



UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE MESTRADO EM SAÚDE E
MEIO AMBIENTE

**AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À PREDISPOSIÇÃO A
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM FRAÇÃO
DE EJEÇÃO PRESERVADA ASSOCIADA O USO DE EMPAGLIFLOZINA**

**EVALUATION OF GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH PREDISPOSITION
TO HEART FAILURE IN OUTPATIENTS WITH PRESERVED EJECTION
FRACTION ASSOCIATED WITH THE USE OF EMPAGLIFLOZIN**

**EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA
PREDISPOSICIÓN A LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES
AMBULATORIOS CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA ASOCIADA AL
USO DE EMPAGLIFLOZINA**

GABRIELA CAROLINE FRIGO LEME

JOINVILLE - SC

2026

GABRIELA CAROLINE FRIGO LEME

**AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À PREDISPOSIÇÃO A
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM FRAÇÃO
DE EJEÇÃO PRESERVADA ASSOCIADA O USO DE EMPAGLIFLOZINA**

**EVALUATION OF GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH PREDISPOSITION
TO HEART FAILURE IN OUTPATIENTS WITH PRESERVED EJECTION
FRACTION ASSOCIATED WITH THE USE OF EMPAGLIFLOZIN**

**EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA
PREDISPOSICIÓN A LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES
AMBULATORIOS CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA ASOCIADA AL
USO DE EMPAGLIFLOZINA**

Projeto de pesquisa apresentado como
requisito parcial para obtenção de título de
Mestre em Programa de Pós Graduação
Mestrado em Saúde e Meio Ambiente da
Universidade da Região de Joinville.

Orientador: Prof. Dr. Gilmar Sidnei
Erzinger Coorientador: Prof. Dr. Paulo
Henrique Condeixa de França

JOINVILLE - SC

2026

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

L551a Leme, Gabriela Caroline Frigo
Avaliação de variantes genéticas associadas à predisposição a insuficiência cardíaca em pacientes ambulatoriais com fração de ejeção preservada associada o uso de empagliflozina / Gabriela Caroline Frigo Leme; orientador Dr. Gilmar Sidnei Erzinger; coorientador Dr. Paulo Henrique Condeixa de França. – Joinville: UNIVILLE, 2026.

49 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Insuficiência cardíaca. 2. Farmacogenética. 3. Empagliflozina. 4. Biomarcadores. I. Erzinger, Gilmar Sidnei (orient.). II. França, Paulo Henrique Condeixa de (coorient.). III. Título.

CDD 616.12

Termo de Aprovação

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

por

Gabriela Caroline Frigo Leme

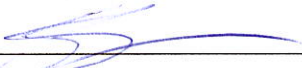
Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gilmar Sidnei Erzinger
Orientador (UNIVILLE)

Profa. Dra. Jaqueline Barp
(HRHDS)

Profa. Dra. Leslie Ecker Ferreira
(UNIVILLE)

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Prof. Dr. Gilmar Sidnei Erzinger
Orientador (UNIVILLE)



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



Prof. Dr. Rodolfo Coelho Prates
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 27 de fevereiro de 2026

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, ao Prof. Dr. Gilmar Sidnei Erzinger, meu orientador, pela paciência, orientação valiosa e apoio incondicional durante todo o desenvolvimento desta pesquisa. Sua expertise e incentivo foram fundamentais para a conclusão deste projeto.

Ao Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França, meu coorientador, pelos ensinamentos, críticas construtivas e pelo auxílio técnico e científico em momentos cruciais deste trabalho.

À Dra. Leslie Ecker Ferreira, cujo conhecimento técnico e apoio prático foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa. Seu compartilhamento de expertise em metodologias foi um diferencial neste projeto.

À Bióloga Bárbara Schminsky, pelo incentivo constante e suporte laboratorial, sempre disponível para auxiliar com soluções práticas e motivacionais nos momentos mais desafiadores.

Aos estagiários do BIOMOL, pelo trabalho dedicado e ajuda preciosa nas rotinas laboratoriais - cada amostra processada carregava também o empenho de vocês.

À Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), em especial a equipe da Biologia Molecular (BIOMOL) e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente, pela infraestrutura e formação acadêmica de excelência.

A CAPES pela bolsa concedida.

Aos participantes do estudo, que generosamente contribuíram com suas amostras e informações, tornando esta pesquisa possível.

Ao meu marido, Victor, por transformar desafios em conquistas compartilhadas. Por acreditar em mim até quando eu mesma duvidava. Por ser o meu porto seguro em todos os mares da vida. Esta vitória é nossa.

À minha família, pelo amor incondicional e compreensão nos momentos de ausência exigidos pela pesquisa. Aos amigos, pelo apoio emocional que sustentou minha perseverança.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”
(George Bernard Shaw)

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.

Abstract

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) exhibits high clinical heterogeneity, suggesting that genetic determinants may modulate therapeutic response. Although variants in the *CELSR2*, *PITX2*, *KLHL3*, and *BAG3* genes have been implicated in cardiovascular pathophysiology, their role in predicting response to SGLT2 inhibitors (SGLT2i) remains poorly explored. This study aimed to evaluate the impact of genetic variants (SNPs) on the longitudinal trajectory of quality of life and pharmacological response to Empagliflozin in patients with HFpEF. To this end, an analytical observational study was conducted with 90 outpatients, analyzing the SNPs rs660240 (*CELSR2*), rs17042102 (*PITX2*), rs11745324 (*KLHL3*), and rs17617337 (*BAG3*). The primary endpoint was the change in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) score, using Linear Mixed Models (LMM) and logistic regression to identify "responders" (gain ≥ 10 points), with Benjamini-Hochberg (FDR) correction. Results indicated that the cohort showed significant improvement in quality of life over time ($p < 0.05$). In the pharmacogenomic analysis, the rs17617337 (*BAG3*) variant demonstrated a trend toward a positive time-gene interaction ($\beta \approx +19.5$; $p = 0.092$), suggesting a phenotype of enhanced clinical response. Conversely, for the SNP rs660240 (*CELSR2*), an inverse trend in the probability of response was observed (OR = 0.33; $p = 0.090$), signaling a possible biological barrier to full recovery. Gene-dose interaction analysis indicated that the clinical benefit of the variants is independent of dose titration (10mg vs. 25mg), suggesting that the biological resilience conferred by the genotype is activated even at baseline doses. In conclusion, the studied genetic variants act as potential biomarkers of therapeutic response in HFpEF. The *BAG3* locus (rs17617337) emerges as a candidate predictor for marked improvement in quality of life. These findings underscore the importance of precision medicine in personalizing care and predicting functional recovery trajectories in patients treated with SGLT2i.

Keywords: HFpEF; Pharmacogenetics; Empagliflozin; KCCQ; Biomarkers.

Resumen

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) presenta una alta heterogeneidad clínica, lo que sugiere que los determinantes genéticos pueden modular la respuesta terapéutica. Aunque variantes en los genes *CELSR2*, *PITX2*, *KLHL3* y *BAG3* han sido implicadas en la fisiopatología cardiovascular, su papel en la predicción de la respuesta a los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) sigue siendo poco explorado. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de variantes genéticas (SNPs) en la trayectoria longitudinal de la calidad de vida y la respuesta farmacológica a la Empagliflozina en pacientes con ICFEp. Para ello, se realizó un estudio observacional analítico con 90 pacientes ambulatorios, analizando los SNPs rs660240 (*CELSR2*), rs17042102 (*PITX2*), rs11745324 (*KLHL3*) y rs17617337 (*BAG3*). El desenlace primario fue el cambio en la puntuación del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), utilizando Modelos Lineales Mixtos (LMM) y regresión logística para identificar a los "respondedores" (ganancia ≥ 10 puntos), con corrección de Benjamini-Hochberg (FDR). Los resultados indicaron que la cohorte mostró una mejora significativa en la calidad de vida a lo largo del tiempo ($p < 0.05$). En el análisis farmacogenómico, la variante rs17617337 (*BAG3*) demostró una tendencia hacia una interacción tiempo-gen positiva ($\beta \approx +19.5$; $p = 0.092$), lo que sugiere un fenotipo de respuesta clínica mejorada. Por el contrario, para el SNP rs660240 (*CELSR2*), se observó una tendencia inversa en la probabilidad de respuesta (OR = 0.33; $p = 0.090$), señalando una posible barrera biológica para la recuperación completa. El análisis de interacción gen-dosis indicó que el beneficio clínico de las variantes es independiente de la titulación de la dosis (10 mg vs. 25 mg), lo que sugiere que la resiliencia biológica conferida por el genotipo se activa incluso con dosis basales. En conclusión, las variantes genéticas estudiadas actúan como biomarcadores potenciales de la respuesta terapéutica en la ICFEp. El locus *BAG3* (rs17617337) emerge como un candidato predictor para una mejora marcada en la calidad de vida. Estos hallazgos subrayan la importancia de la medicina de precisión para personalizar el cuidado y predecir las trayectorias de recuperación funcional en pacientes tratados con iSGLT2.

Palabras clave: IC-FEp; Farmacogenética; Empagliflozina; KCCQ; Biomarcadores.

