

INTEGRAÇÃO MOLECULAR E INOVAÇÃO TERAPÊUTICA: O PAPEL DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

MOLECULAR INTEGRATION AND THERAPEUTIC INNOVATION: THE ROLE OF GENE THERAPY IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Cristiane Del Corso¹
Luiz Farias Cantalixto de Melo²
Bruno Kavahara Yoshida³
Débora Farias Cantalixto de Melo⁴

RESUMO: A terapia gênica representa uma das mais promissoras inovações biomédicas, permitindo a modulação direta de processos moleculares e celulares por meio da introdução de genes terapêuticos em células somáticas, com potencial para o tratamento de doenças cardiovasculares refratárias às terapias convencionais. Este estudo teve como objetivo revisar e integrar as evidências científicas recentes sobre a aplicação da terapia gênica nas doenças cardiovasculares, abordando seus mecanismos de ação, tipos de vetores e perspectivas clínicas. Foi realizada uma revisão narrativa e integrativa da literatura, com busca de artigos publicados entre 2019 e 2025 nas bases PubMed, Scopus, SciELO, e LILACS, utilizando descritores como “gene therapy”, “cardiovascular diseases” e “CRISPR-Cas9”, combinados por operadores booleanos. Os estudos analisados demonstram avanços significativos em vetores virais e técnicas de edição gênica, como os sistemas CRISPR-Cas9, com destaque para os adenovírus e vetores adenoassociados, que apresentam maior eficiência na entrega gênica e segurança aprimorada. As principais aplicações observadas incluem o tratamento da insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e isquemia miocárdica, bem como a prevenção de reestenose e trombose por meio da modulação de genes vasodilatadores e angiogênicos, como SERCA2a, VEGF, FGF e eNOS. Apesar dos resultados experimentais encorajadores, os ensaios clínicos ainda enfrentam limitações quanto à estabilidade da expressão gênica, imunogenicidade e eficácia em larga escala. Conclui-se que a terapia gênica cardiovascular constitui uma fronteira em expansão na medicina de precisão, com potencial para transformar o manejo de diversas cardiopatias. No entanto, sua consolidação clínica depende do aprimoramento dos vetores, da redução de riscos imunológicos e da realização de estudos multicêntricos que validem sua segurança e aplicabilidade terapêutica.

1

Palavras-chave: Terapia gênica. Doenças cardiovasculares. Edição genômica. Angiogênese. CRISPR-Cas9.

¹Doutora em Fisiologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR).

²Graduado em Medicina, Universidade do Estado do Amazonas (UEA).

³Graduado em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos.

⁴Graduada em Medicina, Universidade do Estado do Amazonas (UEA).

INTRODUÇÃO

A terapia gênica representa uma das mais promissoras fronteiras da medicina moderna, fundamentando-se na utilização de técnicas de transferência de material genético com o objetivo de corrigir, modular ou substituir funções celulares comprometidas (Musolino et al., 2025; Hoang et al., 2022). De forma conceitual, trata-se de uma intervenção médica na qual o gene de interesse é introduzido em células somáticas *in vivo* ou *ex vivo*, possibilitando sua expressão e a produção localizada de proteínas terapêuticas capazes de restaurar ou aprimorar funções fisiológicas (Chen & Liu, 2023). A eficiência desse processo depende diretamente da adequada entrega e expressão do gene transferido nas células-alvo, o que exige o emprego de um sistema de transporte especializado, denominado vetor (Bulcha et al., 2021). Esses vetores atuam como “veículos biológicos” capazes de carregar e direcionar o material genético exógeno até o interior celular, superando as barreiras naturais impostas pelas membranas e pelo sistema imunológico (Mendell et al., 2021; Mazurek et al., 2024).

De modo geral, os vetores de transferência gênica são classificados em dois grandes grupos: virais e não virais (Bulcha et al., 2021). Os vetores virais — derivados de retrovírus, adenovírus, adenoassociados e lentivírus — destacam-se pela alta eficiência de transdução e pela capacidade de promover expressão gênica sustentada, o que os torna ferramentas amplamente utilizadas em protocolos experimentais e terapêuticos (Mendell et al., 2021; Greenberg et al., 2024). Por outro lado, os vetores não virais, baseados em lipossomos, nanopartículas ou plasmídeos desnudos, oferecem vantagens em termos de segurança e imunogenicidade, ainda que apresentem menor eficiência de entrega e expressão (Braga et al., 2021; Makhmudova et al., 2024). A contínua evolução dessas plataformas tem permitido avanços significativos na otimização de estratégias terapêuticas, impulsionando o desenvolvimento de abordagens mais seguras, direcionadas e estáveis (Herzog & Bricker-Anthony, 2023; Drago & McCombs, 2023).

No campo das doenças cardiovasculares, a terapia gênica tem emergido como uma alternativa inovadora e potencialmente transformadora, especialmente em situações de difícil manejo clínico, como a insuficiência cardíaca avançada, a doença arterial coronariana refratária, as síndromes isquêmicas periféricas e a hipertensão arterial resistente (Dzau & Hodgkinson, 2024; Musolino et al., 2025). O interesse crescente nessa área decorre da compreensão de que a maioria das doenças cardiovasculares envolve componentes genéticos e moleculares complexos, que influenciam não apenas sua gênese, mas também sua progressão e

resposta terapêutica (Zhang et al., 2021; Apte, Chen & Ferrara, 2019). Nesse contexto, a modulação gênica oferece a possibilidade de atuar de forma direta sobre as vias fisiopatológicas subjacentes, promovendo a regeneração tecidual, a neovascularização e a proteção de órgãos-alvo (Braga et al., 2021; Aimo et al., 2022; Reichart et al., 2023).

