

CAPÍTULO 5

AVANÇOS NO TRATAMENTO PELA MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA: PERSPECTIVAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Cinthia Helena da Matta Fernandez

RESUMO

A medicina de precisão tem promovido avanços significativos na cardiologia, redefinindo o cuidado cardiovascular por meio de abordagens terapêuticas individualizadas, baseadas no perfil genético, molecular e ambiental de cada paciente. Tradicionalmente, a prática cardiológica era guiada por diretrizes generalistas, desenvolvidas a partir de ensaios clínicos em populações heterogêneas. Contudo, a variabilidade genética e as diferenças individuais na resposta terapêutica evidenciaram as limitações desse modelo, abrindo espaço para uma prática mais personalizada e eficiente. Um exemplo concreto da aplicação da medicina de precisão é a farmacogenética na anticoagulação oral. Estudos demonstram que variantes nos genes *CYP2C9* e *VKORC1* influenciam significativamente a resposta à varfarina, possibilitando ajustes individualizados de dose. Esse conhecimento tem sido incorporado a algoritmos clínicos, reduzindo complicações hemorrágicas e trombóticas. Situação semelhante ocorre com o clopidogrel, onde variantes no *CYP2C19* impactam sua eficácia, direcionando a escolha para terapias alternativas em pacientes com metabolismo lento. Além da farmacogenética, a utilização de biomarcadores moleculares específicos, como troponinas ultrasensíveis, BNP, ST2 e galectina-3, proporciona não apenas diagnósticos mais precoces, mas também estratificação de risco e monitoramento terapêutico personalizado, sobretudo em pacientes com insuficiência cardíaca e síndromes coronarianas agudas. A integração de dados genômicos, clínicos e de imagem, impulsionada por inteligência artificial e aprendizado de máquina, representa outra fronteira relevante. Modelos preditivos baseados em big data permitem a identificação precoce de indivíduos de alto risco, além de orientar condutas terapêuticas individualizadas, considerando o contexto genético e fenotípico de cada paciente. Dispositivos vestíveis e registros eletrônicos robustos enriquecem essa abordagem, permitindo monitoramento contínuo e intervenções precoces. Apesar do grande potencial, a implementação plena da medicina de precisão na prática cardiológica ainda enfrenta desafios, como a necessidade de capacitação profissional, padronização de protocolos e custos associados às análises genômicas. No entanto, a tendência é que

essas barreiras sejam progressivamente superadas, consolidando uma cardiologia cada vez mais personalizada, preditiva e preventiva, com foco em melhorar desfechos clínicos e otimizar a alocação de recursos no cuidado cardiovascular.

Palavras-chave: Medicina de precisão. Cardiologia. Farmacogenética. Biomarcadores. Prevenção de doenças.

1. CONCEITO DE MEDICINA DE PRECISÃO

Medicina de precisão é um termo popular, embora mal definido, na literatura acadêmica e de saúde geral. É frequentemente usado como sinônimo de medicina direcionada, estratificada, individualizada e personalizada. Medicina personalizada talvez seja o mais ambíguo desses termos, às vezes usado para descrever medicina holística ou integrativa e em outras para descrever MP para capturar conceitos relacionados às crenças, atitudes e preferências de um indivíduo em relação à assistência médica². Segundo a US National Academy of Sciences, medicina de precisão corresponde ao uso de dados genômicos, epigenômicos, de exposição e outros para definir padrões individuais de doença, potencialmente levando a um melhor tratamento individual³.

O objetivo da medicina de precisão é otimizar o cuidado dos pacientes. Por meio da triagem e vigilância com base em melhor estratificação de risco, reconhecimento precoce da doença, diagnóstico molecularmente definido e mais preciso, o tratamento mais eficaz para aquele indivíduo pode ser administrado no melhor momento para obter o melhor resultado².

O crescimento e a diversidade de publicações e iniciativas de medicina de precisão nos últimos anos foram impulsionados pelos avanços em duas tecnologias: a biologia molecular, especialmente a redução de custos e a expansão do uso do sequenciamento genômico, e os avanços em abordagens computacionais para análise de big data. As chamadas tecnologias ômicas, como o sequenciamento do genoma completo (WGS), geram grandes quantidades de dados, e o uso de registros eletrônicos de saúde (EHRs), assim como dispositivos de monitoramento vestíveis, fornecem uma fonte adicional de dados biomédicos ricos^{2,4}.

Iniciativas de medicina de precisão conduzidas por governos mundiais, como o programa de pesquisa *All of Us* nos Estados Unidos e em toda a União Europeia, mais amplamente, têm sido focadas na genômica^{5,6}. Estima-se que até ao final de 2025, 52 milhões de genomas terão sido sequenciados em todo o mundo, a maioria dos quais na América do Norte e Europa, com 40,5 milhões, assim como iniciativas de sequenciação genômica na Ásia e as relativamente poucas na África, com 42 mil⁷. Esses avanços deram impulso a muitas inovações na medicina de precisão e à promessa de que a medicina de precisão gerará, futuramente, uma grande mudança de paradigma na saúde².

2. UM PANORAMA DA CARDIOLOGIA

Nos últimos 50 anos, o progresso em direção à erradicação da doença cardiovascular (DCV) foi alcançado por meio da adoção de mudanças no estilo de vida, incluindo intervenções alimentares, de tabaco e exercícios, bem como terapias baseadas em evidências que visam modificar um fenótipo cardiovascular ou de risco reconhecível e comumente compartilhado. Apesar do sucesso dessa abordagem, as questões relacionadas à prevenção e cura das DCVs têm sido elusivas, possivelmente devido à fenotipagem profunda imprecisa de indivíduos, necessária para caracterizar subgrupos da doença. A magnitude do problema continua considerável. Atualmente, 92,1 milhões de adultos (>1 em 3) nos Estados Unidos foram diagnosticados com DCV, com uma projeção de que até 2030, pelo menos 44% da população adulta terá esse diagnóstico⁸.

Embora as taxas de mortalidade atribuíveis a DCVs tenham diminuído cerca de 25%, de 2004 a 2014, somente nos Estados Unidos, elas continuam sendo a principal causa de morte mundial, respondendo por quase 32% de todas as mortes globais, com a expectativa de que esse número supere 23,6 milhões de mortes anualmente até 2030^{9,10}. A contribuição das comorbidades concomitantes e fatores de risco tradicionais – como hiperlipidemia, hipertensão, diabetes mellitus, síndrome metabólica, doença renal crônica –, hábitos pouco saudáveis (tabagismo e uso de tabaco, inatividade física, nutrição, sobrepeso e obesidade) e outros fatores imutáveis (histórico familiar) para morbidade e mortalidade provavelmente está por trás das diferenças baseadas em sexo, idade, raça, etnia, região e economia na carga da doença¹⁰.

