

DA PREVENÇÃO À TERAPÊUTICA: CONTRIBUIÇÕES DA GENOTIPAGEM NO MANEJO CARDIOVASCULAR DE IDOSOS

Andresa Raquel Capodifoglio¹; Frezarim, G.B¹; Matheucci Jr., E¹.

¹DNA Consult Genética e Biotecnologia, São Carlos - SP, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial é um fenômeno crescente e, no Brasil, estima-se que a proporção de pessoas com 60 anos ou mais dobrará até 2060, representando quase 30% da população total (IBGE, 2020). Esse processo tem implicações significativas no sistema de saúde, que enfrenta a sobrecarga dos serviços devido ao aumento da demanda por cuidados médicos. Os idosos são os maiores consumidores de recursos do sistema de saúde, especialmente devido à prevalência de doenças crônicas e à necessidade constante de acompanhamento médico (INSTITUTE OF MEDICINE, 2008). Em um cenário onde a longevidade é cada vez mais significativa, torna-se essencial entender as principais condições de saúde que afetam essa faixa etária e como os tratamentos podem ser otimizados para garantir uma melhor qualidade de vida.

As doenças cardiovasculares (DCVs) se destacam como uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os idosos (ZASLAVSKY *et al.*, 2002). Embora fatores de estilo de vida desempenhem papel importante, a predisposição genética exerce forte influência na suscetibilidade individual a essas condições. Atualmente, por meio da genotipagem e do cálculo de risco poligênico (*Polygenic Risk Score* – PRS) (LEWIS e VASSOS, 2020) é possível identificar variantes associadas ao risco de desenvolvimento de DCVs, incluindo hipertensão, disfunção endotelial, colesterol total e HDL, doença arterial coronariana entre outras (O’SULLIVAN *et al.*, 2022). Essa abordagem permite estimativas personalizadas de risco mesmo antes do aparecimento clínico da doença, oferecendo oportunidades valiosas de prevenção e monitoramento precoce. Além disso, o tratamento das DCVs em idosos geralmente exige o uso de múltiplas classes de medicamentos, como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas da angiotensina II, anticoagulantes, diuréticos e estatinas. No entanto, as respostas a esses tratamentos podem variar amplamente entre os indivíduos, com alguns pacientes apresentando efeitos colaterais indesejados ou resposta terapêutica reduzida, o que frequentemente leva à necessidade de sucessivos ajustes ou trocas nas prescrições (MARQUES *et al.*, 2018; BARELLA *et al.*, 2020). Essa instabilidade no tratamento implica custos adicionais significativos para o sistema de saúde, que precisa arcar com consultas médicas recorrentes para readequação da terapia (BAZARGAN *et al.*, 2018; JUNGO *et al.*, 2021). Além disso, essas mudanças frequentes dificultam a adesão ao tratamento e comprometem a continuidade do cuidado, o que reforça a importância de estratégias mais precisas e personalizadas desde o início da abordagem terapêutica.

Diante desse cenário, o mapeamento genético desponta como uma alternativa promissora para a medicina personalizada em cardiogeriatría. A aplicação do PRS complementa a abordagem preventiva ao possibilitar uma avaliação mais acurada do risco individual, favorecendo intervenções mais precoces e direcionadas. Além da estratificação de risco, os dados genéticos também podem ser utilizados para orientar intervenções farmacológicas por meio da farmacogenética. Essa abordagem permite avaliar como variantes genéticas específicas influenciam a resposta a diferentes fármacos, como os amplamente utilizados no tratamento cardiovascular. Com isso, é possível indicar desde o início o medicamento e a dosagem mais adequados a cada paciente, reduzindo a ocorrência de efeitos adversos, a ineficácia terapêutica e o ciclo de tentativa e erro que comumente caracteriza o cuidado clínico tradicional. A integração entre risco poligênico e farmacogenética representa um avanço significativo na personalização do cuidado ao idoso, promovendo melhores desfechos clínicos e maior eficiência no uso dos recursos em saúde.

