande deleção gênica em 2 indivíduos de uma mesma família, entre os 41 incluídos no estudo para triagem de *FBN1*. Curiosamente, esses pacientes apresentaram manifestações cardiovasculares leves ou ausentes, sugerindo a atuação de outros fatores na modulação da gravidade fenotípica apresentada no que se refere aos sintomas cardiovasculares. Adicionalmente, observou-se que a existência de grandes CNVs envolvendo deleções de éxons únicos ou múltiplos estavam mais associadas a manifestações cardiovasculares importantes (65% e 68%, respectivamente) do que a mutações intragênicas convencionais. Esses achados reforçam a importância de fatores regulatórios na expressão clínica da SMF e indicam possíveis alvos terapêuticos inovadores para manejo das complicações cardiovasculares da síndrome, mesmo quando grandes deleções foram identificadas (Buki *et al.*, 2023).

Estudos demonstraram, adicionalmente, que camundongos heterozigotos para a mutação *FBN1*<sup>ΔC1039G/+</sup>, modelo experimental da Síndrome de Marfan, exibem um comprometimento precoce da função mitocondrial nas células musculares lisas vasculares. Tal disfunção manifesta-se por meio da redução na expressão do fator de transcrição mitocondrial A (Tfam), depleção do DNA mitocondrial (mtDNA), diminuição da taxa de respiração mitocondrial e um concomitante aumento da glicólise, culminando em uma produção exacerbada de lactato. Esses achados foram confirmados em tecidos aórticos e fibroblastos de pacientes com SMF. A exposição de VSMCs saudáveis à matriz extracelular derivada de células deficientes em *FBN1* também induziu disfunção mitocondrial, indicando que o microambiente celular regula a bioenergética. A deleção condicional de Tfam em VSMCs levou à formação de aneurismas, dissecções aórticas e morte precoce em camundongos, associadas à perda da contratilidade, inflamação, senescência e remodelamento da parede vascular. Notavelmente, o tratamento com ribosídeo de nicotinamida (NR), um precursor de NAD<sup>+</sup>, restaurou a função mitocondrial, reverteu as alterações moleculares e estruturais e normalizou o diâmetro aórtico em camundongos afetados, posicionando o estímulo metabólico mitocondrial como estratégia terapêutica viável contra aneurismas associados à SMF (Oller *et al.*, 2021).

Para reproduzir de forma mais rápida e intensa os eventos fisiopatológicos da síndrome de Marfan, foi desenvolvido um modelo murino que combina a mutação *FBN1*<sup>C1039G/+</sup> com a deleção do receptor de TGF-β2 em células musculares lisas (Myh11-CreERT2; *Tgfb2*<sup>fl/fl</sup>), criando o chamado modelo “Marfan acelerado” (Gensicke *et al.*, 2020). Nesse modelo, a dilatação da aorta torácica foi observada já aos 4 dias após a indução, com progressão até o 14º dia, acompanhada por degradação da matriz elástica, inflamação, remodelamento vascular e aumento da sinalização TGF-β (pSMAD2 e pERK1/2). A estratégia permitiu reproduzir em



menor tempo os principais eventos moleculares da MFS, consolidando-se como uma ferramenta valiosa para o estudo da progressão da doença e para a avaliação de possíveis intervenções terapêuticas (Gensicke *et al.*, 2020).

Em um estudo experimental com camundongos, investigou-se a variante patogênica mais comum do gene *ACTA2* associada à predisposição para doença da aorta torácica - a substituição do aminoácido arginina por cisteína na posição 149 (R149C). Os animais mutantes apresentaram contração aórtica reduzida, mas não desenvolveram formações aneurismáticas nem dissecções na aorta mesmo após dois anos de acompanhamento. A análise celular indicou menor disponibilidade funcional da  $\alpha$ -actina mutante, devido à liberação deficiente da  $\alpha$ -actina do músculo liso mutante pelo complexo chaperonínico TCP-1, sugerindo que a quantidade efetivamente produzida da proteína é determinante para o fenótipo clínico, sendo um fator crítico na manifestação da doença. Esses achados apontam para penetrância reduzida da doença aórtica torácica nos indivíduos portadores desta variante. Aditivamente, foi evidenciado que mesmo a elevação da pressão arterial sendo um fator de risco reconhecido para a progressão de aneurismas e dissecções, ambos os grupos de camundongos apresentaram aumento pressórico semelhante sem ruptura aórtica. Tais achados sustentam a hipótese de que, mesmo sob estresse hemodinâmico aumentado, não se desencadeia doença aórtica torácica em modelo murino com a dita variante genética (Chen *et al.*, 2021).

As variantes identificadas no gene *ACTA2* demonstram ampla diversidade fenotípica e evidenciam o papel crucial da caracterização genômica na prática clínica. A mutação *p.Arg179Gly* destaca-se por sua forte associação com o fenótipo clássico da Síndrome de Disfunção Muscular Lisa (SMDS), sendo a posição Arg179 particularmente relevante por comportar múltiplas substituições de aminoácidos com potenciais efeitos patogênicos distintos. Já a variante *p.Met46Arg*, embora classificada como de significado incerto, revelou-se clinicamente expressiva, mimetizando características da Síndrome de Moyamoya, o que aponta para uma interseção fenotípica entre síndromes vasculares distintas. A mutação *p.Thr204Ile*, por sua vez, associa-se a um espectro clínico ampliado, incluindo manifestações cardiovasculares e urogenitais, evidenciando a difusão do comprometimento do músculo liso. No caso da *p.Arg39Cys*, a presença de hereditariedade associada à expressão grave em apenas um dos membros afetados levanta a hipótese de um padrão de penetrância variável ou de interações genéticas complexas, possivelmente com genes como *MYLK* ou *MYH11*. Por fim, a variante *p.Ile66Asn* reforça o risco de complicações vasculares graves, como dissecções e aneurismas, especialmente quando relacionada a outras mutações críticas como *p.Lys328Asn*. O estudo sistemático dessas variantes não apenas contribui para a compreensão da fisiopatologia da SMDS, mas também fornece subsídios valiosos para o rastreamento precoce, a estratificação de risco e a conduta clínica personalizada (Kaw *et al.*, 2022).

No modelo murino de Síndrome de Marfan, as células musculares lisas vasculares (VSMCs) apresentaram alterações fenotípicas marcantes, incluindo aumento da área celular, perda da morfologia fusiforme e transição parcial para um fenótipo mesenquimal, confirmada por marcadores como N-caderina e Slug. Embora houvesse aumento de proteínas contráteis nessas células, como SMA e SM22, observou-se redução da calponina e elevação de PCNA (um marcador proliferativo, chamado Antígeno Nuclear de Proliferação Celular), caracterizando um fenótipo misto. Funcionalmente, essas células exibiram capacidade reduzida de geração de força de tração e resposta atenuada à rigidez da matriz extracelular, correlacionadas à desorganização do citoesqueleto de actina e alterações nas adesões focais. O cultivo das VSMCs em matriz extracelular saudável restaurou parcialmente o fenótipo contrátil, mas não normalizou os marcadores de estresse do retículo endoplasmático, que estavam aumentados. Esses achados indicam que o comprometimento mecânico das VSMCs na SMF ocorre precocemente e contribui diretamente para a fragilidade da parede aórtica e para o risco de aneurismas (Nolasco *et al* 2020).

Com o objetivo de investigar os efeitos patogênicos da mutação c.1043G>A do gene *TGFBR1* e o impacto nos aneurismas e dissecções da aorta torácica, um estudo observacional com dados clínicos coletados de 22 familiares identificou tal mutação em *TGFBR1*. A variante foi identificada em sete indivíduos, sendo 2 com dissecção aórtica e 5 com dilatação da aorta ascendente. A análise funcional por transdiferenciação miogênica de fibroblastos dérmicos em células semelhantes a musculares lisas demonstrou aumento da diferenciação miogênica em células dos 4 portadores da mutação na família (identificadas como sendo regulação positiva de proteínas específicas de células musculares lisas contráteis). Tal evidência sugere que a expressão exacerbada de proteínas contráteis associa-se à intensificação da sinalização do TGF- $\beta$  — mecanismo associado à rigidez arterial e formação de aneurismas. Esses achados reforçam a posição central ocupada pelo TGF- $\beta$  na diferenciação de células musculares lisas contráteis e levantam a hipótese de que a ativação exacerbada desse processo contribua para a patogênese dos aneurismas em portadores dessa variante. Sob essa perspectiva, há necessidade de lançar luz à investigações em modelos celulares que contemplem demais mutações no gene *TGFBR1* e mutações em outros genes relacionados ao aneurisma, dada a limitada quantidade celular submetida a transdiferenciação até o momento (Cozijnsen *et al.*, 2019).

Em estudos *in silico* com uma variante do gene *TGFBR1* em uma família com síndrome de Loeys-Dietz (SLD), Zhou *et al.* (2021) revelou uma variante patogênica dominante (c.688G>A) no gene *TGFBR1*, nomeado de *TGFBR1*<sup>A230T</sup>. A pesquisa demonstrou que a variante advém de uma substituição de alanina 230 por treonina (p.Ala230Thr) no gene em questão, resultando na inibição da atividade da cinase

TGFBR1 por interromper sua capacidade de ligação ao ATP. Os resultados mostram que a mutação prejudica os níveis de transcrição e proteína contráteis e a função de células vasculares derivadas de células progenitoras cardiovasculares (CPCs), o que não ocorre em células tronco da crista neural (NCSCs), sugerindo que *TGFBR1*<sup>A230T</sup> impacta em efeitos transcricionais específicos da linhagem. A mutação interrompeu seletivamente a sinalização de AKT e SMAD3 em SMC de Células progenitoras cardiovasculares, mas não em SMC de células tronco da crista neural, indicando que ambos os genes são cruciais na mediação da resposta celular à ativação do TGFBR1. Também foi encontrado similaridades moleculares entre uma mutação *TGFBR1*<sup>A230T/+</sup> e SMAD3 com perda de função (*SMAD3* c.652delA/+), o que explica a interrupção da função contrátil de SMC derivadas de CPC (CPC-SMC) em um modelo de doença de células-tronco pluripotentes induzidas em humanos (hiPSC). Por fim, o estudo também propôs uma estratégia farmacológica para prevenir aneurisma da raiz aórtica em pacientes com síndrome de Loeys-Dietz (SLD) através do tratamento combinado de activina A (ACA) e rapamicina. O tratamento promoveu a expressão gênica contrátil mesmo no CPC-SMC controle, podendo ser uma potencial estratégia farmacológica no curso da doença (Zhou *et al.*, 2021).

A mutação p.R460H localiza-se no domínio da quinase serina/treonina do *TGFBR2* e pertence às mutações de ponto crítico do gene, resultando em efeito negativo dominante na quinase regulada por sinal extracelular e nos transdutores de sinal a jusante, levando à sinalização defeituosa do fator de crescimento transformador  $\beta$  (*TGFBR2*). Um estudo com base no sequenciamento Sanger, confirma a mutação p.R460H no gene *TGFBR2* em 8 indivíduos em 3 gerações de uma família com um amplo espectro de anormalidades cardiovasculares. As anormalidades mais prevalentes foram aneurisma da raiz aórtica e defeito do septo atrial, atingindo 6 e 4 indivíduos, consecutivamente. Em menores proporções, outras condições também foram observadas, sendo elas: aneurisma da aorta ascendente e dilatação da aorta descendente, dissecção espontânea de ambas as artérias coronárias e 2 dissecções da aorta torácica tipo A. Ademais, 50% dos indivíduos apresentavam hipertensão arterial. No caso familiar em questão, observa-se que a anormalidade cardiovascular mais comum associada à mutação p.R460H do gene *TGFBR2* é o aneurisma da aorta torácica, tanto ascendente quanto descendente, acompanhado por uma variedade de vasculopatias e defeitos cardíacos congênitos. O achado corrobora para estudos anteriores relacionando a mutação p.R460H em *TGFBR2* à aneurismas e dissecção da aorta torácica familiar (Michałowska *et al.*, 2020).

### 3.2. Panorama geral das descobertas sobre os genes abordados

A partir da análise sob uma perspectiva ampliada, os genes-alvo contemplados nas pesquisas — com destaque para o *ACTA2* — revelam, de forma consistente, que variantes patogênicas associadas ao acometimento da aorta contribuem para a redução da contratilidade aórtica e para a menor disponibilidade funcional da  $\alpha$ -actina mutante. Esses fatores demonstram-se decisivos para a manifestação clínica da doença, culminando no desenvolvimento da doença aórtica torácica. Ademais, tais variantes apresentam expressiva heterogeneidade fenotípica, sendo que determinadas mutações estão associadas a risco elevado de complicações vasculares graves – aneurismas e dissecções –, sobretudo quando coexistem com outras alterações genéticas.

Em análise subsequente, quando se investiga a respeito do gene *FBN1*, os achados reforçam a hipótese de que a patogênese dos aneurismas na SMF está relacionada a uma interação disfuncional entre uma MEC comprometida (microambiente exercendo papel regulatório) e a ativação aberrante da via de sinalização do TGF- $\beta$ , com repercussões sobre a estabilidade estrutural da parede aórtica. Notadamente, grandes deleções envolvendo variações no número de cópias do gene demonstraram associação mais robusta com manifestações cardiovasculares de maior gravidade. Dessa forma, observou-se que o tipo específico de mutação influencia o fenótipo vascular da Síndrome de Marfan e o risco de eventos agudos. A esse respeito, tanto a carga genética quanto a origem celular das alterações demonstraram ser determinantes na configuração do fenótipo patológico, incluindo a fragilidade da parede aórtica e a formação de aneurismas. Adicionalmente, experimentos combinando a mutação do gene *FBN1* com a deleção do receptor TGF- $\beta$ 2 em células musculares lisas resultaram na progressão desfavorável da síndrome, culminando em dilatação da aorta torácica.

Em última instância, no que tange aos genes *TGFBR1* e *TGFBR2*, os dados analisados indicam que a via de sinalização do TGF- $\beta$  exerce papel central na diferenciação das células musculares lisas contráteis, sendo que sua hiperativação está fortemente implicada na patogênese dos aneurismas da aorta. Nesse contexto, o uso terapêutico de activina A e rapamicina tem se mostrado promissor na prevenção da dilatação da raiz aórtica, por meio da indução da expressão gênica responsável por influenciar na função contrátil em células musculares lisas derivadas de células progenitoras cardiovasculares, configurando-se como uma estratégia potencial para modificar o curso clínico da Síndrome de Loews-Dietz.

Todos esses achados enfatizam a relevância dos fatores regulatórios na expressão clínica dos acontecimentos relacionados às doenças aórticas e indicam alvos terapêuticos passíveis de se intervir e manejar as complicações.

## 4. CONCLUSÃO

As evidências acumuladas na literatura científica indicam de maneira inequívoca que manifestações cardiovasculares, sobretudo as doenças da aorta — como dissecções e aneurismas —, constituem apresentações clássicas em indivíduos com alterações em genes específicos, tais como *FBN1*, *TGFBR1/2* e *ACTA2*. Não obstante, observa-se ainda uma escassez de estudos suficientemente robustos e integrativos que aprofundem, de forma sistemática, as complexas relações moleculares subjacentes ao desenvolvimento dos aneurismas da aorta torácica em decorrência dessas variantes genéticas. As investigações disponíveis, embora muito valiosas, abordam o tema sob enfoques heterogêneos, o que, por vezes, dificulta um raciocínio integrado, devido ao conhecimento se apresentar fragmentado em diversos locais. Ainda assim, através de sua análise, foi possível estabelecer distintos mecanismos moleculares que modulam o risco aumentado de acometimento aórtico, interferindo direta ou indiretamente na integridade estrutural e funcional da parede vascular frente às forças hemodinâmicas a que está continuamente submetida.

A elucidação desses fatores no campo da genética desnuda a magnitude desse conhecimento para a prática clínica contemporânea, conferindo subsídios à estratificação de risco, ao diagnóstico e ao manejo dos pacientes acometidos. Além disso, contribui para a identificação de potenciais alvos voltados à atenuação da progressão da doença aórtica.

Diante do exposto, constata-se que os avanços na compreensão dos aspectos genéticos e genômicos envolvidos nos aneurismas de aorta associados a variantes patogênicas ainda ocorrem de maneira lenta e fragmentada. À luz desse panorama, torna-se imperativo que futuras investigações promovam um esclarecimento vigoroso e duradouro, capaz de dissipar as incertezas que ainda permeiam esse campo. Tal esforço é essencial para delinear caminhos mais precisos rumo a alternativas terapêuticas eficazes, que ampliem as possibilidades de escolha para aqueles que convivem com as repercussões clínicas das doenças aórticas hereditárias.

## REFERÊNCIAS

BOSSONE, E.; EAGLE, K. A. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 1759-5010, p. 1–18, 22 dez. 2020.

BROWNSTEIN, A. et al. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. **AORTA**, v. 05, n. 01, p. 11–20, fev. 2017.

BUKI, G. et al. Correlation between large FBN1 deletions and severe cardiovascular phenotype in Marfan syndrome: Analysis of two novel cases and analytical review of the literature. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 11, n. 7, p. e2166, jul. 2023.

CHEN, J. et al. Resistance of Acta2R149C/+ mice to aortic disease is associated with defective release of mutant smooth muscle  $\alpha$ -actin from the chaperonin-containing TCP1 folding complex. **Journal of Biological Chemistry**, v. 297, n. 6, 2021.

COZIENSEN, L. et al. Pathogenic effect of a TGFBR1 mutation in a family with Loeys–Dietz syndrome. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 7, n. 10, 2019.

DE BACKER, J. et al. Genes in Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections - Do they Matter?: Translation and Integration of Research and Modern Genetic Techniques into Daily Clinical Practice. **AORTA**, v. 1, n. 2, p. 135–145, 1 jul. 2013.

GENSICKE, N. M. et al. Accelerated Marfan syndrome model recapitulates established signaling pathways. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 159, n. 5, p. 1719–1726, 2020.

IOSEF, C. et al. Quantitative proteomics reveal lineage-specific protein profiles in iPSC-derived Marfan syndrome smooth muscle cells. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020.

KAW, A. et al. Expanding ACTA2 genotypes with corresponding phenotypes overlapping with smooth muscle dysfunction syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 188, n. 8, p. 2389–2396, 2022a.

KRYWANCZYK, A. et al. Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. **The American Journal of Forensic Medicine and Pathology**, v. 44, n. 2, p. 69–76, 3 mar. 2023.

MARINHO DE OLIVEIRA, A. et al. ARTIGO ORIGINAL 106 J Vasc Bras. **Abr-Jun**, v. 15, n. 2, p. 106–112, 2016.

MICHAŁOWSKA, A. et al. Intrafamilial variability of cardiovascular abnormalities associated with the p.R460H mutation of the TGFBR2 gene. **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 130, n. 7–8, p. 676–678, 2020.

**Ministério da Saúde publica diretrizes para tratamento de aneurismas.** Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2019/janeiro/ministerio-da-saude-publica-diretrizes-para-tratamento-de-aneurismas>>.

NOLASCO, P. et al. Impaired vascular smooth muscle cell force-generating capacity and phenotypic deregulation in Marfan Syndrome mice. **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, v. 1866, n. 1, p. 165587, 1 jan. 2020.

OLLER, J. et al. Extracellular Tuning of Mitochondrial Respiration Leads to Aortic Aneurysm. **Circulation**, v. 143, n. 21, p. 2091–2109, 2021.

PEDROZA, A. J. et al. Single-Cell Transcriptomic Profiling of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Modulation in Marfan Syndrome Aortic Aneurysm. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 40, n. 9, p. 2195–2211, 2020.

SEIDEL, A. C.; MIRANDA JR, F.; MARCANTONIO, J. M. Ruptura de aneurisma da aorta toracoabdominal em cavidade pleural direita. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 21, n. 3, p. 352–355, set. 2006.

WHITEMORE, R. & KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v 52, n 5, p. 546-553, dez 2005.

XU, S. et al. Increased frequency of FBN1 frameshift and nonsense mutations in Marfan syndrome patients with aortic dissection. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 8, n. 1, 2020.

YANG, R. et al. Identification of a Novel 15q21.1 Microdeletion in a Family with Marfan Syndrome. **Genetics Research**, v. 2022, 2022b.