Dados de uma meta-análise destacaram a importância dessas comorbidades para o risco de doença. O estudo de Fang et al¹¹, com dados de nove estudos de coorte prospectivos que acompanharam 12.878 indivíduos, descobriu que trabalhar em direção a métricas de saúde cardiovascular ideais, para atingir o maior benefício possível, foi associado a uma diminuição no risco de eventos cardíacos adversos importantes, incluindo mortalidade cardiovascular. Em conjunto, há ampla heterogeneidade nos perfis clínicos e resultados de indivíduos com DVC, destacando assim a necessidade urgente de fenotipagem de precisão.

A abordagem atual para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos em risco ou com doença estabelecida é baseada em uma abordagem reducionista tradicional e usa um sistema multicamadas com a contribuição de pacientes, do médico e do sistema médico, e medicina baseada em evidências em geral. A primeira camada envolve a identificação de sintomas que representam um desvio do normal ou da linha de base, significando à entrada do paciente no sistema médico, onde o contato com um médico resulta em uma avaliação personalizada dos sinais físicos da doença e implementação de terapias baseadas em evidências, cuja eficácia é apoiada por resultados de ensaios clínicos¹².

Embora esse paradigma de tratamento possa melhorar os sintomas e afetar a progressão da doença, esse resultado nem sempre é certo, especialmente quando se trata de uma doença crônica complexa como a doença cardiovascular aterotrombótica, que não tem uma única causa raiz. Para abordar essa questão, é necessário entender a totalidade da doença cardiovascular em um nível molecular granular e integrativo^{12,13}.

Embora todos os pacientes sejam fundamentalmente únicos, o reducionismo na medicina pressupõe que pacientes com sinais e sintomas comuns compartilham o mesmo patofenótipo da doença e, portanto, responderão de forma semelhante a intervenções médicas, processuais e/ou comportamentais testadas em agregados de indivíduos semelhantes¹²⁻¹⁴. Ele também coloca o foco diretamente no tratamento de doenças cardiovasculares estabelecidas, sem abordar a saúde, a prevenção, o momento do início da doença ou a cura e erradicação¹⁵.

Devido aos avanços na panômica – genômica, transcriptômica, epigenômica, metabolômica, proteômica, microbiômica –, ou seja, tecnologias e análises de dados que fornecem fenotipagem clínica, biológica e molecular aprofundada, há uma conscientização crescente de que essa abordagem convencional pode ser uma visão excessivamente simplista dos vários contribuintes e da complexidade do fenótipo de doença cardiovascular de um indivíduo. Da mesma forma, agora entende-se que outros fatores, como a exposição aos ambientes natural, pessoal e social, contribuem para o fenótipo de doença altamente personalizado de um indivíduo. A integração desse grande corpo de pontos de dados se presta a um (pato)fenótipo mais exato, que é passível de medicina de precisão¹⁶.

3. MEDICINA DE PRECISÃO E CARDIOLOGIA

O advento da medicina de precisão tem o potencial de revolucionar o futuro dos cuidados de saúde das DCVs por meio da aplicação de ômicas em cardiologia. Ela capacita um médico a tratar doenças cardíacas individualmente – com base no perfil único do paciente. Nos últimos tempos, tem havido um crescente corpo de literatura destacando a aplicação da medicina de precisão em cardiologia. Sua aplicabilidade pode ter melhores resultados quando utilizada nas doenças com maior impacto, que incluem infarto do miocárdio, hipertensão e insuficiência cardíaca^{12,15}.

3.1 Infarto do miocárdio

O infarto do miocárdio (IM) é a principal causa de morte globalmente – 16% do total de mortes. Sua patogênese é peculiar em termos de causalidade heterogênea e predisposição genética amplamente variada. Trata-se de uma emergência médica crítica. Um diagnóstico oportuno com marcadores sensíveis, intervenção ideal e prevenção de complicações e recorrência é extremamente consequente. A medicina de precisão pode encontrar suas aplicações em todas essas áreas e orientar a pesquisa e o

desenvolvimento de medicamentos para adicionar ao arsenal farmacoterapêutico para esta doença¹⁷.

3.1.1 Metabolômica

A associação entre o perfil metabólico de um indivíduo e o IM tem sido muito explorada recentemente. Shah et al¹⁸ demonstraram uma associação independente entre metabólitos do sangue periférico e a presença de doença arterial coronária (DAC), mostrando que metabólitos simples como o fator 4 (metabólitos de aminoácidos de cadeia ramificada) e o fator 9 (metabólitos do ciclo da ureia) podem ajudar a diagnosticar DAC. Novos metabólitos foram associados à DAC, incluindo, mas não se limitando, a acilcarnitinas de cadeia média, dicarboxilacilcarnitinas de cadeia curta, dicarboxilacilcarnitinas de cadeia longa, acilcarnitinas de cadeia longa, acilcarnitinas de cadeia curta, acilcarnitinas de cadeia média, relacionadas a cetonas, colesterol, lipídios, ácidos graxos, glicose e aminoácidos de cadeia ramificada¹⁹.

Em estudo observacional, Tanzilli G et al²⁰ observaram que baixos níveis séricos de albumina estão associados a eventos adversos em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnível do segmento ST (STEMI). Uchino et al²¹ e Ijichi et al²² constataram que a suplementação de pacientes com BCAAs (aminoácidos de cadeia ramificada) gera um aumento nos níveis séricos de albumina. A combinação de um ou mais marcadores metabólicos recentes pode auxiliar no diagnóstico de um determinado subconjunto de pacientes, personalizando seus cuidados e aumentando a sensibilidade da detecção de IM.

A metabolômica pode melhorar as opções de tratamento, além de suas capacidades preditivas e diagnósticas. Atualmente, o pilar do tratamento da síndrome coronariana aguda (SCA) é a revascularização por meio de intervenção coronária percutânea de emergência (ICP). Tanzilli et al²⁰ propuseram maneiras de melhorar a ICP usando infusões de glutathione precoces e prolongadas para atenuar a resposta inflamatória por meio de uma cadeia de processos:

1. ativação reduzida de NOX2;
2. geração de hsCRP;
3. níveis de TNF-;
4. liberação de cTPT;
5. geração reduzida de neutrófilos para proteger as células do miocárdio; e
6. prevenção da remodelação cardíaca aberrante, permitindo melhor tamanho e função do ventrículo esquerdo pós-ICP.

3.1.2 Genômica

Os avanços na genômica têm oferecido conhecimento para ser incorporado ao tratamento e diagnóstico do IM. Em estudo de controle randomizado Scott et al²³ identificaram seis genes (CNR2, DPP4, GLP1R, SLC5A1, HTR2C, MCHR1), com potencial para auxiliar o desenvolvimento de

medicamentos para o tratamento de diabetes tipo 2 ou obesidade sem risco incremental de DCV. Após a ICP, a terapia antiplaquetária dupla (DAPT) é iniciada para reduzir o risco de trombose ou IM. A DAPT geralmente consiste em aspirina e clopidogrel. No entanto, pacientes com mutação CYP2C19 com perda de função têm chances elevadas de eventos isquêmicos se tratados com terapia DAPT padrão²⁴. Pereira et al²⁵ verificaram que a seleção guiada pelo genótipo CYP2C19 do inibidor P2Y12 foi superior ao tratamento padrão em relação a eventos trombóticos e resultou em menor incidência de sangramento. Eles também propuseram que um inibidor P2Y12 guiado pelo genótipo, como o ticagrelor, deveria ser selecionado para esses pacientes.