2. OBJETIVO

Investigar como a genotipagem empregada no cálculo de risco poligênico e na farmacogenética, pode contribuir para a personalização do cuidado cardiovascular em idosos, visando à prevenção, maior eficácia terapêutica e otimização de recursos em saúde.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Diante da alta prevalência de doenças cardiovasculares na população idosa, foram selecionadas, inicialmente, seis classes farmacológicas amplamente utilizadas no tratamento dessas condições: betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II (BRA), anticoagulantes, diuréticos tiazídicos e estatinas. Paralelamente, foram identificados estudos de associação genômica ampla (GWAS) com marcadores genéticos preditivos diretamente relacionados a doenças cardiovasculares, como frequência cardíaca elevada, doença coronariana e hipertensão. Também foram considerados marcadores associados a fatores de risco importantes para essas condições, como disfunção endotelial, níveis de colesterol HDL, níveis de colesterol LDL e colesterol total. Dentre os diversos critérios utilizados para a seleção dos marcadores, o principal foi a presença desses SNPs (*single nucleotide polymorphism*) no chip de genotipagem comercial utilizado neste estudo.

Além disso, a frequência dos genótipos foi avaliada em uma base interna composta por aproximadamente 2.500 indivíduos previamente genotipados, o que possibilitou a análise da distribuição populacional dos perfis farmacogenéticos associados aos medicamentos estudados, bem como a distribuição da frequência de risco para cada condição clínica. Embora a apresentação tabular dos marcadores, seus respectivos genótipos, frequências e fenótipos associados estivesse prevista, a limitação de espaço deste manuscrito inviabilizou sua inserção. Assim, os principais resultados foram descritos ao longo do texto, de forma a preservar a clareza e a profundidade da análise.

3.1 Análise farmacogenética

A partir das classes de fármacos mencionadas anteriormente, realizou-se um levantamento dos medicamentos mais comercializados no Brasil em 2023, com base nos dados da Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Alanac) e divulgados pelo Conselho Federal de Farmácia (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2024). Esse filtro teve como objetivo identificar os fármacos de maior relevância clínica e representatividade no cenário nacional. Como resultado, foram selecionados cinco medicamentos: losartana, hidroclorotiazida, enalapril, atenolol e sinvastatina.

Para cada um desses fármacos, foram identificados marcadores genéticos associados à eficácia terapêutica e/ou à metabolização, utilizando a base de dados da plataforma PharmGKB, referência internacional em farmacogenômica. Foram incluídos no projeto apenas os marcadores descritos em estudos realizados com populações europeias e/ou latinas, que apresentassem *p-value* inferior a 0,001 e evidência científica documentada e validada pela literatura. A única exceção metodológica foi o caso do enalapril, cuja principal evidência disponível foi identificada em estudos conduzidos com população asiática, sendo ainda assim mantido devido à relevância clínica do medicamento no contexto brasileiro.

Como resultado, foram selecionados 39 marcadores genéticos, distribuídos da seguinte forma: 9 para varfarina, 10 para hidroclorotiazida, 1 para enalapril, 10 para atenolol, 4 para sinvastatina e 5 para losartana. Com base em dados do PharmGKB, cada marcador foi associado a um fenótipo clínico específico, como eficácia reduzida, toxicidade aumentada ou necessidade de ajuste de dose.

3.2 Análise de cálculo de risco poligênico

A escolha das características analisadas neste estudo — frequência cardíaca, doença coronariana, função endotelial, colesterol HDL, hipertensão, colesterol LDL e colesterol total — foi orientada por sua relevância clínica e relação direta com o risco cardiovascular em

idosos. No entanto, a seleção foi também condicionada pelos critérios rigorosos adotados para a curadoria dos estudos utilizados, os quais se configuraram como um fator limitante.

Para garantir a qualidade e a robustez dos dados genéticos utilizados, foram incluídos apenas GWAS que atendessem aos seguintes critérios: publicação em revistas com fator de impacto superior a 2,5; publicação nos últimos 10 anos; população amostral composta por indivíduos de ancestralidade europeia; e apresentação de resultados estatisticamente significativos e conclusivos. Esses critérios reduziram o escopo de características elegíveis, restringindo a análise às seis citadas, por serem as que apresentaram dados disponíveis e confiáveis dentro desses parâmetros.