ZHOU, D. et al. hiPSC Modeling of Lineage-Specific Smooth Muscle Cell Defects Caused by TGFBR1A230T Variant, and Its Therapeutic Implications for Loeys-Dietz Syndrome. **Circulation**, v. 144, n. 14, p. 1145–1159, ago. 2021



## CAPÍTULO 3

# A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS NOS GENES *ACE*, *AGT* E *NOS3* NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

**João Victor Heringer Rosa**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/3509546329347008>

**Anita Vargas de Castro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/1195734424763688>

**Isabela de Sousa Bianchini Marins**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7990936467551454>

**Felipe Ataides Mion**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7872816116901364>

**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>

**Lúri 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 Hipertensão Arterial (HA) é uma condição multifatorial e um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, com forte contribuição genética associada a genes do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), como *ACE* e *AGT*, e ao gene *NOS3*. Esta pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão da literatura para investigar a influência de polimorfismos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* no desenvolvimento da HA. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e BVS, com filtros de artigos entre 2019 e 2024, e incluiu apenas estudos primários que abordam diretamente a associação dos polimorfismos com a HA. Os resultados indicaram que o polimorfismo I/D no gene *ACE*, particularmente o genótipo DD, está associado a um maior risco de hipertensão, embora essa associação varie conforme fatores ambientais e interações genéticas. O gene *AGT* também mostrou associação com a hipertensão, especialmente o polimorfismo rs699. O gene *NOS3*, embora com resultados variados, foi implicado na modulação da hipertensão, especialmente em relação a complicações cardiovasculares como a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Conclui-se que os polimorfismos nesses genes têm papel significativo na HA, e que a interação entre esses genes pode influenciar o risco e a gravidade da doença. No entanto, devido a heterogeneidades dos estudos utilizados, é necessário a realização de novos estudos padronizados para validar as associações encontradas. Essas descobertas destacam a importância de entender a genética da hipertensão para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

**PALAVRAS-CHAVE:** *ACE* 1. *AGT* 2. Genética 3. Hipertensão 4. *NOS3* 5.

## THE INFLUENCE OF POLYMORPHISMS IN THE *ACE*, *AGT*, AND *NOS3* GENES ON ARTERIAL HYPERTENSION

**ABSTRACT:** Arterial Hypertension (HA) is a multifactorial condition and one of the main risk factors for cardiovascular diseases, with a strong genetic contribution associated with genes from the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (SRAA), such as *ACE* and *AGT*, as well as the *NOS3* gene. This research was conducted through a literature review to investigate the influence of polymorphisms in the *ACE*, *AGT*, and *NOS3* genes on the development of HA. The search was performed in the PubMed and BVS databases, with filters for articles published between 2019 and 2024, and included only primary studies that directly addressed the association between these polymorphisms and HA. The results indicated that the I/D polymorphism in the *ACE* gene, particularly the DD genotype, is associated with a higher risk of hypertension, although this association may vary according to environmental factors and gene-gene interactions. The *AGT* gene also showed an association with hypertension, especially the rs699 polymorphism. In turn, the *NOS3* gene, despite mixed findings, was implicated in the modulation of hypertension, particularly regarding cardiovascular complications such as left ventricular hypertrophy. It is concluded that polymorphisms

in the *ACE*, *AGT*, and *NOS3* genes play a significant role in arterial hypertension, and that interactions among these genes may influence the risk and severity of the disease. However, due to the heterogeneity of the studies analyzed, further standardized studies are necessary to validate the observed associations. These findings underscore the importance of understanding the genetics of hypertension to develop more effective therapeutic strategies.

**KEYWORDS:** *ACE* 1. *AGT* 2. Genetics 3. Hypertension 4. *NOS3* 5.

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma condição multifatorial que representa um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, acometendo milhões de pessoas em todo o mundo (Mulerova et al., 2020; Zhang et al., 2019). Estudos têm apontado uma forte contribuição genética na predisposição ao seu desenvolvimento, sendo os genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) os mais amplamente investigados (Zhang et al., 2019).

Entre os genes associados ao SRAA, destacam-se os da enzima conversora de angiotensina (*ACE*) e da angiotensinogênese (*AGT*), que atuam na regulação da pressão arterial por meio de mecanismos como a vasoconstrição e a retenção de sódio (Akash et al., 2023; Birhan et al., 2022).

O gene *ACE*, componente-chave do SRAA, codifica uma enzima que converte angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor (Udosen et al., 2021). Sua relevância em doenças cardiovasculares é evidenciada, em parte, pela presença de um polimorfismo de inserção/deleção (I/D) em seu íntron 16 (NIH, 2025a; Mulerova et al., 2020). Este polimorfismo, situado em sua região não codificante, resulta na variação da presença ou ausência de um fragmento de DNA de 287 pares de bases (pb), a qual está associada à concentração plasmática dessa enzima, a variações nos níveis circulantes de *ACE*, à modulação da pressão arterial e, consequentemente, à hipertensão arterial (NIH, 2025a).

O gene *AGT*, por sua vez, codifica a proteína precursora do angiotensinogênio, cuja síntese é estimulada em resposta à redução da pressão arterial (PA). (NIH, 2025b; Li et al., 2022). Esta proteína exerce um papel fundamental no SRAA, pois é a partir dela que serão sintetizadas as angiotensinas I e II, que atuam na regulação da pressão arterial por meio da vasoconstrição e da retenção de sódio-água (Akash et al., 2023; Li et al., 2022; Sharma et al., 2024). Diante dessa função, diversas mutações nesse gene têm sido associadas à suscetibilidade à hipertensão. Entre elas, destaca-se o polimorfismo rs699, um dos mais estudados por sua relação com o aumento da expressão do angiotensinogênio e à elevação dos seus níveis plasmáticos, contribuindo para o aumento da PA por meio da vasoconstrição (Zhang et al., 2021; Chaimati et al., 2023).

Além desses genes pertencentes ao SRAA, destaca-se o gene da óxido nítrico sintase endotelial (*NOS3*), que embora não integre esse sistema, também tem sido amplamente estudado devido ao seu papel na modulação da função endotelial. (Li et al., 2021; Masilela et al., 2021). Nesse sentido, o *NOS3* codifica a enzima responsável por catalisar a conversão de l-arginina em NO endotelial, um importante vasodilatador que contribui para a homeostase cardiovascular e a redução da pressão arterial (Li et al., 2023).

Diante do exposto, estudos indicam que variantes genéticas em *NOS3* podem reduzir a disponibilidade do NO, favorecendo a vasoconstrição e o aumento da pressão arterial (Li et al., 2021). Devido a isso, polimorfismos nesse gene têm sido associados em mecanismos fundamentais na fisiopatologia da hipertensão, como disfunção endotelial e aumento da resistência vascular (Li et al., 2023; Wu et al., 2021; ZAKIROVA et al., 2024).

Além disso, os genes *AGT* e *ACE* podem interagir e formar uma rede funcional de interação entre si. Dessa forma, é possível que a presença simultânea de variantes de risco nesses genes possa exercer efeito aditivo ou sinérgico, intensificando a predisposição à hipertensão (Li et al., 2021).

Portanto, investigar o impacto funcional dos polimorfismos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* permite não apenas compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos da HA, como também identificar marcadores genéticos de risco e potenciais alvos terapêuticos. A partir disso, este trabalho tem como objetivo revisar as evidências atuais sobre os polimorfismos em *ACE*, *AGT* e *NOS3*, enfatizando sua relação com a regulação do SRAA, o equilíbrio vascular e o desenvolvimento da hipertensão arterial.

## 2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura com o intuito de reunir e sintetizar evidências teóricas e empíricas sobre a influência de polimorfismos genéticos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* no desenvolvimento e manejo da hipertensão arterial. A revisão foi conduzida em conformidade com as etapas clássicas deste tipo de estudo: definição da pergunta norteadora, seleção das bases de dados, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, extração e análise dos dados e síntese dos achados.

A pergunta norteadora formulada foi: “Como polimorfismos genéticos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* influenciam na hipertensão arterial?”.

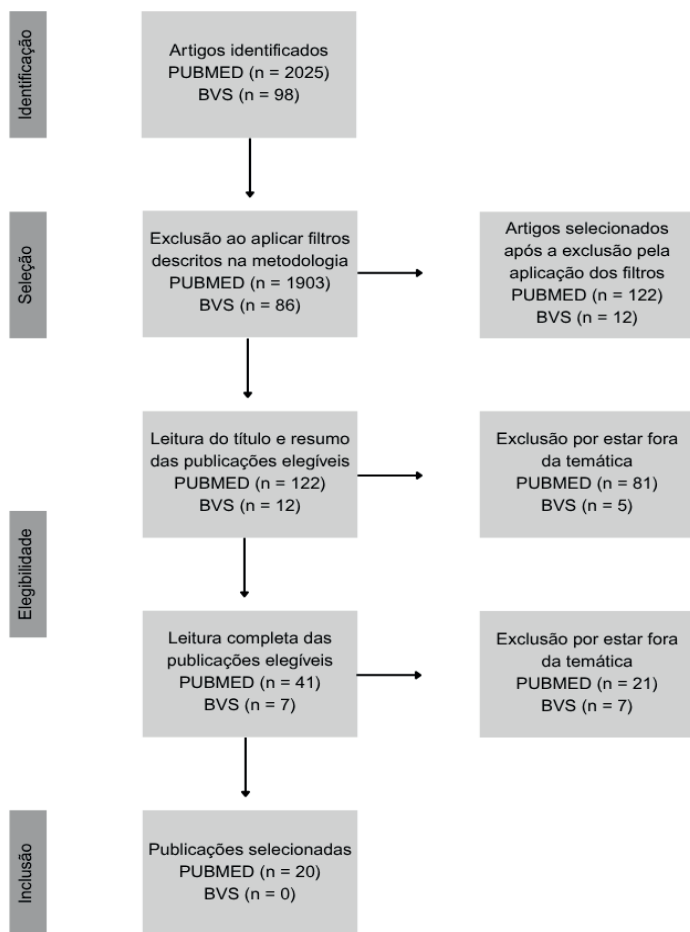
A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com acesso às bases MEDLINE e LILACS, respectivamente. Utilizaram-se os seguintes descritores, combinados por operadores booleanos: (“Polymorphism\*”) AND (“Hypertension” OR “High Blood Pressure”) AND (“ACE”

OR "Angiotensin I converting enzyme" OR "AGT" OR "Angiotensinogen" OR "NOS3" OR "nitric oxide synthase 3"). Foram aplicados filtros para restringir os resultados a publicações entre 2019 e 2024, disponíveis gratuitamente em texto completo, nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Foram incluídos apenas estudos primários que investigavam diretamente a associação entre os polimorfismos genéticos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* e a hipertensão arterial. Excluíram-se revisões, estudos secundários e artigos que não apresentavam relação direta com a pergunta de pesquisa ou que não estavam disponíveis na íntegra.

O processo de seleção ocorreu em duas etapas. Na primeira, realizou-se a triagem dos títulos e resumos, com a exclusão de duplicatas e de artigos que não atendiam aos critérios estabelecidos. Na segunda etapa, os estudos elegíveis foram analisados na íntegra para confirmação de sua pertinência, sendo os selecionados submetidos à avaliação crítica e extração dos dados relevantes.

A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva, visando à sistematização das principais evidências sobre a influência dos polimorfismos genéticos nos genes investigados na fisiopatologia da hipertensão arterial. Os achados foram organizados com base nos aspectos metodológicos dos estudos e nos desfechos relatados.



**Figura 1:** Processo de seleção dos artigos na base de dados PUBMED e BVS, 2025.

**Fonte:** Produção própria

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados na revisão de literatura estão contidos na tabela abaixo, a qual apresenta os estudos organizados cronologicamente conforme o ano de publicação. Para cada estudo, são informados o nome dos autores, os genes investigados, o delineamento do estudo e os principais achados. Essa sistematização tem como finalidade evidenciar as relações entre polimorfismos genéticos e a hipertensão arterial em diferentes populações, contribuindo para o entendimento dos fatores genéticos envolvidos nessa condição multifatorial.

Nome e Ano do Estudo	Gene Estudado	Delineamento do Estudo	Resultados
Zhang <i>et al.</i> , 2019	ACE, AGT	Estudo transversal com 1.465 participantes	Prevalência de hipertensão de 47%; população mais idosa e com maior propensão ao sobrepeso/obesidade; maior prevalência de hipertensão em comparação com outras populações.
Patel <i>et al.</i> , 2020	ACE	Caso-controle com 571 participantes	Associação significativa entre o genótipo DD e o fenótipo hipertensivo; frequência aumentada do alelo D e genótipo DD.
Mulerova, 2020	ACE, AGT, AGTR	Coorte com 1.409 adultos indígenas da Rússia	Associação do polimorfismo do gene AGTR1 com hipertensão; genótipo DD do gene ACE associado a maiores níveis de renina entre os Shors.
Masilela, 2021	NSO3	Estudo transversal com 284 participantes da tribo Nguni na África do Sul	Não foi estabelecida associação entre rs2070744 (NOS3) e a resposta ao Enalapril.
Neto, 2021	NSO3	Estudo transversal com 1.021 mulheres	SNPs NOS3 rs1799983, TCF7L2 rs7903146 e IGFBP3 rs11977526 associados à maior prevalência de hipertensão.
Li, 2021	AGT	Caso-controle com 200 pacientes	Polimorfismo rs2493134 no gene AGT associado ao aumento do risco de hipertensão em residentes do planalto Qinghai-Tibete.
Udosen, 2021	ACE	Análise <i>in silico</i> de 80 SNPs da base de dados NCBI	Os SNPs identificados podem alterar a estrutura e a função da proteína codificada pelo gene ACE1. Isso pode, subsequentemente, servir como base para o aprimoramento da descoberta de medicamentos eficazes e para o direcionamento da patogênese envolvendo o ACE1.
Birhan <i>et al.</i> , 2022	ACE	Caso-controle com 64 hipertensos e 64 controles	Maior frequência dos genótipos DD e do alelo D entre hipertensos.
Zhang, 2022	ACE	Caso-controle com 725 participantes na China	Genótipo DD do ACE associado à suscetibilidade à hipertensão essencial; associação com CYP11B2-344T/C.
Sydorchuk, 2022	NSO3	Caso-controle com 100 pacientes com hipertensão essencial	Polimorfismo rs2070744 do NOS3 associado à redução de metabólitos do óxido nítrico (NO).
Chaimati, 2023	AGT, AGTR	Coorte com 354 homens de 45–60 anos	Polimorfismos AGT rs699 e AGTR1 rs5186 associados à hipertensão e à síndrome metabólica.
Li, 2023	NSO3	Caso-controle com 695 participantes (353 casos, 342 controles)	Genótipos TG/GG do rs1808593 associados à redução do risco; genótipo TT do rs7830 aumentou o risco de hipertensão.
Wang, 2023	ACE, AGTR	Estudo transversal com 354 pacientes hipertensos da etnia Han	Frequências elevadas de ADRB1 (1165G>C) e CYP3A5*3 em hipertensos; maior sensibilidade a betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio.
Akash, 2023	AGT	Caso-controle com 300 pacientes	Genótipo C/T do AGT T174M (rs4762) associado à hipertensão e hipertensão diabética.

Li Wang <i>et al.</i> , 2023	ACE	Caso-controle com 500 participantes (400 hipertensos, 100 controles)	Não houve diferenças significativas entre os grupos para os polimorfismos analisados.
AL-Eitan <i>et al.</i> , 2024	ACE	Caso-controle com 200 hipertensos e 180 controles	Associação de SNPs do gene ACE com risco de hipertensão na Jordânia.
Razaq <i>et al.</i> , 2024	ACE	Estudo transversal com 181 indivíduos (121 hipertensos, 60 normais)	Genótipos DD e alelo D fortemente associados à hipertensão; níveis de ECA no soro variam conforme o genótipo.
Zakirova, 2024	AGT, N503, AGTR	Caso-controle com 227 indivíduos (179 hipertensos, 48 controles)	Correlação entre AGT 521 C>T e hipertensão em população uzbeque.
Rodrigues, 2024	NSO3	Ensaio clínico randomizado com 73 mulheres fisicamente inativas	Resultados inconclusivos para os polimorfismos do NOS3 (-786T>C e 894G>T).
Sharma, 2024	AGT	Caso-controle com 487 pacientes sul-africanos	Polimorfismos do gene AGT não influenciaram o risco de hipertensão na população estudada.

## Polimorfismos no gene *ACE* e a Hipertensão Arterial

Os estudos incluídos nesta seção exploram o papel dos polimorfismos no gene da enzima conversora de angiotensina (ACE), especialmente o polimorfismo de inserção/deleção (I/D), no desenvolvimento e manejo da hipertensão arterial (HA). Ainda que os resultados apresentem variações, padrões comuns podem ser identificados.

Três dos estudos analisados (Patel *et al.*, 2020; Li Wang *et al.*, 2023; Birhan *et al.*, 2022) apontam evidências de que o genótipo homozigoto DD e o alelo D do polimorfismo I/D estão associados a um risco aumentado de hipertensão arterial. Patel *et al.* (2020) observaram essa associação especialmente entre homens, enquanto Birhan *et al.* (2022) relataram uma frequência significativamente maior do genótipo DD entre hipertensos, com risco até quatro vezes maior quando comparado a normotensos. Li Wang *et al.* (2023), embora não tenham encontrado efeito isolado da variante do gene *ACE*, demonstraram que sua influência se torna relevante quando considerada em interação com outros genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), como *AGT* e *AT1R*. Esses achados sugerem que o polimorfismo I/D, sobretudo em sua forma DD, pode contribuir para a elevação da pressão arterial, seja de maneira direta ou em sinergia com outros fatores genéticos.

Por outro lado, os estudos de Zhang *et al.* (2019) e AL-Eitan *et al.* (2024) não identificaram associações estatisticamente significativas entre os polimorfismos do gene *ACE* e hipertensão. Zhang *et al.* (2019), em um estudo transversal com grande amostragem, destacaram que fatores ambientais como estilo de vida, obesidade e tabagismo mostraram impacto mais relevante sobre a pressão arterial do que

os loci genéticos isolados analisados. AL-Eitan *et al.* (2024), por sua vez, avaliaram polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) específicos (rs4359, rs4344, rs4343 e rs4363), e embora tenham identificado pequenas associações com variações pressóricas, estas não foram suficientes para estabelecer um vínculo conclusivo entre os polimorfismos do gene *ACE* e a *HA*.

De maneira geral, há evidência consistente de que o alelo D, particularmente no genótipo DD, está associado a maior risco de hipertensão em algumas populações. No entanto, essa associação não se verifica de forma universal e sua expressão pode depender de fatores contextuais e biológicos adicionais. Estudos que consideram apenas o gene *ACE* de forma isolada podem não captar a complexidade poligênica da hipertensão, conforme demonstrado por Li Wang *et al.* (2023), que evidenciaram o papel de interações gênicas no risco cardiovascular.

## Polimorfismos no gene *NOS3* e a Hipertensão Arterial

A partir da análise de cinco estudos selecionados, é possível observar uma diversidade metodológica e populacional que contribui para uma visão multifacetada sobre o papel do *NOS3* na regulação da pressão arterial.

Zakirova *et al.* (2024) realizaram um estudo caso-controle com 227 indivíduos (179 pacientes hipertensos e 48 controles saudáveis), no qual investigaram a associação de variantes nos genes *AGT*, *AGTR* e *NOS3*. O estudo identificou quatro variantes polimórficas no gene *NOS3* (rs3918227, rs1808593, rs7830, rs891512), destacando associação significativa de algumas dessas variantes com a hipertrofia do ventrículo esquerdo e o alto índice de massa corporal (IMC), fatores que agravam a hipertensão. Esses achados reforçam o papel potencial do *NOS3* não apenas na predisposição à *HA*, mas também em suas complicações cardiovasculares. Destaca-se ainda que o haplótipo CATT (envolvendo múltiplos SNPs) foi mais frequente nos hipertensos, sugerindo um possível marcador genético de risco.

Rodrigues *et al.* (2024), por outro lado, avaliaram a resposta ao treinamento físico combinado em 73 mulheres hipertensas com diferentes genótipos do *NOS3*. Os resultados indicaram que, independentemente da variante genética, o exercício físico teve efeito positivo sobre a pressão arterial. Contudo, os genótipos influenciaram a magnitude da resposta, sugerindo que o polimorfismo do *NOS3* pode modular a eficácia de intervenções não farmacológicas. Esse dado é particularmente relevante para o manejo individualizado da hipertensão, enfatizando a importância da medicina personalizada.

No estudo transversal conduzido por Masilela *et al.* (2021) com 284 indivíduos da tribo Tsonga (África do Sul), não foi observada associação significativa entre os polimorfismos do gene *NOS3* e a hipertensão. Essa ausência de correlação pode



ser atribuída a particularidades genéticas da população estudada, reforçando a importância da diversidade étnica nas pesquisas genômicas. Esse achado evidencia uma lacuna relevante: a influência da ancestralidade genética na expressão e no impacto funcional dos polimorfismos, aspecto ainda pouco explorado em estudos populacionais diversos.

Sydorchuk *et al.* (2022), por sua vez, encontraram correlação entre a presença de polimorfismos do *NSO3* e marcadores de disfunção endotelial, como ICAM-1, e a gravidade da hipertensão essencial. Esses dados sustentam a hipótese de que o *NSO3* influencia a progressão da doença via comprometimento da função endotelial, mecanismo central na fisiopatologia da hipertensão. O estudo ainda evidenciou diferenças importantes entre pacientes com diferentes graus da doença, reforçando o valor prognóstico dos SNPs investigados.

Por fim, Li *et al.* (2023) realizaram um estudo com 695 participantes (353 casos e 342 controles), no qual também identificaram associação significativa de polimorfismos específicos (como rs1808593, rs7830 e rs891512) com maior risco de hipertensão, especialmente quando combinados em determinados haplótipos. Essa convergência com os dados de Zakirova *et al.* (2024) fortalece a consistência desses marcadores como potenciais biomarcadores genéticos para triagem de risco.

Em conjunto, os estudos analisados sugerem que os polimorfismos do gene *NSO3* estão implicados na suscetibilidade, na gravidade e na resposta terapêutica da hipertensão arterial. No entanto, os achados são, em parte, conflitantes, especialmente quanto à ausência de associação encontrada em Masilela *et al.* (2021). Tal disparidade pode decorrer de diferenças metodológicas (tipo de estudo, tamanho amostral), de variações genéticas entre populações ou da interação gene-ambiente, frequentemente negligenciada nas análises.

## Polimorfismos nos genes *AGT* e *AGTR* e a Hipertensão Arterial

A influência dos polimorfismos nos genes *AGT* e *AGTR* sobre o desenvolvimento e o controle da hipertensão arterial tem sido objeto de estudo em diferentes contextos populacionais. Os achados dos estudos analisados nesta revisão permitem identificar padrões importantes, embora também revelem divergências e lacunas que justificam investigações futuras mais padronizadas e robustas.