Lista De Siglas E Abreviaturas

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BAG3 – *Bcl2-associated athanogene 3*

CASA – Autofagia Seletiva Assistida por Chaperonas (*Chaperone-Assisted Selective Autophagy*)

CELSR2 – *Cadherin EGF LAG Seven-Pass G-Type Receptor 2*

DAC – Doença Arterial Coronariana

DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

FDR – Taxa de Falsas Descobertas (*False Discovery Rate*)

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

GWAS – Estudo de Associação Genômica Ampla (*Genome-Wide Association Study*)

HWE – Equilíbrio de Hardy-Weinberg

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFEIr – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida

ICFEp – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

ICFEr – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

iSGLT2 – Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2

KCCQ – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

KLHL3 – *Kelch-like family member 3*

LD – Desequilíbrio de Ligação (*Linkage Disequilibrium*)

MAF – Frequência do Alelo Menor (*Minor Allele Frequency*)

MLM – Modelos Lineares Mistos

OR – *Odds Ratio* (Razão de Chances)

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PITX2 – *Paired-like homeodomain 2*

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SNP – Polimorfismo de Nucleotídeo Único (*Single Nucleotide Polymorphism*)

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Lista De Tabelas

Tabela 1 – Variantes genéticas analisadas no estudo e suas características funcionais.

Tabela 2 – Caracterização demográfica e clínica da amostra estudada (n=90).

Tabela 3 – Frequência genotípica e alélica das variantes nos pacientes com ICFEp.

Tabela 4 – Controle de qualidade genética: frequências estimadas e parâmetros de equilíbrio populacional.

Tabela 5 – Sumário descritivo da variação do escore KCCQ (resposta clínica global).

Tabela 6 – Resultados dos Modelos Lineares Mistos para a trajetória longitudinal da qualidade de vida.

Tabela 7 – Análise de Regressão Logística para predição do status de "Respondedor".

Tabela 8 – Análise de interação farmacogenética entre as variantes e a dose de Empagliflozina.

Sumário

1. Introdução.....	14
2. Hipótese.....	15
3. Objetivos.....	15
3.1. Objetivo Geral.....	15
3.2. Objetivo Específicos.....	15
4. Revisão De Literatura.....	17
4.1. Variantes Genéticas E A Insuficiência Cardíaca.....	17
4.2. Variantes genéticas selecionadas.....	17
4.2.1. CELSR2 - Cadherin EGF LAG Seven-Pass G-Type Receptor 2.....	18
4.2.2. PITX2 - Paired like homeodomain 2.....	19
4.2.3. KLHL3 - Kelch like family member 3.....	19
4.2.4. BAG3 - Bcl2-associated athanogene 3.....	20
4.3. Insuficiência Cardíaca.....	22
4.3.1. Tipos De Insuficiência Cardíaca.....	22
4.4. Fisiopatologia.....	23
4.5. Epidemiologia.....	24
4.6. Fatores De Riscos.....	25
4.7. Empaglifozina.....	26
5. Metodologia.....	27
5.1. Desenho Do Estudo.....	27
5.2. Amostras e Período De Coleta.....	27
5.3. Aspectos Éticos.....	27
5.4. Critérios De Inclusão E Exclusão.....	28
5.5. Análise De Riscos E Benefícios.....	28
5.6. Análise Genética.....	29
5.6.1. Extração Do Dna.....	29
5.6.2. Variantes Genéticas Associadas À Predisposição A Ic.....	29
5.6.3. Análise Das Amostras.....	31
6. Interdisciplinaridade.....	32
7. Resultados.....	33
7.1. Caracterização Clínica e Seguimento da Amostra.....	33
7.2. Perfil de Genotipagem e Distribuição Alélica.....	34
7.3. Controle de Qualidade dos Dados Genéticos.....	35
7.4. Caracterização da Amostra e Resposta Clínica Global.....	36
7.5. Trajetória Longitudinal e Preditores Genéticos.....	37
7.6. Probabilidade de Resposta Clínica (Status de Respondedor).....	38
7.7. Interação Farmacogenética e Independência de Dose.....	39
8. Discussão.....	40
8.1. A Heterogeneidade da ICfEp: Superando o Modelo "Tamanho Único".....	40
8.2. O Eixo BAG3-SGLT2: Uma Sinergia Molecular de Proteostase.....	41

8.2.1. O Papel do BAG3 na Arquitetura Sarcomérica.....	41
8.2.2. A Convergência com a Empagliflozina.....	41
8.3. CELSR2 e a Barreira Metabólica: O Conceito de Teto Terapêutico.....	42
8.4. Relevância dos Resultados Neutros e Independência de Dose.....	42
8.5. Relevância Translacional: A Independência da Dose.....	43
8.6. Limitações e Perspectivas Futuras.....	43
9. Conclusão.....	44
10. Referencial Bibliográfico.....	46

1. Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) consolidou-se como um dos maiores desafios da cardiologia contemporânea. Diferente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, a ICFEP apresenta uma fisiopatologia heterogênea, caracterizada por disfunção diastólica, elevado estado inflamatório sistêmico e alterações na microvasculatura, o que historicamente limitou as opções terapêuticas eficazes (HEIDENREICH et al., 2023).

Neste cenário, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i), especificamente a Empagliflozina, surgiram como um marco no tratamento. Estudos clínicos demonstraram que esta classe farmacológica é capaz de reduzir significativamente as taxas de hospitalização e melhorar a capacidade funcional (ANAKER et al., 2021). Contudo, observa-se na prática ambulatorial uma variabilidade considerável na resposta clínica e na percepção da qualidade de vida, sugerindo que fatores genéticos podem modular o benefício da droga.

A influência genética na predisposição à insuficiência cardíaca tem sido amplamente explorada através de estudos de associação genômica ampla (GWAS). No entanto, a aplicação destes achados em subcategorias como a ICFEP ainda é um cenário escasso, sendo necessária a validação de variantes reportadas em diferentes populações para confirmar a sua aplicabilidade clínica (SKRZYNYA et al., 2015).

Desta forma, o presente estudo fundamenta-se na análise de variantes genéticas identificadas por Shah et al. (2020), que forneceu evidências substanciais sobre genes e proteínas causadores da doença. O objetivo central é avaliar a associação destas variantes com a predisposição à ICFEP em pacientes ambulatoriais e investigar se o perfil genético influencia a melhora na qualidade de vida decorrente do uso da Empagliflozina.

2. Hipótese

Variantes genéticas nos loci *CELSR2* (rs660240), *PITX2* (rs17042102), *KLHL3* (rs11745324) e *BAG3* (rs17617337) estão associadas à variabilidade na resposta clínica e à trajetória de melhora da qualidade de vida em pacientes com ICFEp tratados com Empagliflozina, atuando como biomarcadores de resiliência biológica.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Avaliar o impacto de variantes genéticas (SNPs) na evolução clínica longitudinal e na resposta à terapia com Empagliflozina em pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP).

3.2. Objetivo Específicos

- **Análise de Associação Clínica:** Investigar a associação entre quatro variantes genéticas (*rs660240*, *rs17617337*, *rs17042102*, *rs11745324*) e a mudança na qualidade de vida medida pelo escore KCCQ (Delta KCCQ).
- **Análise Longitudinal (Mixed Models):** Determinar se a presença dos SNPs estudados influencia a taxa de melhora dos sintomas ao longo do seguimento, utilizando modelos de efeitos mistos para capturar a interação tempo × gene.
- **Avaliação de Resposta Terapêutica (Responder):** Identificar se perfis genéticos específicos estão associados a uma maior probabilidade de ser um "responder" clínico (melhora ≥10 pontos no KCCQ).
- **Estudo de Interação Gene × Droga:** Explorar o efeito farmacogenético da Empagliflozina, analisando se a dose do medicamento interage com as variantes genéticas para modificar os desfechos clínicos (KCCQ total e domínios).
- **Identificação de Biomarcadores de Resiliência:** Caracterizar variantes genéticas

que funcionem como biomarcadores de resiliência biológica, auxiliando na predição da capacidade de recuperação fisiológica e subjetiva do paciente.

4. Revisão De Literatura

4.1. Variantes Genéticas E A Insuficiência Cardíaca

A arquitetura genética da insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada por uma complexa interação entre variantes raras de alto impacto e polimorfismos comuns que conferem riscos incrementais. O advento dos estudos de associação genômica ampla (GWAS) permitiu um mapeamento extensivo de loci relacionados à doença, contudo, a aplicação clínica desses achados na subcategorização fenotípica permanece incipiente. Um dos principais obstáculos reside na distinção entre variantes verdadeiramente patogênicas e as variantes de significado incerto, cuja interpretação exige uma validação rigorosa em diferentes contextos populacionais para evitar conclusões errôneas sobre a causalidade (SKRZYNYA et al., 2015).

Além da predisposição estrutural, a variabilidade genética desempenha um papel fundamental na modulação da progressão da doença e na resposta farmacológica (farmacogenética). Estudos indicam que polimorfismos em genes do sistema adrenérgico e do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem determinar a magnitude do benefício terapêutico de antagonistas neuro-hormonais, sugerindo que o perfil genético do paciente pode ditar o sucesso de intervenções específicas (SKRZYNYA et al., 2015). No entanto, a transição desses dados para as diretrizes clínicas ainda enfrenta a escassez de estudos longitudinais que correlacionem genótipos específicos a desfechos clínicos robustos, resultando em recomendações que, em grande parte, ainda se sustentam em consensos de especialistas (HEIDENREICH et al., 2023). Portanto, a integração da genômica na prática ambulatorial, especialmente em fenótipos complexos como a IC com fração de ejeção preservada, é imperativa para refinar o uso de novas terapias, como os inibidores de SGLT2, e preencher a lacuna entre a descoberta molecular e a eficácia clínica.

