

## CAPÍTULO 46

### ARTIGO DE REVISÃO

# IMPLEMENTAÇÃO DA FARMACOGENÔMICA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RUMO À MEDICINA DE PRECISÃO CARDIOVASCULAR

#### Autor Principal

Gerson Barbosa do Nascimento

#### Coautores

Anna Freitas Cardoso Freire

Ícaro Nunes Galiaço

Ritcheli Nayara Moraes de Carvalho

Brena Pereira Batisti Parizotto

Omar Fabio Rojas Ibanez

André Rossanno Mendes Almeida

**Resumo** A farmacogenômica no tratamento da hipertensão arterial é atualmente uma das maiores representações de uma medicina de precisão fundamentada na estrutura genética individual. Considerando que a hereditariedade explica quase metade da variação da pressão arterial na população geral, o impacto da genética estende-se à forma como o organismo processa e responde aos medicamentos, permitindo identificar precocemente "não-respondedores" ou pacientes em risco de toxicidade por meio de biomarcadores genéticos. A base desta variabilidade reside nos polimorfismos de nucleótido único (SNPs), que afetam tanto a farmacocinética — alterando a absorção e o metabolismo via enzimas do citocromo P450, como a CYP2D6 para betabloqueadores — quanto a farmacodinâmica, ao modificarem os próprios alvos terapêuticos, como receptores, canais iônicos e enzimas. Evidências clínicas demonstram que polimorfismos no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) revelam a eficácia de classes essenciais. Por exemplo, o genótipo DD no gene ACE associa-se a níveis elevados da enzima circulante, enquanto variantes no gene AGTR1 modulam a sensibilidade aos bloqueadores dos receptores da angiotensina. Da mesma forma, variantes no gene ADRB1 determinam uma resposta superior ao metoprolol e atenolol em homozigotos Arg389, ao passo que o gene ADD1 identifica indivíduos com sensibilidade ao sal aumentada que apresentam quedas tensionais mais acentuadas com diuréticos tiazídicos. Esta personalização deve também contemplar a diversidade genômica e étnica, evitando regimes subótimos em populações com perfis hormonais e metabólicos distintos. O futuro do manejo da hipertensão aponta para a integração de pontuações de risco poligênico (PRS), que concentram o impacto cumulativo de milhares de variantes para prever respostas terapêuticas complexas e o risco de complicações. Embora a implementação clínica ainda enfrente barreiras infraestruturais e a necessidade de ensaios prospectivos e randomizados, o trabalho de consórcios como o CPIC na padronização de diretrizes é importante para a transição do conhecimento da pesquisa para o consultório. A convergência entre o perfil genético, inteligência

artificial e dados de estilo de vida captados por dispositivos vestíveis promete uma cardiologia preditiva e proativa, onde o compromisso é oferecer o medicamento certo, na dose certa, para o paciente certo.

**Palavras-chave:** Farmacogenômica; Hipertensão; SNPs; Medicina de precisão; Polimorfismos genéticos.

## 1. A HEREDITARIEDADE E O DESAFIO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A hipertensão é uma doença complexa e poligênica, onde a interação entre fatores ambientais e a estrutura genética do indivíduo determina o fenótipo pressórico. Estudos clássicos em famílias e gêmeos demonstraram que a hereditariedade explica quase metade da variação da pressão arterial na população geral. No entanto, o impacto da genética não se limita à predisposição para a doença. Ele se estende à forma como o organismo processa e responde aos medicamentos.

Na prática clínica, observa-se frequentemente que uma dose standard de um anti-hipertensivo pode produzir uma resposta exagerada em um paciente e ser totalmente ineficaz em outro, ou até causar efeitos adversos severos. Esta disparidade deve-se, em grande parte, à farmacogenômica — o estudo de como as variações genéticas influenciam a resposta aos medicamentos. Ao identificar os não-respondedores ou aqueles em risco de toxicidade através de biomarcadores genéticos, a cardiologia pode evoluir para além da estratégia de tentativa e erro, poupando tempo crítico na proteção de órgãos-alvo.

## 2. MECANISMOS DE VARIAÇÃO: SNPs, FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A base da variabilidade farmacogenômica reside nos polimorfismos de nucleótido único (SNPs). Estas variações pontuais na sequência do DNA podem ocorrer em regiões codificantes ou reguladoras de genes essenciais para a ação do medicamento. As variações podem ser divididas em duas grandes categorias funcionais:

1. **Variações farmacocinéticas** – envolvem polimorfismos em genes que codificam enzimas do citocromo P450 (como o CYP2D6 para betabloqueadores) ou transportadores de membrana (como os da família SLC). Estas alterações afetam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), determinando a concentração plasmática do medicamento.
2. **Variações farmacodinâmicas** – envolvem polimorfismos em genes que codificam os próprios alvos do medicamento (receptores, canais iônicos ou enzimas como a ECA). Aqui, a concentração do medicamento pode estar normal, mas a sua capacidade de se ligar ao receptor ou de desencadear uma cascata biológica está comprometida ou exacerbada.

