
Polimorfismo Genético na Insuficiência Cardíaca

Genetic polymorphism in Heart Failure

Amanda Freire de Souza¹, Marden Augusto de Souza^{1*}, Pedro Henrique Lula da Silva¹, Mirian Candida Costa¹

¹ Centro Universitário Euro Americano, Brasília, Distrito Federal

*Autor correspondente. E-mail: augustomarden@gmail.com

Recebido: 25/06/2018; Aceito: 30/07/2019

RESUMO

Os polimorfismos genéticos são caracterizados por apresentarem alterações que ocorrem em diferentes regiões do DNA como as sequências codificadoras. Vistos como variações dentro do ácido nucleico relacionados a uma característica única, alguns polimorfismos podem levar a insuficiência cardíaca (IC). Esta patologia tem sido identificada como um importante problema de saúde pública e causa de elevada mortalidade. Objetiva-se identificar os principais polimorfismos genéticos associados à IC, além de descrever a ação fisiopatológica dessas características genéticas e analisar alguns modelos de tratamento para esses polimorfismos. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com amostra final de 78 artigos publicados entre 1994 a 2017. A partir da literatura, catalogou-se 17 polimorfismos sendo 14 (82,35%) tipos de SNP e 3 (17,65%) INDELS. Dentre os polimorfismos do tipo SNPs, verificou-se maior frequência, a substituição de citosina por timina. Evidenciou-se que esses polimorfismos estão associados com a contratilidade cardíaca. Além disso, os modelos de tratamentos farmacogenômicos de ET1 C1363T, NO3 T786C e ADBR1 demonstram aumento na sensibilidade a fármacos específicos.

Palavras-chave: Terapêutica Individualizada; Alteração polimórfica; Cardiomiopatia.

ABSTRACT

Genetic polymorphisms are characterized by presenting alterations that occur in different regions of DNA such as coding sequences. Viewed as variations within the nucleic acid related to a unique characteristic, some polymorphisms can lead to heart failure (HF). This condition has been identified as a major public health problem and cause of high mortality. It aims to identify the main genetic polymorphisms associated with HF, besides describing the pathophysiological action of these genetic characteristics and to analyze some treatment models for these polymorphisms. This is an integrative literature review with a final sample of 78 articles published from 1994 to 2017. From the literature, 17 polymorphisms were classified as 14 (82.35%) being types of PNS and 3 (17.65%) INDELS. Among the polymorphisms of type PNSs, there was a higher frequency, the substitution of cytosine by thymine. It was shown that these polymorphisms are associated with cardiac contractility. In addition, the pharmacogenomic treatment models ET1 C1363T, NO3 T786C, and ADBR1 demonstrate increased sensitivity to specific drugs.

Keywords: Individualized Therapy; Polymorphic change; Cardiomyopathy.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome peculiar com anormalidade da função cardíaca. Trata-se da incapacidade do coração em ejetar o sangue, que atenda as funções fisiológicas do organismo ou quando ele desempenha esta atividade apenas com pressões ou volumes diastólicos alterados (SANTOS; BITTENCOURT, 2008). A IC é uma das principais causas de mortalidade, internação hospitalar e limitações funcionais no mundo (BOCCHI et al., 2009).

Segundo BOCCHI et al. (2013) a IC é uma das principais causas de hospitalização, acometendo cerca de 50% dos pacientes internados na população sul-americana. A ferramenta DATA-SUS demonstrou que, em 2012, houve 26.694 óbitos por IC no Brasil. No mesmo ano, das 1.137.572 hospitalizações por patologias do sistema circulatório, 21% foram ocasionadas por IC. Além disso, AMORIM ARAÚJO et al. (2014) demonstraram que a IC é a maior causa de mortalidade em pacientes do sexo masculino. DUQUE et al. (2016) aponta que há uma lista extensa de tratamento para a IC, com vários medicamentos e uma série de dispositivos invasivos, a exemplo de: marca-passos biventriculares e desfibriladores, todos que tornam o tratamento mais caro e com certo perigo para instalação.

A Insuficiência Cardíaca pode ser dividida em esquerda e direita. Na Insuficiência Cardíaca Esquerda (ICE), verifica-se falência das câmaras esquerdas e congestão pulmonar, que resulta em dispneia, ou seja, apresenta um desconforto respiratório. É comum também a presença de taquicardia para tentar compensar a falência do órgão e percebe-se sinal de terceira bulha (HOUSTON et al., 2017). A Insuficiência Cardíaca Direita (ICD) pode ser diagnosticada a partir do congestionamento pulmonar, que é subsequente da alteração das câmaras esquerdas caracterizadas por insuficiência cardíaca congestiva. O surgimento de doenças pulmonares são fatores de risco para ICD (GOLDSTEIN; KERN, 2012).

Encontra-se ainda a classificação Insuficiência Cardíaca Sistólica e Diastólica. A Sistólica é caracterizada pela ejeção menor que 40%, que é advinda da redução da força de contração. Verifica-se também o aumento das câmaras através do ecocardiograma e aumento da área cardíaca por meio de raio-x. A Insuficiência Cardíaca Diastólica-, apesar de quadro clínico semelhante, é caracterizada pelo enchimento inadequado, devido à diminuição da força de relaxamento, porém a força de ejeção se mantém acima de 50%, fato mais comum em indivíduos idosos (PORTO, C. C., 2009).

Além destas, classificam-se também em Insuficiência Cardíaca de elevado e baixo Débito Cardíaco (DC). A IC de elevado DC está relacionada com maior trabalho cardíaco devido ao aumento da demanda ou desvio de sangue. É quando o DC está normal, mas a demanda metabólica exige mais do que o coração pode oferecer (tireotoxicose, anemia grave, sepse), ou pelo desvio de sangue do leito arterial para venoso através de fistulas artério-venosas (béri-béri, cirrose hepática, sepse, doença de Paget, hemangiomas) (MEHTA; DUBREY, 2009). Em contrapartida, o baixo DC está presente em vários tipos de IC, como na disfunção ventricular sistólica, que ocorre uma queda do DC, ou seja, leva à hipoperfusão tecidual de forma que em muitos casos o paciente apresenta indisposição e fadiga muscular.

Com isso, em pacientes com IC sistólica e que realizam algum esforço físico, o aumento fisiológico do DC é visto como prejudicado (MANGINI et al., 2013 e STEWART; GIVERTZ, 2012).

Em indivíduos com IC Sistólica mais complexa, o DC está reduzido em repouso, ou seja, implica em maior limitação física ao portador. Além disso, a IC diastólica apresenta também uma alteração do DC durante a

prática de exercício físico, pois o DC não aumenta fisiologicamente, se o enchimento do esforço físico limita a diástole neste tipo de IC (DE SOUZA; ZEITOUN; DE BARROS, 2011).