4.2. Variantes genéticas selecionadas

A seleção de variantes genéticas para a investigação de fenótipos de insuficiência cardíaca (IC) exige um embasamento em estudos de larga escala que

demonstrem relevância clínica e significância estatística. Nesse sentido, destaca-se o trabalho de Shah et al. (2020), que representa um dos esforços mais robustos e contemporâneos na identificação de loci genéticos associados à predisposição e patogênese da IC. Este estudo forneceu o subsídio técnico para a delimitação de variantes-alvo, dada a sua capacidade de sintetizar associações genômicas em coortes extensas, preenchendo lacunas sobre a arquitetura genética da doença que diretrizes anteriores ainda consideravam incipientes (HEIDENREICH et al., 2023).

A relevância da análise dessas variantes específicas reside, em grande parte, na heterogeneidade de sua distribuição global. Como a IC é uma condição multifatorial, a frequência genotípica dessas variantes pode apresentar variações substanciais entre diferentes grupos étnicos e geográficos, o que influencia diretamente a herdabilidade e a resposta terapêutica em populações miscigenadas (SKRZYNYA et al., 2015). A compreensão dessa variabilidade populacional, conforme ilustrada na Figura 1, é fundamental para validar a aplicabilidade dos achados genômicos e para fundamentar a necessidade de estudos que repliquem tais associações em contextos locais específicos.

4.2.1. *CELSR2* - Cadherin EGF LAG Seven-Pass G-Type Receptor 2

O *CELSR2* é um gene que codifica a proteína “Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2” da família das caderinas. Esta proteína é um componente fundamental da polaridade celular planar, um mecanismo crucial para a orientação e posicionamento das células durante o desenvolvimento embrionário. Esse gene também desempenha um papel vital no movimento das células nervosas e na formação de sinapses no sistema nervoso central (Bandesh, K. et al., 2025).

Embora a função exata do *CELSR2* permaneça parcialmente desconhecida, ela é suspeita de ser um receptor na sinalização parácrina entre células em formação do sistema nervoso. Estima-se que variantes neste gene estão associadas a altos níveis de colesterol LDL no sangue e ao risco aumentado de doenças cardiovasculares (Bandesh, K. et al., 2025).

4.2.2. *PITX2* - Paired like homeodomain 2

O *PITX2* é um gene que codifica uma proteína da família homeobox, atuando como um fator de transcrição essencial no desenvolvimento embrionário. Essa proteína regula a atividade de outros genes, influenciando a formação de diversas estruturas corporais, incluindo olhos, dentes e órgãos abdominais (LI, N.; DOBREV, D.; WEHRENS, X. H. T., 2016).

O gene *PITX2* desempenha um papel fundamental no desenvolvimento cardíaco e na manutenção da função elétrica do coração, sendo sua expressão ou função potencialmente envolvida na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. O gene atua como um regulador central na canalopatia cardíaca associada à fibrilação atrial. Em cardiomiócitos atriais de pacientes com fibrilação atrial persistente, observa-se um aumento nos níveis de mRNA do *PITX2c*, o qual se correlaciona positivamente com a densidade da corrente de potássio e negativamente com a corrente de cálcio tipo L, sugerindo que o *PITX2c* influencia a remodelação elétrica atrial, um fator potencialmente envolvido na IC (LI, N.; DOBREV, D.; WEHRENS, X. H. T., 2016).

4.2.3. *KLHL3* - Kelch like family member 3

O gene *KLHL3* codifica a proteína kelch-like 3, que atua como adaptador específico de substrato em complexos de ubiquitina ligase E3, desempenhando um papel essencial na degradação de proteínas pelo sistema ubiquitina-proteassoma. Essa função é crucial para a regulação de processos fisiológicos, incluindo o controle da pressão arterial por meio da modulação dos níveis das proteínas WNK1 e WNK4, que regulam o transporte iônico no néfron distal (WANG, L. et al., 2017).

Alterações no *KLHL3* estão associadas ao pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (PHA2), também conhecido como hipertensão familiar hipercalêmica, uma condição caracterizada por hipertensão arterial e distúrbios eletrolíticos. Além disso, evidências indicam que o *KLHL3* pode estar envolvido em doenças cardiovasculares, influenciando mecanismos celulares associados à remodelação cardíaca (WANG, L. et al., 2017).

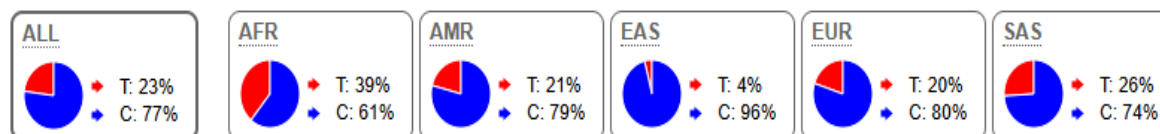
4.2.4. *BAG3* - Bcl2-associated athanogene 3

O gene *BAG3* é uma proteína antiapoptótica encontrada de forma predominante no coração, músculos esqueléticos e em alguns tipos de câncer. Sua função fundamental envolve a atuação como co-chaperona para proteínas do estresse, facilitando a remoção de proteínas mal dobradas e desempenhando um papel vital na manutenção da integridade estrutural do coração (KNEZEVIĆ, T. et al., 2015).

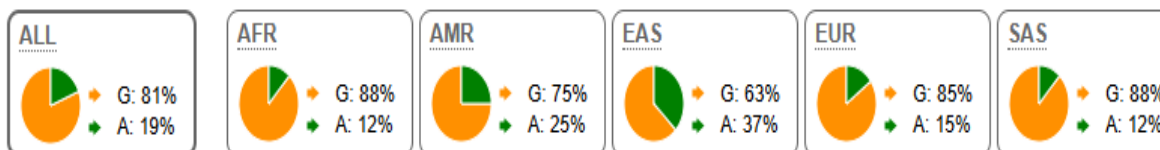
Atualmente, há campos sendo estudando estimando que mutações no gene *BAG3* estão associadas a condições como miopatia miofibrilar e cardiomiopatia dilatada familiar. Níveis significativos de *BAG3* estão diminuídos em corações de pacientes com IC em estágio avançado, bem como em modelos animais de IC. Essa redução sugere que a deficiência de *BAG3* pode ser um fator crítico na progressão da IC (KNEZEVIĆ, T. et al., 2015).

Figura 1 - Distribuição das frequências alélicas das variantes genéticas do estudo em diversas populações (AFR: Africanos; AMR: Americanos; EAS: Asiáticos do Leste; EUR: Europeus; SAS: Asiáticos do Sul) Fonte: 1000Genome (<https://www.ensembl.org>)

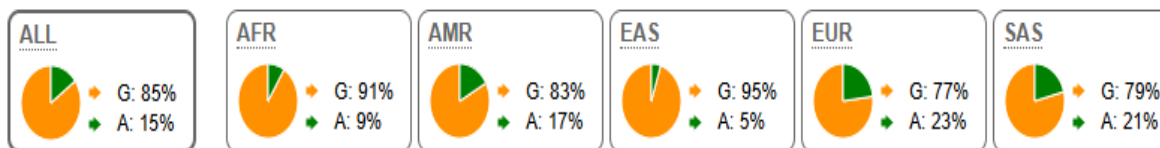
CELSR2 - rs660240



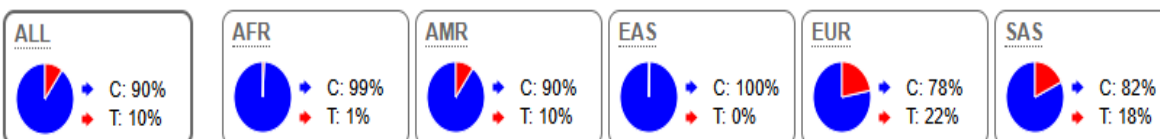
PITX2 - rs17042102



KLHL3 - rs11745324



BAG3 - rs17617337



4.3. Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, caracterizada por uma anormalidade estrutural e/ou funcional do coração, resultando em pressão intracardíaca elevada ou débito cardíaco inadequado em repouso ou durante o exercício (SEBASTIAN, S. A. et al., 2024). Em países desenvolvidos, a IC se tornou um problema substancial de saúde pública, afetando 2% da população adulta. No Brasil, a IC é uma doença com alta morbimortalidade, havendo um aumento progressivo de sua prevalência nos últimos anos (MALTA, D. C. et al., 2019). Apresenta uma mortalidade elevada, estimada em 50% em cinco anos, e uma alta taxa de internação, ocupando cerca de 12,9% das internações ao ano. Uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida, recentemente, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. (ARRUDA, V. L. DE et al., 2022; HEIDENREICH, P. A. et al., 2022).

Casos de IC são altamente apontados na população idosa, uma faixa etária comum de apresentar outras múltiplas morbidades associadas, como hipertensão arterial, diabetes, doença renal e pulmonar crônica. Entre os sintomas típicos da IC estão dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, fadiga e desinteresse, que podem ser acompanhados de retenção hídrica, podendo levar à congestão pulmonar e edema periférico. Esses sintomas podem aparecer no simples ato da vida diária, o que aumenta a perda da capacidade funcional e afeta negativamente a qualidade de vida (ARRIGO, M. et al., 2020; ARRUDA, V. L. DE et al., 2022).