Dois estudos - Chaimati (2023) e Sharma (2024) - destacaram de forma consistente o papel dos polimorfismos *AGT rs699* e *AGTR1 rs5186* como fatores associados à elevação da pressão arterial. Chaimati (2023), em uma coorte composta por 354 homens entre 45 e 60 anos, encontrou que esses polimorfismos não apenas aumentavam o risco de hipertensão, mas também estavam associados a menor eficácia de tratamento com determinados anti-hipertensivos, evidenciando uma

possível aplicação clínica dos achados no manejo individualizado da doença. De forma complementar, Sharma (2024), em um estudo caso-controle com 487 pacientes sul-africanos, identificou associação significativa entre o SNP rs2004776 (gene *AGT*) e o risco de hipertensão, reforçando o papel preditivo de variantes genéticas em populações não europeias, frequentemente sub-representadas em estudos genéticos.

Os resultados de Zakirova (2024) também apontam na mesma direção, ao confirmar que quatro variantes polimórficas dos genes *AGT* e *AGTR* estavam significativamente associadas ao risco cardiovascular. Neste estudo, realizado com 227 indivíduos, sendo 179 hipertensos, destacou-se a associação entre genótipos específicos e indicadores como IMC e massa ventricular esquerda, sugerindo que tais variantes não apenas influenciam a pressão arterial, mas também estão implicadas em remodelações cardíacas estruturais. Este achado amplia o escopo dos efeitos dos polimorfismos, indo além da PA e alcançando desfechos cardiovasculares mais amplos.

Já o estudo de Mulero (2020), conduzido com uma população indígena russa ( $n = 1409$ ), também encontrou associação entre o polimorfismo *AGTR1* e a hipertensão, porém com especificidades étnicas e ambientais importantes. O genótipo D/D do gene *ACE* e variantes do gene *AGTR1* estavam associados à elevação da PA, sendo a atividade da renina plasmática (PRA) um mediador relevante nesta relação. O caráter étnico-cultural do grupo estudado indica a importância da interação gene-ambiente, sugerindo que a influência dos polimorfismos pode ser modulada por fatores dietéticos, estilo de vida e ancestrais genéticos.

Por outro lado, Zhang *et al.* (2019), em estudo transversal com 1.465 participantes, observaram associação fraca entre os *loci* investigados nos genes *ACE* e *AGT* e a prevalência de hipertensão. O estudo ressaltou que, embora tenha havido diferença nas frequências genotípicas entre hipertensos e não hipertensos, tais diferenças perderam significância após ajuste para fatores comportamentais como dieta, atividade física e consumo de sal. Isso indica que, em determinados contextos, os fatores ambientais podem ter maior peso na gênese da hipertensão do que os genéticos isoladamente, reforçando a necessidade de abordagens multifatoriais.

De forma geral, os estudos revisados apresentam fortes indícios de associação entre variantes específicas dos genes *AGT* e *AGTR* e a hipertensão arterial, seja por aumento do risco, influência na resposta ao tratamento ou por envolvimento em alterações cardíacas secundárias. No entanto, de acordo com Chaimati *et al.* (2023), a força dessas associações variou consideravelmente entre os estudos, sugerindo que fatores étnicos, ambientais e metodológicos (como o tipo de delineamento, tamanho amostral e variáveis controladas) influenciam os resultados.

Apesar da consistência entre alguns achados, a heterogeneidade dos desenhos metodológicos, das populações estudadas e dos SNPs avaliados ainda constitui um obstáculo à generalização dos resultados. Poucos estudos controlaram de forma rigorosa os fatores ambientais e o uso de medicações, o que limita a validade interna das inferências genéticas. Além disso, a sub-representação de populações não europeias continua sendo uma limitação importante - um fator que apenas o estudo de Sharma (2024) procurou abordar diretamente.

Recomenda-se, portanto, a realização de estudos multicêntricos com maior poder estatístico, que integrem aspectos genéticos, epigenéticos e ambientais em modelos multifatoriais. O uso de painéis genéticos mais amplos, bem como a avaliação da resposta terapêutica personalizada, aparece como uma prioridade para consolidar a medicina de precisão no manejo da hipertensão.

Ainda, ressalta-se que a presente revisão está limitada ao conteúdo dos artigos incluídos e, portanto, sofre dos mesmos vieses inerentes aos estudos originais. Há viés de seleção nos estudos de base hospitalar, possível viés de publicação (ao se incluir apenas estudos com resultados positivos) e limitação na padronização dos desfechos avaliados. Para mitigar esses efeitos, os resultados foram interpretados dentro do contexto de cada estudo, e não de forma absoluta. Ainda assim, o conjunto de evidências indica que a investigação dos polimorfismos dos genes *AGT* e *AGTR* é promissora, especialmente quando integrada a variáveis clínicas e ambientais no contexto da hipertensão arterial.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho revisou as evidências sobre os polimorfismos nos genes *ACE*, *AGT* e *NOS3* e suas relações com o SRAA, o equilíbrio vascular e a HA. Os dados sugerem que variantes nestes genes, seja de forma individual ou agrupadas em haplótipos, influenciam a expressão de proteínas-chave na regulação da pressão arterial, estando associadas ao risco aumentado de hipertensão. No entanto, limitações como a heterogeneidade dos estudos e a influência de fatores ambientais reduzem a aplicabilidade clínica imediata dos achados. Dessa forma, recomenda-se a realização de estudos com um maior controle metodológico, para validar essas associações e apoiar estratégias de medicina personalizada.

## REFERÊNCIAS

1. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Gene: 1636**. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1636#bibliography>. Acesso em: 3 maio 2025.

2. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Gene**: **183**. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/183>. Acesso em: 3 maio 2025.
3. ZHANG, Yinxia et al. A cross-sectional study on factors associated with hypertension and genetic polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system in Chinese hui pilgrims to hajj. **BMC Public Health**, v. 19, p. 1-11, 2019.
4. PATEL, Digishaben D. et al. Analysis of the pattern, alliance and risk of rs1799752 (ACE I/D polymorphism) with essential hypertension. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, p. 1-11, 2022.
5. MULEROVA, Tatyana et al. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. **BMC cardiovascular disorders**, v. 20, p. 1-7, 2020.
6. MASILELA, Charity et al. Cross-sectional study of the association of 5 single nucleotide polymorphisms with enalapril treatment response among South African adults with hypertension. **Medicine**, v. 100, n. 46, p. e27836, 2021.
7. NETO, Abel Barbosa Lira et al. Prevalence of IGFBP3, NOS3 and TCF7L2 polymorphisms and their association with hypertension: a population-based study with Brazilian women of African descent. **BMC Research Notes**, v. 14, p. 1-8, 2021.
8. LI, Zongjin et al. The alleles of AGT and HIF1A gene affect the risk of hypertension in plateau residents. **Experimental Biology and Medicine**, v. 247, n. 3, p. 237-245, 2022.
9. UDOSEN, Brenda et al. In-silico analysis reveals druggable single nucleotide polymorphisms in angiotensin 1 converting enzyme involved in the onset of blood pressure. **BMC research notes**, v. 14, p. 1-6, 2021.
10. BIRHAN, Tsegaye Adane et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with risk of hypertension among the Ethiopian population. **PLoS One**, v. 17, n. 11, p. e0276021, 2022.
11. ZHANG, Xiaohong et al. Effect of ACE, ACE2 and CYP11B2 gene polymorphisms and noise on essential hypertension among steelworkers in China: a case-control study. **BMC Medical Genomics**, v. 15, n. 1, p. 22, 2022.
12. SYDORCHUK, Andrii R. et al. Endothelium function biomarkers and carotid intima-media thickness changes in relation to NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism in the essential arterial hypertension. **Endocr Regul**, v. 56, n. 2, p. 104-114, 2022.

13. CHAIMATI, Siwaphorn et al. Effects of AGT and AGTR1 Genetic Polymorphisms and Changes in Blood Pressure Over a Five-Year Follow-Up. **Risk Management and Healthcare Policy**, p. 2931-2942, 2023.
14. LI, Ruichao et al. Polymorphism of NOS3 gene and its association with essential hypertension in Guizhou populations of China. **Plos one**, v. 18, n. 2, p. e0278680, 2023.
15. WANG, Zhenyun et al. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9\* 3, CYP2D6\* 10, CYP3A5\* 3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients. **Medicine**, v. 102, n. 10, p. e33206, 2023.
16. AKASH, Muhammad Sajid Hamid et al. Tetra-ARMS PCR analysis of angiotensinogen AGT T174M (rs4762) genetic polymorphism in diabetic patients: a comprehensive study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1240291, 2023.
17. WANG, Li; SONG, Ting-ting; DONG, Chang-wu. Association between Interactions among ACE gene polymorphisms and essential hypertension in patients in the Hefei Region, Anhui, China. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 2023, p. 1159973, 2023.
18. AL-EITAN, Laith; AL-KHALDI, Sara; IBDAAH, Rasheed k. ACE gene polymorphism and susceptibility to hypertension in a Jordanian adult population. **PLoS One**, v. 19, n. 6, p. e0304271, 2024.
19. RAZAQ, Abdur et al. Association of insertion/deletion polymorphism of ace gene with essential hypertension in patients of Khyber Pakhtunkhwa. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 40, n. 3Part-II, p. 461, 2024.
20. DA SILVA RODRIGUES, Guilherme et al. Combined exercise training decreases blood pressure in OLDER women with NOS3 polymorphism providing changes in differentially methylated regions (DMRs). **Epigenetics**, v. 19, n. 1, p. 2375030, 2024.
21. RENIN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON, Özbek Popülasyonunda; POLİMORFİZMLERİNİN, Sistemindeki Tek Nükleotid. Association of the Single Nucleotide Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System with Hypertension in the Uzbek Population. **Ars**, v. 52, n. 3, p. 182-188, 2024.
22. SHARMA, Jyoti Rajan et al. No Association Between AGT Gene Polymorphisms with Hypertension in a South African Population. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, p. 1853-1865, 2024.



## CAPÍTULO 4

# SÍNDROME DE MARFAN: GENÉTICA, DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

**Maria Fernanda Dantas Aguilar**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/5426451363506460>

**Thamiris da Silva Ribeiro Firmino**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7348390296794117>

**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 síndrome de Marfan (SMF) é uma doença genética autossômica dominante do tecido conjuntivo, causada por mutações no gene *FBN1*, responsável pela produção da fibrilina-1, proteína essencial para a integridade da matriz extracelular e modulação da sinalização do TGF- $\beta$ . As manifestações clínicas envolvem os sistemas cardiovascular, esquelético e ocular, sendo as complicações aórticas as principais causas de morbimortalidade. Esta revisão analisou oito estudos que

abordam desde formas clássicas até neonatais, incluindo casos graves relacionados a variantes intrônicas (como c.3964+1G>T) e truncantes (como c.5081\_5082insT), com impacto direto no prognóstico. A variabilidade fenotípica observada entre portadores da mesma mutação destaca a influência de fatores modificadores e limitações nos testes genéticos convencionais. Modelos *in vitro* têm contribuído para a compreensão dos mecanismos moleculares e avaliação de terapias-alvo, como inibidores da via TGF- $\beta$ . Estratégias genótipo-primeiro e a identificação de formas “forme fruste” ampliam o espectro diagnóstico da SMF. Assim, a integração entre genômica, modelos celulares e correlação fenotípica desponta como estratégia fundamental para a estratificação de risco, diagnóstico precoce e individualização terapêutica, reforçando o papel da medicina personalizada na melhoria do manejo clínico e prognóstico dos pacientes com SMF.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cardiopatia genética 1. *FBN1* 2. Medicina de precisão 3. Síndrome de Marfan 4.

## MARFAN SYNDROME: GENETICS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

**ABSTRACT:** Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominant connective tissue disorder caused by mutations in the *FBN1* gene, which encodes fibrillin-1, a protein essential for extracellular matrix integrity and TGF- $\beta$  regulation. Clinical manifestations primarily involve the cardiovascular, skeletal, and ocular systems, with aortic complications being the leading cause of morbidity and mortality. This review analyzed eight studies covering both classical and neonatal forms, including severe cases linked to intronic (e.g., c.3964+1G>T) and truncating variants (e.g., c.5081\_5082insT), with significant prognostic implications. Notable phenotypic variability among individuals with the same pathogenic variant suggests the influence of genetic modifiers and highlights the limitations of standard genetic testing. Induced pluripotent stem cell (iPSC) models have provided valuable insights into disease mechanisms and therapeutic targets, such as TGF- $\beta$  inhibitors. “Genotype-first” strategies and recognition of forme fruste cases have expanded the diagnostic spectrum. The convergence of genomic analysis, cellular modeling, and phenotype correlation is crucial for improving risk stratification, early diagnosis, and individualized treatment. Ultimately, the incorporation of precision medicine principles in MFS management holds promise for reducing cardiovascular complications and improving both quality of life and long-term outcomes for affected individuals.

**KEYWORDS:** Genetic cardiopathy 1. *FBN1* 2. Precision medicine 3. Marfan syndrome 4.

## 1 INTRODUÇÃO

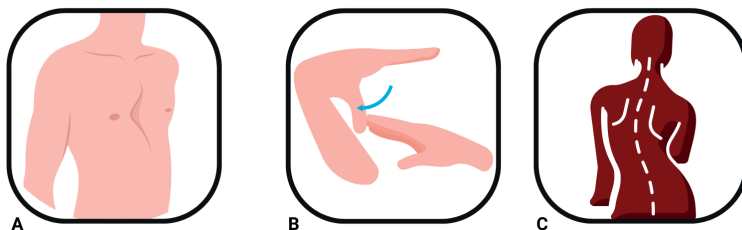
A síndrome de Marfan (SMF) é um distúrbio genético autossômico dominante que afeta o tecido conjuntivo, comprometendo os sistemas esquelético, ocular e cardiovascular, devido a mutações no gene da fibrilina-1 (*FBN1*) (Alsheikh et al., 2022). Localizado no cromossomo 15q21.1, o gene *FBN1* é composto por 65 éxons em sua sequência codificadora, sendo responsável pela produção da proteína fibrilina-1, que não apenas confere suporte estrutural, mas também regula a sinalização do fator de crescimento transformador beta (TGF $\beta$ ). Mutações nesse gene estão associadas ao aumento da disponibilidade e atividade do TGF $\beta$ , contribuindo para o desenvolvimento de manifestações multissistêmicas, incluindo aneurismas aórticos torácicos familiares não sindrômicos, cifoescoliose familiar, escoliose idiopática adolescente e síndrome de Weill-Marchesani, entre outras condições (Duan et al., 2021; Mannucci et al., 2019).

A prevalência da SMF é estimada em 1 caso para cada 3.000 a 5.000 indivíduos, afetando igualmente ambos os sexos e todas as etnias. Em aproximadamente 50% dos casos, há histórico familiar positivo para a síndrome, enquanto 25-30% dos pacientes não apresentam antecedentes familiares, caracterizando mutações *de novo* (Alsheikh et al., 2022).

A SMF clássica apresenta progressão lenta e gradual, agravando-se com o tempo e podendo levar ao óbito por dissecação ou ruptura aórtica na idade adulta. As principais manifestações clínicas são: Hábito marfanoide, Aracnodactilia, Escoliose, Pectus excavatum, Hiperfrouxidão ligamentar, Ectopia do cristalino, Miopia, Dilatação da aorta ascendente, Aneurisma e risco de dissecação aórtica, Prolapso da válvula mitral, entre outros (imagem 1). Embora seja a mais comum, a forma neonatal também merece destaque. A mesma apresenta progressão rápida e grave, com prognóstico desfavorável desde o nascimento devido ao comprometimento cardíaco precoce. As principais manifestações clínicas são: Hábito marfanoide, Contraturas articulares congênicas, Hiperlordose e escoliose graves, Displasia acetabular, Miopia severa, Insuficiência valvar mitral e tricúspide severa, Dilatação rápida da aorta, entre outros (imagem 2). O diagnóstico pré-natal é crucial, uma vez que a gravidade do envolvimento cardiovascular ao nascimento determina o prognóstico global (Yoon & Kong, 2021).

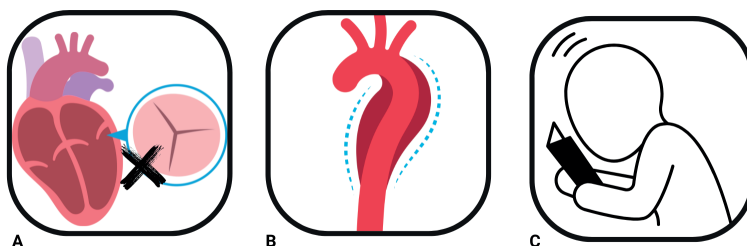


Imagem 1 - Sinais e sintomas da SMF clássica



Fonte: próprio autor. A) Pectus Excavatum. B) Hiperfrouxidão Ligamentar. C) Escoliose

Imagem 2 - Sinais e sintomas da SMF neonatal

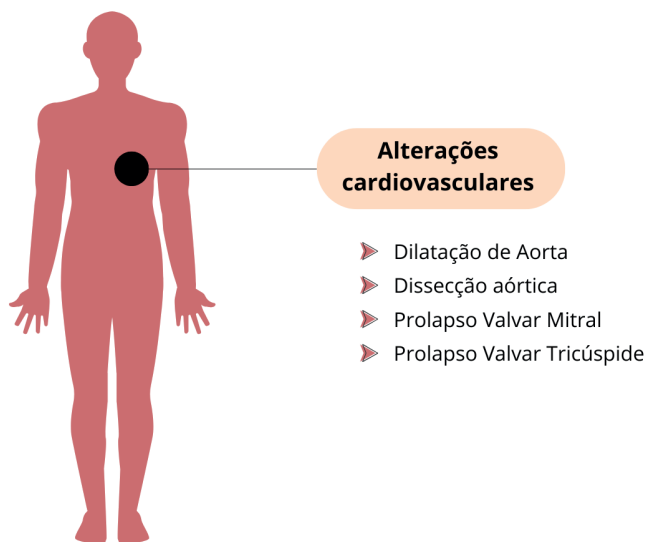


Fonte: próprio autor. A) Insuficiência Mitral e/ou Tricúspide severa.  
B) Dilatação e/ou dissecção de Aorta. C) Miopia severa

As complicações cardiovasculares (imagem 3) são as principais responsáveis pela morbimortalidade precoce na SMF. O tratamento preventivo visa o monitoramento rigoroso da aorta, com o objetivo de retardar ou evitar complicações graves. No entanto, mesmo após intervenção cirúrgica, os pacientes permanecem sob alto risco de eventos adversos, incluindo endocardite infecciosa, uma vez que predispõe indiretamente por meio de lesões valvares e intervenções cardíacas, que são fatores clássicos de risco para endocardite (Alsheikh et al., 2022).

Portanto, vale ressaltar que os pontos discutidos nesta revisão serão fundamentados nos resultados obtidos por meio dos artigos selecionados, garantindo uma análise crítica e baseada em evidências. A pergunta norteadora “De que forma a mutação no gene *FBN1*, associada à síndrome de Marfan, impacta o sistema cardiovascular, e como realizar o manejo das complicações decorrentes dessa alteração genética?” orientará a síntese dos dados, permitindo a identificação de padrões, mecanismos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas descritas na literatura. Dessa forma, a discussão priorizará as conclusões extraídas dos estudos incluídos, reforçando a relação entre as mutações no gene *FBN1*, suas manifestações cardiovasculares e as intervenções clinicamente validadas.

Imagem 3 - Complicações cardiovasculares



Fonte: próprio autor

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Tipo de estudo e objetivo da revisão

Trata-se de uma revisão da literatura sistemática, cujo objetivo é identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis, a partir de uma questão norteadora previamente definida. Os artigos selecionados foram escolhidos em conformidade com critérios de elegibilidade estabelecidos, com a finalidade de investigar o impacto da mutação no gene *FBN1*, que está associado à síndrome de Marfan, no sistema cardiovascular, além de identificar as principais complicações decorrentes dessa alteração genética. A pesquisa foi realizada pelas estudantes que participam da Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), situada no município de Vitória.

Tabela - Passos para a construção do estudo sistemático

<b>Construção do estudo secundário</b>	1) Elaboração da pergunta de pesquisa
	2) Busca na literatura
	3) Seleção dos artigos
	4) Extração dos dados
	5) Avaliação da qualidade metodológica
	6) Síntese dos dados
	7) Avaliação da qualidade das evidências
	8) Redação e publicação dos resultados

Fonte: próprio autor

## 2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão são definidos com base na pergunta que norteia a revisão: tempo de busca apropriado, população-alvo, mensuração dos desfechos de interesse, critério metodológico, idioma, tipo de estudo, entre outros.

Para os critérios de inclusão, foram definidos: últimos cinco anos (2020-2025), texto completo gratuito, população-alvo de todas as idades, idioma inglês ou português.

Para os critérios de exclusão: a partir dos últimos cinco anos, textos incompletos e pagos, idiomas diferentes do inglês ou português e abordagens com o foco distante do esperado.

## 2.3 Bases de Dados e Fontes de Pesquisa

Os artigos selecionados foram buscados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na PubMed, que são bases de dados virtuais que reúnem informações sobre saúde e educação. Por meio da questão norteadora foram definidos os descritores, que a partir da busca avançada na BVS e na PubMed, resultaram em um total de 295 artigos, na qual 8 foram escolhidos, conforme os critérios de inclusão e exclusão.