São elucidados alguns fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca que são; hipertensão arterial, insuficiência coronariana, diabetes mellitus, obesidade, síndrome metabólica, valvopatias, uso de medicamentos cardiotoxicos, Doença de Chagas, histórico familiar de cardiomiopatia, além de polimorfismos genéticos (BOCCHI, E. A. et al., 2009). As ICs que são advindas de caráter familiar correspondem cerca de 35% das cardiomiopatias dilatadas (BOCCHI et al., 2012). Em adição, BALIEIRO et al. (2008) relata a importância do conhecimento e aplicação da farmacogenética no tratamento individualizado da IC, uma vez que pudesse conhecer os possíveis polimorfismos gênicos correlacionados a essa patologia.

O “*pool*” gênico trata da constituição genética de um indivíduo, ou seja, os genes presentes nele. O fenótipo representa o produto direto (imediate) de informações provenientes do DNA que estabelece por meio das características comportamentais, fisiológicas ou morfológicas. Além disso é resultante da interação do genótipo com o ambiente (MARTHO, 2009; ANDRADE; CALDEIRA, 2009).

Os genes são caracterizados por uma sequência de nucleotídeos, que podem expressar características no organismo. Dessa forma, a mudança nessas possíveis sequências de nucleotídeos é responsável pela variabilidade genética e polimorfismo nos seres vivos (SARPESHKAR; BENTLEY, 2010).

Segundo SCHNEIDER et al., 2011, o polimorfismo gênico ou genético consiste em variações genéticas naturais do ácido nucleico que expressam um fenótipo único, que pode ser dividido em dois grupos: 1) polimorfismo de nucleotídeo único/simples (SNP), que é caracterizado pela troca de um único nucleotídeo na sequência de DNA por outro. Por exemplo: pode substituir um nucleotídeo citosina por uma timina em determinado segmento de DNA e; 2) polimorfismo INDELS é uma alteração de comprimento caracterizada pela inserção ou deleção de um ou mais nucleotídeos em uma determinada região do genoma (KITTS; SHERRY, 2011). As duas variações causam funções alteradas e/ou resultados diferentes no gene humano (MILLS et al., 2006).

De acordo com o banco de dados de SNPs do *National Center for Biotechnology Institute* (NCBI), em 2015, cerca de 710 milhões de SNPs foram identificados no genoma humano. Além disso, os alelos não usuais com SNPs ocorrem com uma constância de 1% ou mais, que os diferem de mutações mais raras. O grupo de polimorfismo INDELS aparece com frequência relevante no genoma humano. Calcula-se que estes podem ser responsáveis por cerca de 16% a 25% de todos os polimorfismos genéticos de sequência do genoma (HARVEY et al., 2008).

Devido a comprovada relação dos polimorfismos genéticos como uma das causas da IC, objetiva-se catalogar os polimorfismos de maior incidência relacionados com essas alterações cardiovasculares, bem como a elucidação de aspectos fisiopatológicos mais comuns e algumas vias de tratamento individualizado para estes polimorfismos com base na farmacogenômica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrada de literatura sobre o tema polimorfismo genético na insuficiência cardíaca. Para isso, utilizou bases de dados Scielo, Portal de Periódicos Coordenação de Aperfeiçoamento de

Pessoal de Nível Superior/Ministério da Educação (CAPES/MEC) colocar o que significa as siglas, Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Ministério da Saúde, ANVISA, PubMed, Drugs.com, Genetics Home, Bireme e Portal da Saúde (SUS), utilizando as palavras-chaves: “terapêutica individualizada”, “alterações polimórficas”, “cardiomiopatias”, “individualized therapy”, “polymorphic changes” e “cardiomyopathies” nos idiomas português e inglês. Foram utilizados artigos entre outros dentre 1994 a 2017. Os artigos que não tratavam de polimorfismo genético na insuficiência cardíaca foram excluídos.

RESULTADOS

Com base na literatura, catalogou-se 17 polimorfismos encontrados em 78 artigos, classificam-se 14 (82,35%) tipos de SNP e 3 (17,65%) INDELS. Dentre os polimorfismos do tipo SNPs, a substituição de citosina por timina é a de maior frequência, destacando-se como as bases nucleotídicas mais polimórficas. A fisiopatologia dos polimorfismos selecionados está associada a contratilidade cardíaca.

O estudo de SMALL et al. (2002), realizado com 84 pacientes homocigotos, demonstrou que a deleção 322-325 no gene do receptor alfa 2c é um polimorfismo que aumenta o risco para o desenvolvimento da IC.

Outro estudo, CAPPOLA et al. (2010), relata um polimorfismo 1739843 SNP próximo ao gene HSPB7, e rs6787362 SNP, próximo do gene FRMD48. Estes polimorfismos estão relacionados à insuficiência cardíaca avançada. O controle foi realizado com 2.314 pacientes e foram encontrados 308 casos com esta alteração.

No polimorfismo Arg-389, os receptores ficam menos sensibilizados às catecolaminas endógenas, que levam a diminuição do relaxamento cardíaco e ao aumento da contração vascular (DORN, G. W; 2011).

As variações genéticas nos receptores adrenérgicos têm impacto significativo na IC, de acordo com a tabela 1. Nesse sentido, verifica-se a presença de cinco polimorfismos: ADBR2 A79G, ADBR2 C46G, ADBR2 C491T, ADBR1 A145G e ADBR1 INDELS, que estão associados a vasoconstrição. Além disso, outros seis polimorfismos -MYH7, UPS3, ET1, TNNT2, BCL2 e MYBPC-3 -relacionam-se às alterações no processo de contratilidade cardíaca e formação do miocárdio.

Diante da diversidade de alterações cardíacas, a hipertensão provocada pelos polimorfismos CYP11B2, AT1R, AGT e ACE levam as modificações na região promotora de aldosterona, nos receptores de angiotensina II, no gene e na enzima conversora de angiotensina, respectivamente.