Apesar do potencial notável, diversos desafios ainda limitam a consolidação clínica da terapia gênica cardiovascular. Entre eles, destacam-se a necessidade de vetores mais específicos e de maior biossegurança, a estabilidade da expressão gênica ao longo do tempo e a resposta imune desencadeada pela introdução de material genético exógeno (Guilou et al., 2022; Wasala et al., 2020). Além disso, a tradução dos resultados obtidos em modelos experimentais para o contexto clínico humano permanece complexa, exigindo protocolos padronizados, estudos multicêntricos e acompanhamento prolongado para avaliar eficácia e segurança a longo prazo (Fontana et al., 2024; Musolino et al., 2025).

Diante desses avanços e limitações, torna-se essencial revisar e integrar criticamente o conhecimento atual sobre as aplicações da terapia gênica nas doenças cardiovasculares, explorando seus fundamentos moleculares, mecanismos de ação, abordagens experimentais e implicações terapêuticas. Assim, o presente artigo tem como objetivo analisar o estado atual da terapia gênica no contexto cardiovascular, destacando os principais vetores utilizados, os alvos terapêuticos mais investigados e as perspectivas futuras dessa tecnologia como ferramenta de inovação biomédica e integração molecular no tratamento das doenças cardíacas e vasculares.

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre setembro e novembro de 2025, considerando publicações de alta relevância científica indexadas em bases de dados internacionais reconhecidas, a saber: PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO e LILACS. Também foram consultadas publicações de acesso aberto em portais científicos, incluindo Nature, Elsevier, Oxford Academic, NEJM e American Heart Association Journals, a fim de garantir abrangência e atualização da busca.

Para a definição da estratégia de busca, foram empregados descritores controlados e não controlados (em inglês) de acordo com os termos indexados no *Medical Subject Headings* (MeSH). Os principais descritores utilizados foram: “gene therapy”, “cardiovascular diseases”, “genome editing”, “angiogenesis”, “heart failure”, “ischemic heart disease”, “hypertension”, “CRISPR-

Cas9”, “*AAV vectors*”, “*RNA therapeutics*” e “*cardiac regeneration*”. Esses termos foram combinados por meio de operadores booleanos, empregando as expressões:

(“*gene therapy*” AND “*cardiovascular diseases*”),
(“*gene therapy*” AND “*heart failure*”),
(“*gene therapy*” AND “*angiogenesis*” OR “*myocardial ischemia*”),
(“*CRISPR-Cas9*” OR “*genome editing*” AND “*cardiac disease*”),
(“*RNA therapeutics*” AND “*cardiomyopathy*”).

A busca contemplou artigos publicados entre 2019 e 2025, período em que ocorreram avanços expressivos no uso de vetores adenoassociados, terapias baseadas em RNA e edição gênica de alta precisão aplicadas ao sistema cardiovascular.

Foram adotados critérios de inclusão rigorosos, selecionando-se artigos que: (1) abordassem diretamente a aplicação de terapias gênicas, de edição genômica ou de RNA em doenças cardiovasculares; (2) apresentassem relevância metodológica e publicação em periódicos indexados e revisados por pares; (3) trouxessem dados experimentais, clínicos ou revisões com fundamentação científica atualizada; e (4) estivessem redigidos em inglês ou português. Foram excluídos artigos repetidos, relatos de caso isolados, revisões sem embasamento metodológico, resumos de eventos científicos e publicações sem acesso integral ao texto.

4

O processo de seleção dos estudos foi realizado em três etapas sequenciais: (i) triagem inicial por título e resumo para identificar a pertinência temática; (ii) leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade; e (iii) exclusão de estudos redundantes ou com escopo divergente. Após o processo de filtragem, 24 artigos foram considerados adequados para compor o corpus analítico da revisão, abrangendo ensaios clínicos, estudos pré-clínicos e revisões recentes sobre terapias gênicas cardiovasculares, incluindo abordagens com vetores virais (adenovirais, adenoassociados, retrovirais), terapias de RNA, edição gênica com CRISPR-Cas9 e estratégias de regeneração miocárdica baseadas em células-tronco.

A análise e síntese dos dados foram realizadas de maneira descritiva, crítica e integrativa, organizando-se o conteúdo em eixos temáticos que refletissem a diversidade das abordagens terapêuticas encontradas. Os estudos foram agrupados conforme a doença cardiovascular abordada (insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, reestenose e trombose), o mecanismo molecular explorado (angiogênese, modulação gênica, edição de DNA/RNA, expressão de proteínas terapêuticas) e o tipo de vetor

empregado. Essa estruturação permitiu identificar tendências emergentes, limitações recorrentes e perspectivas futuras relacionadas ao desenvolvimento translacional da terapia gênica cardiovascular.

Por se tratar de uma revisão narrativa com princípios integrativos, não foram aplicados métodos estatísticos formais de metanálise, mas foi conduzida uma avaliação crítica qualitativa das evidências, levando em consideração o nível de inovação biotecnológica, o impacto terapêutico relatado e a consistência dos resultados experimentais e clínicos. A metodologia adotada assegura transparência, reproduzibilidade e alinhamento com os princípios éticos e científicos recomendados para revisões de literatura na área biomédica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização de vetores, ou seja, sistemas biológicos ou sintéticos usados para transportar genes terapêuticos até o interior das células, constitui um dos pilares fundamentais do avanço das terapias gênicas (Bulcha et al., 2021; Musolino et al., 2025). Esses vetores funcionam como “veículos” capazes de entregar o DNA ou RNA desejado de forma eficiente e direcionada, permitindo a expressão estável e herdável do gene introduzido (Mendell et al., 2021). O princípio dessa tecnologia surgiu a partir de estudos com vírus tumorais, como os papovavírus SV40 e poliomavírus, que demonstraram a capacidade de integrar seu material genético ao DNA da célula hospedeira e alterar seu comportamento (Bulcha et al., 2021).