### 3. O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA) COMO ALVO GENÔMICO

O SRAA é o sistema mais estudado na farmacogenômica da hipertensão. Variantes no gene da enzima de conversão da angiotensina (*ACE*), especificamente o polimorfismo inserção/deleção (I/D), têm sido associadas à variação dos níveis plasmáticos da enzima. Indivíduos com o genótipo DD tendem a ter níveis mais elevados de ECA e podem apresentar uma resposta distinta aos inibidores da ECA (IECA). Da mesma forma, polimorfismos no gene do receptor de angiotensina II tipo 1 (*AGTR1*) e no gene do angiotensinogênio (*AGT*) modulam a eficácia dos bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), evidenciando que a resposta a estas drogas é regida por uma assinatura genética individual no eixo hormonal.

#### A VARIABILIDADE ÉTNICA NA FARMACOGENÔMICA

Um dos aspectos mais críticos da farmacogenômica é a diferença na frequência de **polimorfismos** entre **diferentes grupos étnicos**. Por exemplo, populações de ascendência africana apresentam, frequentemente, uma menor atividade do sistema renina-angiotensina, o que explica a sua resposta tipicamente superior aos diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio em comparação aos IECA ou betabloqueadores. Ignorar o **perfil genético-étnico** pode levar a regimes terapêuticos subótimos, reforçando a necessidade de diretrizes que integrem a ancestralidade genômica no processo de decisão.

### 4. PRINCIPAIS GENES E SNPs NA RESPOSTA ANTI-HIPERTENSIVA

A Tabela 1 mostra alguns dos marcadores genéticos mais relevantes.

Classe de Fármaco	Gene Alvo	SNP / Polimorfismo	Efeito Funcional Esperado
IECA	<i>ACE</i>	Inserção/Deleção (I/D)	O alelo D está associado a níveis mais altos de ECA.
BRA	<i>AGTR1</i>	rs5186 (A1166C)	Modula a sensibilidade ao receptor de Angiotensina II.
Betabloqueadores	<i>ADRB1</i>	rs1801253 (Arg389Gly)	Altera a sensibilidade do receptor beta-1 adrenérgico.

Classe de Fármaco	Gene Alvo	SNP / Polimorfismo	Efeito Funcional Esperado
Diuréticos	<i>ADD1</i>	rs4961 (Gly460Trp)	Associado à sensibilidade ao sal e transporte de sódio.
BCC	<i>CACNA1C</i>	Diversos SNPs	Influencia a condutância dos canais de cálcio tipo L.
Betabloqueadores	<i>CYP2D6</i>	Variantes de função	Determina o perfil de metabolizador (lento vs. ultrarrápido).

## 5. DIURÉTICOS TIAZÍDICOS: O PAPEL DOS TRANSPORTADORES DE SÓDIO E NOVOS LOCI

Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, são frequentemente a primeira linha de tratamento devido à sua eficácia e ao seu baixo custo. Nos entanto, a resposta tensional é altamente variável. O gene da alfa-aducina (*ADD1*) tem sido um dos focos centrais nesta área. A aducina é uma proteína do citoesqueleto que modula a atividade da bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase nos túbulos renais. O SNP rs4961 (Gly460Trp) no gene *ADD1* está associado a uma maior reabsorção de sódio. Indivíduos portadores da variante 460Trp parecem ter uma sensibilidade ao sal aumentada e, conseqüentemente, apresentam uma queda mais acentuada da pressão arterial quando tratados com diuréticos.

Recentemente, a exploração genômica através de estudos de associação em larga escala (GWAS) identificou novos marcadores funcionais. O SNP rs10995 no gene VASP (fosfoproteína estimulada por vasodilatador) correlaciona-se com a expressão de mRNA e com a resposta à hidroclorotiazida. Da mesma forma, variantes no gene BEST3 (rs61747221) e nos loci CSMD1 e TET2 demonstraram influenciar a homeostase do sódio e a transcrição do canal epitelial de sódio (αENaC) no duto coletor. Estes achados sugerem que a impressão digital genômica da reabsorção renal de sódio é o principal determinante da eficácia diurética.

## 6. BETABLOQUEADORES: SENSIBILIDADE DO RECEPTOR VS. CAPACIDADE METABÓLICA

A farmacogenômica dos betabloqueadores é dominada pela interação entre a variabilidade do receptor-alvo e a velocidade de degradação do medicamento no fígado. O receptor beta-1 adrenérgico, codificado pelo gene *ADRB1*, possui dois SNPs críticos: rs1801252 (Ser49Gly) e rs1801253 (Arg389Gly). Indivíduos

homozigóticos para a variante Arg389 apresentam uma sinalização intracelular (via adenilato ciclase) muito mais significativa do que os portadores da variante Gly389. Em termos clínicos, isto se traduz em uma resposta significativamente superior a medicamentos como o metoprolol ou o atenolol em termos de redução da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica.