Tabela 1: Polimorfismos INDELS e SNPs com repercussão na incidência em relação à IC

Polimorfismo	Dados genéticos	Relação com a IC
ACE - INDELS	Inserção de Guanina no íntron 16 do gene da enzima conversora de angiotensina (ACE).	Maior frequência de infarto agudo do miocárdio. (DUQUE <i>et al.</i> , 2016; MCNAMARA, 2008). Aumento dos níveis de angiotensina II e aldosterona (BHATNAGAR <i>et al.</i> , 2007; PALMER <i>et al.</i> , 2003).
MYBPC-3 INDELS	Deleção de 25 pb no íntron 32 (MYBPC-3).	Relaxamento diastólico defeituoso e insuficiência cardíaca diastólica (POHLMANN <i>et al.</i> , 2007).
ADBR1 INDELS	Deleção de 04 aminoácidos nos códons 322-325.	Desenvolvimento de IC e toxicidade catecolaminérgica (SMALL <i>et al.</i> , 2002; BALIEIRO <i>et al.</i> , 2008).
ADBR1 - A145G - SNP	Substituição (A/G) na posição 145.	Aumento da frequência cardíaca (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO, 2007; NASCIMENTO <i>et al.</i> , 2012).
ADBR2 - A79G - SNP	Substituição (A/G).	Resistência à regulação negativa promovida pelo agonista receptor beta-2-adrenérgico (GREEN <i>et al.</i> , 1994; FENECH; HALL, 2002 apud PACZKOWSKA <i>et al.</i> , 2009; FORLEO <i>et al.</i> , 2004; PEREIRA <i>et al.</i> , 2010).
ADBR2 - C46G - SNP	Substituição (C/G) no códon 16.	Risco de óbito, de transplante cardíaco e uma menor vasodilatação (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO, 2007).
ADBR2 - C491T - SNP	Substituição (C/T) no códon 164 do gene 491.	Desempenho contrátil falho do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva (BARBATO <i>et al.</i> , 2007; PEREIRA <i>et al.</i> , 2010 MORAGA <i>et al.</i> , 2008).
MYH7 - G2863A - SNP	Substituição (G/A) no gene da cadeia pesada de β -miosina 7 (MHC- β).	Contração cardíaca irregular (GRUEN; GAUTEL, 1999. PETROPOULOU <i>et al.</i> , 2017).
USP3 - SNP - rs 10519210	Substituição(G/T) próximo ao gene ubiquitina peptidase específica 3 (USP3).	IC sistólica mediante ubiquitinação, alteração de ejeção do sangue e débito cardíaco baixo (CUI <i>et al.</i> , 2014; SMITH <i>et al.</i> , 2010 e PARSÁ <i>et al.</i> , 2011).
ET1/Edn1 - C1363T - SNP	Substituição de citosina por timina (C/T) no gene tipo A da endotelina.	Resistência vascular periférica, vasoconstrição, contratilidade cardíaca alterada, arritmogenicidade e risco de infarto agudo do miocárdio (BLEUMINK, <i>et al.</i> , 2004; CHARRON <i>et al.</i> , 1999).
TNNT2 - G518A - SNP	Substituição (G/A) no gene Troponina (T2).	Acomete entre 10-15% dos pacientes cardiopatas ou que irão apresentar cardiomiopatia hipertrófica-HCM (TADA <i>et al.</i> , 2011 e FERNLUND <i>et al.</i> , 2017).
BCL2 - C785T - SNP - rs 3858340	Substituição (C/T) no gene da proteína 3 (BAG3).	Desenvolvimento de cardiomiopatia com risco de vida (FERNLUND <i>et al.</i> , 2017; NORTON <i>et al.</i> , 2011; SELCEN <i>et al.</i> , 2009).
NOS3 - T786C	Substituição (T/C) no gene óxido nítrico 3	Contribui para respostas contráteis, vascular e autonômica à insuficiência

- SNP - rs2070744	(NOS3).	ventricular (DOSHI <i>et al.</i> , 2010).
HSPB7 - SNP - rs 1739843	Substituição (C/T) no íntron 2 do gene “heat shock protein family, member 7” (HSPB7).	Risco de cardiomiopatia, disfunção sistólica e dilatação cardíaca falha (STARK, <i>et al.</i> , 2010 e SELCEN <i>et al.</i> , 2009; WANG, <i>et al.</i> , 2016). Redução da fração de ejeção para 32% até 12%, devido retenção de sódio (CAPPOLA <i>et al.</i> , 2010).
AGT - C235T - SNP - rs 699	Substituição (C/T) no gene da angiotensina (AGT) na posição 235.	Aumento de angiotensinogênio e angiotensina II e risco de desenvolver IC (SAUD <i>et al.</i> , 2010; JIANG <i>et al.</i> , 2014).
AT1R - A1166C - SNP - - rs 5185	Substituição nucleotídica de adenina por citosina (A/C) no gene que codifica o receptor AT1R da angiotensina II.	Vasoconstrição, hipertrofia vascular e retenção de sódio (SILVA <i>et al.</i> , 2012).
CYP11B2 - T344C - SNP - rs 1799998	Substituição (T/C) no locus 344 da região promotora da aldosterona sintetase.	Alterações estruturais cardíacas, respostas vasodilatadoras, hipertrofia, fibrose cardíaca e menor sobrevida (BALIEIRO <i>et al.</i> , 2008; PAN <i>et al.</i> , 2010; FREITAS <i>et al.</i> , 2007).

Pb: pares de bases; A/G: Adenina/Guanina.

DISCUSSÃO

Muitos estudos evidenciaram as variações genéticas e a sua correlação com a IC. Entretanto, apenas alguns destes polimorfismos apresentam consequências funcionais, ou seja, levam às modificações na síntese ou atividade de proteínas codificadas por essas regiões polimórficas e, conseqüentemente, a uma maior susceptibilidade a complicações decorrentes desta patologia (FERREIRA; ROLA, 2008; SANDRIM; TANUS-SANTOS, 2008).

Neste contexto, exemplifica-se o estudo de ATALA; CONSOLIM-COLOMBO, (2007), que demonstra variantes genéticas, ou seja, ocorre substituições nucleotídicas de citosina por guanina C/T no códon 16 e de substituição de adenina por guanina A/G na posição 145. Essas variações expressam adrenoreceptores centrais ou periféricos, as quais relacionam-se com a fisiologia de doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, pois este sistema exerce importante papel na função sistólica e diastólica, no metabolismo e na frequência dos batimentos cardíacos.

O avanço na identificação e detecção de SNPs e INDELS permite aprimoramento no campo da farmacogenética, pois auxilia no estudo da ação dos medicamentos e regimes de doses que podem ser adaptados para cada paciente portador de um polimorfismo. Há diversos estudos relevantes que demonstram modelos de preferências, intolerância e sensibilidade ao fármaco e sua correlação entre a patologia e genômica (SPIKER et al., 2000).

Nesse contexto, pode exemplificar o SNP presente no gene “ATP binding cassette subfamily B member-1” (ABCBC1) ou gene multirresistente a drogas-1 (MDR1), capaz de modificar os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos da digoxina utilizada na IC (IERI; TAKANE; OTSUBO, 2004).

ZHOU e colaboradores (2008), descrevem que as mutações no gene MDR1 promovem a formação de uma glicoproteína P (Pgp) afuncional ou de baixa funcionalidade, e leva ao acúmulo de medicamentos em tecidos como sistema nervoso central, testículos e fetos, o que provoca sinais de intoxicação medicamentosa, que variam conforme a quantidade Pgp funcionante, do medicamento e da dose utilizada. Com isso, os medicamentos digoxina, diltiazem, verapamil, quinidina, losartana e talinolol não podem ser utilizados, devido ao aumento do risco de intoxicação.