3.1.3 Biomarcadores

O desenvolvimento de biomarcadores na medicina de precisão se mantém em evolução. Mangion et al²⁶ sugeriram o uso de modelagem computacional para fornecer cuidados diagnósticos precisos aos pacientes e melhorar a previsão de risco individual. Parâmetros biomecânicos computados, como contratilidade, rigidez, cinética do miofilamento, tensão e estresse, fornecem informações sobre a função do ventrículo esquerdo (VE), determinando a extensão do dano cardíaco e o prognóstico futuro. Crea et al²⁷ estabeleceram biomarcadores como mieloperoxidase e hialuronidase-2 para identificar erosão de placa entre pacientes com SCA. A variante de splicing CD44v6 do receptor de hialuronano foi significativamente maior em pacientes com erosão de placa do que em fissuras de placa, o que pode ajudar a detectar IMs silenciosos.

Somando-se à evidência do benefício da individualização da terapia, Pasea et al²⁸ concluíram que a decisão de prolongar a terapia DAPT deve ser avaliada individualmente. Para avaliação, os modelos prognósticos devem considerar dados demográficos e comportamento, histórico cardiovascular, histórico não cardiovascular, biomarcadores e medicamentos. Tong et al²⁹, por sua vez, exploraram o uso do fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) na lesão por isquemia miocárdica. O estresse oxidativo desempenha um papel importante na lesão miocárdica, e o bFGF pode reduzir o estresse oxidativo, promovendo a ativação de NrF2 por meio da via Akt/GSK3b/Fyn, o que reduz a apoptose dos cardiomiócitos e, portanto, o tamanho do infarto em maior extensão, aliviando a lesão cardíaca. Mais estudos estão sendo conduzidos para estudar o efeito cardioprotetor do bFGF, que é certamente uma nova ferramenta preventiva para tratar IM.

Além disso, Oni-Orisan et al³⁰ verificaram que o ácido epoxieicosatrienoico (EET) provoca potentes efeitos anti-inflamatórios, vasodilatadores, antiapoptóticos, pró-angiogênicos, fibrinolíticos e antimigratórios de células musculares lisas no sistema cardiovascular, e, por isso, pode ser usado no tratamento de IM agudo. Wen et al³¹ investigaram a aplicação de nanofibras de comontagem dopadas com telmisartana (TDCNfs), nanofibras supramoleculares de ligante duplo que contrarregulam sinergicamente o RAS por meio de entrega direcionada, e o apresentaram

como uma opção para terapia combinada contra a deterioração cardíaca pós-IM. Além de reduzir a apoptose, essas nanofibras aliviam a resposta inflamatória e inibem a fibrose para potencialmente mitigar os resultados pós-IM. Além do IM, o tratamento para IM sem artérias coronárias obstruídas (MINOCA) também requer uma investigação da causa para determinar o tratamento específico do paciente. Coletivamente, a medicina de precisão ajuda a individualizar a terapia ao combinar várias modalidades de diagnóstico, como ECG, enzimas cardíacas, outros biomarcadores, ecocardiografia, angiografia coronária, vasomoção coronária e técnicas de imagem intravascular³².

3.2 Hipertensão

A hipertensão é um importante fator de risco modificável para morbidade e mortalidade cardiovascular. Globalmente, ela forma uma grande parcela das doenças não transmissíveis (DNT). Cerca de 1,28 bilhão de adultos com idades entre 30 e 79 anos têm hipertensão. Devido ao seu início insidioso, a maioria dos casos de hipertensão permanece não identificada e segue um curso silencioso. A detecção precoce e o controle ideal podem reduzir consideravelmente a carga cardiovascular associada³³.

Sua fisiopatologia inclui uma interação de fatores genéticos, fisiológicos, bioquímicos e ambientais, que variam entre os indivíduos. A medicina de precisão na hipertensão pode identificar especificamente subgrupos de pacientes com mecanismos distintos de causação de doenças e suas respostas diferenciais a diversos tratamentos anti-hipertensivos³⁴.

3.2.1 Farmacogenômica da Hipertensão

- 1. Polimorfismos genéticos e resposta a diuréticos** – evidências atuais identificam polimorfismos-alvo máximos em resposta a diuréticos tiazídicos. Ao contrário das descobertas do estudo GenHAT, os portadores homozigotos de polimorfismos da ECA I/D, ECA II apresentaram uma pequena redução na resposta da pressão arterial à hidroclorotiazida, em comparação aos portadores homozigotos dos alelos DD da ECA^{35,36}. O estudo de Liu et al³⁷ relatou a resposta ao diurético tiazídico em afro-americanos com SNP rs7297610 CC localizado no cromossomo 12q15. Dados de um estudo sobre o polimorfismo do gene UMOD indicaram resposta diferencial da pressão arterial (PA) aos diuréticos de alça em hipertensos. Eles dividiram os pacientes em dois grupos: grupo UMOD (genótipo AA), que apresentou boa resposta aos diuréticos de alça, e grupo UMOD baixo, que teve menor resposta da PA aos diuréticos de alça³⁸.
- 2. Polimorfismos genéticos e resposta a outros anti-hipertensivos** – a regulação da PA em humanos envolve pelo menos 70 genes e revela um conjunto complexo de diferenças individuais. O receptor

beta (1)-adrenérgico humano (ADRB1), por exemplo, tem dois polimorfismos funcionais comuns (Ser49Gly e Gly389Arg), associados a respostas variadas ao metoprolol na hipertensão essencial, enquanto os polimorfismos 49Ser389Arg/49Ser389Arg e 49Ser389Arg/49Gly389Arg foram considerados bons respondedores e os polimorfismos 49Ser389Gly/49Gly389Arg e 49Ser389Gly/49Ser389Gly não respondedores³⁹.

Os polimorfismos ADRB1 revelaram que os homozigotos do alelo C apresentam uma melhor resposta ao metoprolol em relação aos portadores do alelo G⁴⁰. O estudo de Ferrandi et al⁴⁰, por sua vez, relatou uma possível ligação entre variantes do gene nefrina (NPNS1) e uma boa resposta ao antagonista do receptor da angiotensina, losartana, em pacientes hipertensos. Outros polimorfismos genéticos menos comumente estudados incluem polimorfismos GRK4, nomeadamente R65L, A142V e A486V. Estudos revelaram que as variantes duplas homozigotas de 65 L e 142 V requerem uma terapia anti-hipertensiva mais agressiva do que as variantes simples homozigotas ou portadores heterozigotos para atingir uma PA média alvo⁴².