A partir dos SNPs identificados nos estudos de GWAS previamente selecionados, foi realizado o cálculo de PRS para cada uma das características analisadas individualmente, para cada participante da nossa base de dados. O cálculo considerou a soma ponderada dos alelos de risco, conforme os valores de efeito (beta) descritos nos estudos originais.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da base interna demonstrou uma elevada prevalência de risco genético alto para hipertensão (42,9%) e frequência cardíaca elevada (38,1%), evidenciando o potencial das análises de predisposição genética na estratificação precoce do risco cardiovascular. Além disso, características como colesterol total, colesterol HDL e doença coronariana apresentaram predominância de risco intermediário, indicando uma ampla zona de atenção clínica, especialmente quando combinadas com fatores ambientais e hábitos de vida.

Um dado particularmente relevante foi a identificação de que aproximadamente 14% da população analisada apresenta risco intermediário para o desenvolvimento de todas as condições cardiovasculares simultaneamente. Esse grupo representa um perfil genético de maior vulnerabilidade, que poderia se beneficiar diretamente de estratégias de prevenção e monitoramento individualizado.

Quando associada à análise farmacogenética, essa abordagem se torna ainda mais robusta. A identificação de variantes genéticas associadas à resposta a medicamentos comumente utilizados em cardiogeriatría reforça a necessidade de personalização terapêutica. A análise dos marcadores genéticos relacionados aos principais fármacos utilizados por idosos evidenciou ampla variabilidade nos perfis genotípicos, impactando diretamente a eficácia e segurança dos tratamentos prescritos.

Na população analisada, observou-se que 0,65% dos indivíduos apresentaram homozigose para o alelo de risco C do SNP rs1057910, associado à metabolização reduzida da varfarina. Esse perfil genético sugere uma maior suscetibilidade a eventos adversos, como sangramentos, caso a terapia não seja adequadamente ajustada desde o início. Esses achados vão ao encontro de dados da literatura, como os apresentados pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), que estimam que cerca de 36% dos pacientes iniciantes em varfarina apresentam variantes que dificultam o ajuste da dose ideal. Nessas pessoas, o risco de hemorragia grave ou fatal é mais do que duas vezes maior do que em indivíduos com genótipo selvagem (12,5 vs. 5,6 por 100 doentes-ano). A genotipagem prévia poderia evitar cerca de 391 internações por ano apenas por hemorragia grave, com uma economia de aproximadamente 1,6 milhão de euros ao sistema de saúde (RAIMUNDO *et al.*, 2013), mesmo considerando os custos laboratoriais.

Outro achado marcante foi para o enalapril, um inibidor da ECA (enzima conversora de angiotensina). A variante C do SNP rs151291296, associada à redução da atividade da enzima CES1 — responsável pela ativação do pró-fármaco — está presente em 0,06% da população avaliada. Embora sua frequência seja baixa, isso sugere que alguns indivíduos podem apresentar resposta terapêutica diminuída ao enalapril, o que pode resultar em controle pressórico inadequado e necessidade de ajustes terapêuticos ou troca de medicação, reforçando o papel da genotipagem para prever ineficácia medicamentosa.

Para a hidroclorotiazida, observou-se que mais de 82% da população analisada apresenta homozigose para o alelo de risco (G) do SNP rs16960228, associado a uma menor resposta ao diurético. Embora esse achado possa, à primeira vista, sugerir menor risco de

efeitos colaterais, ele também indica a possibilidade de eficácia reduzida do tratamento em grande parte dos indivíduos. Dessa forma, reforça-se a importância do monitoramento clínico da pressão arterial e da função renal, uma vez que a variabilidade na resposta pode levar tanto à ineficácia terapêutica quanto, em casos isolados, a eventos adversos como hipotensão ou distúrbios hidroeletrólíticos.

Em relação ao atenolol, o SNP rs10157410 apresentou uma frequência de alelo de risco (C) de 24,73% na população analisada, estando esse alelo associado a um maior risco de desenvolvimento de hipercolesterolemia. Tal associação pode contribuir para a variabilidade na resposta clínica observada entre pacientes em uso de betabloqueadores, explicando, em parte, a ineficácia terapêutica relatada em alguns casos.