No estudo de METRA et al. (2010), pacientes que apresentaram o polimorfismo Glu27 tiveram melhora na força de ejeção com o uso de carvedilol, pois presume que este polimorfismo tenha maior sensibilidade a antagonista B-adrenérgicos do que outros medicamentos. Ainda neste estudo, verificou-se também que, antes do tratamento com carvedilol, os pacientes apresentavam valores de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de até 20% e, após o uso de carvedilol, a FEVE teve um aumento entre 28% e 35%.

O polimorfismo do óxido nítrico (NO) está localizado na região promotora do gene óxido nítrico 3 (NOS3), o que leva à redução de 50% na transcrição de óxido nítrico sintetase (eNOS), associado com a redução dos níveis séricos de nitrato, devido ao fato de ligar-se a proteína A1 (proteína repressora de genes). Os polimorfismos relacionados ao gene eNOS atuam no endotélio mediado pelo óxido nítrico, isso ocasiona danos cardiovasculares, disfunção endotelial, insuficiência ventricular, redução de respostas contráteis e aterogênese a longo prazo (ROSSI et al., 2003; CASAS et al., 2006; DOSHI et al., 2010).

Pacientes com IC possuem melhores respostas ao tratamento farmacológico, se tratados com associação de antioxidante, como a Hidralazina e doadores de NO; Nitrato ou S-nitrosotióis (RSNOs) exógenos, pois resulta

em maior biodisponibilidade de óxido nítrico que conduz a vasodilatação (BALIEIRO et al., 2008). Entretanto, os RSNOs possuem vantagens comparado aos nitratos, pois não geram tolerância em células vasculares, e há também acesso intracelular pela reação de nitrosilação, juntamente com a ação catalítica da membrana (GHILARDI et al., 2002; GARCIA; INCERPI, 2008).

O polimorfismo Del 322-325, aumenta as chances de desenvolver IC, porque ocorre redução do “feedback” auto inibitório e gera um aumento da liberação de norepinefrina, que é controlada pelo “feedback” negativo dos receptores alfa2-adrenérgicos pré-sinápticos. Nas células modificadas, o receptor alfa2C-adrenérgico polimórfico tem função reduzida e o receptor beta1-adrenérgico tem função elevada. Com o aumento da sinalização do receptor, ambos efeitos sensibilizam o coração para toxicidade catecolaminérgica e contratilidade irregular, devido à elevação da função do receptor de miócitos (EL-ARMOUCHE; ESCHENHAGEN, 2009; SHARKEY et al., 2009; DORN, 2011).

Em relação a resposta ao fármaco, os homozigotos Del 322-325 apresentam melhores respostas para agonistas beta1 e fármaco inotrópico positivo, Dobutamina em termo de função cardíaca e atividade de renina plasmática. Além disso, portadores desse polimorfismo apresentam maior redução nos parâmetros hemodinâmicos cardíacos, frequência cardíaca, pressão arterial em resposta a Metropolol, Bisoprolol, Esmolol e Atenolol (CRINCK et al., 2015). Entretanto, segundo estudo “in vitro” e “in vivo” de ROCHAIS et al. (2007), obteve-se maior efeito com uso de Carvedilol.

Quanto ao polimorfismo da endotelina, associa-se ao elevado risco de infarto agudo do miocárdio, pois suas funções de controle do miocárdio, contratilidade dos vasos sanguíneos e efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos estarão alteradas (CHARRON et al., 1999; BLEUMINK et al., 2004; COLOMBO et al., 2006).

Segundo LOVE et al. (2000), os níveis plasmáticos de ET-1 são elevados, o que acarreta na redução da sensibilidade venosa do receptor ETA, e essa dessensibilização contribui para a disfunção contrátil, proliferação celular e vasoconstrição (HATHAWAY et al., 2015).

Assim, nos estudos de LOVE et al. (1996); SPIEKER e tal. (2001), a ação vasodilatadora de antagonistas dos receptores ETA é preservada em pacientes com ICC tratados com inibidores da ECA, Captopril e Enalapril, por exemplo, porque gera uma eficiência na contratilidade, melhora do débito cardíaco e redução da mortalidade desses pacientes.

Para o tratamento do polimorfismo presente na endotelina, SPIEKER et al. (2000) descreve em seu trabalho o uso de “Bosentan®”, fármaco americano conhecido como “Darusentan”, vasodilatador e antagonista dos receptores de endotelina no endotélio e no músculo liso vascular, com afinidade ligeiramente maior para o subtipo A. Esse medicamento mostrou efetividade na diminuição acentuada da resistência vascular sistêmica e pulmonar, além de uma melhora no débito cardíaco.

Para tanto, a genômica é uma área que já é realidade em alguns setores da área da saúde, como a oncologia, e que cresce na área de cardiologia e na IC.

Com um banco de dados mais detalhado e uma farmacoterapêutica popularizada, tanto será possível individualizar a terapia quanto utilizar essas informações para a descoberta de novos mecanismos genéticos e, portanto, novos alvos terapêuticos em pacientes que ainda não respondem ao tratamento padrão.

CONCLUSÃO

De acordo com a literatura, existem evidências de que diferentes polimorfismos associam-se a vários graus de atividade de receptores cardíacos, que promovem alterações na função do coração, com impacto no surgimento da IC ou piora do quadro patológico.

Outro aspecto abordado nesse trabalho, é a fisiopatologia relacionada as variações genéticas. Nota-se uma vasta alteração na funcionabilidade cardíaca em relação aos polimorfismos.

Essa pesquisa, demonstrou modelos de terapêutica individualizada em decorrência de tipos específicos de polimorfismos. Assim, o ET1 C1363T, NO3 T786C e ADBR1 demonstram aumento na sensibilidade a fármacos específicos.

Além disso, este estudo pode relacionar a um impacto econômico nos serviços de saúde, por meio das medidas preventivas, redução de internações frequentes, diminuição dos gastos com o tratamento farmacológico não responsivos, redução de efeitos colaterais, entre outros.

Contudo, o conhecimento de polimorfismos, farmacogenômica e farmacogenética pode acarretar melhora dos sintomas e adesão ao tratamento, prognóstico e redução das taxas de mortalidade de pacientes com IC e outras patologias.

De acordo com BOCCHI et al. (2016), a Insuficiência Cardíaca (IC) é uma das principais causas de mortalidade, internação hospitalar e limitações funcionais no mundo. Além disso, é sabido que, essa patologia é caracterizada por alterações anatômicas e fisiológicas seja por traumas ou por polimorfismos genéticos que é a maior causa e já são identificados cerca de 710 milhões de polimorfismos do tipo SNP. Portanto, este trabalho visa identificar quais os polimorfismos correlacionados à IC para o desenvolvimento de uma terapia individualizada, redução de medicamentos dispensados, diminuição da utilização de dispositivos invasivos e qualidade de vida para o paciente.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M.A.B.S. & CALDEIRA, A.M.A. O modelo de DNA e a Biologia Molecular: inserção histórica para o Ensino de Biologia. **Filosofia e História da Biologia**, v. 4, p. 139–165, 2009.