Visando encontrar variantes raras e comuns associadas à hipertensão, Zhang⁴³ identificou 31 novas regiões genéticas – variantes raras de missense em RBM47, COL21A1 e RRAS. Essas variações alélicas podem estabelecer a base para novos alvos de medicamentos. Ao usar a pontuação de risco poligênico (com base no número total de loci genéticos necessários para serem avaliados para estimar o risco de desenvolver uma doença), cinco loci potenciais (PKD2L1, SLC12A2, CACNA1C, CACNB4 e CA7) também foram relatados como novos alvos terapêuticos para terapia hipertensiva. Mais de 1000 loci associados à hipertensão foram identificados por Mattson & Liang⁴⁴, com genes alvos de medicamentos esperados para se expandir no futuro.

Loganathan et al⁴⁵ identificaram outros loci e SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) associados à hipertensão, como os genes de sinalização RAAS e citocromo P (CYP), que coordenam as diferenças individuais e populacionais na tolerância a medicamentos. Também foram encontrados sete genes candidatos com um papel fisiopatológico estabelecido na hipertensão, nomeadamente ACE1, ACE2, ADRB1, ADRB2, MME, CACNA2D2 e UMOD⁴⁶.

Medicamentos como a rostafuroxina interromperam a ligação da alfa-aducina mutante e da bomba Na-K ativada por ouabaína com o domínio Src-SH2, tanto em ratos quanto em culturas de células humanas, se apresentando como potenciais anti-hipertensivos⁴⁷. Evidências sugerem que a riboflavina, um cofator para MTHFR, tem um efeito anti-hipertensivo, por meio do mecanismo específico do genótipo MTHFR 677TT⁴⁸. Outra escolha potencial é a aldosterona,

que tem como alvo a subunidade 1 α epitelial do canal de sódio modificada epigeneticamente (SCNN1A). Ela hipometila a proteína histona (H3) na lisina 79 (H3K79) em sub-regiões do promotor em um subgrupo de hipertensos⁴⁹.

3.2.2 Metabolômica da hipertensão

O efeito dos fatores metabolômicos na hipertensão é outro campo a ser estudado para o domínio da medicina de precisão. Os fatores metabolômicos mais comumente identificados incluem sexo, gênero, raça e atividade da renina plasmática, sendo sua resposta aos anti-hipertensivos estudada. Um crescente número de estudos descobriu que mulheres hipertensas têm menor atividade da renina plasmática em comparação aos homens e, portanto, são mais responsivas a diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio (CCB) em relação aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e betabloqueadores⁵⁰. Outro estudo comparando o tratamento guiado pelo perfil da renina (atividade da renina plasmática) ao julgamento clínico em pacientes hipertensos não controlados mostrou controle igual ou melhor da hipertensão ao usar um tratamento guiado pelo perfil da renina⁵¹. Eventos adversos a medicamentos após anti-hipertensivos foram mais comuns em mulheres, embora uma exceção significativa fossem os antagonistas da aldosterona⁵².

Foi demonstrado que os afro-americanos respondem melhor aos diuréticos e aos CCBs do que aos IECA, provavelmente devido aos seus genes RAAS e ao aumento do nível plasmático em conjunto com a atividade renina plasmática suprimida. Esses fatores são hipotetizados como causadores de variações nas respostas aos medicamentos. Além disso, a raça africana é predisposta à hipertensão grave, devido à contratilidade vascular aumentada e capacidade de retenção de sal⁵³. Um tônus simpático elevado entre pacientes obesos responde melhor aos betabloqueadores⁵². Ensaio clínico em andamento estão investigando vias bioquímicas, farmacometabolômica e farmacogenômica em respostas a medicamentos anti-hipertensivos⁵⁰.

3.2.3 Hipertensão resistente

Em estudo experimental sobre transcriptômica da hipertensão, Bazzell et al⁵⁴ mediram transcrições de mRNA no sobrenadante da urina humana para detectar a ativação do receptor mineralocorticoide e prever sua resposta aos antagonistas do receptor mineralocorticoide em pacientes hipertensos. Os resultados do sequenciamento de RNA das vesículas extracelulares da urina correspondem aos do rim humano. Alterações no mRNA no sobrenadante da urina foram associadas a mudanças na sinalização endócrina humana (ativação de MR). Essas descobertas podem auxiliar na individualização da terapia farmacêutica em pacientes com anormalidades na sinalização mineralocorticoide, como hipertensão

resistente. Além disso, podem ser usadas na descoberta, de forma não invasiva, de possíveis indicadores de fisiologia renal e cardiorrenal anormal⁵⁵.

3.3 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das doenças cardiovasculares com tratamento mais desafiador. Apesar dos avanços no tratamento dos sintomas e da possibilidade de interromper a progressão da doença, o comprometimento estrutural e funcional associado à IC é irreversível. É uma doença com causalidade heterogênea e uma forte predisposição genética. Assim, a avaliação de risco, a prevenção e a triagem precoce são essenciais, sendo a medicina de precisão capaz de preencher a lacuna existente no tratamento médico preventivo e na estratificação de risco⁵⁶.

3.3.1 Genômica

A relevância da variação genética comum na suscetibilidade e herdabilidade da IC foi investigada por meio de técnicas genômicas em larga escala. Dominguez et al⁵⁷ verificaram que a cardiomiopatia dilatada (DCM) causada por mutações no BAG3 tem alta penetrância em portadores com mais de 40 anos de idade e aumenta o risco de insuficiência cardíaca progressiva, enquanto Shah et al⁵⁶ revelaram que os loci KLHL3 e SYNPOL2–AGAP5 estão envolvidos na IC, assim como BAG3 e CDKN1A estão associados à disfunção sistólica do VE. Maurer et al⁵⁸ observaram que o tafamidis reduziu a morte e as hospitalizações associadas a eventos cardiovasculares em pacientes com cardiomiopatia associada à transtirretina. Segundo Dumeny et al⁵¹, a NR3C2, que codifica a proteína alvo da espironolactona, ou a CYP11B2, que está envolvida na síntese de aldosterona, podem ser associadas a uma melhor resposta à espironolactona em pacientes com IC diastólica.

3.3.2 Proteômica

Em seu estudo, Glick et al⁵⁹ avaliaram que entre adultos mais velhos sem IC, com troponina T cardíaca inicialmente baixa (cTnT) e peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), a trajetória de longo prazo dos biomarcadores prevê disfunção sistólica, IC incidente e morte cardiovascular. Drum et al⁶⁰, por sua vez, notaram que o TB4 plasmático é elevado em mulheres com ICfEp, sendo capaz de prever mortalidade independente de fatores de risco clínicos e NT-proBNP. De acordo com Feng et al⁶¹, a β -endorfina (β -EP) e o peptídeo natriurético cerebral BNP têm alta especificidade e sensibilidade para detectar IC esquerda aguda precoce e fibrilação atrial (FA).

Dados de um estudo mostraram que o Hs-cTnT estava elevado na maioria dos pacientes com IC aguda (ICA). A linha de base, o pico e a alteração do pico de Hs-cTnT foram associados a piores resultados, principalmente mortalidade cardiovascular em 180 dias⁶². Em outro estudo, Shah et al¹⁸ verificaram que MR-proANP parece preciso no diagnóstico de IC

descompensada aguda (ICAD), enquanto tanto o peptídeo natriurético pro-atrial médio-regional (MR-proANP) quanto a pro-adrenomedulina médio-regional (MR-proADM) amenizam o prognóstico.