## 2.4 Descritores e Estratégias de Busca

Os descritores – Síndrome de Marfan, mutação, genética, sistema cardiovascular – foram definidos a partir dos termos presentes na questão norteadora: “De que forma a mutação no gene *FBN1*, associada à síndrome de Marfan, impacta o sistema cardiovascular, e como realizar o manejo das complicações decorrentes dessa alteração genética?”. Eles foram selecionados após passarem por uma avaliação no “Descritores em Ciência da Saúde”, que é um vocabulário controlado que tem por

finalidade permitir o uso de terminologia comum para indexação e recuperação de artigos científicos nas bases de dados. Após isso, foi necessário se apropriar da estratégia de busca avançada, nos bancos de dados supracitados, utilizando os descritores da seguinte maneira: (“Marfan Syndrome”) AND (“Cardiovascular System”) AND (“Genetics AND Mutation”), possibilitando encontrar os resultados alcançados.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com os dados apresentados do fluxograma, a pesquisa nas bases de dados rendeu um total de 295 artigos, restando 68 dentro do período dos últimos cinco anos, 48 quando incluídos textos completos e gratuitos e, por fim, 8 foram considerados elegíveis, sobretudo por terem uma abordagem facilitadora para a compreensão e discussão do estudo.

Autor / Ano	Objetivo	Método	Amostra	Resultados	Limitações
YOON, Su Hyun; KONG, Younghwa/2021	Relatar um caso de MFS com anomalias congênitas graves e uma nova mutação no íntron 32 do gene <i>FBN1</i> .	Estudo de caso com análise genética, incluindo sequenciamento de Sanger e reação em cadeia da polimerase para identificar mutações no gene <i>FBN1</i> .	Um recém-nascido do sexo masculino, nascido por cesárea de emergência, com 40 semanas de gestação e sem histórico familiar de anomalias congênitas.	O paciente apresentou múltiplas malformações músculo esqueléticas, anomalias cardíacas graves, e foi diagnosticado com uma nova mutação no gene <i>FBN1</i> . O paciente morreu 32 dias após o nascimento devido a complicações associadas à síndrome.	O estudo é um relato de caso único, o que limita a generalização dos resultados. Além disso, a correlação genótipo-fenótipo para MFS neonatal ainda precisa ser investigada mais profundamente.
Groth et al., 2015; Milewicz et al., 2021; Maslen et al., 1991; Chiu et al., 2014; Loeys et al., 2010; Zeigler et al., 2021; Guo et al., 2008; Torrado et al., 2018; Wu et al., 2021.	Identificar uma variante patogênica no gene <i>FBN1</i> em uma mulher com MFS clinicamente diagnosticada e investigar sua patogenicidade.	Realização de testes genéticos padrão, seguidos de uma investigação mais aprofundada dos limites exon/íntron, análise de splicing de minigene e avaliação clínica dos membros da família.	Uma mulher de 32 anos com MFS e seus familiares (irmã e filha) que foram testados geneticamente	Identificação da variante intrônica c.248-3C>G no gene <i>FBN1</i> , que foi considerada patogênica e afetou o splicing, resultando em proteínas truncadas. A variante foi confirmada em dois membros da família.	O diagnóstico genético padrão não conseguiu identificar a variante causadora inicialmente, e cerca de 10% dos pacientes com fenótipos típicos de MFS não têm uma causa genética identificável. Além disso, a análise se concentrou em uma única variante e em uma família específica.

Aalders et al. (2023)	Criar iPSCs de um paciente com síndrome de Marfan (variante <i>FBN1</i> c.7754 T > C) e um controle isogênico corrigido por CRISPR/Cas9 para estudo <i>in vitro</i> da doença.	Reprogramação: Células epiteliais renais reprogramadas com vetor Sendai (OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC); Edição genética: Correção da variante <i>FBN1</i> via CRISPR/Cas9 (HDR com ssODN); Validação: Pluripotência: Imunofluorescência (OCT4, SOX2, NANOG) e RT-qPCR; Diferenciação trilinear: Marcadores de endoderma (FOXA2, SOX17), mesoderma (HAND1, Brachyury) e ectoderma (PAX6, SOX1); Integridade genômica: CNV-seq (sem aneuploidias), STR (16 loci compatíveis).	Células epiteliais renais de um paciente com SMF (34 anos, masculino, caucasiano).	Linhagens iPSC geradas: UGENTI001-A (mutante) e UGENTI001-A-1 (corrigida); Pluripotência e integridade genômica confirmadas; Correção genética validada por sequenciamento.	Modelo <i>in vitro</i> não replica totalmente a complexidade da doença; Resultados específicos para uma variante de <i>FBN1</i> ; Efeitos off-target do CRISPR não avaliados.
Van Den Heuvel et al. (2023)	Gerar uma linhagem de iPSCs a partir de uma paciente com síndrome de Marfan para estudar mecanismos da doença e variabilidade fenotípica, visando identificar possíveis modificadores genéticos.	Reprogramação: PBMCs foram reprogramadas usando vírus Sendai com os fatores Yamanaka (OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC) para gerar iPSCs. Validação: Pluripotência: Confirmada por imunocitoquímica (OCT3/4, NANOG, TRA-1-60/81) e RT-qPCR; Diferenciação: Capacidade de formar as três camadas germinativas (endoderme, mesoderme, ectoderme) verificada por marcadores específicos; Integridade genômica: Análise de CNV (array SNP) e confirmação da variante <i>FBN1</i> via sequenciamento de Sanger; Controle de qualidade: Teste negativo para mycoplasma e ausência do vetor Sendai residual.	Mulher de 68 anos, caucasiana, com síndrome de Marfan (aortopatia progressiva) e variante <i>FBN1</i> c.7754 T > C.	Geração da linhagem CMGANTI005-A com: Pluripotência confirmada; Presença da variante <i>FBN1</i> mantida; Capacidade de diferenciação em três camadas germinativas; Sem alterações genômicas relevantes (CNV).	Modelo <i>In Vitro</i> : Não replica totalmente a complexidade da doença; Variante específica: Resultados podem não ser extrapoláveis para outras mutações em <i>FBN1</i> ; Diferenciação funcional: Não foi avaliada a maturação de células derivadas para fenótipos patológicos.

Peeters et al. (2023)	Gerar uma linhagem de iPSCs a partir de um paciente com síndrome de Marfan para estudar os mecanismos da aortopatia associada à doença, permitindo a diferenciação em células musculares lisas vasculares e células endoteliais	Reprogramação: Fibroblastos de pele foram reprogramados usando vírus Sendai (fatores Yamanaka: OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC). Validação: Pluripotência: Confirmada por imunocitoquímica (OCT4, NANOG, TRA-1-60/81) e RT-qPCR; Diferenciação: Capacidade de formar três camadas germinativas (endoderme, mesoderme, ectoderme) verificada por marcadores específicos; Integridade genômica: Análise de CNV (array SNP) e confirmação da variante <i>FBN1</i> via sequenciamento de Sanger; Controle de qualidade: Teste negativo para mycoplasma e ausência do vetor Sendai residual.	Adolescente de 15 anos, sexo masculino, caucasiano, com síndrome de Marfan e variante <i>FBN1</i> c.5372G > A.	Geração da linhagem CMGANTI008-A com: Pluripotência confirmada; Presença da variante <i>FBN1</i> mantida; Capacidade de diferenciação em três camadas germinativas; Cariótipo normal e sem alterações genômicas relevantes (CNV).	Modelo <i>In Vitro</i> : Não replica totalmente a complexidade da doença; Variante específica: Resultados podem não ser generalizáveis para outras mutações em <i>FBN1</i> ; Aplicação funcional: Não foram avaliados fenótipos patológicos em células diferenciadas.
Wenger et al. (2021)	Identificar indivíduos não diagnosticados com síndrome de Marfan e RASopatias usando abordagem “genótipo-primeiro” em biobancos.	População: Dados de sequenciamento do exoma e registros eletrônicos de saúde (EHR) de dois biobancos: BioMe e UK Biobank; Seleção de variantes: Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes associados às RASopatias e à síndrome de Marfan, curadas por painéis de especialistas; Análise fenotípica: Revisão de EHR (BioMe) e códigos ICD-10 (UKBB) para características clínicas associadas às doenças; Estatística: Comparação das taxas de características fenotípicas entre portadores de variantes P/LP e a população geral dos biobancos.	RASopatias: 21 indivíduos (14 BioMe, 7 UKBB) com variantes P/LP; Síndrome de Marfan: 44 indivíduos (27 BioMe, 17 UKBB) com variantes P/LP em <i>*FBN1*</i> ; Dados demográficos: Idades entre 25–84 anos; diversidade étnica (brancos, afro-americanos, hispânicos).	RASopatias: Apenas 14% dos portadores de variantes P/LP tinham diagnóstico prévio; 46% apresentavam pelo menos uma característica clássica; Baixa estatura e distúrbios autoimunes foram mais frequentes que na população geral; Síndrome de Marfan: Apenas 22% dos portadores de variantes P/LP em <i>*FBN1*</i> tinham diagnóstico; 12% tinham características sugestivas; Ectopia lentis aneurisma aórtico foram menos frequentes que o esperado; Prevalência: Variantes P/LP em <i>*FBN1*</i> foram mais frequentes que o esperado.	Viés de seleção: UKBB inclui voluntários saudáveis, subestimando fenótipos graves; Dados fenotípicos incompletos: Falta de exames cardíacos em muitos casos; Variantes falsas-positivas: Algumas variantes em <i>*FBN1*</i> podem não ser patogênicas; Critérios diagnósticos: Dificuldade em aplicar critérios clínicos apenas com EHR

Alsheikhet al. (2022)	Relatar um caso atípico da síndrome de Marfan em um paciente com confirmação genética da doença, mas sem manifestações cardiovasculares, destacando a variabilidade fenotípica da condição e a importância do diagnóstico preciso.	Estudo de caso descritivo com avaliação clínica, exames de imagem (ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca, tomografia computadorizada) e confirmação genética prévia de MFS. Baseados nos critérios revisados de Ghent (2010) e em achados genéticos.	Homem de 37 anos, ex-fumante, com diagnóstico genético prévio de MFS e histórico familiar da doença (mãe e irmão também afetados).	O paciente apresentou características musculoesqueléticas e cutâneas clássicas de MFS, mas nenhuma anormalidade cardiovascular. Exames de imagem confirmaram dimensões aórticas normais, função ventricular preservada e ausência de prolapso valvar. Histórico familiar revelou que a mãe do paciente (70 anos) também não tinha complicações cardíacas, sugerindo possível padrão de manifestação atípica na família.	Estudo de caso único: Dificulta a generalização dos achados para outros pacientes com MFS. Dados Genéticos Limitados: O artigo não detalha a variante específica do gene <i>FBN1</i> encontrada no paciente, o que impediu correlacionar o genótipo com o fenótipo atípico. Avaliação Longitudinal Ausente: Não há acompanhamento a longo prazo para monitorar possíveis complicações cardiovasculares tardias.
Duan et al. (2021)	Investigar uma nova variante no gene <i>FBN1</i> e sua correlação com aneurismas torácicos aórticos (TAA) de início precoce em pacientes com síndrome de Marfan (MFS), visando melhorar o diagnóstico e tratamento desses pacientes.	Análise Genética: Sequenciamento de nova geração (NGS) de 13 genes associados a doenças aórticas hereditárias, seguido por confirmação via sequenciamento de Sanger. Critérios Clínicos: Diagnóstico baseado nos critérios revisados de Ghent (2010) e avaliação fenotípica detalhada. Bioinformática: Anotação de variantes usando bancos de dados como ClinVar, ExAC e 1000 Genomes, além de ferramentas como MutationTaster2 para prever patogenicidade.	Uma família chinesa com histórico de MFS, incluindo a probanda (39 anos), seu filho (14 anos) e informações sobre a mãe da probanda (falecida aos 32 anos por dissecação aórtica).	Identificada a variante <i>FBN1</i> c.5081_5082insT, causando um truncamento da proteína fibrillin-1 e perda de domínios funcionais (TGF- $\beta$ , cbEGF-like). A variante foi encontrada na probanda e em seu filho, ambos com manifestações cardiovasculares e esqueléticas típicas de MFS. Correlação genótipo-fenótipo: A variante está associada a TAA precoce e alto risco de eventos aórticos graves, mas sem envolvimento ocular ou cutâneo.	Amostra pequena: Apenas uma família analisada, limitando generalizações. Dados incompletos: Falta de informações clínicas detalhadas da mãe falecida. Mecanismo molecular: Efeitos precisos da variante na via TGF- $\beta$ não foram investigados <i>in vitro/vivo</i> .

Fonte: próprio autor

A SMF é uma doença autossômica dominante do tecido conjuntivo, causada principalmente por mutações no gene *FBN1*, que codifica a proteína fibrilina-1. Os critérios diagnósticos são realizados com base em critérios clínicos e, se possível, genéticos, que incluem características cardiovasculares, esqueléticas e oculares. Esta revisão analisou oito artigos que abordam desde formas clássicas até neonatais, sendo as complicações cardiovasculares (como aneurismas e dissecações aórticas) as principais causas de morbimortalidade (Yoon & Kong, 2021). O manejo envolve monitoramento

rigoroso da aorta e intervenções cirúrgicas, mas os pacientes permanecem em risco de eventos adversos, como endocardite (Alsheikh et al., 2022). Além disso, os estudos revisados indicam que a detecção precoce de mutações no gene *FBN1* na SMF tem implicações diretas no prognóstico, principalmente no âmbito do aconselhamento genético e do planejamento familiar. Enquanto a forma clássica permite um manejo preventivo, a variante neonatal apresenta um curso clínico agressivo, destacando a necessidade de estratégias diagnósticas e terapêuticas diferenciadas.

Entre os estudos analisados, destaca-se uma investigação que descreve uma forma neonatal particularmente grave da síndrome, associada a mutação no íntron 32 (c.3964+1G>T), a qual compromete o *splicing* do RNA e resulta em manifestações precoces com sobrevida média de apenas 16,3 meses. Tal evidência reforça a hipótese de que mutações intrônicas, sobretudo aquelas localizadas entre os éxons 24 e 32 — região crítica no contexto neonatal —, estão fortemente implicadas na gênese das formas mais severas da doença. A consequência funcional mais relevante parece ser a perda da integridade da fibrilina-1, associada à maior susceptibilidade à degradação proteolítica, aspectos que, em conjunto, contribuem para o fenótipo agressivo observado (Yoon & Kong, 2021).

Corroborando a relevância das regiões não codificantes, outro estudo identificou uma variante intrônica (c.248-3C>G) no gene *FBN1*, a qual compromete o *splicing* e culmina na produção de uma proteína truncada. Notavelmente, essa mutação foi detectada em indivíduos da mesma família que, apesar de portadores da alteração genética, apresentavam apenas dilatação aórtica leve e permaneceram assintomáticos. Tal achado ilustra a ampla variabilidade fenotípica observada mesmo entre indivíduos com a mesma mutação patogênica, sugerindo a atuação de modificadores genéticos ou ambientais no curso clínico da doença. Além disso, evidencia-se uma limitação dos testes genéticos convencionais, uma vez que aproximadamente 10% dos pacientes com diagnóstico clínico de Síndrome de Marfan não apresentam mutações detectáveis. Essa lacuna pode ser atribuída à presença de variantes intrônicas profundas ou alterações regulatórias que escapam à detecção pelas abordagens de sequenciamento padrão (Groth et al., 2015).

Complementando os achados anteriores, um estudo recente destaca a identificação de uma variante truncante (c.5081\_5082insT) localizada entre os éxons 42 e 65 do gene *FBN1*, associada a aneurismas aórticos familiares de início precoce. Esse resultado fortalece a hipótese de que mutações truncantes nessa região específica do gene tendem a se correlacionar com fenótipos cardiovasculares particularmente graves. Tal padrão contrasta com o observado em mutações *missense* nos éxons 24 a 32, frequentemente vinculadas às formas neonatais mais severas da Síndrome de Marfan. Notavelmente, os autores sugerem que pacientes portadores de variantes truncantes podem se beneficiar do uso de inibidores da via do TGF- $\beta$ ,



como a losartana, enquanto indivíduos acometidos pelas formas neonatais mais agressivas ainda enfrentam limitações terapêuticas expressivas, frequentemente restritas a cuidados paliativos, dada a rápida progressão e gravidade do quadro clínico (Duan et al., 2021; Yoon & Kong, 2021).

Três estudos incluídos na presente análise exploram o uso de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) como modelo experimental para a Síndrome de Marfan, representando um avanço significativo na investigação translacional da doença. Esses modelos *in vitro* têm se mostrado ferramentas promissoras para a elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes à cardiomiopatia e à aortopatia associadas à síndrome, bem como para o desenvolvimento e a testagem de terapias personalizadas.

Em uma dessas abordagens, iPSCs portadoras da variante c.7754T>C foram geradas com o objetivo de investigar disfunções em células musculares lisas vasculares, fornecendo insights sobre alterações funcionais em nível celular (Aalders et al., 2023). Outro estudo empregou iPSCs derivadas de uma paciente idosa, buscando compreender o papel de modificadores genéticos na variabilidade fenotípica observada entre os portadores da síndrome (Van Den Heuvel et al., 2023). Complementando essas iniciativas, a mutação c.5372G>A foi o foco de um terceiro trabalho, cuja proposta era examinar sua associação com disfunções vasculares específicas (Peeters et al., 2023). Ainda que esses modelos representem uma plataforma altamente valiosa, é importante reconhecer suas limitações intrínsecas, como a dificuldade em recapitular plenamente a complexidade estrutural e funcional do tecido cardíaco *in vivo*, além da possível interferência de alterações epigenéticas adquiridas ao longo da vida do doador celular.

Ampliando a perspectiva diagnóstica, um dos estudos propõe uma abordagem orientada pelo genótipo, priorizando a identificação de variantes patogênicas no gene *FBN1* a partir de dados de biobancos, independentemente da presença de manifestações clínicas. Essa estratégia, conhecida como “genótipo-primeiro”, mostra-se promissora para expandir o espectro fenotípico reconhecido da Síndrome de Marfan, além de favorecer o diagnóstico precoce e a vigilância clínica de indivíduos ainda assintomáticos, mas geneticamente predispostos (Wenger et al., 2021).

Em consonância com essa ampliação diagnóstica, outro estudo descreve um caso atípico de SMF, confirmado geneticamente, porém sem manifestações cardiovasculares clássicas. A paciente apresentava histórico familiar compatível e alterações genéticas características, embora não preenchesse os critérios clínicos convencionais. Tal relato destaca a necessidade de reconhecimento das formas incompletas ou “forme fruste” da doença, reforçando a importância de abordagens diagnósticas sensíveis que integrem dados moleculares, clínicos e familiares (Alsheikh

et al., 2022). O termo “forme fruste” é utilizado na medicina para descrever uma manifestação atenuada, parcial ou incompleta de uma doença. No contexto da síndrome de Marfan, refere-se a casos em que o paciente apresenta algumas características clínicas da doença, mas não preenche todos os critérios diagnósticos. Esses indivíduos podem ter sintomas mais leves ou isolados, como apenas alterações esqueléticas ou oculares, sem o comprometimento cardiovascular grave típico da forma clássica. A progressão da doença costuma ser mais lenta e menos grave, mas ainda requer acompanhamento, pois há risco de complicações tardias (Alsheikh et al., 2022).

Portanto, a análise integrada dos artigos evidencia, de forma contundente, a complexa heterogeneidade genética e fenotípica da Síndrome de Marfan. Distintas mutações ao longo do gene *FBN1* — incluindo variantes *missense*, *truncantes* e *intrônicas* — estão associadas a espectros clínicos variados, desde formas neonatais severas até apresentações atípicas e assintomáticas. Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de que futuras pesquisas priorizem a ampliação das análises genômicas para regiões não codificantes e variantes estruturais, ao mesmo tempo em que avancem no desenvolvimento de terapias personalizadas baseadas no tipo e localização das mutações identificadas. A validação e o aprimoramento dos modelos celulares *in vitro*, por meio de diferenciação dirigida e integração com dados clínicos, serão igualmente cruciais. Em síntese, a convergência entre dados moleculares, modelos celulares e correlações fenotípicas representa o caminho mais promissor para o aperfeiçoamento do diagnóstico, prognóstico e manejo terapêutico da Síndrome de Marfan.

## 4 CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que as mutações no gene *FBN1* estão associadas à expressiva variabilidade fenotípica na Síndrome de Marfan, abrangendo desde apresentações neonatais fulminantes até formas atípicas com manifestações cardiovasculares discretas. Em síntese, os achados consolidados reforçam a relevância da correlação genótipo-fenótipo como base para a estratificação de risco e para o delineamento de estratégias terapêuticas individualizadas. Nesse contexto, a incorporação de princípios da medicina personalizada no manejo clínico da MFS revela-se promissora para mitigar complicações cardiovasculares, além de potencializar ganhos em qualidade de vida e sobrevida dos pacientes acometidos.