Paralelamente, a farmacocinética é conduzida pelo gene CYP2D6. Esta enzima é responsável pelo metabolismo da maioria dos betabloqueadores. Polimorfismos neste gene classificam os pacientes em quatro fenótipos: metabolizadores lentos, intermédios, extensos e ultrarrápidos.

- **Metabolizadores lentos** – apresentam concentrações plasmáticas elevadas e risco aumentado de efeitos adversos (bradicardia, fadiga).
- **Metabolizadores ultrarrápidos** – podem não atingir níveis terapêuticos mesmo com doses standard, sendo rotulados erroneamente como hipertensão resistente.

## 7. SENSIBILIDADE AO SAL E O EIXO ADD1-WNK1

A interação entre genes também é fundamental. O gene *WNK1* codifica uma quinase que regula os transportadores de cloreto de sódio no rim. Verificou-se que a presença simultânea de variantes de risco nos genes *ADD1* e *WNK1* potencializa a sensibilidade ao sal de forma sinérgica. Este perfil de retenção de sódio genético identifica pacientes que não só beneficiam mais de diuréticos, mas que também apresentam um risco superior de desenvolver hipertensão precocemente se expostos a dietas ricas em sódio. A identificação destes perfis permite uma prescrição de precisão que une a dieta à farmacologia.

### O EFEITO ADRB2 E A RESPOSTA VASODILATADORA

Além do receptor beta-1, o gene **ADRB2** (receptor beta-2) influencia a resposta hemodinâmica. O polimorfismo **Gln27Glu** está associado à regulação negativa do receptor em resposta a agonistas. Em pacientes tratados com betabloqueadores não seletivos (como o carvedilol), o perfil genético do ADRB2 pode determinar o grau de vasodilatação periférica e o impacto na resistência vascular, sendo um fator determinante para a escolha do betabloqueador em pacientes com doença arterial periférica concomitante.

## 8. DETERMINANTES GENÉTICOS DA RESPOSTA A DIURÉTICOS E BETABLOQUEADORES

Na Tabela 2 são encontradas as variantes e os seus impactos clínicos diretos:

Gene	SNP	Fármaco Associado	Impacto na Resposta Clínica	Fenótipo Relacionado
<b>ADD1</b>	rs4961	Tiazídicos	Maior queda da PA em portadores de 460Trp.	Sensibilidade ao sal.
<b>VASP</b>	rs10995	Hidroclorotiazida	Alelo G associado a maior eficácia.	Expressão de mRNA.
<b>BEST3</b>	rs61747221	Tiazídicos	Genótipos AA+AG com melhor resposta que GG.	Transporte iônico.
<b>ADRB1</b>	rs1801253	Betabloqueadores	Resposta superior em homozigotos Arg389.	Acoplamento proteína G.
<b>ADRB2</b>	rs1042714	Betabloqueadores	Polimorfismo Gln27Glu afecta a vasodilatação.	Dessensibilização do receptor.
<b>CYP2D6</b>	Variantes múltiplas	Metoprolol / Carvedilol	Define o risco de toxicidade ou falha terapêutica.	Metabolismo hepático.
<b>NEDD4L</b>	rs4149601	Tiazídicos	Influencia a degradação do canal ENaC.	Excreção de sódio.

## **9. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (BCC): CANAIS L E O METABOLISMO CYP3A**

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), como a amlodipina e a nifedipina, atuam ligando-se à subunidade  $\alpha_1C$  do canal de cálcio dependente de voltagem do tipo L, codificada pelo gene CACNA1C. Estudos genômicos identificaram que variações neste gene influenciam não apenas a predisposição à hipertensão, mas também a magnitude da resposta tensional ao medicamento. Polimorfismos no gene CACNA1C podem alterar a conformação do canal ou sua densidade na membrana do miócito vascular, indicando se o paciente terá uma vasodilatação resssistente ou subótima.

No entanto, a eficácia dos BCC é igualmente dependente da sua biodisponibilidade, regulada predominantemente pelas enzimas CYP3A4 e CYP3A5. O gene CYP3A5 apresenta um polimorfismo funcional clássico (alelo 3). Indivíduos com o genótipo expressores metabolizam os BCC de forma mais rápida do que os não-expressores. Em contextos clínicos, isto significa que portadores do alelo funcional podem necessitar de doses mais elevadas de amlodipina para atingir o alvo tensional, enquanto os não-expressores têm maior risco de edema periférico devido a concentrações plasmáticas mais elevadas do medicamento.