Entre os diferentes tipos de vetores, os virais se destacam pela alta eficiência na transferência gênica — frequentemente próxima de 100% — superando amplamente os métodos não virais, como o uso de lipossomos ou nanopartículas (Makhmudova et al., 2024; Braga et al., 2021). No entanto, desafios técnicos, como a produção em larga escala e a necessidade de eliminar a capacidade replicativa dos vírus, limitam sua aplicação a determinados tipos (Herzog & Bricker-Anthony, 2023; Drago & McCombs, 2023).

Nesse contexto, vetores retrovirais e adenovirais figuram entre os mais utilizados: os primeiros pela capacidade de integração estável ao genoma celular, e os segundos pela alta eficiência de expressão gênica, embora sua imunogenicidade ainda represente um obstáculo clínico (Mendell et al., 2021; Guilou et al., 2022). Avanços recentes, entretanto, permitiram o desenvolvimento de adenovírus de segunda geração, com respostas imunes reduzidas, o que ampliou sua segurança e eficácia, sobretudo em terapias cardiovasculares (Mazurek et al., 2024; Greenberg et al., 2024).

Paralelamente, a estratégia de transferência gênica *ex vivo* — em que células do próprio paciente, como células-tronco, são modificadas geneticamente em laboratório e depois reintroduzidas no organismo — tem se mostrado uma alternativa promissora, por reduzir riscos imunológicos e permitir maior controle sobre a expressão do gene terapêutico (Hoang et al., 2022; Dzau & Hodgkinson, 2024).

Estado Atual da Terapia Gênica em Doenças Cardiovasculares

A análise dos dados disponíveis até março de 2013 demonstra o avanço progressivo da terapia gênica como estratégia terapêutica em múltiplas áreas médicas (Herzog & Bricker-Anthony, 2023; Drago & McCombs, 2023). No total, 1.191 protocolos foram submetidos ao *Office of Recombinant DNA Activities* do *National Institutes of Health* (NIH), órgão norte-americano responsável pela regulamentação e controle de pesquisas envolvendo manipulação genética (Mendell et al., 2021). Desse conjunto, 1.132 protocolos — correspondendo a aproximadamente 95% do total — referem-se diretamente a estudos de terapia gênica, o que reflete o interesse crescente nessa abordagem biotecnológica (Bulcha et al., 2021; Musolino et al., 2025).

A distribuição temática desses protocolos evidencia uma predominância de aplicações na área oncológica, com 818 projetos em avaliação ou em andamento, o que representa a maior concentração de esforços de pesquisa (Herzog & Bricker-Anthony, 2023). No contexto das doenças cardiovasculares, observa-se uma participação ainda restrita, porém em expansão, com um total de 82 protocolos (7% do total). Entre as condições investigadas, destacam-se a insuficiência arterial periférica com 46 projetos, a insuficiência coronariana crônica com 24, a reestenose arterial com três e a insuficiência cardíaca com nove protocolos registrados (Dzau & Hodgkinson, 2024; Makhmudova et al., 2024; Musolino et al., 2025).

Esse panorama demonstra que, embora a terapia gênica aplicada às doenças cardiovasculares ainda represente uma fração modesta dos protocolos globais, há uma tendência de consolidação gradual dessa área, impulsionada pelo desenvolvimento de vetores mais seguros e pela maior compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na regeneração e reparo tecidual cardíaco e vascular (Braga et al., 2021; Zhang et al., 2021; Mazurek et al., 2024).

Potenciais Alvos Terapêuticos e Perspectivas da Terapia Gênica na Hipertensão Arterial

O avanço da biotecnologia molecular tem consolidado a compreensão de que a maioria das doenças humanas apresenta algum grau de influência genética, seja em sua gênese,

progressão ou resposta terapêutica (Musolino et al., 2025). Nas enfermidades cardiovasculares, esse componente genético manifesta-se de forma significativa, variando desde mutações monogênicas, como na hiperlipidemia familiar, até interações multifatoriais em doenças poligênicas, como a aterosclerose e a hipertensão arterial sistêmica (Dzau & Hodgkinson, 2024; Makhmudova et al., 2024). Essa complexidade etiológica sustenta o potencial de aplicação da terapia genética em diversas condições cardíacas e vasculares, incluindo doença arterial aterosclerótica, insuficiência arterial periférica, insuficiência coronariana crônica, reestenose pós-angioplastia, dislipidemias hereditárias, insuficiência cardíaca, rejeição pós-transplante e hipertensão arterial (Musolino et al., 2025; Zhang et al., 2021).

A HAS representa um dos principais fatores de risco cardiovascular, sendo tradicionalmente controlada por meio de intervenções farmacológicas e modificações no estilo de vida. Apesar disso, sua natureza crônica, multifatorial e poligênica suscita questionamentos sobre a aplicabilidade direta da terapia genética nesse contexto. Ainda assim, resultados experimentais em modelos animais têm demonstrado que a modificação genética pode influenciar de forma significativa a regulação pressórica, abrindo novas perspectivas terapêuticas (Wasala et al., 2020; Makhmudova et al., 2024).

As abordagens investigadas concentram-se, principalmente, em duas estratégias complementares: a introdução de genes codificadores de substâncias vasodilatadoras e a inibição de genes associados à síntese de fatores vasoconstritores (Braga et al., 2021; Apte, Chen & Ferrara, 2019). No modelo “vasodilatador”, plasmídeos contendo genes para o peptídeo natriurético atrial, a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e a calicreína tecidual humana mostraram efeitos hipotensores expressivos (Dzau & Hodgkinson, 2024). Em ratos espontaneamente hipertensos (*spontaneously hypertensive rats* – SHR), a administração intravenosa de plasmídeos contendo o gene da eNOS resultou em redução dos níveis pressóricos sustentada por até 12 semanas. Resultados semelhantes foram obtidos com o gene da calicreína tecidual humana, cuja expressão promoveu diminuição da pressão arterial por até 10 semanas após uma única aplicação (Wasala et al., 2020; Makhmudova et al., 2024).