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, E. H. M. et al. Atypical Marfan Syndrome: Clinical Characterization and Identification of Novel FBN1 Mutations. **Genes**, v. 14, n. 9, p. 1766, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10545169/>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- Alsheikh N, et al. A Forme Fruste of Marfan Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2022 Nov 8;14(11):e31231. doi: 10.7759/cureus.31231.
- CHEN, H. et al. Targeted next-generation sequencing identifies novel FBN1 mutations in Chinese patients with Marfan syndrome. **Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences**, v. 4, n. 1, p. 12-18, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506123000223>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- FERRARINI, Luiz Augusto et al. Impactos das alterações vestibulares na qualidade de vida de pacientes com esclerose múltipla. **Revista de Ciências da Saúde**, São Caetano do Sul, v. 11, n. 3, p. 245-260, 2023.
- JONDET, M. et al. Generation of two human iPSC lines (FRIMOi003-A and FRIMOi004-A) from Marfan syndrome patients carrying FBN1 heterozygous mutations. **Stem Cell Research**, v. 61, p. 102762, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9081721/>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- LI, Y. et al. Functional characterization of FBN1 variants of uncertain significance in Marfan syndrome patients. **Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences**, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506123000181>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- Mannucci, L. et al. Mutation analysis of the FBN1 gene in a cohort of patients with Marfan Syndrome: A 10-year single center experience. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, v. 501, p. 154–164, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.037>.
- MARTINS, P. A. et al. FBN1 missense mutations and their correlation with cardiovascular complications in Marfan syndrome: A comprehensive analysis. **Genetics in Medicine**, v. 23, n. 10, p. 1942-1951, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421937/>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- SILVA, R. B. et al. New insights into FBN1 mutations and cardiovascular manifestations in Marfan syndrome: A genotype-phenotype study. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 10, n. 12, e2073, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9730431/>. Acesso em: 02 de Abril/2025

WANG, X. et al. Clinical utility of whole exome sequencing in Marfan syndrome diagnosis: A multicenter study. **Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences**, v. 4, n. 2, p. 45-53, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506123000363>. Acesso em: 02 de Abril/2025

WU, M. et al. Functional analysis of FBN1 variants in Marfan syndrome reveals distinct genotype-phenotype correlations. **Journal of Medical Genetics**, v. 58, n. 4, p. 267-275, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7796917/>. Acesso em: 02 de Abril/2025

Yoon SH, Kong Y. Severe neonatal Marfan syndrome with a novel mutation in the intron of the FBN1 gene: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24301. doi: 10.1097/MD.00000000000024301.

Zarate, Y. A. et al. A clinical scoring system for early onset (neonatal) Marfan syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 24, n. 7, p. 1503–1511, 2022. doi: 10.1016/j.gim.2022.03.016.



## CAPÍTULO 5

# DA GENÉTICA À TERAPÊUTICA: EXPLORANDO O PAPEL DO GENE SCN5A NA SÍNDROME DE BRUGADA

**Manuela Schade da Mota**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/9813622836566438>

**Amanda de Jesus Araujo Caliri**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/6530870797559467>

**Rayna Eduarda Gonçalves Costa**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/9527595396720366>

**Maria Clara Pontine de Oliveira**

Centro Universitário Multivix  
Vitória - Espírito Santo  
<https://lattes.cnpq.br/9618684079461229>

**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 Síndrome de Brugada é uma doença cardíaca hereditária, de origem genética, que pode ser identificada por alterações específicas no eletrocardiograma. Essa condição está fortemente associada a mutações em genes que codificam canais iônicos, com destaque para o *SCN5A*, que afeta o canal de sódio, predispondo os indivíduos a arritmias ventriculares e ao risco de morte súbita cardíaca. Portanto, o objetivo desta revisão foi identificar e analisar como as mutações genéticas no gene *SCN5A* influenciam as estratégias terapêuticas empregadas no manejo clínico da doença. Para isso, foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, na qual foram incluídos sete estudos, que investigaram as implicações fisiopatológicas e terapêuticas das mutações no gene *SCN5A*. Os resultados indicaram que o tratamento farmacológico com quinidina e mexiletina apresentaram eficácia variável, dependendo da mutação envolvida, destacando a importância de uma abordagem personalizada no tratamento, baseada no perfil genético de cada indivíduo. Além disso, pesquisas recentes apontam para novos possíveis alvos terapêuticos, como a via Wnt/ $\beta$ -catenina. Em conclusão, as mutações genéticas desempenham um papel essencial nas estratégias terapêuticas utilizadas no manejo da Síndrome de Brugada, destacando a importância do tratamento personalizado com base no perfil genético de cada paciente. No entanto, este estudo apresentou limitações, como a dependência de dados provenientes de modelos experimentais celulares e com amostras limitadas, o que dificulta a aplicação mais ampla desses resultados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Gene *SCN5A* 1. Mutação 2. Síndrome de Brugada 3. Medicina de precisão 4.

## FROM GENETICS TO THERAPEUTICS: EXPLORING THE ROLE OF THE SCN5A GENE IN BRUGADA SYNDROME

**ABSTRACT:** Brugada Syndrome is a hereditary cardiac disease of genetic origin, which can be identified by specific alterations in the electrocardiogram. This condition is strongly associated with mutations in genes encoding ion channels, especially *SCN5A*, which affects the sodium channel and predisposes individuals to ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Therefore, the objective of this review was to identify and analyze how genetic mutations in the *SCN5A* gene influence the therapeutic strategies employed in the clinical management of the disease. To achieve this, an integrative literature review was conducted, including seven studies that investigated the pathophysiological and therapeutic implications of mutations in the *SCN5A* gene. The results indicated that pharmacological treatments with quinidine and mexiletine showed variable efficacy depending on the specific mutation involved, highlighting the importance of a personalized approach to treatment based on each individual's genetic profile. Furthermore, recent research has pointed to new potential therapeutic targets, such as the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway.

In conclusion, genetic mutations play a crucial role in the therapeutic strategies used in the management of Brugada Syndrome, emphasizing the importance of personalized treatment based on the patient's genetic profile. However, this study presented limitations, such as the reliance on data from experimental cell models and small sample sizes, which hinders broader application of the results.

**KEYWORDS:** *SCN5A* gene 1. Mutation 2. Brugada Syndrome 3. Precision Medicine 4.

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Brugada (SBr), descrita pela primeira vez em 1992 por Pedro e Josep Brugada, é uma doença cardíaca hereditária caracterizada por alterações específicas no eletrocardiograma (ECG). A SBr é reconhecida pela elevação do segmento ST de configuração côncava (tipo 1) nas derivações precordiais direitas (V1-V3), sem evidências de doença cardíaca estrutural significativa. Essa condição aumenta o risco de arritmias graves, como taquicardia ventricular polimórfica (TVP) e fibrilação ventricular (FV), que podem levar à morte súbita cardíaca (MSC). Estima-se que a SBr seja responsável por cerca de 4% de todas as MSCs e por até 20% das mortes súbitas em pacientes com corações estruturalmente normais, embora esse conceito seja atualmente questionado (Wang *et al.*, 2015). O padrão tipo 1 é dinâmico e dissimulado, sendo revelado em determinadas condições ou sob influência de agentes como hormônios, fatores metabólicos e fármacos (Tomé; Freitas, 2017). No entanto, anomalias estruturais no trato de saída do ventrículo direito (RVOT) dos pacientes indicam que a síndrome de Brugada pode fazer parte de um espectro mais amplo de cardiomiopatias do ventrículo direito (Popa *et al.*, 2023).

A SBr é uma canalopatia hereditária que afeta cerca de 5 em cada 10.000 pessoas globalmente, com maior prevalência em homens jovens e de meia-idade. Sua fisiopatogênese envolve mutações que reduzem as correntes de sódio e cálcio, ou aumentam as correntes de potássio, resultando na perda precoce do platô do potencial de ação, especialmente nas células epicárdicas da via de saída do ventrículo direito. A maioria dos casos está associada a mutações no gene *SCN5A*, que afeta a função dos canais de sódio, causando uma predisposição a arritmias ventriculares (Hedley *et al.*, 2009).

Clinicamente, os pacientes com SBr podem apresentar síncope, palpitações, dor precordial, convulsões, respiração agonal noturna e um risco elevado de MSC, frequentemente durante o sono. Os eventos arrítmicos são mais comuns em homens e podem ser precipitados por febre, certos medicamentos, álcool e drogas ilícitas. Apesar de sua natureza hereditária, a SBr demonstra um padrão de herança poligênica, com variações genéticas complexas e fatores ambientais influenciando sua manifestação (Pérez-Riera *et al.*, 2021).

A SBr segue um padrão de herança autossômica dominante. A mutação genética da Síndrome de Brugada foi inicialmente relatada e relacionada ao gene *SCN5A*, em específico a sua subunidade alfa do tipo V da proteína NaV1.5 presente nos canais de sódio localizados no coração. Além do *SCN5A*, outras mutações também estão associadas à SBr. Por exemplo, as mutações no gene *SCN1B* e *SCN2B* afetam as subunidades auxiliares dos canais de sódio. Ainda, a identificação de mutações em genes como *SCN10A* e *PKP2* também contribui para o entendimento da heterogeneidade da SBr e suas manifestações clínicas (Popa *et al.*, 2023; Moras *et al.*, 2023).

Portanto, o desenvolvimento da SBr está associado a mutações de 19 genes, que embora relacionadas à síndrome, mostraram uma associação mais fraca comparada ao gene *SCN5A* (Moras *et al.*, 2023). Os genes que sofrem mutação codificam canais de cálcio, potássio e sódio, além das proteínas relacionadas a esses canais (Popa *et al.*, 2023). As mutações no gene *SCN5A* manifestam-se clinicamente, de forma mais pronunciada, por meio de anormalidades elétricas no epicárdio, caracterizadas por elevação significativa da área epicárdica superior e prolongamento dos intervalos no eletrocardiograma (Ciconte *et al.*, 2020).

Na prática clínica, o tratamento adequado da SBr é essencial. A única terapia com eficácia comprovada é o cardioversor desfibrilador implantável (CDI), indicada para indivíduos com síncope ou parada cardíaca (Gourraud *et al.*, 2017). Entretanto, o tratamento farmacológico com quinidina tem se mostrado eficiente no controle e prevenção de arritmias em pacientes com CDI, podendo ser útil também em pacientes com contraindicações para a implantação de CDI (Cerrone *et al.*, 2022; El Sayed *et al.*, 2023). Em indivíduos assintomáticos, o tratamento é mais complexo, sendo necessária uma estratificação de risco personalizada com abordagem multidisciplinar e acompanhamento frequente (El Sayed *et al.*, 2023).

Além disso, o paciente deve ser orientado para evitar circunstâncias/agentes que podem prejudicar o quadro clínico da doença, como uso de cocaína, estado febril e algumas classes de medicamentos que podem induzir arritmias ventriculares. Ainda, caso seja identificada a SBr em um paciente, os familiares do mesmo devem passar por uma avaliação para identificação precoce do risco de morte cardíaca súbita (Gourraud *et al.*, 2017).

Portanto, nota-se que as mutações mais comuns estão associadas a variantes raras no gene *SCN5A*, destacando a complexidade e variabilidade da síndrome na prática clínica. Diante disso, fica clara a necessidade de estudar alterações genéticas associadas à síndrome de Brugada e sua influência no tratamento dessa doença. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar como as mutações genéticas da síndrome de Brugada, especificamente as que afetam o gene *SCN5A*, influenciam nas estratégias terapêuticas que serão utilizadas no manejo clínico da doença.



## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, elaborada com objetivo de identificar e analisar as evidências científicas sobre como as mutações genéticas no gene *SCN5A* influenciam as estratégias terapêuticas empregadas no manejo clínico da síndrome de Brugada. Para essa finalidade, foram seguidas as etapas metodológicas propostas por Souza *et al.* (2010): formulação da pergunta de pesquisa, busca e seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados obtidos e apresentação da revisão integrativa.

A pergunta norteadora foi estruturada com base na estratégia PICO, sendo elaborada da seguinte forma: “Como as mutações genéticas no gene *SCN5A*, associadas à síndrome de Brugada, influenciam as estratégias terapêuticas utilizadas no manejo clínico da doença?”.

Em seguida, foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas, PubMed e Scopus, utilizando os descritores “Brugada Syndrome”, “*SCN5A*”, “mutation”, “therapeutics”, “therapy” e “treatment”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Os descritores foram selecionados através do Medical Subject Headings (MeSH). Além disso, foram aplicados filtros para limitar a busca à artigos de pesquisa, publicados no período de 2015 a 2025, disponíveis nos idiomas português e inglês, conforme os critérios de elegibilidade

Após a busca nas bases de dados, os artigos foram selecionados, inicialmente, com base na leitura do título e resumo, sendo excluídos os estudos duplicados, os que não respondiam à pergunta de pesquisa e aqueles que estavam fora dos critérios estabelecidos. Posteriormente, os artigos pré-selecionados passaram pela leitura completa do texto, sendo excluídos aqueles que não estavam disponíveis na íntegra e que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Portanto, foram incluídos artigos de pesquisa (estudos clínicos, observacionais e experimentais), publicados no período de 2015 a 2025, disponíveis nos idiomas português e inglês. Além disso, foram excluídos relatos de caso, revisões, estudos com modelos animais e que não respondiam à pergunta norteadora.

Por fim, foram extraídas as seguintes informações dos artigos: autores e ano de publicação, objetivo, método, amostra, resultados e limitações. Os dados coletados foram organizados em uma tabela no intuito de facilitar a comparação e análise crítica dos resultados obtidos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou em 494 estudos, sendo 266 da PubMed e 228 da Scopus. Após a aplicação dos filtros, restaram 70 artigos, dos quais 3 eram duplicados, portanto foram excluídos. Os 67 restantes foram selecionados com base no título e resumo, após esse processo foram excluídos 57 artigos. Dos 10 estudos restantes, 2 não estavam acessíveis na íntegra gratuitamente, restando 8, dos quais 1 foi excluído após a leitura completa. Dessa forma, foram incluídos 7 artigos nesta revisão. Todo esse processo de seleção está demonstrado no fluxograma PRISMA 2020, conforme a Figura 1 a seguir.

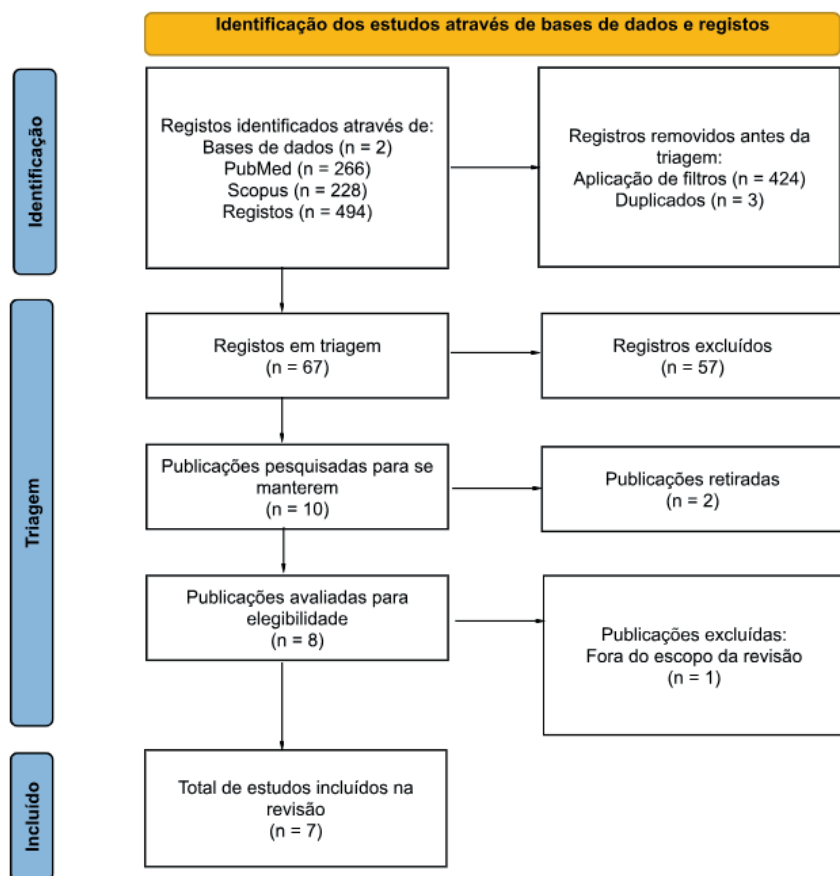


Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020.

Fonte: Produção própria, 2025.

No geral, os resultados obtidos investigaram as mutações no gene *SCN5A* e suas implicações fisiopatológicas e terapêuticas em síndromes arrítmicas hereditárias, especialmente na SBr, que é o foco desta revisão. Os resultados obtidos foram sintetizados na Tabela 1, abaixo.

Autor/ Ano	Objetivo	Método	Amostra	Resultados	Limitações
Frosio et al., 2023	Revelar a complexa relação entre mutações genéticas, comportamento do canal iônico e potenciais intervenções terapêuticas	Estudo observacional experimental	1 paciente de 3 famílias não relacionadas	Recuperação parcial em duas mutações e piora em uma com uso de mexiletina	Amostra pequena
Cai et al., 2023	Investigar o papel da sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina na patogênese da SBr relacionada ao <i>SCN5A</i>	Estudo experimental	Células-tronco pluripotentes induzidas de 3 indivíduos saudáveis e 1 com mutação para SBr	Wnt/ $\beta$ -catenina contribui para a patogênese da SBr e é um potencial alvo terapêutico	Não exploram o papel da sinalização Wnt não canônica, apenas da Wnt canônica
Jovian-Santos et al./ 2021	Analisar o impacto funcional de mutação em heterozigiosidade composta e avaliar benefício de quinidina para melhorar o fenótipo de canais Na <sup>+</sup>	Estudo experimental	Células renais embrionárias humanas (HEK293)	O efeito combinado das mutações levou à redução da corrente de Na <sup>+</sup> , parcialmente recuperado com quinidina	Não expressamos a subunidade $\beta$ 1 com a subunidade $\alpha$ (concomitantemente)
Makara-wa et al./ 2017	Avaliar a associação da variante <i>SCN5A</i> com distúrbios de condução cardíaca e terapia de choque apropriada com CDI em pacientes tailandeses com SBr sintomáticos e implantes CDI	Estudo observacional	40 pacientes com SBr sintomáticos com implantes de CDI	<i>SCN5A</i> -R1 193Q está associado a um distúrbio de condução cardíaca e pode ser um fator genético associado à arritmia ventricular	População relativamente isolada e identificação de apenas 2 polimorfismos
Hu et al./2021	Investigar o efeito do background da variante de splicing na perda de função e no resgate de R1512W, uma mutação relatada como causadora de BrS	Estudo experimental	Células HEK293	As duas variantes apresentaram redução significativa na densidade de corrente de Na <sup>+</sup> e mexiletina aumentou essa corrente nas duas variantes de splicing	Estudo <i>in vitro</i>

Hohmann et al. / 2017	Elucidar o potencial do desafio com ajmalina para desmascarar o fenótipo de Brugada em pacientes com SQT3 causada pela mutação mais comum, SCN5A-E1784K	Estudo multicêntrico	23 indivíduos	O teste de provocação com ajmalina representa um passo importante para descartar a potencial sobreposição nesses pacientes antes de iniciar o tratamento com bloqueadores dos canais de NA+	Amostra pequena
Michowitz et al. / 2019	Descrever características, manejo e fatores de risco para recorrência de EA	Estudo observacional e retrospectivo	57 pacientes jovens ( $\leq 20$ anos) com SBr e EA documentado	Jovens portadores de mutação no gene <i>SCN5A</i> apresentaram taxas significativamente maiores de ocorrerem eventos arrítmicos mais precocemente	Amostra pequena

**Tabela 1:** Características dos estudos incluídos.

**Fonte:** Produção própria, 2025

Os resultados de Makarawate *et al.* (2017) revelaram que o polimorfismo R1193Q no gene *SCN5A* está associado a um distúrbio de condução. Além disso, em pacientes sintomáticos com SBr portadores de CDI, a mutação parece estar associada a uma maior incidência de choques apropriados, indicando que esse pode ser um fator genético associado à arritmia ventricular. Portanto, no manejo clínico desses pacientes, os cardiologistas devem acompanhar com cuidado a ocorrência de taquicardia ventricular e evitar fatores desencadenantes, como psicofármacos, febre, antiarrítmicos de classe 1 e anormalidade eletrolíticas, a fim de evitar a piora no quadro clínico do paciente.

Um estudo observacional conduzido por Michowitz *et al.* (2019), relatou que pacientes jovens portadores de mutação no gene *SCN5A* apresentaram taxas significativamente maiores da ocorrência de eventos arrítmicos mais precocemente do que pacientes jovens não portadores da mutação. Os autores concluem o estudo reforçando a necessidade da adoção de estratégias terapêuticas adicionais ao CDI, diante da gravidade dos eventos adversos observados em pacientes com SBr.

Em contrapartida, estudos como o de Hohmann *et al.* (2017) sugerem que estratégias terapêuticas farmacológicas devem ser utilizadas com cautela. Nessa pesquisa foi demonstrado que a sobreposição entre a Síndrome do QT longo 3 (LQT3) e a Síndrome de Brugada em pacientes portadores da mutação E1784K no gene *SCN5A* é relevante. Ainda, ele indicou que o teste de provocação com ajmalina representa uma etapa diagnóstica importante para descartar essa possível sobreposição, antes desses paciente iniciarem o tratamento com bloqueadores dos canais de sódio que são benéficos em LQT3, mas podem ser prejudiciais para a SBr.

Outros três estudos avaliaram as implicações das mutações no gene *SCN5A* no tratamento farmacológico com agentes antiarrítmicos, como quinidina e mexiletina. O estudo de Joviano-Santos *et al.* (2021), por exemplo, revelou que o efeito combinado das mutações G400R e T1461S no gene *SCN5A* levou à perda de função nos canais de sódio e que a quinidina, medicamento antiarrítmico de classe 1A, demonstrou ser eficaz em reverter parcialmente esse efeito, sugerindo seu potencial efeito terapêutico nesse caso.