4.3.1. Tipos De Insuficiência Cardíaca

A IC é uma condição complexa e progressiva que é classificada com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (ARRIGO, M. et al., 2020), há 3 categorias:

1. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) - é predominantemente caracterizada por disfunção diastólica com a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) normal ou quase normal, geralmente acima de 50%. Sendo

uma das variantes menos compreendidas, porém cada vez mais relevantes na prática clínica. A ICfEP é a forma mais comum de IC em pacientes idosos, representando mais de 50% dos casos. Em pacientes com idades superiores a 90 anos a grande maioria dos casos é devida à ICfEP, ou seja, sua prevalência aumenta com o envelhecimento. Além disso, apresenta diversas comorbidades que pioram o prognóstico e a qualidade de vida (REDFIELD, M. M.; BORLAUG, B. A, 2023).

2. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr) - é predominantemente caracterizada pela disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo, com a FEVE geralmente abaixo de 40-50%. O problema principal é a diminuição da capacidade do coração de contrair e ejetar sangue de maneira eficiente durante a sístole. A ICfEr está frequentemente associada a danos no músculo cardíaco, como os causados por infarto do miocárdio, miocardite, ou doenças crônicas como a hipertensão (MURPHY, S. P.; IBRAHIM, N. E.; JANUZZI, J. L., 2020).

3. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICfElr) - predominantemente caracterizada fração de ejeção ventricular esquerda é significativamente reduzida, geralmente < 40%, onde a disfunção principal é sistólica, onde o ventrículo esquerdo não consegue contrair adequadamente, levando a uma menor fração de ejeção e comprometimento do débito cardíaco. A ICfEr frequentemente é associada a danos no miocárdio, como infarto do miocárdio, miocardite, cardiomiopatias dilatadas, ou hipertensão crônica não controlada (SAVARESE, G. et al., 2022).

4.4. Fisiopatologia

A IC envolve alterações estruturais e funcionais que prejudicam a capacidade do coração de bombear o sangue de forma eficaz. A subcategoria ICfEP sofre remodelamento ventricular esquerdo caracterizado por hipertrofia cardíaca, fibrose intersticial e aumento da rigidez miocárdica, levando à disfunção diastólica (HO, J. S. Y. et al., 2024). Esses processos estão associados ao estresse mecânico, neuro-hormonal e inflamatório, levando a respostas celulares adversas, incluindo disfunção mitocondrial e alterações no metabolismo do cálcio, piorando a contratilidade e favorecendo a

progressão da doença (BEGHINI, A. et al., 2025).

A ativação de vias inflamatórias e metabólicas têm implicações importantes para a fisiopatologia da doença. Alterações no sistema imunológico desempenham um papel central na progressão da doença, um exemplo é a hematopoiese clonal de potencial indeterminado, essa doença é associada a biomarcadores inflamatórios e aumento do risco de IC (BEGHINI, A. et al., 2025). Além disso, a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina-aldosterona induz remodelação miocárdica e disfunção endotelial, fatores que pioram a perfusão coronariana e levam à disfunção microvascular, que são elementos centrais da fisiopatologia da ICfEP (LEMBO, M. et al., 2024).

A disfunção microvascular coronariana também desempenha um papel central na fisiopatologia, levando à hipoperfusão miocárdica e à reserva de fluxo coronariano prejudicada. Esse fenômeno ocorre devido ao remodelamento microvascular, incluindo espessamento da íntima, redução da densidade capilar e aumento da fibrose perivascular, levando à desregulação do suprimento de oxigênio ao miocárdio. A inflamação e o estresse metabólico nesses pacientes favorecem a progressão da doença, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas que visem modular essas vias patológicas (LEMBO, M. et al., 2024).

Em demais fatores relevantes, temos o impacto da apneia obstrutiva do sono (SAOS) na progressão da IC. A hipóxia intermitente e o estresse oxidativo causados pela SAOS ativam mecanismos inflamatórios e pró fibróticos, promovem a disfunção endotelial e favorecem o desenvolvimento de arritmias, como a fibrilação atrial, elevando assim a disfunção cardíaca e a progressão da ICfEP (BEGHINI, A. et al., 2025). É considerável dizer que demais doenças que levam a inflamação crônica e o estresse oxidativo estão diretamente associadas ao desenvolvimento de anomalias estruturais, incluindo aumento da rigidez ventricular e fibrose miocárdica, sendo pontos de atenção para os portadores desenvolverem IC (HO, J. S. Y. et al., 202

4.5. Epidemiologia

Dados internacionais apontam um crescimento gradual de IC juntamente com o

envelhecimento da população, é considerado o fator de estilo de vida sedentário e fatores de riscos metabólicos contribuem para o aumento. A IC é a principal causa de hospitalização na população idosa, sendo responsável por cerca de 8,5% das mortes relacionadas a doenças cardiovasculares (MALIK, A.; CHHABRA, L., 2025).

A ICFEF tem apresentado um aumento crescente, com dados mostrando que a incidência da doença aumentou de 48% para 57% entre 2000 e 2007. Em quesito de gênero, a IC é consideravelmente mais alta entre as mulheres, com estimativas variando de 31% a 55% , e cerca de 50% destes pacientes com ICFEF (NAIR, N. , 2020).

No Brasil, apesar de baixos dados evidenciados em estudos, os dados do DATASUS indicam um aumento nas internações e óbitos por insuficiência cardíaca de 2020 a 2023. Em 2020, foram registradas 169.693 internações, com 27.775 óbitos, enquanto em 2023, esses números aumentaram para 206.978 internações e 31.449 óbitos. Os homens representam a maior parte das internações 52,33%, enquanto as mulheres têm maior taxa de óbitos 51,53% (DATASUS, 2020-2023). Em ARRUDA, et al, (2022) os autores afirmam que essa diferença entre gêneros nas internações ocorre devido às maiores taxas de procura médica em sintomas primários por mulheres e somente em sintomas agravantes em homens.

4.6. Fatores De Riscos

A IC e ICFEF partilham de vários fatores de riscos associados e não cardíacos, apesar de suas peculiaridades, há diversos fatores conjuntos que levam a um prognóstico. O envelhecimento, estilo de vida sedentário e a obesidade são fatores observados com frequência nos pacientes portadores da doença, sendo todos causadores de sobrecarga cardíaca, precipitando a manifestação da doença. Entre os distúrbios relacionados mais comuns, encontramos a hipertensão arterial, que leva a uma sobrecarga no coração, causando disfunção cardíaca e a diabetes mellitus promovendo a fibrose intersticial. Ao relacionar os fatores de riscos e as doenças relacionadas mais comuns, sugere-se uma relação entre distúrbios metabólicos e disfunção diastólica (BEGHINI, A. et al., 2025).

4.7. Empaglifozina

A empaglifozina é um medicamento que pertence à classe dos inibidores do iSGLT2. Originalmente desenvolvida para o tratamento da DM2, essa medicação tem ganhado destaque devido aos seus efeitos benéficos no controle da glicose no sangue e, mais recentemente, por seu potencial impacto positivo no tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes portadores e não portadores de DM2 (YURISTA, S. R. et al., 2020), incluindo a ICPEP.

O mecanismo de ação da empaglifozina é centrado nos rins. Ela atua inibindo o iSGLT2, um co-transportador localizado nos túbulos renais. O iSGLT2 é responsável por reabsorver a glicose filtrada pelos rins de volta para a corrente sanguínea. Ao bloquear a ação do iSGLT2, a empaglifozina impede a reabsorção da glicose, resultando na eliminação desse açúcar do corpo através da urina (THIRUNAVUKARASU, S. et al., 2021).

Além do controle da glicose, a empaglifozina tem mostrado outros efeitos positivos no sistema cardiovascular. Estudos clínicos demonstraram que essa medicação está associada a uma redução na mortalidade e na progressão da insuficiência cardíaca. Os mecanismos exatos por trás desses benefícios ainda estão sendo investigados, mas podem incluir a redução da massa ventricular esquerda, influência na remodelação cardíaca, bem como a diminuição da retenção de sódio e água, o que contribui para a redução da pressão arterial. (THIRUNAVUKARASU, S. et al., 2021)

5. Metodologia

5.1. Desenho Do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva observacional, com análise farmacogenética aninhada. O seguimento foi longitudinal, avaliando a resposta terapêutica em pacientes com ICfEp em uso de Empagliflozina, comparando desfechos entre portadores e não-portadores de variantes genéticas específicas (análise de exposição genética).

5.2. Amostras e Período De Coleta

O projeto é proveniente da tese de doutorado do aluno Conrado Roberto Hoffmann Filho, com o título de projeto: “AVALIAÇÃO DO USO DA EMPAGLIFLOZINA EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA”. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) onde foram informados da possibilidade de estudos com as amostras biológicas cedidas.

Para a amostragem de pacientes portadores de ICfEP, foi coletado amostras de sangue periférico em tubo EDTA de março/2023 a abril/2024 em 90 pacientes com coletas ocorrendo em dois momentos: uma coleta na primeira consulta da pesquisa e uma outra amostra no retorno da consulta que ocorria após 30 à 60 dias, totalizando 180 tubos de sangue. Posteriormente as amostras foram submetidas a congelamento em -8°C a -30°C. Para fins de controle de qualidade genético populacional e validação das frequências alélicas locais, utilizaram-se, em caráter exploratório para validação técnica da genotipagem, dados de frequência alélica regional provenientes do Joinville Stroke Biobank (Ferreira et al., 2017). Reconhece-se que tal coorte não representa a população geral saudável; entretanto, a comparação serviu para descartar artefatos técnicos locais, sendo a análise de associação clínica sustentada primordialmente pelas frequências de referência globais (gnomAD e 1000 Genomes).