Outra vertente de pesquisa explora a modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), um dos eixos centrais na fisiopatologia da hipertensão. As técnicas de inibição genética por *antisense* têm sido aplicadas tanto por meio da administração direta de oligodeoxinucleotídeos quanto pela transferência viral de DNA com orientação *antisense* (Mendell et al., 2021; Bulcha et al., 2021). Essas intervenções têm produzido reduções

transitórias, mas significativas, da pressão arterial — variando entre 16 e 40 mmHg — em modelos animais, com foco na inibição dos receptores AT₁ da angiotensina II e na supressão do gene do angiotensinogênio (Aimo et al., 2022).

Além do efeito hipotensor, a terapia gênica tem demonstrado potencial protetor sobre órgãos-alvo (Musolino et al., 2025). Em modelos de ratos Dahl sensíveis ao sal, a administração intramuscular de vetores adenoassociados do tipo 1 contendo o gene da interleucina-10 (IL-10) proporcionou maior sobrevida, redução da hipertrofia miocárdica e melhora da função cardíaca, com diminuição de 26% na pressão arterial sistólica (Mazurek et al., 2024). Esses efeitos foram acompanhados por menor infiltração inflamatória, redução de fibrose e menor expressão do fator de crescimento transformador β₁ (TGF-β₁) (Zhang et al., 2021). De forma análoga, a transferência do gene da calicreína humana preveniu o desenvolvimento da hipertensão induzida por dieta hipersódica, sem alterar a pressão basal em animais normotensos, sugerindo um papel preventivo específico em populações sensíveis ao sal (Dzau & Hodgkinson, 2024; Wasala et al., 2020).

O conjunto desses achados destaca a versatilidade da terapia gênica na modulação de diferentes vias fisiopatológicas envolvidas na hipertensão arterial, tanto por meio da superexpressão de genes vasodilatadores quanto pela inibição de genes vasoconstritores (Aimo et al., 2022; Makhmudova et al., 2024). O aprofundamento dessas abordagens poderá viabilizar, no futuro, estratégias personalizadas voltadas ao controle pressórico e à proteção cardiovascular em pacientes com hipertensão refratária (Musolino et al., 2025).

Terapia Gênica Aplicada à Trombose e à Reestenose

A utilização da terapia gênica como estratégia adjuvante na prevenção de fenômenos trombóticos e na redução das taxas de reestenose após intervenções vasculares tem recebido crescente atenção, especialmente no aprimoramento de dispositivos protéticos, como stents e enxertos vasculares (Musolino et al., 2025). Uma das abordagens propostas consiste no recobrimento da superfície luminal desses dispositivos com células endoteliais geneticamente modificadas antes da implantação. Por meio da transfeção com o gene do ativador do plasminogênio tecidual humano (tPA – tissue plasminogen activator), mediada por vetor retroviral, foi possível manter níveis estáveis de secreção de tPA após o semeio das células sobre os stents, sugerindo viabilidade funcional da modificação celular (Bulcha et al., 2021).

Outra linha de investigação envolve a interferência direta na cascata de coagulação, buscando inibir a formação de trombos intravasculares. Resultados positivos foram observados com a transferência, mediada por vetores virais modificados, dos genes da ciclo-oxigenase humana I e da trombomodulina, os quais contribuíram para a modulação da resposta hemostática e potencial redução do risco trombótico (Musolino et al., 2025).

No que se refere à reestenose pós-angioplastia, o desafio é notadamente mais complexo, uma vez que esse fenômeno decorre da interação de múltiplos processos, incluindo aterosclerose prévia, lesão endotelial, trombose local, migração e proliferação de células musculares lisas (CML), além de remodelação vascular. A natureza multifatorial desses eventos, associada à variabilidade individual entre pacientes e segmentos arteriais, dificulta a aplicação ampla da terapia gênica, cuja ação é geralmente direcionada a vias moleculares específicas (Zhang et al., 2021).

Mesmo diante dessas limitações, múltiplos experimentos buscaram avaliar a viabilidade da modulação gênica no controle da proliferação e migração celular, bem como na formação de neoíntima subsequente à agressão vascular. A maioria dos estudos utilizou adenovírus recombinantes como vetores para a introdução de genes “suicidas” ou inibidores do ciclo celular, com alvos voltados tanto ao endotélio quanto às células musculares lisas da média e adventícia (Bulcha et al., 2021). Entre os principais genes avaliados destacam-se o retinoblastoma (Rb), cuja expressão reduz a proliferação de CML; o p21, que atua como regulador negativo do ciclo celular ao inibir proteínas quinases dependentes de ciclinas; o gax, capaz de prevenir a hiperplasia neointimal e o estreitamento luminal em artérias lesionadas; e o gene da timidina quinase do herpes simplex vírus (HSV), que, em associação ao fármaco ganciclovir, induz apoptose seletiva das células transfectadas, reduzindo a população proliferativa no tecido vascular (Musolino et al., 2025).

Estudos envolvendo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – vascular endothelial growth factor) também têm merecido destaque, principalmente pelo seu papel na reendotelização da parede arterial lesada. A restauração da camada endotelial funcional limita a exposição das CML a estímulos mitogênicos, contribuindo para a atenuação da resposta proliferativa (Apte et al., 2019). Entretanto, os resultados clínicos ainda se mostram inconsistentes. Ensaios realizados em pacientes submetidos à angioplastia coronariana, com administração intracoronariana de genes como VEGF, óxido nítrico sintase induzível (iNOS) ou oligodeoxinucleotídeos antisense contra o gene c-myc, não demonstraram redução

significativa da proliferação neointimal, da perda luminal tardia ou dos desfechos clínicos associados (Musolino et al., 2025).