De maneira semelhante, Hu *et al.* (2021) investigou o efeito da mutação R1512W (relatada como causadora de BrS) no gene *SCN5A* em duas variantes *splicing*, bem como os efeitos do tratamento com a mexiletina. Os resultados indicaram que os canais mutantes das duas variantes de *splicing* apresentaram redução significativa na densidade de corrente de sódio e, após o tratamento com mexiletina, a densidade de corrente de sódio aumentou nas duas variantes de *splicing*, indicando a capacidade de resgate funcional da mexiletina. Por outro lado, no estudo conduzido por Frosio *et al.* (2023), no qual foram identificadas e caracterizadas três novas mutações *missense* no gene *SCN5A* (p.A344S, p.N347K e p.D349N), a mexiletina demonstrou recuperação parcial em duas mutações (p.N347K e p.D349N) e piora funcional na mutação p.A344S.

Esses achados corroboram com outros estudos presentes na literatura, que destacam a eficácia da mexiletina em restaurar a função dos canais de sódio em mutações específicas e alertam para o risco de efeitos pró-arrítmicos em certas variantes (Varian; Tang, 2017). Esses resultados indicam que a eficácia do tratamento depende do perfil genético dos pacientes e reforçam a necessidade de uma abordagem terapêutica personalizada, fundamentada na caracterização de cada mutação.

Por fim, o estudo conduzido por Cai *et al.* (2023), investigou o papel da sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina na patogênese da SBr. Os resultados indicaram que a mutação T1788fs no gene *SCN5A* não apenas compromete a função do canal de sódio, mas também ativa de forma anormal a via Wnt/ $\beta$ -catenina, contribuindo para o fenótipo arrítmico. Porém, a inibição dessa via com o composto IWR-1 (inibidor específico de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina) melhorou tanto os efeitos no canal de sódio quanto no fenótipo arrítmico, indicando a via Wnt/ $\beta$ -catenina como um possível alvo terapêutico no manejo da SBr. Esses resultados abrem novas possibilidades para casos nos quais os tratamentos convencionais não são eficazes, ampliando as estratégias terapêuticas no manejo da doença.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise crítica dos estudos, esta revisão atingiu seu objetivo de analisar como as mutações genéticas, especificamente no gene *SCN5A*, influenciam as estratégias terapêuticas empregadas no manejo clínico da SBr.

O estudo observou que, embora o CDI continue sendo a principal estratégia de prevenção da MSC em pacientes de alto risco, abordagens farmacológicas como uso de quinidina e mexiletina têm demonstrado eficácia em casos específicos (a depender da mutação), além de sugerir o estudo de vias alternativas como potenciais alvos terapêuticos, como a via da Wnt/ $\beta$ -catenina. Os resultados também evidenciaram a importância e a necessidade da implementação de estratégias terapêuticas personalizadas conforme o perfil genético de cada paciente.

Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. A maioria das evidências disponíveis provém de modelos experimentais celulares, dificultando a extrapolação dos achados para a prática clínica, devido à complexidade do ambiente fisiológico. Além disso, a maioria dos estudos apresentaram amostras relativamente pequenas, dificultando a generalização dos resultados obtidos. Portanto, torna-se necessária a realização de mais estudos clínicos com grande número de amostras para elucidar o vínculo entre a genética e as estratégias terapêuticas empregadas no manejo clínico da SBr.

## REFERÊNCIAS

CAI, Dongsheng et al. Patient-specific iPSC-derived cardiomyocytes reveal aberrant activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in *SCN5A*-related Brugada syndrome. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 14, n. 1, p. 241, 2023.

CERRONE, Marina; COSTA, Sarah; DELMAR, Mario. The genetics of Brugada syndrome. **Annual review of genomics and human genetics**, v. 23, n. 1, p. 255-274, 2022.

CHORIN, Ehud et al. Ranolazine for congenital long-QT syndrome type III: experimental and long-term clinical data. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 9, n. 10, p. e004370, 2016.

CICONTE, Giuseppe et al. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. **European heart journal**, v. 42, n. 11, p. 1082-1090, 2021.

EL SAYED, Moustafa; GOYAL, Amandeep; CALLAHAN, Avery L. Brugada syndrome. **Stat Pearls Publishing**, 2023.

FROSIO, Anthony et al. Unravelling Novel SCN5A Mutations Linked to Brugada Syndrome: Functional, Structural, and Genetic Insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15089, 2023.

GOURRAUD, Jean-Baptiste et al. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification and management. **Archives of cardiovascular diseases**, v. 110, n. 3, p. 188-195, 2017.

HEDLEY, Paula L. et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. **Human mutation**, v. 30, n. 9, p. 1256-1266, 2009.

HOHMANN, Stephan et al. Systematic ajmaline challenge in patients with long QT 3 syndrome caused by the most common mutation: a multicentre study. **Europace**, v. 19, n. 10, p. 1723-1729, 2017.

HU, Rou-Mu et al. Expression defect of the rare variant/Brugada mutation R1512W depends upon the SCN5A splice variant background and can be rescued by mexiletine and the common polymorphism H558R. **Channels**, v. 15, n. 1, p. 253-261, 2021.

JOVIANO-SANTOS, J. V. et al. SCN5A Compound heterozygosity mutation in brugada syndrome: functional consequences and the implication for pharmacological treatment. **Life Sciences**, v. 278, p. 119646, 2021.

MAKARAWATE, Pattarapong et al. SCN5A Genetic Polymorphisms Associated With Increased Defibrillator Shocks in Brugada Syndrome. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 6, p. e005009, 2017.

MICHOWITZ, Yoav et al. Characterization and management of arrhythmic events in young patients with Brugada syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 14, p. 1756-1765, 2019.

MORAS, Errol et al. Genetic and Molecular Mechanisms in Brugada Syndrome. **Cells**, v. 12, n. 13, p. 1791–1791, 5 jul. 2023.

PÉREZ-RIERA, Andrés Ricardo et al. Síndrome de Brugada: conceitos atuais e antecedentes genéticos. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**, v. 31, n. 1, 2021.

POPA, Irene Paula et al. Brugada Syndrome: From Molecular Mechanisms and Genetics to Risk Stratification. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3328–3328, 7 fev. 2023.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

TOMÉ, Gonçalo; FREITAS, João. Induced Brugada syndrome: Possible sources of arrhythmogenesis. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 12, p. 945-956, 2017.

VARIAN, Kenneth; TANG, WH Wilson. Therapeutic strategies targeting inherited cardiomyopathies. **Current heart failure reports**, v. 14, p. 321-330, 2017.

WANG, Lumin et al. De novo mutation in the SCN5A gene associated with Brugada syndrome. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 36, n. 6, p. 2250-2262, 2015.

WILDE, Arthur AM; AMIN, Ahmad S. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy. **JACC: Clinical Electrophysiology**, v. 4, n. 5, p. 569-579, 2018.





## CAPÍTULO 6

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

**Lorrayne 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

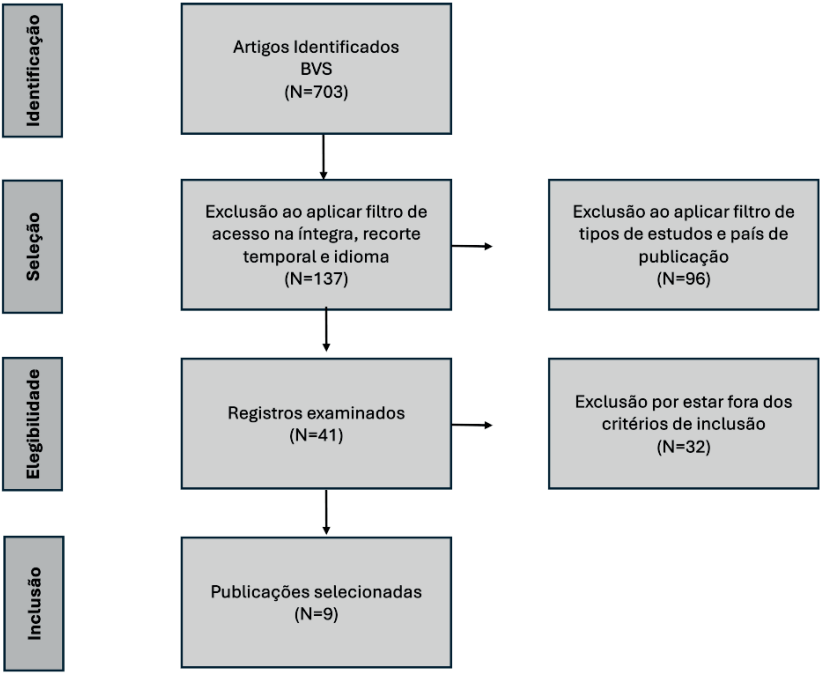
Os artigos selecionados foram exportados para o *Zotero 6 for Windows* (Corporation for Digital Scholarship, Viena, Virgínia, EUA) e, com base no título e resumo, fez-se a seleção daqueles que abordavam simultaneamente os assuntos: variantes genéticas e doenças cardiovasculares; e/ou variantes genéticas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

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 <i>et al.</i> , 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 “ <i>Genes &amp; Health</i> ”	44.396 participantes
Liu <i>et al.</i> , 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-con- trole / Estudo de coorte prospectiva	1961 participantes
Dubé <i>et al.</i> , 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 “ <i>COLCOT</i> ”	1522 participan- tes (767 para colchicina e 755 para placebo)
Xiang <i>et al.</i> , 2022	Identificar os potenciais fatores responsáveis pela variabilidade individual do uso de dabigatrano	Estudo de coorte prospectivo multi- cêntrico	170 participantes
Stillema <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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 Hoc</i> do ensaio clínico ran- domizado contro- lado “ <i>FOURIER</i> ”	14298 pacientes (7163 evolocu- mabe e 7135 placebo)
Akinkuolie <i>et al.</i> , 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 pla- cebo	11269 participantes
Brumpton <i>et al.</i> , 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 randomiza- do mendeliano	11,67 milhões de variantes de nucleotídeo único de 3697 adultos
McDon- ough <i>et al.</i> , 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 etexilato de dabigatrana. 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 dabigatrana.

No estudo de coorte de Stilleman *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  $CL/F \leq 414,67 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$  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 *NECB1* 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 Stilleman *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	Etelixato 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, dabigatrana, 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.



## CAPÍTULO 7

# ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA ERA DA CARDIOGENÉTICA: AVANÇOS E DESAFIOS NA GESTÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES HEREDITÁRIAS

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

**Lorrayne Eugênia Silva de Barros Campos**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/2397223430652121>

**Gabrielle Cristina Tessmann**

Universidade Federal do Espírito Santo - UFES  
Vitória - ES  
<http://lattes.cnpq.br/7359602152236058>

**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:** O aconselhamento genético desempenha papel estratégico na abordagem das doenças cardiovasculares hereditárias (CHD), promovendo o diagnóstico precoce, a estratificação de risco e a personalização do manejo clínico. A integração entre história familiar detalhada, testes genéticos direcionados e acompanhamento multidisciplinar possibilita intervenções preventivas eficazes, com impacto significativo na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Mutações patogênicas em genes

como *RYR2*, *SCN5A*, *MYH7* e *TTN* reforçam o caráter genético dessas condições, embora sua variabilidade fenotípica e penetrância incompleta representem desafios diagnósticos e terapêuticos. A análise de familiares assintomáticos amplia o alcance da triagem e fundamenta medidas de prevenção primária, especialmente em contextos como gravidez e morte súbita cardíaca. Apesar das diretrizes internacionais, a testagem genética permanece subutilizada, muitas vezes por barreiras estruturais e déficits na formação profissional. A implementação de bancos de dados genômicos, programas de triagem familiar e o fortalecimento da medicina personalizada são estratégias promissoras para superar esses entraves. Assim, o aconselhamento genético consolida-se como ferramenta essencial na cardiogenética moderna, contribuindo para a mitigação de riscos e a construção de um modelo assistencial mais equitativo, preditivo e preventivo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aconselhamento Genético 1. Cardiogenética 2. Doenças Cardiovasculares Hereditárias 3. Medicina Personalizada 4.

## GENETIC COUNSELING IN THE ERA OF CARDIOGENETICS: ADVANCES AND CHALLENGES IN THE MANAGEMENT OF HEREDITARY CARDIOVASCULAR DISEASES

**ABSTRACT:** Genetic counseling plays a strategic role in the management of inherited cardiovascular diseases (CHD), enabling early diagnosis, risk stratification, and individualized clinical care. The integration of detailed family history, targeted genetic testing, and multidisciplinary follow-up facilitates effective preventive interventions with substantial impact on patient survival and quality of life. Pathogenic mutations in genes such as *RYR2*, *SCN5A*, *MYH7*, and *TTN* highlight the genetic basis of these conditions, though phenotypic variability and incomplete penetrance remain significant challenges. The assessment of asymptomatic relatives enhances screening efforts and supports primary prevention strategies, particularly in contexts such as pregnancy and sudden cardiac death. Despite international recommendations, genetic testing remains underutilized, hindered by structural barriers and gaps in professional training. The development of genomic databases, family screening programs, and the expansion of personalized medicine represent promising approaches to address these limitations. Therefore, genetic counseling is emerging as a key component of modern cardiogenetics, promoting risk mitigation and fostering a more equitable, predictive, and preventive healthcare model.

**KEYWORDS:** Genetic Counseling 1. Cardiogenetics 2. Hereditary Cardiovascular Diseases 3. Personalized Medicine 4.

## INTRODUÇÃO

O aconselhamento genético é um processo fundamental na identificação e manejo de doenças hereditárias, oferecendo informações cruciais para pacientes e suas famílias. No contexto das doenças cardiovasculares hereditárias, esse processo se torna ainda mais relevante devido à natureza muitas vezes assintomática dessas condições até o surgimento de eventos graves, como arritmias fatais ou insuficiência cardíaca. Diante desse cenário, o principal propósito do aconselhamento genético é fornecer suporte informativo e emocional, além de orientar as decisões de saúde com base em testes genéticos e histórico familiar aos pacientes (Backer et al, 2020).

O aconselhamento genético pode ser definido como um processo de comunicação que visa informar e apoiar indivíduos e famílias afetadas ou em risco de doenças hereditárias. Seu propósito principal é ajudar na compreensão das implicações genéticas da doença, na escolha de testes genéticos e na interpretação dos resultados, além de promover a tomada de decisões informadas sobre o manejo clínico e o planejamento familiar (Genomics in Medicine, 2018).

Em famílias com histórico de doenças cardíacas hereditárias, o aconselhamento genético é crucial. Essas famílias estão expostas a riscos elevados para uma variedade de condições crônicas, incluindo cardiomiopatias e arritmias de origem hereditária, muitas das quais apresentam opções terapêuticas eficazes quando diagnosticadas precocemente. Além disso, o aconselhamento proporciona uma oportunidade para discutir o impacto das descobertas genéticas na saúde futura dos familiares, permitindo uma melhor gestão do risco através de estratégias preventivas (Hershberger, et al., 2019).

Dado seu potencial terapêutico, o processo de aconselhamento genético é abrangente e envolve múltiplas etapas. Inicialmente, é realizada uma coleta detalhada do histórico familiar, identificando padrões de hereditariedade que possam sugerir riscos aumentados. Em seguida, são realizados testes genéticos apropriados, que identificam mutações associadas a doenças específicas. O profissional de aconselhamento genético então interpreta esses resultados em conjunto com o paciente, discutindo opções de manejo e tratamentos disponíveis (Garcia, et al., 2020).

As doenças cardiovasculares hereditárias constituem um grupo de condições com forte componente genético, cuja predisposição é transmitida ao longo das gerações e impacta diretamente o sistema cardiovascular. Nesse contexto, o aconselhamento genético assume um papel fundamental, ao viabilizar a identificação precoce de indivíduos sob risco aumentado e a adoção de estratégias preventivas antes do surgimento de manifestações clínicas ou complicações significativas (Cirino, et al., 2017).

Dentre as principais entidades que compõem esse grupo, destacam-se as cardiomiopatias - notadamente a cardiomiopatia hipertrófica (CH) e a cardiomiopatia dilatada (CD) -, bem como as arritmias hereditárias, a exemplo da síndrome do QT longo. Nesse sentido, essas condições frequentemente resultam de mutações em genes específicos relacionados à função cardíaca. Dessa forma, a identificação precoce através de testes genéticos pode influenciar diretamente o manejo clínico, permitindo intervenções preventivas, como o uso de dispositivos de desfibrilação ou tratamentos farmacológicos (Priori, et al., 2020).

O manejo de doenças cardiovasculares hereditárias por meio do aconselhamento genético envolve uma abordagem multidisciplinar. A integração de geneticistas, cardiologistas e psicólogos é essencial para abordar tanto os aspectos técnicos quanto os emocionais dos resultados genéticos (Goldstein et al., 2020). Diretrizes internacionais, como as da *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), recomendam o aconselhamento genético como parte integrante da gestão dessas doenças, enfatizando a necessidade de comunicação clara e apoio contínuo aos pacientes e suas famílias (Oliveira et al., 2021).

Atualmente, as práticas clínicas incluem testes genéticos específicos para mutações conhecidas associadas a doenças hereditárias, seguidos de acompanhamento com cardiologistas para implementar intervenções preventivas. No entanto, há desafios éticos significativos, como a decisão de divulgar ou não informações genéticas aos familiares e o impacto psicológico dos resultados (Resta et al., 2021).

Avanços recentes na medicina de precisão têm potencial para transformar ainda mais essa prática, permitindo o desenvolvimento de terapias dirigidas a mutações específicas. Além disso, a implementação de programas de triagem familiar pode ajudar na detecção precoce e prevenção de complicações graves em familiares de indivíduos afetados, reforçando o papel preventivo do aconselhamento genético (Hershberger et al., 2019).

Diante do exposto, este capítulo propõe-se a examinar as práticas contemporâneas de aconselhamento genético aplicadas às doenças cardiovasculares hereditárias, avaliando sua eficácia e impacto na gestão clínica dessas condições. Além disso, busca explorar tendências emergentes e inovações promissoras que possam aprimorar tais abordagens. Portanto, o seu objetivo é oferecer uma visão abrangente sobre o papel transformador do aconselhamento genético na prática clínica, bem como identificar oportunidades para aperfeiçoamento e desenvolvimento futuro.

## METODOLOGIA

### Tipo de Estudo

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o aconselhamento genético em doenças cardiovasculares hereditárias, considerando as práticas atuais e suas possíveis evoluções. O objetivo é analisar as práticas vigentes de aconselhamento genético nessas condições, avaliando sua eficácia e impacto na gestão clínica, além de explorar tendências emergentes e inovações que possam aprimorar tais práticas. A revisão integrativa combina dados oriundos da literatura teórica e empírica e possui múltiplos propósitos, como a definição de conceitos, a revisão de teorias e evidências, e a análise de problemas metodológicos relacionados a um tópico específico (Souza; Silva; Carvalho, 2010). A pesquisa será conduzida em seis etapas, conforme o modelo proposto por Souza, Silva e Carvalho (2010): (1) elaboração da questão norteadora; (2) busca ou amostragem na literatura científica pertinente; (3) coleta de dados dos artigos selecionados; (4) análise crítica dos estudos incluídos; (5) discussão dos resultados; e (6) apresentação da revisão integrativa.

### Questão norteadora

Esta revisão busca responder a seguinte questão: “Como as práticas atuais de aconselhamento genético para doenças cardiovasculares hereditárias influenciam a gestão clínica e quais são as perspectivas e inovações futuras que podem aprimorar essas práticas?”.

### Objetivo

O objetivo deste artigo é analisar as práticas atuais de aconselhamento genético em doenças cardiovasculares hereditárias, avaliando sua eficácia e impacto na gestão clínica dessas condições, explorar as tendências emergentes e inovações futuras que possam aprimorar tais práticas. O estudo visa fornecer uma visão abrangente sobre como o aconselhamento genético está moldando a abordagem clínica e identificar áreas para possíveis melhorias e desenvolvimento futuro.

### Bases de dados e estratégias de busca

Foram incluídos neste estudo trabalhos científicos publicados nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Para garantir uma busca criteriosa, foram utilizados os termos “Aconselhamento Genético”, “Doenças Cardiovasculares Hereditárias” e “Práticas de Aconselhamento Genético”, conforme os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). A partir desses termos, elaborou-se a seguinte estratégia de busca, combinando os descritores com operadores booleanos: “*Genetic counseling*” AND (“*congenital heart defects*” OR “*congenital heart diseases*”) AND “*clinical practice*”.

## Crítérios de seleção

Dos artigos encontrados, foram inicialmente analisados os títulos e resumos, sendo selecionados aqueles que atendiam aos critérios previamente estabelecidos. Foram incluídos estudos que respondiam à questão norteadora, redigidos em português, inglês, espanhol ou em outros idiomas com tradução disponível que permitisse a compreensão dos dados e das conclusões. Considerou-se, ainda, o recorte temporal de publicações entre os anos de 2014 e 2024. Foram excluídas publicações provenientes de blogs, notícias e outras fontes sem revisão por pares ou de baixa credibilidade, bem como documentos sem avaliação crítica, pré-prints e artigos indisponíveis para acesso completo.

## Análise crítica dos estudos e síntese dos dados

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e avaliados com base na questão norteadora do estudo. Após essa triagem final, procedeu-se à extração dos dados relevantes. A síntese dos achados foi realizada de forma descritiva, com categorização dos métodos de aconselhamento genético, seus respectivos resultados e benefícios.

