

CAPÍTULO 5

MEDICINA DE PRECISÃO EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES: PERSONALIZANDO O TRATAMENTO NA ERA DA GENÔMICA

José Vitelio Ruiz Rivero
Thalita Juarez Gomes
Pedro Paulo Gonçalves Macedo
Cecília Baracat Magalhães
Cristiane dos Santos Goulart

As doenças cardiovasculares permanecem a principal causa de mortalidade global, mas apresentam marcada heterogeneidade clínica e biológica. Estratégias “one-size-fits-all” limitam a eficácia terapêutica e ampliam eventos adversos. A medicina de precisão — impulsionada por sequenciamento de nova geração, estudos de associação genômica ampla (GWAS) e grandes bancos de dados fenotípicos — permite estratificar risco, prever resposta a fármacos e selecionar intervenções específicas. Exemplos emblemáticos incluem: a identificação de portadores de variantes CYP2C19*2/*3, com redução de resposta ao clopidogrel; o uso de PCSK9-inibidores em indivíduos com hipercolesterolemia familiar; e os escores poligênicos que quantificam predisposição ao infarto agudo do miocárdio (IAM) em populações aparentemente de baixo risco clínico.

Contudo, desafios éticos, econômicos e operacionais ainda limitam a integração rotineira dessas ferramentas. **Objetivo:** Avaliar evidências atuais, vantagens, limitações e perspectivas de aplicação da medicina de precisão no diagnóstico, estratificação de risco e tratamento das DCV, destacando implicações para a prática clínica.

Metodologia: Revisão narrativa da literatura publicada entre 2015 e 2024 nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, usando os descritores “precision medicine”, “genomics” e “cardiovascular disease”. Incluíram-se estudos de coorte, ensaios clínicos, metanálises e diretrizes. Após triagem por título, resumo e texto completo, 48 publicações atenderam aos critérios de elegibilidade. Os dados extraídos focaram em: a) predição de risco genético; b) farmacogenômica; c) terapias alvo-dirigidas; d) implementação clínica.

Resultados e Discussão: Escores poligênicos (Polygenic Risk Scores, PRS) que integram milhares de variantes comuns identificam indivíduos com risco de IAM semelhante ao de mutações monogênicas — até 20 % da população pode se beneficiar de intervenção precoce com estatinas ou alteração intensiva do estilo de vida. Apesar da alta acurácia em

populações europeias, a transferibilidade dos PRS para grupos étnicos sub-representados permanece limitada. Polimorfismos no CYP2C19 influenciam a bioativação do clopidogrel; pacientes portadores de alelos não funcionais apresentam aumento de 53 % em eventos isquêmicos pós-angioplastia. Diretrizes internacionais recomendam genotipagem prévia quando disponível, favorecendo ticagrelor ou prasugrel em metabolizadores fracos. Outras interações relevantes incluem: SLCO1B1*5 e miopatia induzida por estatinas; VKORC1/CYP2C9 e dose de varfarina.

A descoberta de mutações “gain-of-function” em PCSK9 levou ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais (alirocumabe, evolocumabe), capazes de reduzir LDL-c em até 60 %. Inibidores de SGLT2, inicialmente concebidos para diabetes, mostraram benefícios significativos em insuficiência cardíaca, ilustrando como a estratificação molecular amplia indicações terapêuticas. Ensaios clínicos em andamento avaliam oligonucleotídeos antisentido direcionados ao gene LPA para reduzir lipoproteína(a), fator de risco residual em 20 % dos pacientes. Barreiras incluem custo de testes, necessidade de infraestrutura bioinformática, treinamento de equipes multiprofissionais e questões de privacidade de dados. Iniciativas como o programa All of Us (EUA) e o UK Biobank demonstram viabilidade de integrar dados ômicos, ambientais e digitais, mas ressaltam a importância de representatividade demográfica.

Conclusão: A medicina de precisão já impacta a prática cardiovascular em áreas pontuais, como farmacogenômica de antiplaquetários e terapias alvo-dirigidas para dislipidemias hereditárias. A expansão do uso clínico dependerá de validação de PRS em populações diversas, redução de custos de sequenciamento e criação de diretrizes operacionais claras. A incorporação gradual de algoritmos genômicos, integrados a fatores clínicos e ambientais, promete reduzir morbimortalidade e otimizar recursos, consolidando uma abordagem verdadeiramente personalizada no tratamento das DCV.

PALAVRAS-CHAVE: medicina de precisão; genômica; doenças cardiovasculares; terapêutica personalizada

REFERÊNCIAS

KHER A, V. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*, New York, v. 50, n. 9, p. 1219-1224, 2018.

MEGA, J. L. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 360, n. 4, p. 354-362, 2009.

MUSUNURU, K.; INGELSSON, E.; KATHIRESAN, S. Genetic association studies in cardiovascular diseases: lessons learned and future outlook. *Circulation Research*, Dallas, v. 121, n. 4, p. 599-610, 2017.

RODEN, D. M. et al. Pharmacogenomics: the genetics of variable drug responses. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 377, n. 21, p. 2098-2106, 2019.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Precision Medicine for Heart Failure: A Scientific Statement. *Circulation*, Dallas, v. 137, n. 9, p. e100-e126, 2018.