No caso da losartana, observou-se que cerca de 80% da população apresenta genótipos associados à menor resposta terapêutica, o que é especialmente relevante considerando seu uso extensivo como alternativa ao enalapril. A identificação prévia desses indivíduos pode evitar o uso prolongado de um medicamento com baixa eficácia individual, promovendo ajustes precoces.

Por fim, para a sinvastatina, o alelo C do SNP rs1719247, associado à maior toxicidade, esteve presente em homozigose em mais de 40% da população. Dado o risco de miopatia induzida por estatinas, especialmente em idosos polimedicados, essa informação pode ser determinante para ajustar a dose ou optar por uma estatina diferente com melhor perfil de tolerabilidade.

5. CONCLUSÃO

Os achados acima reforçam a importância da genotipagem como ferramenta de prevenção e gestão em saúde, permitindo intervenções mais precisas antes da manifestação clínica. Quando associada à farmacogenética, essa abordagem amplia seu impacto ao permitir a personalização da terapêutica, otimizando a eficácia dos tratamentos, reduzindo eventos adversos e evitando gastos desnecessários com tentativas de ajuste medicamentoso. A adoção dessas ferramentas pelo sistema de saúde tem o potencial de transformar a prática clínica, promovendo melhor qualidade de vida à população idosa e racionalização de recursos na atenção às doenças cardiovasculares.

6. REFERÊNCIAS

BARELLA, Luana Veiga et al. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados para pessoas idosas em uma associação de aposentados. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 23, n. 4, p. e200165, 2020.

BAZARGAN, Mohsen; SMITH, James L.; KING, Ebony O. Potentially inappropriate medication use among hypertensive older African-American adults. *BMC Geriatrics*, v. 18, p. 1-9, 2018.

BUIST, G. S. *Pharmacogenomics for improved outcomes and decreased costs in health care. The American Journal of Managed Care*, [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/pharmacogenomics-for-improved-outcomes-and-decreased-costs-in-health-care>. Acesso em: 25 jun. 2025.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Brasil: Losartana, dipirona, sildenafil e tadalafila nas lista dos genéricos mais vendidos em 2023. *Notícias Gerais*, 15 fev. 2024. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/15/02/2024/brasil-losartana-dipirona-sildenafil-e-tadalafila-nas-lista-dos-genericos-mais-vendidos-em-2023>. Acesso em: 26 jun. 2025.

INSTITUTE OF MEDICINE (US). *Retooling for an aging America: building the health care workforce*. Washington, DC: National Academies Press, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215400/>. Acesso em: 25 jun. 2025.

JUNGO, Katharina Tabea; STREIT, Sven; LAUFFENBURGER, Julie C. Utilization and spending on potentially inappropriate medications by US older adults with multiple chronic conditions using multiple medications. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 93, p. 104326, 2021.

LEWIS, C. M.; VASSOS, E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, v. 12, n. 1, 18 maio 2020.

MARQUES, Gabrielle Ferreira Melo et al. Polifarmácia e medicamentos potencialmente inapropriados para idosos na enfermagem gerontológica. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, p. 2440-2446, 2018.

RAIMUNDO, A. et al. Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina. *Boletim Epidemiológico. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge*, n. 4, p. 6-7, 2013

SAADULLAH KHANI, Noushin et al. A systematic review of pharmacogenetic testing to guide antipsychotic treatment. *Nature Mental Health*, v. 2, n. 5, p. 616-626, 2024.

WANG, L.; McLEOD, H. L.; WEINSHILBOUM, R. M. Genômica e resposta a medicamentos. *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 12, p. 1144–1153, 2011.

ZASLAVSKY, Cláudio; GUS, Iseu. Idoso: doença cardíaca e comorbidades. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 79, p. 635-639, 2002.

O'SULLIVAN, Jack W. et al. Polygenic risk scores for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 146, n. 8, p. e93-e118, 2022.

 Anderson R. Capodaglio 