Apesar dos avanços conceituais e experimentais, a transposição dessas abordagens para a prática clínica ainda enfrenta limitações relacionadas à especificidade dos vetores, à estabilidade da expressão gênica e à resposta inflamatória local. A evolução das tecnologias de edição gênica e a incorporação de vetores de maior biossegurança representam caminhos promissores para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes no controle da trombose e da reestenose pós-intervenção vascular (Chen & Liu, 2023; Bulcha et al., 2021).

Terapia Gênica na Insuficiência Cardíaca: Avanços e Perspectivas

A insuficiência cardíaca (IC) mantém-se como uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular, caracterizando-se pelo curso progressivo, frequentemente irreversível, e pelo impacto expressivo sobre a qualidade de vida. A prevalência crescente, especialmente entre indivíduos idosos, e as limitações das terapias farmacológicas convencionais reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas inovadoras (Musolino et al., 2025; Zhang et al., 2021). O transplante cardíaco, embora eficaz, permanece restrito a um número limitado de pacientes devido à escassez de doadores e à complexidade logística envolvida, o que impulsionou o interesse pela aplicação da terapia gênica e celular no manejo dessa condição (Herzog & Bricker-Anthony, 2023; Hoang et al., 2022).

A seleção de alvos moleculares constitui etapa fundamental para a implementação de terapias gênicas eficazes na IC. A elucidação dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes tem permitido identificar processos-chave passíveis de modulação genética, entre eles o controle da homeostase do cálcio intracelular, a sinalização beta-adrenérgica e a regulação dos fenômenos apoptóticos (Musolino et al., 2025; Zhang et al., 2021).

O controle da homeostase de Ca^{2+} desempenha papel central na contratilidade miocárdica. Em modelos experimentais de IC, verificaram-se anormalidades na captação e regulação do cálcio, decorrentes do desequilíbrio entre a bomba de cálcio ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA2a) e sua proteína inibitória fosfolamban. A modificação gênica direcionada a esses componentes tem demonstrado potencial de restaurar a função contrátil do miócito (Wasala et al., 2020). Ensaios *in vitro* utilizando cardiomiócitos humanos isolados do ventrículo esquerdo de portadores de IC terminal revelaram que a transferência gênica de SERCA2a promoveu recuperação dos parâmetros contráteis, com melhora da velocidade de

contração e relaxamento a níveis comparáveis aos de ventrículos normais (Wasala et al., 2020; Musolino et al., 2025). Estratégias complementares, baseadas na inibição de fosfolambam por técnica de antisense, também resultaram em aumento da atividade de SERCA2a e aprimoramento da função miocárdica (Musolino et al., 2025).

O ensaio clínico CUPID (Calcium Up-Regulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease), conduzido a partir de 2007, representou um marco no campo da terapia gênica aplicada à IC. O estudo avaliou a segurança e a eficácia da transferência viral do DNA complementar (cDNA) de SERCA2a em pacientes com IC avançada, demonstrando, após 12 meses de acompanhamento, perfil de segurança satisfatório e melhora significativa em parâmetros clínico-funcionais, incluindo capacidade funcional e fração de ejeção (Wasala et al., 2020; Musolino et al., 2025).

Alterações na sinalização beta-adrenérgica também constituem alvo relevante para intervenção gênica. A redução da densidade e o desacoplamento dos receptores beta-adrenérgicos miocárdicos (β -AR), associados à hiperexpressão da quinase β -AR (β -ARK1), são características marcantes da IC, contribuindo para a perda da resposta adrenérgica (Musolino et al., 2025). A transferência gênica de β_2 -AR ou a inibição de β -ARK1 demonstraram restaurar a sinalização beta-adrenérgica e elevar os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) citosólico, com impacto favorável sobre a função cardíaca (Musolino et al., 2025). No entanto, reconhece-se que a estimulação beta-adrenérgica sustentada pode induzir efeitos adversos, como cardiotoxicidade e arritmias, o que demanda avaliação criteriosa do equilíbrio entre benefício funcional e segurança a longo prazo (Musolino et al., 2025; Zhang et al., 2021).

Outra vertente promissora da terapia gênica na IC concentra-se na modulação da apoptose miocitária, processo intimamente relacionado à perda de massa contrátil e à deterioração ventricular. A manipulação de genes reguladores da apoptose, pró e antiapoptóticos, tem sido explorada como estratégia para preservar a viabilidade celular (Musolino et al., 2025; Zhang et al., 2021). A transferência gênica do Bcl-2, mediada por vetor adenoviral, mostrou bloquear a apoptose induzida por p53 em cardiomiócitos ventriculares, preservando a integridade celular (Musolino et al., 2025). De forma semelhante, a introdução de formas ativadas da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), enzima associada aos efeitos antiapoptóticos do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), resultou em proteção miocitária e melhora da função ventricular (Musolino et al., 2025; Zhang et al., 2021).

O conjunto dessas evidências reforça o potencial da terapia gênica como ferramenta terapêutica inovadora na insuficiência cardíaca, permitindo a intervenção direta sobre vias moleculares responsáveis pela disfunção contrátil, pela dessensibilização adrenérgica e pela morte celular. O desafio atual reside na transposição dos resultados experimentais para a prática clínica, o que requer o desenvolvimento de vetores mais seguros, estratégias de entrega mais específicas e acompanhamento prolongado para avaliar a durabilidade dos efeitos terapêuticos (Musolino et al., 2025; Herzog & Bricker-Anthony, 2023; Wasala et al., 2020).