As melhores práticas identificadas foram destacadas e discutidas conforme as evidências científicas disponíveis. As abordagens atuais de aconselhamento genético voltadas para doenças cardiovasculares hereditárias foram analisadas em profundidade, com ênfase em sua aplicabilidade e eficácia na prática clínica.

## Resultados Esperados

Espera-se que este estudo forneça uma visão abrangente e atualizada sobre o aconselhamento genético em doenças cardiovasculares hereditárias, destacando a sua eficácia e impacto na gestão clínica dessas condições, e explorando as tendências emergentes e inovações futuras que possam aprimorar essas práticas. A análise deve contribuir para a melhoria das práticas clínicas, oferecendo uma base sólida para a tomada de decisões informadas pelos profissionais de saúde.

## RESULTADOS

O aconselhamento genético tem se mostrado uma ferramenta essencial no manejo das doenças cardiovasculares hereditárias (CHD), permitindo a identificação precoce de indivíduos em risco e a implementação de medidas preventivas. A análise de histórico familiar e testes genéticos possibilita a confirmação diagnóstica e a classificação precisa de diferentes síndromes genéticas associadas a doenças cardíacas. Evidências apontam que há um maior risco de recorrência em parentes de primeiro grau, uma concordância maior em gêmeos monozigóticos em comparação com dizigóticos e uma maior incidência de CHD em famílias com consanguinidade. Além disso, estima-se que até um terço dos casos de CHD tenha origem genética, sendo que aneuploidias explicam cerca de 10% dos casos, variações no número de cópias (CNVs) entre 15-20% dos casos síndrômicos e 5% dos não síndrômicos, e variantes de nucleotídeo único (SNVs), frequentemente *de novo*, aproximadamente 10% dos casos. A contribuição genética total ainda é subestimada devido às limitações dos métodos atuais e à complexidade da interpretação dos achados. No contexto da Doença Aórtica Torácica Hereditária (HTAD), estudos recentes sugerem que até 20% dos casos não síndrômicos podem ter variantes genéticas causais conhecidas. (De Backer et al, 2020)

A análise demonstrou que a etiologia da morte súbita cardíaca (MSC) varia significativamente entre diferentes populações. Em países ocidentais, a doença arterial coronariana (DAC) é responsável por aproximadamente 75% dos casos, enquanto no Japão, a DAC tem menor prevalência, sendo identificada em 50–60% dos casos. No oriente, cardiomiopatias e canalopatias desempenham um papel mais expressivo do que as DAC. Em indivíduos com menos de 35 anos, a contribuição dessas condições aumenta consideravelmente, tornando-se as principais causas de MSC. Nesse sentido, o avanço do sequenciamento de nova geração (NGS) permitiu a identificação de variantes genéticas associadas a arritmias hereditárias, melhorando o diagnóstico diante da testagem genética precoce (Mizusawa, 2016)

Ainda, há diversas outras CHD com importante componente genético. Entre as arritmias hereditárias, a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT) é predominantemente causada por mutações no gene *RYR2*, identificado em 60–65% dos casos, enquanto mutações no gene *CASQ2* são raras. A síndrome de Brugada (BrS), frequentemente associada a mutações no gene *SCN5A*, permanece geneticamente indeterminada na maioria dos casos - porém, a identificação precoce de grupos de risco melhora seu prognóstico. Por outro lado, é bem estabelecido que a cardiomiopatia hipertrófica (CMH), responsável por até 42% das MSC em jovens atletas, está relacionada a mutações nos genes do sarcômero, como *MYH7* e *MYBPC3*, enquanto a cardiomiopatia dilatada (CMD) tem origem genética em 20–50% dos casos, com destaque para o gene *TTN*. Já a displasia arritmogênica do ventrículo



direito (DAVD/C) está associada a mutações nos genes desmossômicos, sendo o gene *PKP2* o mais frequente. Portanto, o rastreamento genético é fundamental para a identificação precoce de indivíduos em risco, apesar das limitações inerentes à interpretação das variantes identificadas. (Mizusawa, 2016)

Portanto, os achados reforçam o papel fundamental da genética no diagnóstico e manejo das arritmias hereditárias, especialmente na estratificação de risco e prevenção da morte cardíaca súbita. A alta prevalência de variantes em *KCNQ1*, *KCNH2* e *SCN5A*, responsáveis por 75% dos casos de Síndrome do QT Longo (LQTS), por exemplo, destaca a importância da triagem genética, que pode antecipar o diagnóstico em indivíduos assintomáticos (Spoonamore et al. 2016)

No entanto, a ausência de mutações identificáveis em 20% dos pacientes evidencia as limitações atuais dos painéis genéticos e a necessidade de uma avaliação clínica abrangente. A penetrância incompleta, observada em 25% dos indivíduos com LQTS geneticamente confirmada, reforça a necessidade de um acompanhamento contínuo e dinâmico dos familiares de primeiro grau, independentemente dos resultados do teste genético. Além disso, a identificação de múltiplas variantes patogênicas em pelo menos 10% dos casos acrescenta complexidade ao aconselhamento genético, tornando essencial a atuação de profissionais especializados na interpretação dos achados e na orientação terapêutica. Assim, a combinação de uma coleta detalhada do histórico familiar, da construção de pedigree de 3 a 5 gerações e do aconselhamento genético estruturado são estratégias indispensáveis para otimizar o manejo clínico e reduzir a mortalidade associada às arritmias hereditárias. (Spoonamore et al. 2016)

Hey et al (2020) realizaram uma triagem clínica que revelou CMD familiar em 32% dos casos, confirmando a necessidade de investigação sistemática de parentes. O histórico familiar apresentou sensibilidade limitada, identificando apenas um terço dos casos hereditários, enquanto a investigação clínica detectou os demais. Cerca de 20% dos parentes avaliados preencheram critérios diagnósticos para CMD, sendo 40% assintomáticos, o que permitiu diagnóstico precoce e início antecipado do tratamento. A análise genética revelou variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em 43% dos pacientes, com maior frequência nos casos familiares (60%) do que nos esporádicos (36%). Variantes de alta confiabilidade para testes preditivos foram identificadas em 17% dos pacientes índice, sendo mais comuns nos genes *TTN*, *RBM20* e *LMNA*. (Hey et al, 2020)

A investigação de um caso proposto por Tsalamandris et al (2020) revelou a presença de variantes genéticas patogênicas associadas à CMD em mais de 60 genes, reforçando a complexidade genética da condição. A análise familiar demonstrou um padrão de herança autossômica dominante em 25-40% dos casos, enquanto os

esporádicos representaram 10-25%. A triagem sistemática identificou anormalidades na condução cardíaca e níveis elevados de creatina quinase como biomarcadores sugestivos de CMD de origem genética. Além disso, a ressonância magnética cardíaca contribuiu para a caracterização estrutural e funcional da doença, permitindo um diagnóstico mais preciso. O estudo também identificou um possível cluster endêmico da condição em uma comunidade da ilha de Creta, sugerindo uma predisposição genética local. (Tsalamandris et al, 2020)

Em seus estudos, Breckpot *et al* (2019) revelaram variantes patogênicas *de novo* em até 35% dos casos de CHD síndrômica sem explicação prévia e variantes herdadas em até 40% dos casos multigeracionais. Isso se alinha com o panorama atual: a maioria dos casos esporádicos de CHD não síndrômica ainda não possui um gene causal identificado, sugerindo uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Nesse ínterim, o avanço das técnicas de sequenciamento, como o sequenciamento do exoma/genoma inteiro, permitiu a identificação de um grande volume de variantes genéticas, mas a interpretação dessas variantes permanece um desafio significativo. Além disso, pacientes com CHD não síndrômica podem apresentar variantes em genes tradicionalmente associados a fenótipos síndrômicos, o que dificulta a definição precisa do diagnóstico genético e a estratificação prognóstica. (Breckpot et al, 2019)

Atualmente, a interpretação das variantes segue como um desafio, especialmente devido à baixa correlação entre genótipo e fenótipo. A amiloidose por transtirretina (ATTR) exemplifica essa complexidade, com mais de 140 variantes no gene *TTR*, incluindo *Val30Met*, *Val122Ile* e *Thr60Ala*, associadas a manifestações cardíacas e neurológicas variáveis. Participantes da pesquisa com *Val122Ile* ou *Thr60Ala* apresentam, majoritariamente, cardiomiopatia amiloide familiar (FAC), enquanto participantes com *Val30Met* apresentam polineuropatia amiloide familiar (FAP) com maior frequência. A manifestação fenotípica das variantes, *FAC* e/ou *FAP*, varia em relação à penetrância, idade de início da doença e ascendência do paciente. Portanto, para avançar no diagnóstico da ATTR e para o aconselhamento genético, é fundamental a análise de características geográficas populações portadoras e respectivos sinais apresentados pelo paciente. Ainda, a semelhança da cardiomiopatia ATTR com outras doenças cardíacas, bem como a ampla gama de tecido afetados - coração, nervos, trato gastrointestinal - contribui para seu subdiagnóstico, principalmente na variante *Val122Ile*, mais comum em homens negros mais velhos, e na variante *Thr60Ala*, que provoca doença sistêmica. (De Backer et al, 2022)

Além dos benefícios individuais, é fundamental destacar o impacto ampliado das estratégias de triagem direcionadas a grupos de risco, cuja repercussão na saúde pública pode ser substancial. A doença da aorta torácica (TAD), por exemplo, possui uma incidência estimada em 10,4 casos por 100.000 pessoas-ano, acometendo ambos os sexos de maneira semelhante, embora com desfechos geralmente mais

desfavoráveis entre as mulheres. Durante a gestação, a dissecação aórtica — apesar de rara — representa uma emergência obstétrica de alta gravidade, sobretudo no terceiro trimestre e no período puerperal imediato. Nesse contexto, Duarte et al. (2024) ressaltam que mulheres portadoras de síndromes genéticas como Marfan, Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos do tipo vascular apresentam predisposição aumentada à fragilidade da parede arterial, condição que se agrava diante das alterações hemodinâmicas inerentes à gestação. Dessa forma, o diagnóstico precoce nessas populações, aliado a um acompanhamento pré-natal rigoroso e ao aconselhamento genético apropriado, tem o potencial de mitigar significativamente o risco de complicações obstétricas e neonatais, promovendo desfechos clínicos mais favoráveis para mães e recém-nascidos. (Duarte et al, 2024)

Por fim, a análise retrospectiva do Sistema de Saúde Militar dos EUA revelou que, em 2018, cerca de 0,44% dos beneficiários apresentavam diagnóstico de doença cardiovascular hereditária. Entre os 23.364 pacientes identificados, a adesão ao aconselhamento e aos testes genéticos foi extremamente baixa, com apenas 0,75% recebendo aconselhamento genético e 0,84% realizando testes genéticos. A utilização do aconselhamento genético não apresentou variação significativa entre diferentes grupos raciais ou sexos, mas foi influenciada por fatores como idade, status militar ativo, patentes e localização geográfica. Além disso, constatou-se a existência de barreiras estruturais à implementação desses serviços, incluindo a escassez de profissionais especializados, com apenas 13 conselheiros genéticos e 11 geneticistas disponíveis em todo o sistema de saúde militar à época. Logo, mesmo quando os serviços estavam acessíveis, sua utilização permaneceu limitada, refletindo desafios no encaminhamento e adesão às diretrizes clínicas. (Hellwig et al, 2023)

## DISCUSSÃO

Os achados reforçam o papel central do aconselhamento genético na abordagem das doenças cardiovasculares hereditárias, tanto no diagnóstico precoce quanto na estratificação de risco e planejamento terapêutico. A identificação de mutações associadas a cardiopatias possibilita intervenções direcionadas, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a análise genética de familiares assintomáticos amplia as oportunidades de rastreamento e prevenção, justificando a adoção de estratégias de triagem ampliadas, como ecocardiografia em parentes de primeiro grau. O aconselhamento pré-concepcional também se mostrou essencial para estimar o risco de transmissão de mutações e auxiliar na tomada de decisões reprodutivas informadas. No entanto, desafios permanecem na interpretação clínica de variantes genéticas e na tradução de dados experimentais para a prática médica, ressaltando a necessidade de estudos contínuos para aprimorar a precisão diagnóstica e terapêutica na cardiogenética (De Backer et al, 2020)

Os achados reforçam a subutilização do aconselhamento e dos testes genéticos para doenças cardiovasculares hereditárias, apesar das recomendações de sociedades médicas internacionais. A baixa adesão a essas diretrizes pode estar relacionada tanto à escassez de profissionais especializados quanto a falhas no encaminhamento adequado dos pacientes. Por exemplo, mesmo que certos sistemas de saúde ofereçam cobertura universal, minimizando algumas disparidades no acesso, ainda persistem desafios estruturais que limitam a implementação efetiva da medicina genômica em larga escala. Além disso, estudos prévios sugerem que problemas de conformidade e solicitação inadequada de testes genéticos são fatores adicionais que dificultam a ampliação desses serviços. Dessa forma, a fim de otimizar o manejo das CHD, faz-se necessário desenvolver estratégias que aprimorem o acesso, a educação dos profissionais e a incorporação da genômica na prática clínica, garantindo que os benefícios do aconselhamento genético sejam plenamente aproveitados (Hellwig et al, 2023)

Adicionalmente, os resultados discutidos reforçam a importância de se compreender o processo saúde-doença como um fenômeno que transcende os limites dos hospitais e consultórios. Nesse viés, cresce o reconhecimento do impacto de determinantes sociais, culturais e econômicos na modulação dos padrões de adoecimento e nas respostas de saúde observadas em diferentes populações. Um exemplo emblemático dessa influência é observado nos estudos sobre MSC, cuja etiologia varia significativamente conforme o contexto populacional analisado. Enquanto a DAC predomina como causa principal nos países ocidentais, em regiões como o Japão, observa-se maior contribuição de cardiomiopatias e canalopatias hereditárias. Logo, tais diferenças epidemiológicas evidenciam a necessidade de que estratégias de prevenção e rastreamento sejam cuidadosamente adaptadas às especificidades demográficas, culturais e genéticas de cada população, a fim de promover intervenções mais eficazes e equitativas (Mizusawa, 2016)

Além disso, a identificação de mutações em genes como *RYR2*, *SCN5A*, *MYH7* e *TTN* confirma a forte base genética das arritmias hereditárias e cardiomiopatias, ressaltando a importância do teste genético no rastreamento familiar. No entanto, a expressividade variável dessas mutações limita a aplicação clínica dos achados genéticos isoladamente, tornando o diagnóstico clínico a principal ferramenta para o manejo dos pacientes. Nessa conjuntura, a presença de etiologias genéticas nas CHD reforça a importância da triagem familiar, ainda que a aplicabilidade terapêutica dos testes genéticos seja restrita. Dessa forma, a interpretação dos resultados genéticos deve ser integrada a dados clínicos e familiares, exigindo colaboração entre cardiologistas, geneticistas e conselheiros genéticos para garantir uma abordagem mais precisa e personalizada no manejo dessas condições. (Mizusawa, 2016)

Nesse contexto, a análise minuciosa do histórico familiar, por meio da construção de um heredograma ampliado, constitui um desdobramento crucial da anamnese bem conduzida. Essa abordagem permite não apenas a identificação de indivíduos em risco, mas também o reconhecimento de padrões de herança e sinais de alerta - como episódios de síncope, convulsões, surdez congênita e morte cardíaca súbita - que podem orientar tanto o diagnóstico quanto a estratificação precoce do risco familiar. De forma complementar, a verificação desses dados por meio de prontuários médicos e relatórios de autópsia pode ser determinante para um diagnóstico preciso. Assim, os achados reforçam o papel central da genética no diagnóstico e manejo dessas doenças, como das arritmias hereditárias, permitindo a estratificação de risco e a adoção de medidas preventivas (Spoonamore et al. 2016)

Além disso, a variabilidade clínica e a penetrância incompleta dessas síndromes reforçam a necessidade de um acompanhamento dinâmico dos familiares, independentemente dos resultados genéticos. O aconselhamento genético desempenha um papel fundamental nesse contexto, auxiliando na interpretação dos achados, na orientação sobre testes genéticos e na formulação de estratégias personalizadas de triagem e seguimento clínico. Dessa forma, a integração entre a coleta detalhada do histórico familiar, a triagem genética e o aconselhamento especializado se mostra essencial para otimizar o manejo dessas condições e reduzir a mortalidade associada. (Spoonamore et al. 2016)

Em casos de doenças hereditárias, o principal objetivo é maximizar a qualidade de vida dos pacientes por meio de estratégias de prevenção e intervenção precoce. Nesse contexto, o rastreamento de enfermidades associadas a determinados quadros clínicos torna-se indispensável, sobretudo entre os parentes de primeiro grau. Indivíduos assintomáticos identificados precocemente tendem a apresentar prognóstico mais favorável, o que reforça o impacto positivo de medidas antecipadas na modificação do curso natural da doença. A alta taxa de variantes patogênicas identificadas, especialmente em DCM familiar, sustenta a recomendação de testes genéticos em famílias afetadas. Embora o rendimento genético seja menor em casos esporádicos, a investigação pode fornecer informações prognósticas relevantes, auxiliando no manejo clínico e na identificação de formas hereditárias não reconhecidas. Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem combinada, integrando aconselhamento e testes genéticos para um diagnóstico mais preciso e um melhor direcionamento terapêutico. (Hey et al, 2020)

Especialmente em famílias afetadas por síndromes de evolução aguda, recorrente e potencialmente letal, o reconhecimento de mutações previamente descritas como patogênicas adquire relevância central, uma vez que tais variantes genéticas conferem risco substancialmente elevado de desfechos fatais. Essa constatação justifica a adoção de estratégias de prevenção primária para a morte cardíaca

súbita, por exemplo. Ademais, o reconhecimento de padrões endêmicos pode sinalizar a utilidade de abordagens epidemiológicas e genômicas na identificação de indivíduos sob maior risco, orientando, assim, intervenções terapêuticas mais direcionadas. Nesse cenário, a triagem genética e clínica continuada configura-se como ferramenta essencial para a adequada estratificação de risco e o manejo das CHD, ao mesmo tempo em que contribui para o refinamento do entendimento prognóstico dessas condições (Tsalamandris et al, 2020)

Diante do exposto, a testagem genética na caracterização dos distintos subtipos de CHD desponta como elemento central para o aprofundamento do entendimento da patogênese e da expressividade fenotípica dessas condições. Nesse contexto, sua realização deve ser necessariamente acompanhada por aconselhamento genético especializado, sobretudo em casos que apresentem manifestações extracardíacas ou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor - situações nas quais a avaliação por um geneticista clínico torna-se particularmente relevante (Breckpot et al, 2019)

Isso se deve, em grande parte, à baixa penetrância de muitas variantes patogênicas e à limitada correlação genótipo-fenótipo observada, o que impõe desafios significativos à aplicabilidade clínica dos achados moleculares. Assim, a atuação integrada entre cardiologistas, geneticistas e laboratórios especializados é imprescindível para a adequada interpretação dos dados genéticos e para a formulação de condutas terapêuticas mais precisas. Ferramentas como os bancos de dados públicos, a exemplo do ClinVar, que reúnem descrições fenotípicas detalhadas associadas a variantes moleculares, constituem recursos valiosos nesse processo. Portanto, o constante aprimoramento e a alimentação desses repositórios por profissionais capacitados contribuem decisivamente para o diagnóstico precoce, o manejo individualizado e a melhora do prognóstico dos pacientes (Breckpot et al, 2019; Barker et al, 2022 )

Por fim, cumpre enfatizar que a expansão da testagem genética transcende o benefício imediato às gerações atuais, projetando-se como uma estratégia de impacto intergeracional. A identificação precoce de indivíduos pertencentes a grupos de risco modifica condutas clínicas em diferentes contextos, com especial relevância em situações de vulnerabilidade aumentada, como a gestação. Mulheres com TAD, por exemplo, requerem um acompanhamento multidisciplinar minucioso, que envolva aconselhamento genético, vigilância clínica, controle rigoroso da pressão arterial e, quando indicado, intervenções cirúrgicas profiláticas. Ademais, até mesmo a via de parto deve ser individualizada com base em achados clínicos específicos, que poderiam passar despercebidos na ausência de uma avaliação genético-clínica abrangente (Duarte et al, 2024)

Portanto, a estratificação de risco e o reconhecimento precoce dessas condições têm potencial para mitigar significativamente as taxas de complicações maternas e neonatais. Dessa forma, síndromes genéticas como Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos vascular impõem desafios adicionais, uma vez que demandam vigilância contínua mesmo após abordagem cirúrgica. Nesse cenário, estudos prospectivos e registros internacionais, como o ROPAC e o GenTAC, têm contribuído de forma decisiva para o refinamento das diretrizes clínicas e a melhoria dos desfechos em gestantes com TAD (Duarte et al, 2024)

Para tanto, a otimização diagnóstica está intrinsicamente ligada à aplicação de testes genéticos em grandes coortes populacionais, dada a penetrância frequentemente reduzida de muitas variantes patogênicas - isto é, indivíduos portadores podem permanecer assintomáticos quanto à manifestação clínica da doença cardíaca. Ademais, a análise genética em casos esporádicos revela-se igualmente imprescindível. Com o incremento progressivo na identificação de pacientes com mutações confirmadas, torna-se viável aprofundar o conhecimento acerca da penetrância, do prognóstico a longo prazo e da prevalência de características extracardíacas correlacionadas. Nesse contexto, o aconselhamento genético assume papel fundamental como instrumento de mitigação de riscos e mortalidade, alinhando-se a um paradigma de medicina personalizada, centrado na otimização do desfecho clínico e na promoção da qualidade de vida dos pacientes.