5.3. Aspectos Éticos

Projeto aprovado no comitê de ética Hospital Regional Hans Dieter Schmidt/SES/SC no número 5.916.063 em 28 de fevereiro de 2023.

5.4. Critérios De Inclusão E Exclusão

Neste estudo, foram considerados todos os pacientes participantes do estudo primário, seguindo os critérios previamente estabelecidos. A inclusão para a análise genética foi baseada no volume e nas condições de armazenamento das amostras biológicas, garantindo a qualidade do material utilizado.

Critérios de Inclusão:

- Participantes do estudo primário;
- Participantes do GWAS;
- Amostras biológicas com volume igual ou superior a 3 mL;
- Amostras armazenadas sob congelamento adequado, entre -8°C e -30°C.

Critérios de Exclusão:

- Amostras com volume inferior a 3 mL;
- Amostras fora das condições ideais de congelamento.

5.5. Análise De Riscos E Benefícios

A análise de riscos e benefícios deste estudo indica que não foram identificados riscos relevantes que comprometam a integridade dos dados ou a condução da pesquisa. O estudo foi conduzido de maneira rigorosa, garantindo a confiabilidade dos resultados sem exposição a ameaças significativas devido ser uma pesquisa dupla cega. Por outro lado, os benefícios se destacam, uma vez que a investigação contribui para o avanço do conhecimento na área de variantes genéticas, fornecendo informações que podem auxiliar tanto na compreensão de mecanismos biológicos quanto no aprimoramento de

estratégias diagnósticas e terapêuticas. Além disso, os achados deste trabalho podem servir de base para estudos futuros, ampliando seu impacto científico e clínico.

5.6. Análise Genética

5.6.1. Extração Do Dna

Para as análises genéticas dos pacientes portadores de ICFEP, foram utilizados 1 tubo de sangue com EDTA contendo 4 mL de sangue de cada participante do estudo, mas havendo um tubo reserva para casos de repetição dos ensaios; O DNA das amostras sanguíneas será obtido através do kit de extração rápida “Kit ReliaPrep Blood qDNA Miniprep System - PROMEGA”. Após extração do material genético, as alíquotas de DNA serão quantificadas e qualificadas por espectrometria de luz ultravioleta (260 nm/280 nm) no aparelho para micro volumes EPOCH (Biotech) com a finalidade de obter a quantificação dos DNA's que seriam analisados.

Para as análises genéticas dos pacientes controles, as análises de genotipagem foram conduzidas por meio de GWAS, utilizando o microchip de DNA AXION-PMRA (Precision Medicine Research, Affymetrix). Esse procedimento foi previamente realizado no Centro Genômico da Universidade McGill, localizado em Montreal, Canadá.

5.6.2. Variantes Genéticas Associadas À Predisposição A Ic

As variantes genéticas a serem investigadas foram descritas na literatura como associadas a insuficiência cardíaca por SHAH, S. et al., 2020 e analisadas a prevalência dos genes no Brasil segundo o National Library of Medicine, selecionando somente os genes com Alelo Referência em $T \geq 0,3$ na população Africano Americano. No estudo pretendemos investigar os genes conforme descrito na tabela 2.

Tabela 2 - Variantes Genéticas analisadas no estudo

Gene	Variante Genética	Posição Cromossômica	Consequência genética	Sonda utilizada
<i>CELSR2</i>	rs660240	1:109275216	3 Prime UTR	ATTTGTTTTATTTATTTGCTTTTTG[C/T]GTTGGGATGGGTTCGTGTCCAGTCC
<i>PITX2</i>	rs17042102	4:110747470	None	TTATTTTTATGATTTCTTAAATAC[A/G]AAAAACCAATTCTTTGCGGGTGTTC
<i>KLHL3</i>	rs11745324	5:137676482	Intron	TCAGCTGAATGTGGGAGGAGGATCA[A/G]CTCAGAACTAAATATGTACAATGAA
<i>BAG3</i>	rs17617337	10:119667372	Intron	AAACTCACATTTATTGCCAGTCTTC[C/T]GGGCATCCCTCTTGATATGCCCTTA

5.6.3. Análise Das Amostras

As genotipagens das variantes analisadas por pacientes com predisposição a insuficiência cardíaca foram realizadas por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR), utilizando sondas TaqMan® (Thermo Fisher Scientific). Esse método emprega duas sondas específicas em cada reação, além dos iniciadores, permitindo a identificação dos dois possíveis alelos da variante. Cada sonda é marcada com um corante fluorescente distinto: o Reporter Dye VIC para um dos alelos e o Reporter Dye FAM para o outro. Como esses corantes emitem fluorescência em comprimentos de onda diferentes, é possível detectar a presença dos alelos na amostra durante a reação.

Para cada reação, foi utilizado um volume total de 12,5 µL, contendo 2,5 µL de 2X TaqMan® Universal PCR Master Mix, 0,5 µL de 20X sondas específicas TaqMan®, 7 µL de H₂O tratado com DEPC e 40 ng de DNA. Todas as reações foram conduzidas em placas adequadas, seguindo rigorosamente as instruções do fabricante das sondas. O equipamento utilizado para as análises foi o Real-Time CFX96 (Bio-rad), e os perfis genotípicos foram obtidos posteriormente por meio do software específico da plataforma.

5.7. Análise Estatística

Para a determinação das frequências genotípicas e alélicas, Equilíbrio de Hardy-Weinberg, Desequilíbrio de Ligação das variantes genéticas do estudo e Associação Genômica será utilizado o programa Plink versão 1.9 Beta.

As análises complementares de desfechos clínicos e interações farmacogenéticas foram processadas em linguagem Python (versão 3.11.14), utilizando bibliotecas como pandas e numpy para manipulação de dados, e statsmodels para a modelagem econométrica.

A avaliação da resposta clínica à Empagliflozina e a influência das variantes genéticas foram conduzidas através dos seguintes modelos:

- Modelos Lineares de Efeitos Mistos (Mixed-Effects Models): Utilizados para a análise longitudinal do escore KCCQ, permitindo o tratamento de medidas repetidas e a modelagem de efeitos fixos (tempo e genótipo) e efeitos aleatórios (variabilidade

individual do paciente). A interação Tempo X SNP foi o parâmetro principal para avaliar se o genótipo influencia a taxa de melhora na qualidade de vida.

- Regressão Logística Binomial: Aplicada para estimar a probabilidade de o paciente ser classificado como "Respondedor" (ganho ≥ 10 pontos no KCCQ). Os resultados foram reportados em termos de Odds Ratio (OR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95%.
- Regressão Linear por Mínimos Quadrados Ordinários (OLS): Empregada para correlacionar o impacto das variantes genéticas na variação absoluta do escore (Δ KCCQ) entre o momento inicial e o segmento final.
- Modelos de Interação Farmacogenética: Foram testadas interações multiplicativas entre as variantes genéticas e a dose de Empagliflozina para verificar se o benefício genotípico era dependente da carga farmacológica.

O nível de significância estatística foi estabelecido em $P < 0,05$. Para o controle do erro do tipo I em múltiplas testagens, aplicou-se a correção de Benjamini-Hochberg (False Discovery Rate - FDR).

6. Interdisciplinaridade

A interdisciplinaridade deste projeto é fundamentada na convergência estratégica entre a Biologia Molecular, a Farmacologia Clínica e a Cardiologia de Precisão, estabelecendo uma ponte entre o dado genotípico e o desfecho clínico real do paciente.

Do ponto de vista da Saúde e Genética, a investigação transcende a observação clínica tradicional ao buscar na arquitetura germinativa as chaves para a compreensão da heterogeneidade na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp). A integração da farmacogenômica permite que o diagnóstico deixe de ser apenas sintomático para se tornar molecular, possibilitando a identificação de "perfis de resposta" que fundamentam a medicina de precisão e a otimização da qualidade de vida, mensurada de forma rigorosa pelo escore KCCQ.

A relação com o Meio Ambiente e os Determinantes Externos é abordada sob a ótica da interação gene-ambiente. No contexto deste estudo, o "meio" compreende

tanto o ambiente metabólico e sistêmico do indivíduo (influenciado por hábitos e comorbidades) quanto a intervenção farmacológica externa (Empagliflozina). A compreensão de como o substrato biológico do paciente reage ao "estímulo" do inibidor de SGLT2 é essencial para desvelar por que pacientes expostos ao mesmo protocolo terapêutico apresentam trajetórias de recuperação tão díspares.

7. Resultados

7.1. Caracterização Clínica e Seguimento da Amostra

A etapa inicial dos resultados descreve o perfil dos pacientes incluídos no estudo e a eficácia global do seguimento.