ARAÚJO, A.A.; SOUZA, M.M.; SILVA, E.P.; SANTOS, S.R.; COSTA, M.M.L. Perfil Epidemiológico e clínico de pacientes acometidos por insuficiência cardíaca. **Revenferm UFPE online**, Recife, v. 8, n. 3, p. 509–13, 2014.

ATALA, M.M. & CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores β -adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. **Receptor**, v. 14, n. 4, p. 258–264, 2007.

BALIEIRO, H.M.; BRITO, S.R.S.; BRANDÃO, R.; BERNARDEZ, S.; MESQUITA, E.T. O Avanço do Polimorfismo Gênico na Insuficiência Cardíaca. **Medicina**, v. 21, n. 4, p. 247–253, 2008.

BARBATO, E.; PENICKA, M.; DELRUE, L.; VAN DURME, F.; BRUYNE, B.; GOETHALS, L.; WIJNS, W.; VANDERHEYDEN, M.; BARTYNEK, J. Thr164Ile polymorphism of beta2-adrenergic receptor negatively modulates cardiac contractility: implications for prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 93, n. 7, p. 856–61, 2007.

BHATNAGAR, V.; O'CONNOR, D.T.; SCHORK, N.J.; SALEM, R.M.; NIEVERGELT, C.M.; RANA, B.K.; SMITH, D.W.; BAKRIS, G.L.; MIDDLETON, J.P.; NORRIS, K.C.; WRIGHT, J.T.; CHEEK, D.; HIREMATH, L.; CONTRERAS, G.; APPEL, L.J.; LIPKOWITZ, M.S. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism predicts the time-course of blood pressure response to angiotensin converting enzyme inhibition in the AASK trial. **J Hypertens**, v. 25, 2007.

BLEUMINK, G.S.; SCHUT, A.F.; STURKENBOOM, M.C.; DECKERS, J. W.; VAN DUJIN, C.M.; STRICKER, B.H. Genetic polymorphisms and heart failure. **Genetics in medicine**, v. 6, n. 6, p. 465–474, dez. 2004.

BOCCHI, E.A. Heart failure in South America. **Current cardio logy reviews**, v. 9, n. 2, p. 147–56, maio 2013.

BOCCHI, E.A.; BRAGA, F.G.M.; FERREIRA, S.M.A.; ROHDE, L.E.P.; OLIVEIRA, W.A.; ALMEIDA, D.R.; MOREIRA, M.C.V.; BESTETTI, R.B.; BORDIGNON, S.; AZEVEDO, C.; TINOCO, E.M.; ROCHA, R.M.; ISAA, V.S.; FERRAZ, A.; CRUZ, F.C.; GUIMARÃES, G.V.; MONTERA, V. S.P.; ALBUQUERQUE, D.C.; BACALL, F.; SOUZA, G.E.C.; NETO, J.M.R.; CLAUSELL, N.O.; MARTINS, S.M.; SILICIANO, A.; NETO, J.D.S.; MOREIRA, L.F.; TEXEIRA, R.A.; MOURA, L.Z.; SILVA, L.B.; RASSI, S.; AZEKA, E.; HOROWITZ, E.; RAMIRES, F.; SIMÕES, M.V.; CASTRO, R.B.P.; SALEMIL, V.M.C.; JUNIOR, H.V.; SIMÕES, R.; ALBANESI, F.; MONTERA, M.W.; . III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 93, n. 1, p. 3-70, São Paulo: Arq. Bras. Cardiol. 2009.

BOCCHI, E.A.; BRAGA, M.F.G.; BACAL, F.; FERRAZ, A.S.; ALBUQUERQUE, D.; RODRIGUES, D.A.; MESQUITA, E.T.; VILAS-BOAS, F.; CRUZ, F.; RAMIRES, F.; VILLACORTA, H.J.; NETO, J.D.S.; NETO, R.J.M.; MOURA, L.Z.; SILVA, L.B.; MOREIRA, L.F.; ROHDE, L.E.; MONTERA, M.W.; SIMÕES, M.V.; MOREIRA, C.M.; CLAUSELL, N.; BESTETTI, R.; ROCHA, R.M.; MANGINI, S.; RASSI, S.; FERREIRA, S.M.A.; MARTINS, S. M.; BORDIGNON, S.; ISSA, V. S. Up dating of the Brazilian guideline for chronic heart failure. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 1 supl.1, p. 1–33, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Datasus: mortalidade - 1996 a 2012, pela CID-10 – Brasil** [Internet]. Brasília (DF); 2008. Citado em abril de 2017. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>>. Acesso em: 20.abr.2017.

CAPPOLA, T.P.; LI, M.; HE, J.; KY, B.; GILMORE, J.; QU, L. KEATING, B. REILLY, M.; KIM, C.E.; GLESSNER, J.; FRACKELTON, E.; HAKONARSON, H.; SYED, F.; HINDES, A.; MATKOVICH, S.J.; CRESCI, S.; DORN, G.W. Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 3, n. 2, p. 147–154, 2010.

CASAS, J.P.; CAVALLERI, G.L.; BAUTISTA, L.E.; SMEETH, L.; HUMPHRIES, S.E.; HINGORANI, A.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: A HuGE review. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 10, p. 921–935, 2006.

CHARRON, P.; TESSON, F.; POIRIER, O.; NICAUD, V.; PEUCHMAURD, M.; TIRET, L.; CAMBIEN, F.; AMOUYEL, P.; DUBOURG, O.; BOUHOUR, J.; MILLAIRE, A.; JUILLIERE, Y.; BAREISS, P.; ANDRÉ-FOUET, X.; POUILLART, F.; ARVEILER, D.; FERRIÈRES, J.; DORENT, R.; ROIZÈS, G.; SCHWARTZ, K.; DESNOS, M.; KOMAJDA, M. Identification of a genetic risk factor for idiopathic dilated cardiomyopathy. Involvement of a polymorphism in the endothelin receptor type A gene. {CARDIGENE} group. **European Heart Journal**, v. 20, n. 21, p. 1587–1591, 1999.

COLOMBO, M.G.; CIOFINI, E.; PARADOSSI, U.; BEVILACQUA, S.; BIAGINI, A. ET-1 Lys198Asn and ETA Receptor H323H Polymorphisms in Heart Failure. **Cardiology**, v. 105, n. 4, p. 246–252, 2006.