O aumento da galectina-3 (Gal-3) e do propeptídeo III N-terminal procólageno (PIIINP) e a baixa metaloproteinase-1 metálica (MMP-1), de acordo com o estudo de Lopez-Andrès et al⁶³, está associado a resultados adversos de IC a longo prazo, enquanto Núñez et al⁶⁴ verificaram que o CA125 é um substituto da sobrecarga de fluidos, sendo, portanto, potencialmente valioso para orientar a terapia de descongestão. Uma estratégia diurética guiada pelo CA125 melhorou a TFG_e em pacientes com ICA com disfunção renal. Gaggin et al⁶⁵, por sua vez, descobriram que a medição da supressão solúvel da tumorigênese (sST2) identifica pacientes com IC crônica e que doses mais altas de betabloqueadores podem ser benéficas.

3.3.3 Metabolômica

Metabolômica é o estudo de compostos orgânicos minúsculos dentro de vias metabólicas. Com a melhoria da tecnologia, a ressonância magnética nuclear, a cromatografia gasosa e a espectrometria de massa permitiram descobrir e analisar enormes bancos de dados de metabólitos relacionados à IC. Vias moleculares envolvidas na IC indicam que uma transição metabólica ocorre no miocárdio em falha. Perfis metabólicos de pacientes com IC sistólica foram desenvolvidos examinando o soro e a respiração do paciente. Esses perfis podem ser usados clinicamente para diagnóstico e prognóstico nessa população⁶⁶. Um estudo identificou que 3-hidroxibutirato, acetona e succinato estavam elevados em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e podem prever resultados em pacientes com IC⁶⁷. Além disso, níveis de metabólitos em acilcarnitinas de cadeia média e longa e corpos cetônicos estão aumentados em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) em comparação a pacientes com ICFEr⁶⁸.

Em outro estudo, pacientes com ICFEr com causas isquêmicas tinham níveis mais altos de lactato, alanina, creatinina, prolina, isoleucina e leucina no plasma do que indivíduos saudáveis⁶⁹. Desmoulin et al⁷⁰ verificaram que uma proporção aumentada de lactato plasmático para colesterol total é um preditor significativo de mortalidade em pacientes com IC descompensada aguda (ICD).

Dados de outro estudo indicam que níveis aumentados de metabólitos de acilcarnitina de cadeia longa circulantes em pacientes com IC crônica estavam associados a resultados clínicos adversos. O tratamento de pacientes com IC em estágio terminal com suporte circulatório mecânico de longo prazo resultou em níveis significativamente reduzidos de acilcarnitina de cadeia longa circulantes, sugerindo que os níveis de acilcarnitina de cadeia longa podem ser usados para prognosticar resultados de IC⁷¹. O tratamento com mavacamten, um pequeno modulador molecular da β -miosina cardíaca, melhorou a capacidade de exercício, a obstrução do VE, a

classe funcional da NYHA e o estado de saúde em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva⁷².

3.3.4 Microbiômica

Sugeriram que níveis elevados de N-óxido de trimetilamina (TMAO) foram observados em pacientes com IC, e níveis elevados de TMAO pressagiavam maior risco de mortalidade a longo prazo⁷³.

3.5 Medicina de precisão e doenças da aorta

A base genética das doenças da aorta é conhecida há muito tempo. Vinte por cento dos pacientes com aneurismas da aorta torácica e dissecação da aorta têm histórico familiar ou estão associados a uma síndrome como a síndrome de Marfan, a síndrome de Ehlers–Danlos vascular e a síndrome de Loeys–Dietz. Mutações de ACTA2, MYLK e MYH11 foram encontradas associadas à doença da aorta⁷⁴. Variantes genéticas dos genes FBN1, SMAD3 e ACTA2 também são capazes de causar aneurisma da aorta torácica síndrômico ou não síndrômico e dissecação⁷⁵.

Evidências apoiam o papel das variantes patogênicas em COL3A1, FBN1, MYH11, SMAD3, TGFB2, TGFB1, TGFB2, MYLK, LOX e PRKG1, predispondo à doença aórtica torácica hereditária. Os dados sobre os genes associados a doenças aórticas podem ser adicionados a banco de dados clínico. Pacientes com suspeita clínica podem ser testados para predisposição genética, e os resultados podem ser salvos em EHR (registros eletrônicos de saúde) para ajudar a personalizar o tratamento⁷⁵.

4. CARDIOLOGIA DE PRECISÃO E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A evolução em ferramentas de inteligência artificial (IA) e de modelos de aprendizado de máquina tornou possível incorporar ômicas multimodais e multidimensionais, que prometem aprimorar modalidades de diagnóstico e tratamento. A IA tem o potencial de revolucionar a medicina de precisão, estratificando pacientes de acordo com suas características fenotípicas. A incorporação de IA em medicina laboratorial e diagnósticos pode contribuir para um melhor desempenho de triagem e testes confirmatórios. A IA pode ser usada para gerar insights integrando computação e análise, permitindo assim que o sistema pense, aprenda e capacite a tomada de decisão clínica com inteligência aumentada⁷⁶.

Os avanços em IA e ciência de dados permitiram a automação de vários processos de pensamento crítico na medicina, incluindo diagnóstico, classificação de risco e gerenciamento, facilitando a carga de trabalho dos médicos e diminuindo a possibilidade de cometer erros. Ela tem várias utilidades no local de trabalho e no atendimento aos pacientes, incluindo facilitar a vida dos profissionais de saúde e as pesquisas de área. Como um campo que depende fortemente de raciocínio e interpretação abstratos, a cardiologia é um ajuste natural para a introdução da IA. Avaliação clínica, interpretação de imagens, diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco,

medicina de precisão e terapia para várias doenças cardíacas se beneficiaram da IA⁷⁶.

A precisão do diagnóstico clínico, especialmente para doenças cardíacas pediátricas, foi reforçada pela aplicação de redes neurais e pelo aprendizado de máquina. A IA aumentou a utilidade diagnóstica de modalidades de imagem, como ressonância magnética cardíaca (RMC), ecocardiogramas, tomografias computadorizadas (TC) e eletrocardiogramas (ECG). Em cirurgias cardíacas pediátricas, a introdução de algoritmos de predição baseados em IA melhora muito os resultados pós-operatórios e o prognóstico. Resultados clínicos importantes podem ser usados com algoritmos de computador adequados para classificação de risco e predição de resultados de tratamento⁷⁷.

Embora a IA esteja tornando a medicina mais precisa e exata, ela ainda tem um longo caminho a percorrer e algumas limitações. A aceitabilidade é dificultada pela falta de algoritmos adequados e de treinamento médico, a preocupação com a mecanização excessiva e o medo de perder o “toque humano”. A generalização de algoritmos desenvolvidos em ambientes de pesquisa padronizados e utilizam dados de alta qualidade para populações heterogêneas do mundo real deve ser rigorosamente avaliada⁷⁷.