Angiogênese Terapêutica na Insuficiência Arterial Periférica

O avanço do conhecimento sobre os mecanismos moleculares do crescimento vascular e o desenvolvimento de vetores gênicos mais eficientes permitiram a proposição de estratégias voltadas à revascularização de tecidos hipoperfundidos (Musolino et al., 2025). Entre essas abordagens, a angiogênese terapêutica tem se destacado por empregar fatores de crescimento capazes de estimular a formação de novos vasos e, consequentemente, atenuar os danos provocados pela isquemia miocárdica ou periférica (Apte et al., 2019; Zhang et al., 2021).

Nos estágios iniciais de investigação, a heparina foi a primeira substância a ser avaliada quanto ao potencial angiogênico em modelos experimentais. Em sequência, diferentes membros da família dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF) foram analisados em modelos animais de isquemia, demonstrando capacidade de promover o desenvolvimento vascular (Musolino et al., 2025). Dentre os fatores avaliados, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) emergiu como um dos mais relevantes. Esse fator apresenta diversas isoformas, cujas propriedades biológicas incluem a estimulação da proliferação e migração de células endoteliais, o aumento da permeabilidade capilar e a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (NO) (Apte et al., 2019).

Em modelos experimentais de isquemia periférica, observou-se que a administração intra-arterial ou intramuscular de VEGF, realizada dez dias após a remoção da artéria femoral em coelhos, resultava em incremento significativo da perfusão tecidual quando comparada a animais controle (Musolino et al., 2025). Ensaios subsequentes confirmaram a possibilidade de induzir angiogênese localmente por meio da administração de fatores de crescimento vascular. Ainda assim, a aplicabilidade profilática desses fatores em tecidos normoperfundidos manteve-se controversa, uma vez que o potencial de indução de crescimento vascular em áreas não isquêmicas era questionado. Experimentos posteriores demonstraram que a aplicação prévia de

VEGF antes da oclusão arterial era capaz de induzir neovascularização e preservar a perfusão tecidual mesmo após o estabelecimento da isquemia, sugerindo um possível papel protetor em casos de isquemia intermitente, como na claudicação aos esforços (Musolino et al., 2025).

Os resultados positivos obtidos em modelos animais motivaram os primeiros testes clínicos em humanos. O relato pioneiro de angiogênese induzida por transferência gênica de VEGF em paciente com isquemia arterial periférica grave marcou um marco na aplicação clínica dessa abordagem (Apte et al., 2019; Musolino et al., 2025). Casos subsequentes ampliaram a amostra de pacientes tratados, reforçando o potencial terapêutico inicial. Entretanto, os desfechos de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo nas fases subsequentes apresentaram resultados inconsistentes quanto à eficácia clínica, apesar da boa segurança da técnica (Musolino et al., 2025).

Em estudos envolvendo pacientes com isquemia crítica de membros inferiores submetidos à administração intra-arterial de VEGF-A₁₆₅ — seja por vetor viral ou plasmídio lipossomal — observou-se aumento significativo da densidade vascular três meses após o procedimento. Contudo, parâmetros clínicos relevantes, como o índice tornozelo-braço, a taxa de salvamento de membros e a incidência de reestenose, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos tratados e controle. Resultados semelhantes foram observados em protocolos que utilizaram VEGF-A₁₂₁ por via intramuscular, tanto em casos de claudicação intermitente quanto em pacientes diabéticos com isquemia crítica (Apte et al., 2019; Musolino et al., 2025).

13

Esses achados demonstram que, embora o conceito de angiogênese terapêutica tenha mostrado resultados promissores em modelos experimentais e estudos clínicos iniciais, a tradução desses efeitos para ensaios controlados de larga escala permanece limitada. A complexidade do processo de crescimento vascular sugere que a administração isolada de um único fator de crescimento não é suficiente para reproduzir a cascata de eventos fisiológicos envolvidos na angiogênese natural, o que reforça a necessidade de estratégias combinadas e abordagens multigênicas mais próximas da fisiologia endógena (Apte et al., 2019; Zhang et al., 2021).

Terapia Gênica Angiogênica na Doença Arterial Coronariana

A aplicação da terapia gênica com fatores angiogênicos na doença arterial coronariana (DAC) teve início no final da década de 1990, impulsionada pela busca de alternativas para

pacientes com angina refratária e anatomias coronarianas não passíveis de revascularização convencional. Em 1998, foram apresentados resultados promissores após a administração intramiocárdica direta do VEGF₁₆₅ em pacientes portadores de angina refratária, demonstrando redução expressiva na frequência dos episódios anginosos, melhora do escore de colateralização coronariana e ampliação das áreas miocárdicas normalmente perfundidas (Apte et al., 2019). Acompanhamentos subsequentes confirmaram a melhora clínica e hemodinâmica, tanto pela diminuição da sintomatologia quanto pelo aumento de perfusão observada por meio de SPECT-sestamibi (Zhang et al., 2021).

A utilização de vetores virais para veiculação de fatores de crescimento também foi investigada com o VEGF₁₂₁, administrado por via intramiocárdica durante cirurgias de revascularização miocárdica ou por minitoracotomia. A intervenção resultou em melhora clínica significativa e redução dos defeitos de perfusão em curto prazo, sem relato de efeitos adversos relevantes (Musolino et al., 2025). Esses achados sustentaram a viabilidade e a segurança da transferência gênica direta ao miocárdio, configurando um marco no desenvolvimento de terapias baseadas em angiogênese controlada (Bulcha et al., 2021).

Em continuidade, abordagens minimamente invasivas utilizando cateteres de mapeamento eletromecânico (sistema NOGA) possibilitaram a administração intramiocárdica de doses crescentes de VEGF em pacientes com DAC crônica estável não passível de revascularização. A avaliação após 12 semanas revelou melhora funcional expressa por redução na classe de angina de acordo com a Canadian Cardiovascular Society (CCS) e tendência favorável ao aumento da tolerância ao exercício, evidenciando benefícios clínicos discretos, mas consistentes, mesmo em casos avançados (Apte et al., 2019; Zhang et al., 2021).