CRINK, K.A. & LYMPEROPOULOS, A. β 1-adrenoceptor Arg389Gly polymorphism and heart disease: marching toward clinical practice integration. **Pharmacogenomics**, v. 16: p.15-104, 2015.

CUI, J.; SONG, Y.; LI, Y.; ZHU, Q.; TAN, P.; QIN, Y.; WANG, H.Y.; WANG, R.F. USP3 in hibits type I interfere on signaling by deubiquitinating RIG-I-like receptors. **Cell Research**, v. 24, n. 4, p. 400–416, 2014.

CUOCO, M.A.R.; PEREIRA, A.C.; MOTA, G.F.A.; KRIEGER, J.E.; MANSUR, A.J. Polimorfismo genético, terapia farmacológica e função cardíaca sequencial em pacientes com insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 4, p. 274–279, 2008.

DORN, G.W. The genomic architecture of sporadic heart failure. **Circulation Research**, v. 108, n. 10, p. 1270–1283, 2011.

DOSHI, A.A.; ZIOLO, M.T.; WANG, H.; BURKE, E.; LESINSKI, A. BINKLEY, P. A Promoter Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene is Associated with Reduced mRNA and Protein Expression in Failing Human Myocardium. **Journal of Cardiac Failure**, v. 16, n. 4, p. 314–319, 2010.

DUQUE, G.S.; SILVA, D.A.; ALBUQUERQUE, F.N., SCNEIDER, R.S.; GIMENEZ, A.; POZZAN, R.; ROCHA, R.M.; ALBUQUERQUE, D.C. Influence of Angiotensin-Converting-Enzyme Gene Polymorphism on Echocardiographic Data of Patients with Ischemic Heart Failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 446–454, 2016.

EL-ARMOUCHE, A. & ESCHENHAGEN, T. B-Adrenergic stimulation and myocardial function in the failing heart. **Heart Failure Reviews**, v. 14, n. 4, p. 225–241, 2009.

FENECH, A. & HALL, I.P. Pharmacogenetics of asthma. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 1, p. 3–15, 2002.

FERLA, R.; CAÒ, V.; CASCIO, S.; RINALDI, G.; BADALAMENTI, G.; CARRECA, I.; SURMACZ, E.; COLUCCI, G.; BAZAN, V.; RUSSO, A. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. **Annals of Oncology**, v. 18, n. SUPPL. 6, p. 93–98, 2007.

FERNLUND, E.; OSTERBERG, A.W.; KUCHINSKAYA, E.; GUSTAFSSON, M.; JANSSON, K.; GUNNARSSON, C. Novel Genetic Variants in BAG3 and TNNT2 in a Swedish Family with a History of Dilated Cardiomyopathy and Sudden Cardiac Death. **Pediatric Cardiology**, v. 38, n. 6, p.1262-1268, 2017.

FERREIRA, L.B. & ROLA, M.G. Polimorfismos genéticos associados à hipertensão arterial sistêmica. **Universidade: Ciências da Saúde**, v. 6, n. 1, p. 57–68, 2008.

FORLEO, C.; RESTA, N.; SORRENTINO, S.; GUIDA, P.; MANGHISI, A.; LUCA, V.; ROMITO, R.; IACOVIELLO, M.; TOMMASI, E.; TROISI, F.; RIZZON, B.; GUANTI, G.; RIZZON, P.; PITZALIS, M.V. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **The American journal of medicine**, v. 117, n. 7, p. 451–8, 2004.

FREITAS, S.R.S.; CABELLO, P.H.; NETO, R.S.M.; LIMA, A.B.; BARROS, M.; CORDOVIL, I.L. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 3, p. 309–316, 2007.

GARCIA, J. A. D.; INCERPI, E. K. Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrofico do óxido nítrico. **Arq. Brasileiros de Cardio**, v. 90, n. 6, p. 443–450, 2008.

GENETICS HOME REFERENCE: **Your Guide to Understanding Genetic Conditions**. [Internet]. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 13.set.2017.

GHILARDI, G.; BIONDI, M.L.; MONTI, M.; BERNINI, M.; TURRI, O.; MASSARO, F.; GUAGNELLINI, E.; SCORZA, R. Independent risk factor for moderate to severe internal carotidarterystenosis: T786C mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene. **Clinical chemistry**, v. 48, n. 7, p. 989–93, 2002.

GOLDSTEIN, J.A.& KERN, M.J. Percutaneous Mechanical Support for the Failing Right Heart. **Cardiology Clinics**, v. 30, n. 2, p. 303–310, 2012.

GREEN, S.A.; TURKI, J.; INNIS, M.; LIGGETT, S.B. . Amino-Terminal Polymorphisms of the Human Beta.2-Adrenergic Receptor Impart Distinct Agonist-Promoted Regulatory Properties. **Biochemistry**, v. 33, n. 32, p. 9414–9419, 1994.

GRUEN, M. & GAUTEL, M. Mutations in beta-myosin S2 that cause familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC) abolish the interaction with the regulatory domain of myosin-binding protein-C. **Journal of molecular biology**, v. 286, n. 3, p. 933–49, 1999.

HARVEY, J.J.; BRANT, S.R.; KNUTSON, J.R.; HAN, M.K. SNP analysis using CataCleave probes. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 22, n. 3, p. 192–203, 2008.