Vieses em dados de treinamento, overfitting de modelos, correção estatística insuficiente para testes múltiplos e responsabilidade limitada em torno dos processos pelos quais os algoritmos de aprendizado profundo alcançam seus resultados (sistemas de “caixa preta”) são apenas algumas dos desafios da IA, que podem ter consequências sérias para os pacientes e exigem consideração cuidadosa por pesquisadores, clínicos e órgãos reguladores. Mesmo diante dos obstáculos, a tendência é que a IA será, futuramente, a ferramenta clínica mais utilizada pela cardiologia adulta e pediátrica⁷⁸.

5. FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR E MEDICINA DE PRECISÃO

A abordagem em evolução da medicina de precisão defende a individualização da terapia, direcionada por regulamentações e diretrizes locais baseadas em novos marcadores e alvos genéticos, que podem auxiliar na criação de uma abordagem centrada no paciente mais bem adaptada para curar doenças. Numerosos exemplos de diversidade genética e variantes de DNA determinando a resposta a um medicamento já fazem parte da linguagem comum e são continuamente usados para alterar um determinado tratamento. Por exemplo, a varfarina, o medicamento anticoagulante mais comumente prescrito, tem uma janela terapêutica estreita e mostrou amplas variações interindividuais⁷⁹.

Estudos documentam cerca de 10% a 50% de variabilidade nos requisitos de dose de varfarina por genótipo do paciente, notavelmente SNPs em CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3) e VKORC1 (rs9923231)⁸⁰. Também foram identificadas variantes genéticas que mostram diferenças na resposta

aos β -bloqueadores (ADRB1, ADRB2, GRK5, GRK4); inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACE, AGTR1); diuréticos (ADD1, NPPA, NEDD4L); e bloqueadores dos canais de cálcio (CACNB2, CACNA1C)⁸¹. Medicamento antiplaquetário, o clopidogrel é um inibidor P2Y12 e mostra grande variabilidade interindividual – os não respondedores ao clopidogrel⁸².

A genética que possivelmente está por trás disso envolve alelos de perda de função no CYP2C19 (CYP2C19*2 e CYP2C19*3). Considera-se sua associação à baixa resposta aos medicamentos, enquanto o alelo de ganho de função CYP2C19*17 está relacionado ao aumento do risco de sangramento⁸³. Tanto o estudo Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG) quanto o European Pharmacogenetics and Anticoagulant Therapy-Warfarin (EU-PACT) produziram resultados randomizados controlados que defendem a dosagem de medicamentos guiada pelo genótipo para a varfarina, prescrevendo a dosagem com base na genotipagem do CYP2C9 e VKORC1^{84,85}. A medicina de precisão auxiliada pela farmacogenômica e pelo perfil farmacogenético busca aperfeiçoar essa área, oferecendo cuidados de última geração com o uso fenotipagem aprimorada para estratificação da doença⁷⁹.

6. CARDIOLOGIA DE PRECISÃO E ÔMICAS

A pesquisa cardiovascular integra cada vez mais o vasto mundo digital orientado por dados, gerando uma infinidade de dados moleculares, fisiológicos e ambientais obtidos por diversas tecnologias ômicas. A pesquisa e a prática clínicas avançarão do foco no paciente típico, para alcançar uma compreensão mais aperfeiçoada de indivíduos e populações específicas⁸⁰.

Lembrando que a medicina de precisão capacita um médico a tratar doenças cardíacas de forma individualizada, com base no perfil genético, metabólico, proteômico ou sintomático exclusivo do paciente. A força da medicina de precisão está na síntese e análise de dados que estão mudando rapidamente de testes clínicos, de imagem e laboratoriais padrão para sequenciamento de última geração, metabolômica e estudos proteômicos⁸⁷.

A cardiologia está evoluindo a ponto de adotar novas ferramentas genéticas, moleculares, metabólicas e proteômicas. No caso do IM, novos biomarcadores, como bFGF, hsCRP, troponinas e miRNAs, têm um grande potencial para detectar processos de doenças com mais precisão e em um estágio mais precoce. Avanços recentes mostraram que metabólitos – como acilcarnitinas, ácidos graxos, BCAAs – são fortes preditores de DCVs e podem ser pareados com metabolômicas padrão, como níveis de troponina e lipídios, para prever a ocorrência de IM/morte em pacientes com doença cardíaca⁸⁷.

Da mesma forma para IC, vários marcadores, como 3-hidroxibutirato, acetona, succinato 2-oxoglutarato, pseudouridina alanina, creatinina, prolina, isoleucina e leucina no plasma, mostraram usabilidade para a previsão do resultado. Vários genes também foram identificados e podem, futuramente, auxiliar na estratificação de risco precoce. Apesar dos desafios de

aplicabilidade, a genômica contribuiu para a compreensão da variabilidade dos processos de doenças, propensão ao risco e resposta ao tratamento^{87,88}.

Avanços na geração de dados genéticos e ferramentas de aplicação permitirão sua implementação no gerenciamento de rotina de doenças comuns. Estudos de sequenciamento de próxima geração e associação de todo genoma, usando uma variedade de tecnologias de biologia computacional, oferecem uma nova perspectiva na melhora do diagnóstico e do tratamento de doenças cardiovasculares. A caracterização espectrofotométrica de massa de proteínas cardíacas humanas também pode expandir a aplicabilidade dos métodos proteômicos para DCV. Além disso, as abordagens transcriptômicas revelam novas informações sobre a expressão gênica. A metabolômica, por sua vez, representa o fim dos esforços multiômicos para lidar com DCVs precocemente. Isso indica que a ômica pode, portanto, desempenhar um papel central na individualização da terapia em doenças cardíacas⁸⁸.

7. MEDICINA DE PRECISÃO VERSUS MEDICINA PERSONALIZADA

Conforme mencionado anteriormente, embora os termos medicina de precisão e medicina personalizada tenham sido usados de forma intercambiável, eles não são idênticos, mas sim disciplinas relacionadas e sobrepostas. A medicina de precisão identifica os aspectos únicos de um indivíduo relacionados à saúde e à doença para selecionar uma terapia apropriada e eficaz. A medicina personalizada, por sua vez, pode se referir à implementação desses dados em um plano de tratamento específico da pessoa ou, simplesmente, à criação de um plano de tratamento para um indivíduo com base em um biomarcador(es) conhecido(s). A medicina personalizada não pretende, no entanto, sugerir que os resultados da fenotipagem detalhada serão usados para criar novos medicamentos ou outras terapias⁸⁹.

A medicina de precisão é cada vez mais considerada como a arte e a ciência de criar avaliações individualizadas de saúde e doença que são derivadas de índices clínicos e patológicos estabelecidos, integrados com perfis panômicos de última geração – ou seja, genômicos, transcriptômicos, metabolômicos e proteômicos^{89,90}.