14

A consolidação dos primeiros resultados levou à realização de estudos multicêntricos de maior escala. O ensaio AGENT (Angiogenic Gene Therapy Trial) representou o primeiro estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em angiogênese terapêutica, avaliando a administração intracoronariana de Ad₅-FGF4 em diferentes dosagens. Embora a análise global não tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao desempenho em teste ergométrico, observou-se benefício em subgrupos com maior limitação funcional inicial, sugerindo efeito potencialmente dependente da gravidade da doença (Musolino et al., 2025). No entanto, estudos subsequentes de maior robustez metodológica (AGENT-3 e AGENT-4), que envolveram mais de 500 pacientes em diversos países, não reproduziram os resultados iniciais e foram interrompidos precocemente por

ausência de eficácia global. Ainda assim, observou-se aumento significativo do tempo de exercício entre mulheres tratadas, o que levantou hipóteses sobre possíveis variações biológicas na resposta terapêutica (Apte et al., 2019).

Resultados análogos foram observados no estudo VIVA (Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis), que avaliou o uso do VEGF recombinante administrado por via intracoronariana e intravenosa em diferentes concentrações. Embora o procedimento tenha se mostrado seguro e sem eventos adversos relevantes, não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos tratados e controle em relação à incidência de angina ou ao desempenho em teste de esforço após 60 dias. Na reavaliação aos 120 dias, o grupo que recebeu a maior dose de VEGF apresentou melhora da classe funcional da angina e tendência positiva quanto à tolerância ao esforço, sem significância estatística robusta (Apte et al., 2019; Zhang et al., 2021).

De forma geral, os resultados obtidos com a terapia gênica angiogênica em DAC demonstram avanços conceituais importantes, porém ainda insuficientes para tradução clínica ampla. A resposta inicial favorável observada em estudos de pequena escala não foi integralmente confirmada em ensaios controlados de grande porte, o que reforça os desafios inerentes à reprodução do processo fisiológico complexo da angiogênese por meio da administração isolada de fatores de crescimento. Essa limitação aponta para a necessidade de novas estratégias combinatórias e aprimoramento dos vetores e vias de entrega, a fim de potencializar a resposta terapêutica e consolidar o papel da terapia gênica na revascularização miocárdica (Bulcha et al., 2021; Musolino et al., 2025).

15

CONCLUSÃO

A terapia gênica tem se consolidado como uma das mais promissoras fronteiras da medicina moderna, ao possibilitar a intervenção direta sobre os mecanismos moleculares subjacentes às doenças cardiovasculares. A literatura revisada demonstra que o uso de vetores como ferramentas de transferência gênica — especialmente os virais, como os retrovírus e adenovírus modificados — permitiu avanços significativos no transporte e expressão de genes terapêuticos em células-alvo, ampliando as possibilidades de tratamento de condições até então refratárias às abordagens convencionais. Apesar de sua elevada eficiência, esses vetores ainda enfrentam limitações importantes, relacionadas à imunogenicidade, estabilidade de expressão e segurança a longo prazo, o que restringe sua aplicação rotineira na prática clínica.

No contexto das doenças cardiovasculares, os estudos analisados revelam que a terapia gênica tem potencial para atuar em múltiplas frentes: desde o controle da hipertensão arterial e prevenção de trombose e reestenose, até a modulação de mecanismos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca e da isquemia miocárdica. Os resultados experimentais são consistentes quanto ao benefício molecular e funcional, evidenciado por redução da pressão arterial, melhora da perfusão tecidual, prevenção da fibrose e restauração da contratilidade miocárdica. No entanto, os ensaios clínicos de maior escala têm apresentado resultados heterogêneos, frequentemente sem significância estatística robusta, o que sugere a necessidade de aprimoramento das metodologias e da seleção criteriosa de pacientes e genes-alvo.

Entre os principais desafios para a consolidação clínica dessa abordagem, destacam-se a identificação precisa dos genes terapêuticos mais eficazes e seguros, a determinação da via ideal de entrega gênica — *in vivo* ou *ex vivo* —, e a manutenção prolongada da expressão gênica sem reações adversas significativas. Além disso, a maioria dos estudos clínicos revisados apresenta amostras pequenas, ausência de grupos-controle adequados e seguimento limitado, fatores que dificultam a generalização dos resultados e a definição da real eficácia terapêutica.

Apesar dessas limitações, os avanços tecnológicos recentes, especialmente com o desenvolvimento de vetores de segunda e terceira geração, vetores adenoassociados e técnicas de edição gênica de alta precisão, como CRISPR-Cas9, oferecem novas perspectivas para superar as barreiras atuais. A integração da terapia gênica com abordagens complementares, como terapias celulares e bioengenharia tecidual, também se mostra uma direção promissora, favorecendo intervenções mais seguras, direcionadas e personalizadas.

16

Dessa forma, a terapia gênica aplicada às doenças cardiovasculares representa um campo em franca evolução, cuja maturidade científica avança em paralelo ao desenvolvimento biotecnológico. Embora ainda não tenha atingido ampla aplicabilidade clínica, o acúmulo de evidências experimentais e os progressos em segurança e eficácia indicam que essa estratégia poderá, no futuro, redefinir paradigmas terapêuticos no tratamento de cardiopatias complexas. Assim, a consolidação da terapia gênica cardiovascular dependerá de ensaios clínicos rigorosos, padronizados e multicêntricos, capazes de estabelecer parâmetros reproduzíveis de eficácia e segurança, confirmando o papel dessa inovação como uma das principais expressões da integração molecular e da medicina de precisão na cardiologia contemporânea.