- HATHAWAY, C.K.; GRANT, R.; HAGAMAN, J.R.; HILLER, S.; LI, F.; XU, L.; CHANG, A.S.; BAGNELL, C.R.; ROJAS, M.; KIM, H.S.; WU, B.; ZHOU, B.; SMITHIES, O.; KAKOKI, M. Endothelin-1 critically influences cardiac function via superoxide-MMP9 cascade. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 16, p. 5141–5146, 2015.
- HOUSTON, B.A.; SHAH, K.B.; MEHRA, M.R.; TEDFORD, R.J. A new “twist” on right heart failure with left ventricular assist systems. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 36, n. 7, p. 1–7, 2017.
- IEIRI, I.; TAKANE, H.; OTSUBO, K. The MDR1 (ABCB1) Gene Polymorphism and its Clinical Implications. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, n. 9, p. 553–576, 2004.
- JIANG, W.; HE, H.; YANG, Z. The angiotensinogen gene polymorphism is associated with heart failure among Asians. **Scientific Reports**, v. 4, p. 4207, 2014.
- KITTS, A. & SHERRY, S. The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation. **Md**, p. 111–123, 2011.
- LOVE, M.P.; HAYNES, W.G.; GRAY, G.A.; WEBB, D.J.; MCMURRAY, J.J. Vasodilator effects of endothelin-converting enzyme inhibition and endothelin ETA-receptor blockade in chronic heart failure patients treated with ACE inhibitors. **Circulation**, v. 94, p. 2131–2137, 1996.
- LOVE, M.P.; HAYNES, W.G.; WEBB, D.J.; MCMURRAY, J.J. Venous endothelin receptor function in patients with chronic heart failure. **Clinical Science**, v. 98, n. 1, p. 65–70, 2000.
- MANGINI, S.; PIRES, P.V.; BRAGA, F.G.M.; BACALET, F. Insuficiência cardíaca descompensada. **Einstein (São Paulo)**, v. 11, n. 3, p. 383–391, 2013.
- MARTHO, G.; AMABIS, J.M. Fundamentos da Biologia Moderna. São Paulo: **Moderna**, p. 113–115, 2009.
- MCNAMARA, D.M. Emerging role of pharmacogenomics in heart failure. **Current opinion in cardiology**, v. 23, n. 3, p. 261–8, 2008.
- MEHTA, P.A. & DUBREY, S.W. High output heart failure. **Qjm**, v. 102, n. 4, p. 235–241, 2009.
- MILLS, R.E.; LUTTIG, C.T.; LARKINS, C.E.; BEAUCHAMP, A.; TSUI, C.; PITTARD, W.S.; DEVINE, S.E. An initial map of insertion and deletion (INDEL) variation in the human genome. **Genome Research**, Nova Iorque, v. 16 n.9, p.1182–1190, 2006.
- MORAGA, F.; TRONCOSO, R.; MELLADO, R.; DÍAZ-ARAYA, G.; VUKASOVIC, J.L.; GREG, D.; PEREZ, O.; GARCÍA, L.; ROLDÁN, J.; OCARANZA, M.P.; JALI, J.; CHIONG, M.; CASTRO, P. Interactions between beta1 and beta2 adrenergic receptor polymorphisms as risk factors for chronic heart failure. **Revista médica de Chile**, v. 136, n. 11, p. 1371–80, 2008.
- MORITA, H.; SEIDMAN, J.; SEIDMAN, C. Genetic causes of human heart failure. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 3, p.518–526, 2005.
- NASCIMENTO, B.C.; PEREIRA, S.B.; RIBEIRO, G.S.; MESQUITA, E.T. Polimorfismos beta1-adrenérgico associados com Fibrilação Atrial na Insuficiência Cardíaca Sistólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 5, p. 384–389, 2012.
- NCBI REFERÊNCIA: **SNP rs1739843 dbSNP Short Genetic Variations**. [Internet]. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1739843>. Acesso em: 30.ago.2017
- NORTON, N.; RIEDER, M.J.; SIEGFRIED, J.D.; RAMPERSAUD, E.; ZUCHNER, S.; MANGOS, S.; GONZALEZ-QUINTANA, J.; WANG, L.; MCGEE, S.; REISER, J.; MARTIN, E.; NICKERSON, D.A.; HERSHBERGER, R.E. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. **American Journal of Human Genetics**, v. 88, n. 3, p. 273–282, 2011.

- PACZKOWSKA, A.; SZPERL, MALEK, T.; MAZURKIEWICZ, T.; SKÓRA, E.; GRZYBOWSKI, J.; ROSZCZYNSKI, M.; BILINSKA, Z.; TESSON, F.; RUZYTTO, W. Polymorphisms of the beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in Polish patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Kardiologia Polska**, v. 67, n. 3, p. 5–11, 2009.
- PALMER, B.R.; PILBROW, A.P.; HOWNS, B.S.C.; YANDLE, T.G.; FRAMPTON, C.M.; RICHARDS, A.M.; NICHOLLS, M.G.; NICHOLLS, M.G.; CAMERON, V.A. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 5, p. 729–736, 2003.
- PAN, X.; LIU, Y.; ZHANG, Y.; ZHANG, X.; XU, Q.; TONG, W. Interaction of the C-344T polymorphism of CYP11b2 gene with body mass index and waist circumference affecting diastolic blood pressure in Chinese Mongolian population. **Blood Pressure**, v. 19, n. 6, p. 373–379, 21, 2010.
- PARSA, A.; CHANG, Y.P.C.C.; KELLY, R.J.; CORRETTI, M.; RYAN, K.A.; ROBINSON, S.W.; GOTTLIEB, S.S.; KARDIA, S.L.R.; SHULDINER, A.R.; LIGGETT, S.B. Hypertrophy-associated polymorphisms ascertained in a founder cohort applied to heart failure risk and mortality. **Clinical and Translational Science**, v. 4, n. 1, p. 17–23, 2011.
- PEREIRA, S.B.; GAVA, I.A.; GIRO, C.; MESQUITA, E.T. Os polimorfismos dos receptores adrenérgicos na insuficiência cardíaca: o que a genética explica? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 6, p. 841–849, 2010.
- PETROPOULOU, E.; SOLTANI, M.; FIROOZABADI, A.D.; NAMAYANDEH, S.M.; CROCKFORD, J.; MAROOFIAN, R.; JAMSHIDI. Digenic inheritance of mutations in the cardiac troponin (TNNT2) and cardiac beta myosin heavy chain (MYH7) as the cause of severe dilated cardiomyopathy. **European Journal of Medical Genetics**, p. 8–11, 2017.
- POHLMANN, L.; KROGER, I.; VIGNIER, N.; SCHOLSSAREK, S.; KRAMER, E.; COIRAULT, C.; SULTAN, K.R.; ARMOUCHE, A.E.; WINEGRAD, S.; ESCHENHAGEN, T.; CARRIER, L. Cardiac myosin-binding protein C is required for complete relaxation in intact myocytes. **Circulation Research**, v. 101, n. 9, p. 928–938, 2007.
- RICHARD, P. VILLARD, E.; CHARRON, P.; ISNARD, R. The Genetic Bases of Cardiomyopathies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, n. 9 SUPPL, 2006.
- ROCHAIS, F. VILARDAGA, J.P.; NIKOLAEV, V.O.; BUNEMANN, M. LOHSE, M.J.; ENGELHARDT, S. Real-time optical recording of β 1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 117: p.229-235, 2007.
- ROSSI, G. P.; TADDEI, S.; VIRDIS, A.; CAVALLIN, M.; GHIADONI, L.; FAVILLA, S.; VERSARI, D.; SUDANO, I.; PESSINA, A.C. SALVETTI, A. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 6, p. 938–945, 2003.
- SANDRIM, V.C. & TANUS-SANTOS, J.E. O conhecimento em farmacogenômica pode auxiliar no controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão de difícil controle. **Journal of Hypertension**, v. 15, n. 1, p. 34–36, 2008.
- SANTOS, I.S. & BITTENCOURT, M.S. Insuficiência cardíaca. **RevMed (São Paulo)**, v. 87, n. 4, p. 224–31, 2008.
- SARPESHKAR, V. & BENTLEY, DJ. Adrenergic-beta (2) receptor polymorphism and athletic performance. **Journal of human genetics**, v. 55, n. 8, p. 479–485, 2010.
- SAUD, C.G.M.S.; REIS, A.F.; DIAS, A.M.C.; CARDOSO, R.N.; CARNEIRO, A.C.K.V.; SOUZA, L.P.; FONSECA, A. B.M.; RIBEIRO, G.S.; FARIA, C.A.C. O polimorfismo AGT*M235T na disfunção cardíaca de etiologia isquêmica aguda: projeto gisca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 2, p. 144–152, 2010.