Assim, a medicina de precisão visa afastar o campo da implementação da mesma farmacoterapia, intervenção no estilo de vida ou mudança comportamental para um grupo de indivíduos que se presume compartilhar o mesmo fenótipo e em direção à personalização de tratamentos que visam à prevenção, promoção da saúde e melhora da doença. Embora esse conceito tenha sido adotado com sucesso no campo da oncologia, a questão da adesão do paciente a uma terapia personalizada identificada usando a medicina de precisão continua sendo um desafio⁹⁰.

As estimativas indicam que aproximadamente metade de todos os medicamentos não são tomados conforme prescrito e que pacientes com condições crônicas, como as DVCs, tomam apenas 50% a 60% dos

medicamentos prescritos. Embora este seja um ponto válido e os desenvolvimentos em medicina de precisão e personalizada devam ser acompanhados pela educação do paciente e aceitação dessas estratégias, também é plausível que as baixas taxas de adesão sejam o resultado do uso impreciso de medicamentos, levando à eficácia limitada e/ou aumento do risco de efeitos colaterais em um determinado indivíduo. Esta questão, portanto, exige estudos mais detalhados⁹¹.

REFERÊNCIAS

1. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G. What is personalized medicine: Sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics*. 2013;14:55.
2. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: from science to value. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(5):694-701.
3. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
4. Abdelhalim H, Berber A, Lodi M, Jain R, Nair A, Pappu A, et al. Artificial intelligence, healthcare, clinical genomics, and pharmacogenomics approaches in precision medicine. *Front Genet*. 2022;13:929736.
5. National Institutes of Health (NIH). All of Us [Internet]. Bethesda: NIH. Disponível em: <https://allofus.nih.gov/>
6. Stenzinger A. Implementation of precision medicine in healthcare — A European perspective. *J Intern Med*. 2023;293(5):599-607.
7. IQVIA Institute. Understanding the global landscape of genomic initiatives [Internet]. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/theiqvia-institute/reports-and-publications/reports/understanding-the-global-landscape-of-genomic-initiatives/>
8. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:933–944.
9. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015; 372:1333–1341.

10. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135:e146–e603.
11. Fang N, Jiang M, Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular disease or mortality: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 214:279–283.
12. Snyderman R, Meade C, Drake C. Value of personalized medicine. *JAMA*. 2016; 315:613.
13. Snyderman R, Dreke CD. Personalized health care: Unlocking the potential of genomic and precision medicine. *Journal of Precision Medicine*. 2015; 1:38–41.
14. Naylor S. What's in a name? The evolution of p-medicine. *Journal of Precision Medicine*. 2015; 1:15–29.
15. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13:591–602.
16. Bhatnagar A. Environmental determinants of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2017; 121:162–180.
17. Mohan S, Lynch S, Cummings TA. Time equals myocardium: are we in time? *West Indian Med J*. 2010;59(6):680-5.
18. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnea. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2197-205.
19. Cavalu S, Popa A, Bratu I, Borodi G, Maghiar A. New evidences of key factors involved in “silent stones” etiopathogenesis and trace elements: microscopic, spectroscopic, and biochemical approach. *Biol Trace Elem Res*. 2015;168(2):311-20.
20. Tanzilli G, Arrivi A, Placanica A, Viceconte N, Cammisotto V, Nocella C, et al. Glutathione infusion before and 3 days after primary angioplasty blunts ongoing NOX2-mediated inflammatory response. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(12):e020560.
21. Cavalu S, Damian G, Dansoreanu M. EPR study of non-covalent spin labeled serum albumin and hemoglobin. *Biophys Chem*. 2002;99(2):181-8.

22. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/>
23. Scott RA, Freitag DF, Li L, Chu AY, Surendran P, Young R, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease. *Sci Transl Med*. 2016;8(341):341ra76.
24. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621-31.
25. Pereira NL, Farkouh ME, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2020;324(8):761.
26. Mangion K, Gao H, Husmeier D, Luo X, Berry C. Advances in computational modelling for personalised medicine after myocardial infarction. *Heart*. 2018;104(7):550-7.
27. Crea F, Vergallo R. Plaque erosion: towards precision medicine in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2019;288:22-4.
28. Pasea L, Chung SC, Pujades-Rodriguez M, Moayyeri A, Denaxas S, Fox KAA, et al. Personalising the decision for prolonged dual antiplatelet therapy: development, validation and potential impact of prognostic models for cardiovascular events and bleeding in myocardial infarction survivors. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1048-55.
29. Tong G, Liang Y, Xue M, Chen X, Wang J, An N, et al. The protective role of BFGF in myocardial infarction and hypoxia cardiomyocytes by reducing oxidative stress via Nrf2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;527(1):15-21.
30. Oni-Orisan A, Alsaleh N, Lee CR, Seubert JM. Epoxyeicosatrienoic acids and cardioprotection: the road to translation. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;74:199-208.
31. Wen Z, Zhan J, Li H, Xu G, Ma S, Zhang J, et al. Dual-ligand supramolecular nanofibers inspired by the renin-angiotensin system for the targeting and synergistic therapy of myocardial infarction. *Theranostics*. 2021;11(8):3725-41.
32. Montone RA, Russo M, Niccoli G. MINOCA: current perspectives. *Aging*. 2018;10(12):3044-5.

33. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
34. Research Councils UK. King's College London. Ancestry and biological informative markers for stratification of hypertension: The AIM HY Study [Internet]. Disponível em: <https://gtr.ukri.org/projects?ref=MR%2FM016560%2F1>
35. Duarte JD, Turner ST, Tran B, Chapman AB, Bailey KR, Gong Y, et al. Association of chromosome 12 locus with antihypertensive response to hydrochlorothiazide may involve differential YEATS4 expression. *Pharm J*. 2013;13(3):257-63.
36. Turner ST, Bailey KR, Fridley BL, Chapman AB, Schwartz GL, Chai HS, et al. Genomic association analysis suggests chromosome 12 locus influencing antihypertensive response to thiazide diuretic. *Hypertension*. 2008;52(2):359-65.
37. Liu J, Liu Z, Yu B, Xu F, Mo W, Zhou G, et al. B1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(1):23-32.
38. Muskalla AM, Suter PM, Saur M, Nowak A, Hersberger M, Krayenbuehl PA. G-protein receptor kinase 4 polymorphism and response to antihypertensive therapy. *Clin Chem*. 2014;60(12):1543-8.
39. Ganesh SK, Tragante V, Guo W, Guo Y, Lanktree MB, Smith EN, et al. Loci influencing blood pressure identified using a cardiovascular gene-centric array. *Hum Mol Genet*. 2013;22(8):1663-78.
40. Rimpelä JM, Kontula KK, Fyhrquist F, Donner KM, Tuiskula AM, Sarin AP, et al. Replicated evidence for aminoacylase 3 and nephrin gene variations to predict antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics*. 2017;18(5):445-58.
41. Ferrandi M, Molinari I, Torielli L, Padoani G, Salardi S, Rastaldi MP, et al. Adducin and ouabain-related gene variants predict the antihypertensive activity of Rostafuroxin, part 1: experimental studies. *Sci Transl Med*. 2010;2(18):18ra15.
42. Choi HD, Suh JH, Lee JY, Bae SK, Kang HE, Lee MG, et al. Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(9):718-24.