REFERENCIAS

- AIMO, A. et al. RNA-targeting and gene editing therapies for transthyretin amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*, v. 19, p. 655–667, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41569-022-00683-z>. Acesso em: 24 out. 2025.
- APTE, R. S.; CHEN, D. S.; FERRARA, N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, v. 176, p. 1248–1264, 2019. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(19\)30054-6](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(19)30054-6). Acesso em: 18 nov. 2025.
- BEZZERIDES, V. J. et al. Gene therapy for inherited arrhythmias. *Cardiovasc. Res*, v. 116, n. 9, p. 1635–1650, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/116/9/1635/5823887?login=false>. Acesso em: 3 nov. 2025.
- BRAGA, L. et al. Non-coding RNA therapeutics for cardiac regeneration. *Cardiovasc. Res*, v. 117, n. 3, p. 674–693, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/117/3/674/5811760?login=false>. Acesso em: 26 out. 2025.
- BULCHA, J. T. et al. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther*, v. 6, p. 53, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00487-6>. Acesso em: 5 nov. 2025.
- CHEN, P. J.; LIU, D. R. Prime editing for precise and highly versatile genome manipulation. *Nat Rev Genet*, v. 24, p. 161–177, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41576-022-00541-1>. Acesso em: 9 nov. 2025. 17
- COOPER, S. T. E.; LOKMAN, A. B.; RILEY, P. R. Role of the lymphatics in cardiac disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 44, p. 1181–1190, 2024. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.124.319854>. Acesso em: 12 out. 2025.
- DRAGO, D.; McCOMBS, C. Advancing cell and gene therapies: key takeaways from ASGCT's 5th annual policy summit. *Mol Ther*, v. 31, p. 3121–3122, 2023. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(23\)00554-3](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(23)00554-3). Acesso em: 11 out. 2025.
- DZAU, V. J.; HODGKINSON, C. P. RNA therapeutics for the cardiovascular system. *Circulation*, v. 149, p. 707–716, 2024. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067373>. Acesso em: 22 nov. 2025.
- FONTANA, M. et al. CRISPR-Cas9 gene editing with Nexiguran Ziclumeran for ATTR cardiomyopathy. *N Engl J Med*, v. 391, p. 2231–2241, 2024. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2412309>. Acesso em: 8 nov. 2025.
- GREENBERG, B. et al. Phase 1 study of AAV9.LAMP2B gene therapy in Danon disease. *N Engl J Med*, v. 392, p. 972–983, 2024. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2412392>. Acesso em: 14 out. 2025.

GUILLOU, J. et al. Fatal thrombotic microangiopathy case following adeno-associated viral SMN gene therapy. *Blood Adv*, v. 6, p. 4266-4270, 2022. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/14/4266/485289>. Acesso em: 21 out. 2025.

HUANG, T. P. et al. High-throughput continuous evolution of compact Cas9 variants targeting single-nucleotide-pyrimidine PAMs. *Nat Biotechnol*, v. 41, p. 96-107, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-022-01410-2>. Acesso em: 27 out. 2025.

HERZOG, R. W.; BRICKER-ANTHONY, C. ASGCT 2023—gene therapy is becoming medicine. *Mol Ther*, v. 31, p. 1859, 2023. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(23\)00314-3](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(23)00314-3). Acesso em: 6 nov. 2025.

HOANG, D. M. et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther*, v. 7, p. 272, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-01134-4>. Acesso em: 18 out. 2025.

KOELEMEN, J. et al. RBM20-related cardiomyopathy: current understanding and future options. *J Clin Med*, v. 10, p. 4101, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/18/4101>. Acesso em: 29 out. 2025.

MAKHMUDOVA, U. et al. Advances in nucleic acid-targeted therapies for cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc. Res*, v. 120, p. 1107-1125, 2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/120/10/1107/7708695?login=false>. Acesso em: 29 out. 2025.

MAZUREK, R. et al. AAV delivery strategy with mechanical support for safe and efficacious cardiac gene transfer in swine. *Nat Commun*, v. 15, p. 10450, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-54635-x>. Acesso em: 4 nov. 2025.

18

MENDELL, J. R. et al. Current clinical applications of in vivo gene therapy with AAVs. *Mol Ther*, v. 29, p. 464-488, 2021. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(20\)30664-X](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(20)30664-X). Acesso em: 11 nov. 2025.

MUSOLINO, P. L. et al. Gene therapy in cardiac and vascular diseases: a review of approaches to treat genetic and common cardiovascular diseases with novel gene-based therapeutics. *Cardiovasc. Res*, v. 121, n. 12, p. 1843-1855, 2025. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/121/12/1843/8240688?login=false>. Acesso em: 10 nov. 2025.

NISHIYAMA, T. et al. Precise genomic editing of pathogenic mutations in RBM20 rescues dilated cardiomyopathy. *Sci Transl Med*, v. 14, eade1633, 2022. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.ade1633>. Acesso em: 6 nov. 2025.

REICHART, D. et al. Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Nat Med*, v. 29, p. 412-421, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02190-7>. Acesso em: 20 out. 2025.

SCHMIDHEINI, L. et al. Continuous directed evolution of a compact CjCas9 variant with broad PAM compatibility. *Nat Chem Biol*, v. 20, p. 1-11, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41589-023-01427-x>. Acesso em: 31 out. 2025.

WASALA, N. B. et al. Single SERCA2a therapy ameliorated dilated cardiomyopathy for 18 months in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther*, v. 28, p. 845–854, 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(20\)30006-X](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(20)30006-X). Acesso em: 17 nov. 2025.

ZHANG, J. et al. Basic and translational research in cardiac repair and regeneration. *J Am Coll Cardiol*, v. 78, p. 2092–2105, 2021. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.09.019>. Acesso em: 3 nov. 2025.