## CONCLUSÃO

A testagem genética representa uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce, especialmente na identificação de indivíduos assintomáticos sob risco aumentado de desenvolver doenças hereditárias. No entanto, ela não é autossuficiente. A prática clínica exige uma abordagem abrangente, que inclua anamnese minuciosa, exame físico detalhado e investigações complementares adequadas: o aconselhamento genético.

Diversas condições genéticas não estão associadas a um único gene causal, o que reforça a necessidade de uma avaliação clínica criteriosa e da construção de heredogramas bem estruturados. Nesse contexto, o aconselhamento genético se mostra essencial: trata-se de um momento dedicado à escuta atenta do paciente, à oferta de suporte emocional e à formulação de estratégias que visem proporcionar melhor qualidade de vida - seja para quem recebeu um diagnóstico difícil, seja para familiares que compartilham da angústia e do medo quanto ao futuro.

Ademais, a adaptação das estratégias preventivas às especificidades epidemiológicas e socioculturais de cada população torna-se imprescindível para garantir intervenções eficazes e equitativas. É por meio desse acolhimento, do

fortalecimento do vínculo com a equipe de saúde e do seguimento contínuo, aliado ao acesso efetivo aos serviços, que se torna possível modificar trajetórias. Mesmo quando não há cura, garantir que o paciente se sinta amparado por uma equipe comprometida em mitigar os impactos da doença pode fazer uma diferença significativa em seu desfecho clínico e em sua vivência da condição.

Para avançar nos diagnósticos, é fundamental realizar testes genéticos em grandes populações, já que muitas variantes patogênicas apresentam penetrância reduzida - ou seja, pessoas portadoras dessas variantes podem não manifestar sintomas evidentes de doença cardíaca. Além disso, a análise genética em casos esporádicos também é essencial. Com a identificação de um número crescente de pacientes com mutações positivas, será possível compreender melhor a penetrância, o prognóstico a longo prazo e a frequência de características extracardíacas associadas.

Portanto, a testagem genética não apenas beneficia as gerações atuais, mas também projeta-se como instrumento estratégico de impacto intergeracional, especialmente em contextos sensíveis, como a gestação. Por fim, a contínua evolução dos conhecimentos genômicos e o fortalecimento dos programas de rastreamento e aconselhamento ampliam o potencial de mitigação da morbimortalidade associada às cardiopatias hereditárias, consolidando um paradigma de medicina personalizada e preventiva

## REFERÊNCIAS

Barker, Naomi, e Daniel P. Judge. Counseling Family Members and Monitoring for Evidence of Disease in Asymptomatic Carriers of Amyloid Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*, vol. 185, dez. 2022, p. 543–50. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.09.011>.

Breckpot, Jeroen. Genetic Counselling and Testing in Congenital Heart Defects and Hereditary Thoracic Aortic Disease: Complex but Essential. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 26, no 15, out. 2019, p. 1670–72. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/2047487319860296>.

Cirino, A. L., et al. Genetic counseling and testing in cardiovascular diseases: Practical recommendations. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2017.

De Backer, Julie, et al. Genetic Counselling and Testing in Adults with Congenital Heart Disease: A Consensus Document of the ESC Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease and the European Society of Human Genetics. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 27, no 13, set. 2020, p. 1423–35. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/2047487319854552>.



De Backer J, Bondue A, Budts W, Evangelista A, Gallego P, Jondeau G, Loeys B, Peña ML, Teixido-Tura G, van de Laar I, Verstraeten A, Roos Hesselink J. Genetic counselling and testing in adults with congenital heart disease: A consensus document of the ESC Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease, the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease and the European Society of Human Genetics. *Eur J Prev Cardiol.*, 2020 Sep;27(13):1423-1435. doi: 10.1177/2047487319854552.

Duarte VE, Richardson JN, Singh MN. The Impact of Pregnancy in Patients with Thoracic Aortic Disease: Epidemiology, Risk Assessment, and Management Considerations. *Methodist Debaque Cardiovasc J.*, 2024 Mar 14;20(2):51-58. doi: 10.14797/mdcvj.1371.

Garcia, J., et al. The role of genetic testing in the diagnosis and management of hereditary heart diseases. *Cardiovascular Genetics Journal*, 2020.

Genomics in Medicine. Genetic counseling in the era of genomic medicine: A need for personalized approaches. *Genomics in Medicine Journal*, 2018.

Grutters, Laura A., e Imke Christiaans. Cascade Genetic Counseling and Testing in Hereditary Syndromes: Inherited Cardiovascular Disease as a Model: A Narrative Review. *Familial Cancer*, vol. 23, no 2, jun. 2024, p. 155–64. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s10689-023-00356-x>.

Hellwig, Lydia D., et al. A Health Systems Assessment of Genetic Counseling in Cardiovascular Care in a Large Health System: Adherence to Genetics Recommendations in the Military Health System. *Journal of Genetic Counseling*, vol. 33, no 4, ago. 2024, p. 888–96. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/jgc4.1791>.

Hershberger, R. E., et al. Genetics of cardiomyopathy and the role of genetic counseling in cardiovascular diseases. *Current Opinion in Cardiology*, 2019.

Hey, Thomas M., et al. Clinical and Genetic Investigations of 109 Index Patients With Dilated Cardiomyopathy and 445 of Their Relatives. *Circulation: Heart Failure*, vol. 13, no 10, out. 2020. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006701>.

Mizusawa, Yuka. Recent Advances in Genetic Testing and Counseling for Inherited Arrhythmias. *Journal of Arrhythmia*, vol. 32, no 5, out. 2016, p. 389–97. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.joa.2015.12.009>.

Oliveira, R. F., et al. Ethical considerations in genetic counseling for hereditary cardiac diseases. *Bioethics Journal*, 2021.

Priori, S. G., et al. Cardiovascular genetics: From discovery to clinical practice. *Nature Reviews Cardiology*, 2020.

Spoonamore, Katherine G., e Stephanie M. Ware. Genetic Testing and Genetic Counseling in Patients with Sudden Death Risk Due to Heritable Arrhythmias. *Heart Rhythm*, vol. 13, no 3, mar. 2016, p. 789–97. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.11.013>.

Tsalamandris, S., Oikonomou, E., Vogiatzi, G., Miliou, A., Lazaros, G., Georgakopoulos, C., ... Tousoulis, D. X-Linked Dilated Cardiomyopathy: The Important Role of Genetic Tests and Imaging in the Early Diagnosis and Treatment. *Future Cardiology*, 2020, 16(6), 629–634. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0030>.

## ORGANIZADORES

**ANNA KAROLYNA DA SILVA MOREIRA:** Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e diretora da liga de genética e genômica do Espírito Santo (LAIGGES).

**YVANA PATRÍCIA BARBOSA VILELA CID DAMASCENO:** Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e vice-diretora da liga de genética e genômica do Espírito Santo (LAIGGES).

**CAMILLY VICTORIA CAMPANHARO:** Graduada em Farmácia no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e diretora da gestão administrativa da liga de genética e genômica do Espírito Santo (LAIGGES).

**KAREN RUTH MICHIO BARBOSA:** Graduanda em Biologia no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e diretora da gestão do patrimônio da liga de genética e genômica do Espírito Santo (LAIGGES).

**RHAIANE ELER PERONI ALVARENGA:** Graduanda em Odontologia no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e diretora da gestão de marketing da liga de genética e genômica do Espírito Santo (LAIGGES).

**TAISSA DOS SANTOS UCHIYA:** Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), monitora bolsista da disciplina de Genética médica para o curso de medicina. Monitora-chefe do Programa de Assistência Dermatológica (PAD) da UFES. Recentemente publicou o artigo *Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges*, participou como coautora em seis publicações para o Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabologia - CBAEM de 2023 e seu resumo: "Bioinformática Aplicada à Oncogenética: Predição do Risco de Desenvolvimento de Câncer" foi premiado com o primeiro lugar no I Simpósio de Genética Aplicada do Espírito Santo de 2024.

**LUANA SANTOS LOURO:** Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve atualmente pesquisas sob orientação do Prof. Dr. Iúri Drumond Louro, Profa. Dra. Débora Dummer Meira e Profa. Dra. Creuza Rachel Vicente em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: 1-Computational Biology Helps

Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success; 2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End; 3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases; 4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges. Publicou recentemente o livro intitulado "CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?" pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

**THOMAS ERIK SANTOS LOURO:** Graduando em Medicina na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) e desenvolve atualmente pesquisas em colaboração com Prof. Dr. Iúri Drumond Louro e Profa. Dra. Débora Dummer Meira em Genética, Bioinformática e Oncologia. Alguns de seus últimos artigos publicados foram: 1-Computational Biology Helps Understand How Polyploid Giant Cancer Cells Drive Tumor Success; 2-Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End; 3-Translational Bioinformatics Applied to the Study of Complex Diseases; 4-Prognostic Factors and Markers in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Challenges. Publicou recentemente o livro intitulado "CYPS & agrotóxicos: o que você precisa saber?" pela Atena editora, assim como diversos capítulos de livro nas áreas de Medicina e Ciências Biológicas.

**GABRIEL DA CRUZ SIMÕES:** Acadêmico em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Possui experiência nas áreas de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS), com ênfase em fitoterapia e plantas medicinais, bem como na área de Química Analítica. Atuou em projetos de extensão relacionados à implementação de hortos medicinais e atividades terapêuticas.

**PAOLA OLIVEIRA LOPES:** Possui graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas (2018, UFV), Mestrado em Biotecnologia (2022, UFES; Bolsista CAPES) e Doutorado em Biotecnologia (em andamento, UFES; Bolsista FAPES). Realizou estágio técnico-científico (Bolsista FAPES) na Universidade Oxford (Abr 2023 - Ago 2023) para trabalhar com a técnica de imunofluorescência multiparamétrica. Tem experiência em Biologia Molecular e Imunologia e atua na área de Imunologia celular, com ênfase no impacto da imunossenescência em doenças infecciosas.

**ISABELA VALIM SARMENTO:** Bacharel e Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), registrada no Conselho Regional de Biologia (CRBio) sob o número 121321/02-D. Mestre em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), com conclusão em 2022. Atualmente, cursa Doutorado em Biotecnologia na mesma instituição, sob orientação do professor Daniel Cláudio de Oliveira Gomes.

**ARIADNE MENDES DE QUEIROZ:** Possui graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário de Brasília (2016) e pós-graduação em Imunologia Clínica (2020). Atualmente, pesquisadora bolsista pela FAPES na Universidade Federal do Espírito Santo, atuando no Laboratório de Immunobiologia do Núcleo de Doenças Infecciosas, em projetos de pesquisa sobre o papel de células imunológicas senescentes na imunopatogênese de doenças infecciosas, em especial no contexto da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Tem experiência na área de análises clínicas, com ênfase em rotina hospitalar de média e alta complexidade.

**JULIA MIRANDA FARDIN:** Graduada em Ciências Biológicas e mestrado em Biociências e Biotecnologia, ambos pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF. Especialista em Análises Clínicas pela EMESCAM. Atualmente atua como Assistente de Laboratório no Núcleo de Doenças Infecciosas na Universidade Federal do Espírito Santo, UFES- Vitória, ES.

**NICOLLI RIBEIRO DE JESUS:** Possui graduação em Enfermagem pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e atualmente é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da mesma instituição. É certificada em consultoria de amamentação e cuidados com o recém-nascido pela AMA Consultoria. Coautora de obra na área de Metodologia de Pesquisa Científica. Dedica-se, ainda, ao aperfeiçoamento da proficiência na língua inglesa.

**FLAVIA CRISTINA GRASSELLI RODRIGUES:** Graduada em Fisioterapia (Bacharelado) pelo Centro Universitário Salesiano (2005), com participação em projeto de Iniciação Científica no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Possui especialização em Fisioterapia Hospitalar com treinamento em serviço pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM, 2007). Atuou profissionalmente como fisioterapeuta no Vitória Apart Hospital (2007–2010) e, posteriormente, na Santa Casa de Misericórdia de Ouro Preto (2011–2017). Em 2017, ingressou como fisioterapeuta na Prefeitura Municipal de Mariana (MG), permanecendo no cargo até o final de 2018. Concluiu, em 2018, especialização em Acupuntura, a partir da qual passou a atuar com atendimentos especializados em Fisioterapia nas diversas áreas, bem como em acupuntura. Atualmente, é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da UFES, desenvolvendo a pesquisa intitulada *“Riscos Associados à Infecção pelo Vírus da Chikungunya durante a Gestação”*, sob a orientação da Dra. Creuza Rachel Vicente.

**CARLOS HENRIQUE DETTMANN FANTECELLE DE CASTRO:** É Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo, onde também recebeu bolsa de intercâmbio financiada pelo CNPq em Queen Mary University of London, Londres - Reino Unido, pelo programa Ciência sem Fronteiras. Fez Mestrado em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo, onde realizou pesquisa em lesões de pacientes com leishmaniose cutânea. Sua pesquisa de mestrado avaliou a expressão gênica na pele durante a infecção, com foco em Imunologia e Imunopatogênese da doença, e especialmente o mecanismo de Imunossenescência. Também possui título de Doutor em Doenças Infecciosas no mesmo programa e instituição, onde atuou em diversos projetos em análises de Bioinformática. Seus principais focos de estudo são as Análises Transcriptômicas, tanto na resposta imunológica vista nas diversas formas da Leishmaniose Tegumentar Americana quanto em alterações imunológicas decorrentes do envelhecimento, e as Análises de Imunofluorescência Multiparamétricas.

**MATHEUS CORREIA CASOTTI:** Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas/ Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Goiabeiras - Vitória. Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da UFES. (UFES e RENORBIO/UFES) e, atualmente, doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (RENORBIO/UFES). Desenvolve pesquisas holísticas, multidisciplinares e colaborativas nas áreas de biologia molecular, genética, biologia de sistemas, biologia computacional e bioinformática translacional no do Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da UFES. Realizou estágio no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), por meio do Programa Aristides Pacheco Leão sob investimento da Academia Brasileira de Ciências (ABC), sob tutela do Prof. Dr. Roger Chammas. Realizou de Curso de Verão no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com a participação no minicurso sobre Bioinformática aplicada em RNA-seq sob a tutela central da Profa. Dra. Mariana Lima Boroni Martins e seus alunos. Desenvolve atualmente pesquisas sob tutela do Prof. Dr. Lúri Drumond Louro e a Profa. Dra. Débora Dummer Meira, em pesquisas com múltiplas temáticas tais como: Biologia Computacional, Biologia de Sistemas, Bioinformática, Saúde Mental (Relação Depressão e Eixo Intestino-cérebro), Biologia Regenerativa (Tecido Nervoso e a via PIWI/piRNA), Epigenética, Biologia Celular e Citologia em Poliploides (Sincícios, Células Poliploides Cancerígenas Gigantes – PGCCs e etc.), Oncologia (Glioblastoma Multiforme, Gliomas Pediátricos de Alto Grau, Microambiente Tumoral, Resistência Tumoral, Recidiva Tumoral, Dormência Tumoral, Evolução Tumoral e PGCCs), assim como desenvolve o projeto de pesquisa intitulado: Câncer Holístico e Variações de Ploidia frente às potenciais inovações biotecnológicas bioprospectivas e bioeconômicas.

**LUCIANA POLACO COVRE:** Possui graduação em Farmácia (2009). Concluiu o Mestrado (2013; Bolsista CAPES) e Doutorado (2018; Bolsista CAPES) em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Realizou um período sanduíche na University College London (2015-2016; Bolsista CAPES). Atuou como Assistente de pesquisa na University College London -Division of Infection and Immunity (2017). Realizou Pós-doutorado no laboratório de Imunobiologia do Núcleo de Doenças infecciosas da UFES (novembro 2019 - fevereiro 2021) e no laboratório de “Immunosenescence and Ageing” da University College London -Division of Medicine (2021-2023). Atualmente é bolsista de Pós-doutorado Sênior (PDS) no Laboratório de Imunomodulação do IBCCF, UFRJ. Atua principalmente na área de Imunologia com ênfase no estudo de doenças infecciosas e parasitárias, assim como no estudo sobre os mecanismos que controlam a diferenciação e senescência de células imunológicas. Membro da Sociedade Brasileira de Imunologia e British Society for Immunology.

**CREUZA RACHEL VICENTE:** Professora do Departamento de Saúde Coletiva e do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. É Ph.D. em Pesquisa Médica - Saúde Internacional pela Ludwig-Maximilians-Universität München (2016) revalidado pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Doutor em Epidemiologia) (2017), com pós-doutorado em andamento no Programa de Doenças Infecciosas Emergentes da Duke-National University of Singapore (Duke-NUS Medical School). Mestrado em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Espírito Santo (2012) e graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Espírito Santo (2009). Tem experiência em pesquisa nas áreas de Saúde Coletiva e Internacional, com ênfase em Epidemiologia das Doenças Infecciosas. Interesses principais: Arboviroses, doenças infecciosas emergentes e reemergentes, saúde única, saúde global, vigilância em saúde, internacionalização do ensino e pesquisa, e educação interprofissional. Possui projetos em parceria com diversas instituições nacionais e internacionais: Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Ludwig-Maximilians-Universität-München (LMU), Technische Universität München (TUM), Duke-NUS Medical School, University of Bristol, Kolegji AAB Kosovo, Universidade Católica de Moçambique, NIMR-Mbeya Medical Research Center Tanzania, University of Dar es Salaam-Mbeya e Università Degli Studi di Ferrara.

**DANIEL CLÁUDIO DE OLIVEIRA GOMES:** Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Ouro Preto (2003), mestrado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2005) e doutorado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Harvard Medical School (Boston-USA). Atualmente é professor associado da Universidade Federal do

Espírito Santo e atua em projetos que vislumbram o impacto da imunosenescência de células T e NK na imunopatogênese da Leishmaniose cutânea humana. Além disso, atua em projetos associados a diferenciação de células residentes de memória e imunoregulação durante a leishmaniose cutânea.

**FLÁVIA DE PAULA:** Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e doutorado em Biologia/Genética pela Universidade de São Paulo (USP). Atualmente é professora do Dept Ciências Biológicas/CCHN/UFES e orientadora do curso de pós-graduação em Biotecnologia/ Renorbio/CCS/UFES. Tem experiência na área de Genética Humana, com ênfase nos seguintes temas: Estudo Celular e Molecular da Osteogênese Imperfeita, Aspectos genéticos da Doença de Alzheimer e Estudo dos aspectos genéticos da longevidade humana.

**IÚRI DRUMOND LOURO:** Médico, formado pela Universidade Federal do Espírito Santo. Concluiu o doutorado em Biochemistry and Molecular Genetics na University of Alabama at Birmingham e o pós-doutorado em Genética Molecular do Câncer. Trabalhou na UAB como Research Associate e como Diretor da Comprehensive Cancer Center Microarray Facility. Professor Titular da Universidade Federal do Espírito Santo. Atua na área de Genética Humana e Molecular, com ênfase em marcadores genéticos, diagnóstico molecular, identificação genética, oncogenética, genética de doenças infecciosas como Covid e Arboviroses, genética de insetos e pragas de lavouras e genética forense. É orientador no programa de Mestrado e Doutorado em Biotecnologia. Colaborou e colabora com diversos grupos internacionais como University of Berkeley California, California Academy of Sciences, Univesity of Louisville, Mongantown University, Harvard University, Johns Hopkins University, The University of Texas MD Anderson Cancer Center e Zoologische Staatssammlung München na Alemanha.

**DÉBORA DUMMER MEIRA:** Farmacêutica formada na Universidade Federal do Espírito Santo, realizou a Especialização em Bioquímica, Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro em parceria com o Instituto Nacional de Câncer, Pós-Doutorado em Biociências pela UERJ. Atua na área de bioprospecção de novos fármacos, oncologia translacional, genética, oncogenética, bioinformática, COVID e Astrobiologia. Formou/orientou mais de 140 alunos ao longo de sua carreira acadêmica, publicou 59 artigos em periódicos internacionais. Desde 2013 é Professora e Pesquisadora da UFES, atuando no Núcleo de Genética Humana e Molecular. É bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A do CNPq, sendo orientadora permanente do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Rede







Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Dentre as colaborações internacionais podemos citar projetos realizados em parceria com o Boston Childrens Hospital/ Harvard Medical School, MD Anderson Cancer Center, Massachusetts Institute of Technology (MIT) (Estados Unidos); University of Alberta (Canadá); Duke - National University - Medical School (Singapura); Universidad de Buenos Aires (Argentina); University of Bucharest (Romênia); National Center for Child Health and Development (Japão); Russian Academy of Sciences; Universidade NOVA de Lisboa (Portugal); Second Military Medical University (China); Observatoire de la Côte d'Azur (França); Weizmann Institute of Science (Israel); NASA (National Aeronautics and Space Administration/EUA). Coordena projetos de extensão na UFES, incluindo a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo, o Serviço de Aconselhamento em Oncogenética no HUCAM/ES, a Divulgação Científica do NGHМ e Cursos de Extensão no formato MOOCs.

# GENÔMICA E RISCO CARDIOVASCULAR

DA PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA À  
INTERVENÇÃO CLÍNICA






 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)  
 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)  
 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

# GENÔMICA E RISCO CARDIOVASCULAR

DA PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA À  
INTERVENÇÃO CLÍNICA



 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
 [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)  
 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)  
 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)