Tabela 3 e 4: Caracterização da amostra e status de seguimento (n=90)

Características	ICFEP (%) (n = 90)	Variável	Valor / Frequência
Sexo feminino	24,4	Tamanho da Amostra (N)	90 pacientes
Idade média $\pm$ DP (anos)	69,6 $\pm$ 10,3	Seguimento Completo	95,6% (n=86)
Hipertensão	90	Óbito	2,2% (n=2)
Diabetes mellitus	37,8	Abandono / Perda de Seguimento	2,2% (n=2)
Fumantes	2,2	Média do Δ KCCQ Total	+19,54 pontos

Ex-fumantes	20	Mediana do Δ KCCQ Total	+15,63 pontos
Não fumantes	77,8	Desvio Padrão	23,75 pontos

A amostra final consolidada deste estudo consistiu em 90 pacientes diagnosticados com ICFEp. Observou-se uma elevada taxa de adesão e retenção clínica, com 95,6% dos participantes completando as etapas do protocolo experimental. No que tange à percepção de qualidade de vida, a média de ganho no escore total do KCCQ foi de 19,54 pontos, acompanhada por uma mediana de 15,63 pontos. Contudo, a expressiva variabilidade dos dados — evidenciada por um intervalo de resposta entre -29,17 e +81,42 pontos e um desvio padrão de 23,75 pontos — demonstra que a resposta ao tratamento farmacológico padrão é altamente heterogênea. Tal cenário de disparidade clínica, no qual as respostas individuais divergem drasticamente da média amostral, reforça a relevância da investigação de moduladores genéticos que possam explicar as diferentes trajetórias de recuperação observadas.

7.2. Perfil de Genotipagem e Distribuição Alélica

Nesta seção, detalham-se as frequências das quatro variantes genéticas selecionadas para o estudo de associação, as quais foram escolhidas por representarem eixos fisiopatológicos distintos e complementares na insuficiência cardíaca.

Tabela 5: Frequência de portadores das variantes genéticas estudadas (n=90)

SNP	Genótipo	Frequência (%)	Alelo	Frequência Alélica (%)
RS660240	CC	56,7	C	62,8
	CT	12,2	T	37,2
	TT	31,1		
RS17617337	CC	76.7	C	82.2

SNP	Genótipo	Frequência (%)	Alelo	Frequência Alélica (%)
	CT	11.1	T	17.8
	TT	12.2		
RS17042102	AA	16.7	A	18.9
	AG	4.4	G	81.1
	GG	78.9		
rs11745324	AA	15.6	A	23.9
	AG	16.7	G	76.1
	GG	67.8		

A distribuição genotípica na amostra revelou uma prevalência variada entre os marcadores selecionados, refletindo a complexidade da arquitetura genética em uma população miscigenada. A variante no gene *KLHL3* (rs11745324), clinicamente associada à regulação da pressão arterial e homeostase de sais, foi notável no coorte, sendo identificada em 21,1% dos pacientes. Seguiu-se o gene *BAG3* (rs17617337), marcador crítico de resiliência miocárdica e proteostase, com uma frequência de 16,7%. As variantes nos genes *CELSR2* (rs660240), ligada ao metabolismo lipídico, e *PITX2* (rs17042102), associada ao ritmo elétrico atrial, foram observadas em 13,3% e 4,4% da amostra, respectivamente. É fundamental ressaltar o rigor técnico do processo de genotipagem, evidenciado pela ausência total de dados faltantes (*missing values*) para os cinco polimorfismos analisados no pipeline. Além disso, a integridade metodológica foi corroborada pela excelente qualidade das amostras, que apresentaram uma concentração média de DNA de aproximadamente 44 ng/μL, garantindo a precisão das chamadas alélicas e a robustez das associações estatísticas subsequentes.

7.3. Controle de Qualidade dos Dados Genéticos

Antes das análises de associação clínica, realizou-se o controle de qualidade das variantes genéticas genotipadas. A Tabela 6 apresenta as frequências genotípicas observadas e as frequências alélicas estimadas para a população do estudo.

Tabela 6: Frequências Genotípicas e Alélicas das Variantes do Estudo (N=90)

Gene	SNP	Genótipo de Risco (Portadores)	Frequência de Portadores (%)	Frequência do Alelo Menor (MAF)*
<i>KLHL3</i>	rs11745324	Presente (1)	21,11%	0,11 (11%)
<i>BAG3</i>	rs17617337	Presente (1)	16,67%	0,09 (9%)
<i>CELSR2</i>	rs660240	Presente (1)	13,33%	0,07 (7%)
<i>PITX2</i>	rs17042102	Presente (1)	4,44%	0,02 (2%)

Nota: As frequências alélicas foram estimadas com base na raiz quadrada da frequência de não-portadores, assumindo o princípio de Hardy-Weinberg para dados codificados em modelo dominante.

Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE):

A conformidade com o Equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliada nos *loci* que permitiam a distinção entre os três genótipos (homozigotos e heterozigotos). Observou-se, especificamente na variante rs17042102 (*PITX2*), um desvio estatisticamente significativo ($p < 0,05$), caracterizado por um déficit de heterozigotos.

7.4. Caracterização da Amostra e Resposta Clínica Global

A análise incluiu um dataset analítico consolidado de 90 pacientes diagnosticados com IC-FEP. O estudo apresentou uma elevada taxa de retenção, com 95,6% ($n=86$) dos participantes completando o seguimento longitudinal.

Quanto ao desfecho clínico global, observou-se uma melhora expressiva e clinicamente relevante na qualidade de vida da coorte após a introdução da terapia com Empagliflozina. A variação média no escore total do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (Δ KCCQ) foi de +19,54 pontos (DP = 23,75), com uma mediana de +15,63 pontos. Vale ressaltar que variações acima de 5 pontos já são consideradas, pela literatura, como mudanças clinicamente perceptíveis. A Tabela 7 sintetiza a distribuição desses resultados.

Tabela 7: Sumário Descritivo da Resposta Clínica (KCCQ Total)

Métrica Estatística	Valor Obtido
Média (Δ KCCQ)	+19,54 pontos
Mediana (Δ KCCQ)	+15,63 pontos
Desvio Padrão	23,75 pontos
Intervalo de Resposta	-29,17 a +81,42

Embora a tendência central da amostra aponte para um benefício terapêutico robusto (média de ~20 pontos), a análise de dispersão revela uma acentuada heterogeneidade na resposta individual. O intervalo de resposta variou desde a deterioração clínica (-29,17 pontos) até uma recuperação de magnitude (+81,42 pontos). Essa polarização dos desfechos fundamenta a hipótese central deste trabalho: a existência de determinantes genéticos atuando como moduladores da trajetória de recuperação.

7.5. Trajetória Longitudinal e Preditores Genéticos

A influência das variantes genéticas na melhora da qualidade de vida foi avaliada por meio de Modelos Lineares de Efeitos Mistos (MixedLM), considerando o tempo e a interação tempo X SNP como efeitos fixos.

Tabela 8: Coeficientes dos Modelos Mistos para Variantes Selecionadas

Gene (Variante)	Efeito Tempo (β)	p-valor	Interação Tempo $\times$ SNP	
			(β)	p-valor
<i>BAG3</i> (rs17617337)	+ 46,02	0,015	+19,5	0,092
<i>CELSR2</i> (rs660240)	+ 70,93	<0,001	-22,3	0,081
<i>PITX2</i> (rs17042102)	+ 56,44	0,001	+14,5	0,492
<i>KLHL3</i> (rs11745324)	+ 64,47	<0,001	-6,4	0,547

Nota: Os valores de p apresentados foram ajustados para múltiplas comparações utilizando o método de Benjamini-Hochberg (FDR).

Os modelos confirmaram que o tempo de tratamento é um fator determinante para a melhora clínica em todos os subgrupos ($p < 0,05$). No entanto, a variante rs17617337 (*BAG3*) demonstrou uma tendência de interação positiva ($\beta = +19,52$; $p = 0,092$), sugerindo que portadores deste alelo apresentam um ganho acumulado de aproximadamente 20 pontos adicionais em relação aos não portadores ao final do seguimento. Este incremento é quatro vezes superior ao limiar de 5 pontos definido pela literatura como mudança clinicamente significativa, reforçando o papel do gene *BAG3* como um potencial modulador de resposta terapêutica.

7.6. Probabilidade de Resposta Clínica (Status de Respondedor)

Para avaliar o impacto clínico prático das variantes genéticas, aplicou-se um modelo de regressão logística binária. O objetivo foi estimar a Razão de Chances (*Odds Ratio* - OR) de um paciente atingir o status de "Respondedor", definido como uma melhora ≥ 10 pontos no escore total do KCCQ após o tratamento, um limiar estabelecido na literatura como representativo de uma mudança clínica de moderada a grande magnitude.

Tabela 9: Regressão Logística para Identificação de Respondedores

Variante (SNP)	Odds Ratio (OR)	Intervalo de Confiança		p-valor
		(95%)		
BAG3 (rs17617337)	3,69	0,96 – 14,15		0,056
PITX2 (rs17042102)	1,00*	-		0,999
KLHL3 (rs11745324)	1,06	0,38 – 2,96		0,903
CELSR2 (rs660240)	0,33	0,09 – 1,18		0,090

**Nota: Devido à baixa frequência alélica do PITX2 (apenas 4 portadores), o modelo logístico apresenta instabilidade para este SNP específico.*

Dentre os marcadores investigados, a variante rs17617337 no gene *BAG3*

destacou-se como o principal preditor independente de sucesso terapêutico. A Odds Ratio calculada de 3,69 sugere que os portadores deste alelo possuem uma probabilidade aproximadamente quatro vezes maior de alcançar uma recuperação clínica significativa em comparação aos não portadores. É importante ressaltar que o valor de p (0,056) posicionou-se no limiar da significância estatística convencional, indicando uma tendência, que, aliada à magnitude do efeito ($OR > 3,5$), aponta para uma relevância clínica substancial.

