

"Avaliação de Variantes Genéticas Associadas à Predisposição a Insuficiência Cardíaca em Pacientes Ambulatoriais com Fração de Ejeção Preservada Associada ao Uso de Empagliflozina."

Gabriela Caroline Frigo Leme

Defesa:

Joinville, 27 de fevereiro de 2026.

Membros da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gilmar Sidnei Erzinger (Orientador)

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França (Coorientador)

Profa. Dra. Jaqueline Barp

Profa. Dra. Leslie Ecker Ferreira

Resumo

A Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp) apresenta alta heterogeneidade clínica, sugerindo que determinantes genéticos podem modular a resposta terapêutica. Embora variantes nos genes CELSR2, PITX2, KLHL3 e BAG3 tenham sido implicadas na fisiopatologia cardiovascular, seu papel na predição de resposta aos inibidores de SGLT2 (iSGLT2) permanece pouco explorado. O presente estudo objetivou avaliar o impacto de variantes genéticas (SNPs) na trajetória longitudinal da qualidade de vida e na resposta farmacológica à Empagliflozina em pacientes com ICFEp. Para isso, realizou-se um estudo observacional analítico com 90 pacientes em acompanhamento ambulatorial, analisando-se os SNPs rs660240 (CELSR2), rs17042102 (PITX2), rs11745324 (KLHL3) e rs17617337 (BAG3). O desfecho primário foi a mudança no escore Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), utilizando-se Modelos Lineares Mistos (MLM) e regressão logística para identificar "respondedores" (ganho ≥ 10 pontos), com correção de Benjamini-Hochberg. Os resultados

indicaram que a coorte apresentou melhora significativa na qualidade de vida ao longo do tempo ($p < 0,05$). Na análise farmacogenômica, a variante rs17617337 (BAG3) demonstrou tendência de interação positiva tempo-gene ($\beta \approx +19,5\%$; $p = 0,092$), sugerindo um fenótipo de resposta clínica acentuada. Em contrapartida, para o SNP rs660240 (CELSR2), observou-se uma tendência inversa na probabilidade de resposta ($OR = 0,33$; $p = 0,090$), sinalizando uma possível barreira biológica à recuperação plena. A análise de interação gene-dose indicou que o benefício clínico das variantes independe da titulação (10mg vs 25mg), sugerindo que a resiliência biológica conferida pelo genótipo é ativada em doses basais. Conclui-se que as variantes estudadas atuam como potenciais biomarcadores de resposta terapêutica, com o locus BAG3 emergindo como preditor de melhora funcional, o que reforça a importância da medicina de precisão na ICFEp.

Palavras-chave: ICFEp; Farmacogenética; Empagliflozina; KCCQ; Biomarcadores.