SCHNEIDER, E.M.; JUSTINA, L.A.D.; ANDRADRE, M.A.B.S.; OLIVEIRA, T.B.; CALDEIRA, A.M.A.; MEGLHIORATTI, F.A. Conceitos De Gene: Construção Histórico-Epistemológica E Percepções De Professores Do Ensino Superior. **Investigações em Ensino de Ciências**, v. 16, n. 2, p. 201–222, 2011.

SELCEN, D. MUNTONI, F.; BURTON, B.K.; PEGORARO, E.; SEWRY, C.; BITE, A.V.; ENGEL, A.G. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy. **Annals of Neurology**, v. 65, n. 1, p. 83–89, 2009.

SHARKEY, S.W.; MARON, B.J.; NELSON, P.; PARPART, M.; MARON, A.M.S.; BRISTOW, M.R. Adrenergic receptor polymorphisms in patients with stress (takotsubo) cardiomyopathy. **Journal of Cardiology**, v. 53, n. 1, p. 53–57, 2009.

SILVA, S.J.; RASSI, S.; SILVA, C.C. Avaliação do Polimorfismo A1166C no Receptor AT1R em Portadores de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 25, n. 6, p. 456–463, 2012.

SMALL, K.M.; WAGONER, L.E.; LEVIN, A.M.; KARDIA, S.L.R.; LIGGETT, S.B. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. **The New England journal of medicine**, v. 347, n. 15, p. 1135–42, 2002.

SMITH, N.L.; FELIX, J. F.; MORRISON, A.C.; DEMISSIE, S.; GLAZER, N.L.; LOEHR, L.R.; CUPPLES, A.; DEGHAN, A.; LUMLEY, T.; ROSAMOND, W.D.; LIEB, W.; RIVADENEIRA, F.; BIS, J.C.; FOLSOM, A.R.; BENJAMIN, E.; AULCHENKO, Y.S.; HARITUNIAN, T.; COUPER, D.; MURABITO, J.; WANG, Y.A.; STRICKER, B.H. M.M.D.; GOTTDIENER, J. S.; CHANG, P.P.; WANG, T.J.; RICE, K.M.; HOFMAN, A.; HECKBERT, S.R.; FOX, E.R.; O'DONNELL, C.J.; UITTERLINDEN, A.G., ROTTER, J.I.; WILLERSON, J.T.; LEVY, D.; DUJIN, C.M.V.; PSATY, B.M.; WITTEMAN, J.C.M.; BOERWINKLE, E. VASA, R.S. et al. Association of Genome-Wide Variation With the Risk of Incident Heart Failure in Adults of European and African Ancestry: A Prospective Meta-Analysis From the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 3, n. 3, p. 256–266, 2010.

SOUZA, V.; ZEITOUN, S.S.; BARROS, A.L.B.L. Débito cardíaco diminuído: revisão sistemática das características definidoras. **ACTA Paulista de Enfermagem**, v. 24, n. 1, p. 114–119, 2011.

SPIEKER, L.E.; NOLL, G.; RUSCHITZKA, F.T.; LUSCHER, T.F. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 6, p. 1493–1505, 2001.

SPIEKER, L.E.; MITROVIC, V.; NOLL, G.; PACHER, R.; SCHULZE, M.R.; MUNTWYLER, J.; SCHALCHER, C.; KIOWSKI, W.; LUSCHER, T.F. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA-receptor blockade in patients with congestive heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 35, p. 1745–1752, 2000.

STARK, K.; ESSLINGER, U.B.; REINHARD, W.; PETROV, G.; WINKLER, T.; KOMAJDA, M.; ISNARD, R.; CHARRON, P.; VILLARD, E.; CAMBIEN, F.; TIRET, L.; AUMONT, M.C.; DOUBOURG, O.; TROCHU, J.N.; FAUCHIER, L.; DEGROOTE, P.; RICHTER, A.; MAISCH, B.; WICHTER, T.; ZOLLBRECHT, C.; GRASSL, M.; SCHUNKERT, H.; NITSCHKE, P.L.; ERDMANN, J.; BAUMERT, J.; ILLIG, T.; KLOPP, N.; WICHMANN, H.E.; MEISINGER, C.; KOENIG, W.; LICHTNER, P.; MEITINGER, T.; SCHILLERT, A.; KONIG, I.; HETZER, R.; HEID, I.M.; ZAGROSEK, V.R.; HENGSTENBERG, C. Genetic association study identifies HSPB7 as a risk gene for idiopathic dilated cardiomyopathy. **PLoS Genetics**, v. 6, n. 10, p. 1–9, 2010.

STEWART, G.C.; & GIVERTZ, M.M. Mechanical Circulatory Support for Advanced Heart Failure. **Circulation**, v. 125, n. 10, p. 1304–1315, 2012.

TADA, H.; KAWASHIRI, M.A.; OHTANI, R.; NOGUCHI, T.; NAKANISHI, C.; KONNO, T.; HAYASHI, K.; NOHARA, A.; KOBAYASHI, J.; MABUCHI, H.; YAMAGISHI, M. A novel type of familial hypercholesterolemia: Double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. **Atherosclerosis**, v. 219, n. 2, p. 663–666, 2011.

TANG, W.; DEVEREUX, R.B.; LI, N.; OBERMAN, A.; KITZMAN, D.; RAO, D.A.; HOPKINS, P.N.; CLAAS, S.A.; ARNETT, D.K. Identification of a pleiotropic locus on chromosome 7q for a composite left ventricular wall thickness factor and body mass index: the HyperGEN Study. **BMC Medical Genetics**, v. 10, n. 1, p. 40, 2009.

WANG, M.; DING, H.; KANG, J.; HU, K.; LU, W.; ZHOU, X.; XU, L. Association between polymorphisms of the HSPB7 gene and Cheyne–Stokes respiration with central sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. **International Journal of Cardiology**, v. 221, p. 926–931, 2016.

WU, C.K.; HUANG, Y-T.; LEE, J-K.; CHIANG, F-T.; HUANG, S-W.; LIN, J-LEE.; TSENG, C-D.; CHEN, Y-H.; TSAI, C-T. Cardiac myosin binding protein C and MAP-kinase activating death domain-containing gene polymorphisms and diastolic heart failure. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, p. 1-6, 2012.

ZHOU, S.-F. Structure, function and regulation of glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. **Xenobiotica**, v. 38, n. 7–8, p. 802–832, 22 ago. 2008.