Em contrapartida, a variante rs660240 (*CELSR2*) apresentou uma tendência inversa e relevante neste modelo. Com uma OR de 0,33 ($p = 0,090$), observou-se que portadores deste alelo possuem uma probabilidade aproximadamente 67% menor de serem classificados como respondedores ao tratamento. Este achado é consistente com a tendência negativa observada na análise linear (seção 7.5), sugerindo que o *CELSR2* pode atuar como um marcador de resistência à melhora sintomática. As demais variantes (*PITX2* e *KLHL3*) não apresentaram associações ou tamanhos de efeito que justificassem seu uso como preditores nesta coorte, com intervalos de confiança que atravessam a unidade.

7.7. Interação Farmacogenética e Independência de Dose

Investigou-se a existência de interação farmacológica entre a dosagem de Empagliflozina prescrita (10mg versus 25mg) e o perfil genético dos pacientes. O objetivo desta análise foi determinar se o benefício clínico observado nos portadores de variantes favoráveis (como *BAG3*) ou a menor resposta nos portadores de variantes de risco (*CELSR2*) poderiam ser modificados pela titulação da dose.

Tabela 10: Coeficientes de Interação Gene X Dose

SNP Analisado	Gene	Coefficiente SNP (β)	Coefficiente Dose (β)	Interação SNP × Dose
rs17617337	BAG3	+15,64	-20,24	0,00 (NS)
rs660240	CELSR2	-26,46	-26,73	0,00 (NS)
rs17042102	PITX2	+11,06	-22,48	0,00 (NS)
rs11745324	KLHL3	-10,91	-25,44	0,00 (NS)

Nota: O coeficiente de interação nulo (0,00) indica ausência de efeito multiplicativo entre a dose e o genótipo. (NS) = Interação não significativa ($p > 0,05$).

A análise estatística revelou uma ausência de interação significativa entre as variantes genéticas e a dose de Empagliflozina (coeficientes de interação $\approx 0,00$ para todos os *loci*). Este resultado indica que o impacto do genótipo sobre a resposta clínica é constante, independentemente de o paciente utilizar a dose de 10mg ou 25mg.

Do ponto de vista translacional, este achado sugere que os mecanismos moleculares de resiliência (ativados pelo *BAG3*) ou as limitações biológicas (impostas pelo *CELSR2*) manifestam-se plenamente já na dose basal. Isso corrobora a hipótese de saturação dos receptores SGLT2 e a ativação de vias de proteostase com a dose padrão de 10mg, não havendo evidência de que a titulação para 25mg seja necessária para potencializar benefícios ou superar resistências genéticas nesta população específica.

8. Discussão

8.1. A Heterogeneidade da ICFEp: Superando o Modelo "Tamanho Único"

A ICFEp permanece como um dos maiores desafios da cardiologia contemporânea. Diferente da IC com fração reduzida, onde as diretrizes são mais uniformes, a ICFEp é reconhecida hoje como uma síndrome complexa de múltiplos endofenótipos.

Os resultados deste estudo inserem-se criticamente neste debate. Ao observarmos uma amplitude de resposta que varia de deterioração clínica a recuperação completa (-29,17 a +81,42 pontos), demonstramos que a terapia com Empagliflozina,

embora eficaz na média populacional, exerce efeitos díspares a nível individual. Esta variabilidade sugere que a "reserva de recuperação" do miocárdio não é ditada apenas pela correção hemodinâmica, mas pela competência celular intrínseca de reparo, modulada pela arquitetura genética do paciente.

8.2. O Eixo BAG3-SGLT2: Uma Sinergia Molecular de Proteostase

O achado mais promissor desta dissertação é a identificação da variante rs17617337 (*BAG3*) associada a uma trajetória de resposta clínica acentuada. Embora a significância estatística tenha sido marginal (β longitudinal = +19,52; p = 0,092; OR = 3,69) e a magnitude do efeito e a plausibilidade biológica merecem atenção.

8.2.1. O Papel do *BAG3* na Arquitetura Sarcomérica

O gene *BAG3* codifica uma co-chaperona que atua como um "fiscal de qualidade" no cardiomiócito. Conforme detalhado por *Myers et al.* (CZEPLUCH, 2018), a proteína *BAG3* é o componente central do complexo de Autofagia Seletiva Assistida por Chaperonas (CASA). Sob estresse mecânico, proteínas do sarcômero (como a Filamina C) sofrem danos estruturais. A função do *BAG3* é reconhecer essas proteínas danificadas e encaminhá-las para a degradação autofágica, prevenindo a formação de agregados tóxicos que levariam à apoptose e fibrose.

8.2.2. A Convergência com a Empagliflozina

Aqui reside a novidade do nosso argumento: a Sinergia Farmacogenética.

Estudos recentes sobre o mecanismo dos inibidores de SGLT2 (DIOFANO, 2020) demonstram que essas drogas mimetizam um estado de "privação de nutrientes" ao promover glicosúria. Isso ativa a via de sinalização SIRT1/AMPK e inibe a via mTOR. O resultado final dessa cascata é uma ordem celular para iniciar a autofagia ("limpeza celular") e restaurar a bioenergética mitocondrial.

Nossa hipótese é que o tratamento com Empagliflozina fornece o "sinal" para

manutenção da proteostase celular, mas é a proteína *BAG3* que "executa" o serviço.

- Nos portadores da variante favorável: A via CASA é altamente eficiente. O estímulo do fármaco resulta em uma renovação sarcomérica rápida, melhorando a lusitropia (relaxamento) e, conseqüentemente, a qualidade de vida (KCCQ).
- Nos não portadores: Pode haver um "gargalo" na maquinaria de limpeza. Mesmo com o estímulo da Empagliflozina, a remoção de organelas danificadas é lenta, resultando em uma recuperação clínica menos expressiva.

8.3. *CELSR2* e a Barreira Metabólica: O Conceito de Teto Terapêutico

Em contrapartida ao efeito protetor do *BAG3*, a variante rs660240 (*CELSR2*) emergiu como um potencial limitador da recuperação plena (OR = 0,33; p = 0,090). A literatura genômica cardiovascular (ISRAR, 2010) estabelece o locus *1p13* (*CELSR2-PSRC1-SORT1*) como o principal determinante genético dos níveis de LDL-colesterol e risco de doença arterial coronariana (DAC).

Na ICFEp, a disfunção microvascular é um motor central da doença. Pacientes com o genótipo de risco no *CELSR2* podem apresentar um fenótipo de maior rigidez arterial. Para este subgrupo, a ação da Empagliflozina pode encontrar um "teto terapêutico", onde a rigidez estrutural limita o ganho funcional. Este achado sugere que portadores de risco poderiam se beneficiar de terapias adjuvantes focadas na saúde endotelial para "destravar" o potencial de resposta aos iSGLT2.

8.4. Relevância dos Resultados Neutros e Independência de Dose

A ausência de associação estatística significativa para as variantes *PITX2* e *KLHL3* não deve ser interpretada como falha de hipótese, mas como evidência de especificidade de via (LANFEAR, 2010). O *PITX2*, ligado à eletrofisiologia atrial, pode não influenciar diretamente os sintomas de dispneia avaliados pelo KCCQ. Já para o *KLHL3*, a potência natriurética da droga pode ter sobreposto o efeito genético sutil de manejo de volume.

Adicionalmente, a Independência de Dose (ausência de interação SNP X Dose, $p > 0,05$) é um achado pragmático. Ela indica que o benefício associado ao *BAG3* ou a limitação do *CELSR2* manifestam-se plenamente já na dose de 10mg. A estratégia de titular a dose para 25mg na tentativa de superar uma "resistência genética" parece, portanto, não ser sustentada por estes dados.

8.5. Relevância Translacional: A Independência da Dose

Um dos resultados mais pragmáticos deste estudo para o clínico assistente é a análise de interação Gene x Dose. A ausência de interação estatística ($p > 0,05$) indica que os benefícios associados à "resiliência genética" (*BAG3*) ou as limitações impostas pelas barreiras biológicas (*CELSR2*) independem de o paciente utilizar 10mg ou 25mg de Empagliflozina.

Este achado corrobora dados de farmacodinâmica que sugerem a saturação dos receptores SGLT2 já em doses basais. Portanto, a estratégia de titular a dose na expectativa de "vencer" uma menor resposta genética ou potencializar um ganho já existente parece não encontrar suporte nestes dados. O teto de resposta, conforme evidenciado, demonstra ser um fenômeno de natureza biológica e molecular, e não estritamente posológico.

8.6. Limitações e Perspectivas Futuras

É imperativo reconhecer que, como um estudo de gene-candidato em centro único com uma amostra de 90 pacientes, o poder estatístico é inerentemente limitado para detectar efeitos de pequena magnitude ou atingir limiares de significância estritos ($p < 0,05$) em todas as análises. Além disso, a complexidade da ancestralidade brasileira (admixture) pode introduzir vieses de estratificação populacional, embora estes tenham sido minimizados pelo delineamento longitudinal intra-indivíduo.