43. Zhang W. Epigenetics of epithelial Na⁺ channel-dependent sodium uptake and blood pressure regulation. *World J Nephrol.* 2015;4(4):363-72.
44. Mattson DL, Liang M. From GWAS to functional genomics-based precision medicine. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(4):195-6.
45. Loganathan L, Gopinath K, Sankaranarayanan VM, Kukreti R, Rajendran K, Lee JK, et al. Computational and pharmacogenomic insights on hypertension treatment: rational drug design and optimization strategies. *Curr Drug Targets.* 2019;21(1):18-33.
46. Kokubo Y, Padmanabhan S, Iwashima Y, Yamagishi K, Goto A. Gene and environmental interactions according to the components of lifestyle modifications in hypertension guidelines. *Environ Health Prev Med.* 2019;24(1):19.
47. Horigan G, McNulty H, Ward M, Strain J, Purvis J, Scott JM. Riboflavin lowers blood pressure in cardiovascular disease patients homozygous for the 677CT polymorphism in MTHFR. *J Hypertens.* 2010;28(3):478-86.
48. Alderman M. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am J Hypertens.* 2004;17(1):1-7.
49. Chittani M, Zaninello R, Lanzani C, Frau F, Ortu MF, Salvi E, et al. TET2 and CSMD1 genes affect SBP response to hydrochlorothiazide in never-treated essential hypertensives. *J Hypertens.* 2015;33(6):1301-9.
50. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, Davis PB, Grob CH, Riehle JF, et al. Plasma renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens.* 2009;22(7):792-801.
51. Dumeny L, Vardeny O, Edelmann F, Pieske B, Duarte JD, Cavallari LH. NR3C2 genotype is associated with response to spironolactone in diastolic heart failure patients from the Aldo-DHF Trial. *Pharmacotherapy.* 2021;41(11):978-87.
52. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmström RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(9):1165-73.
53. Gong Y, Wang Z, Beitelshees AL, McDonough CW, Langaee TY, Hall K, et al. Pharmacogenomic genome-wide meta-analysis of blood pressure

response to beta blockers in hypertensive African Americans. *Hypertension*. 2016;67(3):556-63.

54. Bazzell BG, Rainey WE, Auchus RJ, Zocco D, Bruttini M, Hummel SL, et al. Human urinary mRNA as a biomarker of cardiovascular disease. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(10):e002213.

55. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leidecker-Foster C, Miller MB, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment. *Circulation*. 2005;111(26):3374-83.

56. Shah S, Henry A, Roselli C, Lin H, Sveinbjörnsson G, Fatemifar G, et al. Genome-wide association and mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure. *Nat Commun*. 2020;11(1):163.

57. Domínguez F, Cuenca S, Bilinska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, et al. Dilated cardiomyopathy due to BCL2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2471-81.

58. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.

59. Glick D, deFilippi CR, Christenson R, Gottdiener JS, Seliger SL. Long-term trajectory of two unique cardiac biomarkers and subsequent left ventricular structural pathology and risk of incident heart failure in community-dwelling older adults at low baseline risk. *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):353-60.

60. Drum CL, Tan WKY, Chan S, Pakkiri LS, Chong JPC, Liew O, et al. Thymosin beta-4 is elevated in women with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e005586.

61. Feng SD, Jiang Y, Lin ZH, Lin PH, Lin SM, Liu QC. Diagnostic value of brain natriuretic peptide and endorphin plasma concentration changes in patients with acute left heart failure and atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e7526.

62. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1262-70.

63. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and

dyssynchrony: insights from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):74-81.

64. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, Bonanad C, Ventura S, Núñez JM, et al. CA125-guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med.* 2020;133(3):370-80.e4.

65. Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, Parks KA, Januzzi JL. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206-13.

66. Albert CL, Tang WHW. Metabolic biomarkers in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):109-18.

67. Du Z, Shen A, Huang Y, Su L, Lai W, Wang P, et al. 1H-NMR-based metabolic analysis of human serum reveals novel markers of myocardial energy expenditure in heart failure patients. *PLoS One.* 2014;9(2):e88102.

68. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW, Khouri MG, Craig D, Haynes C, et al. Metabolomic profiling identifies novel circulating biomarkers of mitochondrial dysfunction differentially elevated in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: evidence for shared metabolic impairments in clinical heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003190.

69. Wang J, Li Z, Chen J, Zhao H, Luo L, Chen C, et al. Metabolomic identification of diagnostic plasma biomarkers in humans with chronic heart failure. *Mol Biosyst.* 2013;9(10):2618-26.

70. Desmoulin F, Galinier M, Trouillet C, Berry M, Delmas C, Turkieh A, et al. Metabonomics analysis of plasma reveals the lactate to cholesterol ratio as an independent prognostic factor of short-term mortality in acute heart failure. *PLoS One.* 2013;8(5):e60737.

71. Ahmad T, Voora D, Becker RC. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(10):560-71.

72. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10253):759-69.

73. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1908-14.

74. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J Vasc Surg.* 1997;25(3):506-11.
75. Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Adès LC, et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):605-15.
76. Johnson KB, Wei W, Weeraratne D, Frisse ME, Misulis K, Rhee K, et al. Precision medicine, AI, and the future of personalized health care. *Clin Transl Sci.* 2021;14(1):86-93.
77. Sethi Y, Patel N, Kaka N, Desai A, Kaiwan O, Sheth M, et al. Artificial intelligence in pediatric cardiology: a scoping review. *J Clin Med.* 2022;11(23):7072.
78. de Marvao A, Dawes TJ, Howard JP, O'Regan DP. Artificial intelligence and the cardiologist: what you need to know for 2020. *Heart.* 2020;106(6):399-400.
79. Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, Pirmohamed M, Williamson PR. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(8):e44064.
80. Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood.* 2008;112(4):1022-7.
81. Zaiou M, el Amri H. Cardiovascular pharmacogenetics: a promise for genomically-guided therapy and personalized medicine. *Clin Genet.* 2017;91(3):355-70.
82. Oqueli E, Hiscock M, Dick R. Clopidogrel resistance. *Heart Lung Circ.* 2007;16 Suppl 2:S17-28.
83. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA.* 2011;306(20):2221-8.
84. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2283-93.

85. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2294-305.
86. Lau E, Wu JC. Omics, big data, and precision medicine in cardiovascular sciences. *Circ Res*. 2018;122(9):1165-8.
87. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018;122(9):1302-15.
88. Sohag MMH, Raqib SM, Akhmad SA. OMICS approaches in cardiovascular diseases: a mini review. *Genom Inform*. 2021;19(1):e13.
89. Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*. 2012; 366:489–491.
90. Fuster V. A first dilemma in cardiovascular medicine: Adherence versus personalized therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1059–1060.
91. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: A call for action. *Am Heart J*. 2011; 162:412–424.