Não obstante, este trabalho sinaliza o potencial para o desenvolvimento de

Escores de Risco Poligênico (PRS) específicos para a resposta aos iSGLT2. O futuro do manejo da ICfEp reside na capacidade de fenotipar o paciente não apenas por parâmetros ecocardiográficos, mas pelo seu perfil molecular. Isso permitiria identificar precocemente os respondedores de maior magnitude (*BAG3+*) e aqueles que podem necessitar de terapias adjuvantes ou combinadas para superar barreiras genéticas à plena recuperação clínica (*CELSR2+*).

Adicionalmente, o uso de uma coorte de referência regional composta por pacientes com histórico vascular deve ser interpretado com cautela, dado o potencial compartilhamento de vias genéticas entre o AVC e a IC.

9. Conclusão

O presente estudo evidencia que a resposta terapêutica à Empagliflozina na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICfEp), embora clinicamente robusta em termos globais (melhora média de ~20 pontos no KCCQ), é marcada por uma notável heterogeneidade individual. Conclui-se que esta variabilidade na trajetória de recuperação da qualidade de vida não é meramente aleatória, mas influenciada por variantes genéticas germinativas que modulam a capacidade intrínseca de adaptação e reparo miocárdico.

Especificamente, o gene *BAG3* (rs17617337) identificou-se como um sinal farmacogenético promissor, associando-se a um fenótipo de resposta clínica acentuada e a uma probabilidade quase quatro vezes maior de sucesso terapêutico. Estes achados sugerem uma sinergia funcional entre os mecanismos de proteostase celular e a sinalização metabólica promovida pelos inibidores de SGLT2. Em contrapartida, a tendência observada para a variante *CELSR2* (rs660240) aponta para a existência de barreiras biológicas, possivelmente de natureza vascular ou estrutural, que limitam a recuperação plena em subgrupos específicos, reforçando a natureza multifatorial da síndrome.

Do ponto de vista translacional, demonstra-se que o impacto destas vias genéticas na resposta clínica independe da titulação da dose do fármaco, validando a

eficácia da dosagem padrão de 10mg no manejo clínico inicial. Em conjunto, estes resultados fundamentam a aplicabilidade da medicina de precisão na ICFEp, indicando que a estratificação genética poderá, no futuro, refinar o prognóstico e personalizar as expectativas de reabilitação, transcendendo a abordagem tradicional baseada estritamente em parâmetros hemodinâmicos.

10. Referencial Bibliográfico

- ARRIGO, M. et al. Acute heart failure. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 6, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
- ARRUDA, V. L. DE et al. Trends in mortality from heart failure in Brazil: 1998 to 2019. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 25, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720220021.2>
- BANDESH, K. et al. Pleiotropic effects of an eQTL in the CELSR2/PSRC1/SORT1 cluster that associates with LDL-C and resting metabolic rate. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 110, n. 2, p. 480-488, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae498>
- BEGHINI, A. et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Failure*, v. 12, n. 1, p. 8-42, 2025.
- BORLAUG, B. A. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC Scientific Statement. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 81, n. 18, p. 1810-1834, 2023.
- CZEPLUCH, F. S.; WOLLNIK, B.; HASENFUß, G. Genetic determinants of heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Failure*, v. 5, n. 3, p. 211-217, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5933969/>
- DIOFANO, F. et al. Genetic compensation prevents myopathy and heart failure in an in vivo model of Bag3 deficiency. *PLoS Genetics*, v. 16, n. 11, e1009088, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7605898/>
- FEIGIN, V. L. et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *International Journal of Stroke*, v. 20, n. 2, p. 132–144, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/17474930241308142>
- FERREIRA, L. E. et al. Joinville Stroke Biobank: study protocol and first year's results. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 75, n. 12, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170157>
- FESKE, S. K. Ischemic stroke. *The American Journal of Medicine*, v. 134, n. 12, p. 1457–1464, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027>
- HALL, A. W. et al. Epigenetic Analyses of Human Left Atrial Tissue Identifies Gene Networks Underlying Atrial Fibrillation. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, v. 13,

n. 6, e003085, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8240092/>

ISRAR, Muhammad Zubair; HEANEY, Liam M.; SUZUKI, Toru. Proteomic biomarkers of heart failure. *Heart Failure Clinics*, v. 14, n. 1, p. 93–107, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S155171361730096X>

HEIDENREICH, P. A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*, v. 145, n. 18, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>

HO, J. S. Y. et al. Epigenetics in heart failure. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 22, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms252212010>

JOSEPH, J. et al. Genetic architecture of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 7753, 2022.

KNEZEVIĆ, T. et al. BAG3: a protein with a central role in protein quality control and heart failure. *Heart Failure Reviews*, v. 20, n. 4, p. 423-434, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9487-6>

KURIAKOSE, D.; XIAO, Z. Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 20, p. 7609, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>

LANFEAR, D. E.; LI, J. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure. *Heart Failure Reviews*, v. 15, n. 3, p. 219-228, 2010. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3115570/>

LEMBO, M. et al. Obesity: the perfect storm for heart failure. *ESC Heart Failure*, v. 11, n. 4, p. 1841-1860, 2024.

LI, N.; DOBREV, D.; WEHRENS, X. H. T. PITX2: a master regulator of cardiac channelopathy in atrial fibrillation? *Cardiovascular Research*, v. 109, n. 3, p. 345-347, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv258>

LIU, X. et al. BAG3 Overexpression Attenuates Ischemic Stroke Injury by Activating Autophagy and Inhibiting Apoptosis. *Stroke*, v. 54, n. 8, 2023. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.123.041783>

LUBITZ, S. A. et al. Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation. *PLoS Genetics*, v. 12, n. 9, e1006284, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5010214/>

MAEOKA, Y. et al. Combined Kelch-like 3 and Cullin 3 Degradation is a Central

Mechanism in Familial Hyperkalemic Hypertension in Mice. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 33, n. 3, 2022. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8975056/>

MALIK, A.; CHHABRA, L. Congestive heart failure. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

MALTA, D. C. et al. Probability of premature death for chronic non-communicable diseases, Brazil and Regions, projections to 2025. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190030>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Tabnet. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020–2023.

MISHRA, A. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature*, v. 611, n. 7934, p. 115–123, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05165-3>

MUKHOPADHYAY, S. et al. The genetic factors influencing cardiomyopathies and heart failure across the allele frequency spectrum. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12265-024-10520-y>

MURPHY, S. P.; IBRAHIM, N. E.; JANUZZI, J. L. Heart failure with reduced ejection fraction: A review. *JAMA*, v. 324, n. 5, p. 488, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>

MYERS, V. D. et al. Association of Variants in BAG3 With Cardiomyopathy Outcomes in African American Individuals. *JAMA Cardiology*, v. 3, n. 10, p. 929-938, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6233818/>

NAIR, N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 21, n. 4, p. 531–540, 2020.

REDFIELD, M. M.; BORLAUG, B. A. Heart failure with preserved ejection fraction: A review. *JAMA*, v. 329, n. 10, p. 827, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>

SAVARESE, G. et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, v. 19, n. 2, p. 100-116, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>

SEBASTIAN, S. A. et al. Heart failure: Recent advances and breakthroughs. *Disease-a-Month*, v. 70, n. 2, p. 101634, 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2023.101634>

SHAH, S. et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13690-5>

SILVA, L. K. C. et al. Stroke in Brazil: prevalence, activity limitations, access to healthcare, and physiotherapeutic treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 82, n. 12, p. 1–11, 2024.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20240194>

SKRZYNYA, C. et al. Genetics and Heart Failure: A Concise Guide for the Clinician. *Current Cardiology Reviews*, v. 11, n. 1, p. 10-17, 2015.

TOMASONI, D. et al. Highlights in heart failure. *ESC Heart Failure*, v. 6, n. 6, p. 1105–1127, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12555>

WANG, F. et al. Association of variants in CELSR2-PSRC1-SORT1 with risk of serum lipid traits, coronary artery disease and ischemic stroke. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, v. 8, n. 8, p. 9543-9551, 2015. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4583949/>

WANG, L. et al. cMyBP-C was decreased via KLHL3-mediated proteasomal degradation in congenital heart diseases. *Experimental Cell Research*, v. 355, n. 1, p. 18–25, 2017.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.040>

WANG, L. et al. Stroke-heart syndrome: current progress and future outlook. *Journal of Neurology*, v. 271, n. 8, p. 4813–4825, 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s00415-024-12480-4>

YAMADA, H. et al. Direct binding of synaptopodin 2-like protein to alpha-actinin contributes to actin bundle formation in cardiomyocytes. *Cells*, v. 13, n. 16, p. 1373, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells13161373>

ZHAO, Weiwei et al. Effect of PITX2 genetic variants on the susceptibility to stroke in the Chinese Han population. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, v. 98, n. 105201, p. 105201, 2022.

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 24/04/2026.

1. Identificação do material bibliográfico: () Tese (x) Dissertação () Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Gabriela Caroline Frigo Leme

Orientador: Dr. Gilmar Sidnei Erzinger Coorientador: Dr. Paulo Henrique Condeixa de França

Data de Defesa: 27/02/2026

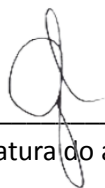
Título: Avaliação de variantes genéticas associadas à predisposição a insuficiência cardíaca em pacientes ambulatoriais com fração de ejeção preservada associada ao uso de empagliflozina.

Instituição de Defesa: UNIVILLE

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral () Sim (x) Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.



Assinatura do autor

Joinville/2026

Local/Data