## **10. INIBIDORES DA ECA**

O polimorfismo inserção/deleção (I/D) do gene da ECA continua a ser o marcador mais debatido na farmacogenômica da hipertensão. Conforme discutido anteriormente, o alelo D está associado a níveis mais elevados de enzima circulante. No entanto, a aplicação clínica vai além da pressão arterial: o genótipo II tem sido correlacionado com uma melhor resposta nefroprotetora e uma redução mais significativa da albumina em resposta aos IECA.

A resposta aos IECA é também mediada pela via da bradicinina. A variante rs1799722 no gene BKRB2 (receptor B2 da bradicinina) modula o efeito vasodilatador desta substância, que se acumula durante o uso de IECA. Pacientes com variantes específicas neste receptor podem experimentar uma queda tensional mais acentuada, mas também estão sob maior risco de efeitos adversos. A farmacogenômica nesse caso atua como uma ferramenta de equilíbrio entre a eficácia hemodinâmica e a tolerabilidade sistêmica.

## **11. BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA): RECEPTOR AT1 E METABOLISMO DO LOSARTAN**

A eficácia dos BRA, como a losartana e a valsartana, é modulada pelo gene AGTR1, que codifica o receptor tipo 1 da angiotensina II. O polimorfismo A1166C (rs5186) tem sido exaustivamente estudado. O alelo 1166C está frequentemente associado a uma maior sensibilidade à angiotensina II e, em alguns estudos, a uma resposta

tensional mais favorável aos BRA, uma vez que estes competem diretamente pelo local de ligação hiperativo.

No caso específico da losartana, a farmacogenômica do metabolismo é essencial. Trata-se de um pró-fármaco que deve ser convertido no seu metabolito ativo (E-3174) pela enzima CYP2C9. Variações genéticas que reduzem a atividade da CYP2C9 (como os alelos 2 e 3) resultam em uma produção menor do metabolito ativo, o que pode explicar por que alguns pacientes não atingem o controle tensional esperado com doses convencionais de losartana. Nestes casos, a troca por um BRA que não dependa deste metabolismo específico (como a olmesartana) seria a conduta de precisão baseada no genótipo.

### FARMACOGENÔMICA E A TOSSE INDUZIDA POR IECA

A tosse seca é o efeito adverso mais comum que leva à descontinuação dos IECA. Evidências sugerem que variantes nos genes que codificam a **substância P** e as enzimas de degradação da bradicinina, bem como polimorfismos no gene **KCNMB1** (canais de potássio), aumentam a sensibilidade das vias aéreas. Identificar estes polimorfismos antes da prescrição poderia evitar a prescrição inicial de IECA em pacientes de alto risco, transitando diretamente para um BRA e melhorando a adesão global ao tratamento.

## 12. MARCADORES GENÉTICOS NO EIXO RAS E CANAIS DE CÁLCIO

As principais interações farmacogenômicas são os destaques da Tabela 3.

Gene	Marcador (SNP)	Classe / Fármaco	Impacto Funcional	Consequência Clínica
<b>CACNA1C</b>	Diversos SNPs	BCC	Altera a condutância do canal de cálcio.	Variabilidade na queda da PA sistólica.
<b>CYP3A5</b>	rs776746 (Alelo *3)	Amlodipina	Metabolismo hepático reduzido.	Risco aumentado de edema; maior potência.
<b>ACE</b>	Polimorfismo I/D	IECA	Níveis basais de enzima circulante.	Diferença na nefroproteção e resposta PA.

Gene	Marcador (SNP)	Classe / Fármaco	Impacto Funcional	Consequência Clínica
<b>BDKRB2</b>	rs1799722	IECA	Sensibilidade ao receptor de bradicinina.	Modula vasodilatação e risco de tosse.
<b>AGTR1</b>	rs5186 (A1166C)	BRA	Afinidade do receptor AT1.	Resposta superior em portadores do alelo C.
<b>CYP2C9</b>	Alelos 2 e 3	Losartana	Reduz conversão para metabolito ativo.	Menor eficácia anti-hipertensiva.
<b>BKN2R</b>	rs1799722	IECA	Acúmulo de bradicinina nas vias aéreas.	Marcador de risco para tosse induzida.

### 13. DESAFIOS DA IMPLEMENTAÇÃO: DA PESQUISA AO CONSULTÓRIO

Apesar dos avanços significativos na identificação de polimorfismos que afetam a resposta anti-hipertensiva, a transição da farmacogenômica para a rotina clínica enfrenta barreiras substanciais. O principal obstáculo é a necessidade de ensaios clínicos prospectivos e randomizados que demonstrem de forma inequívoca que a prescrição guiada pelo genótipo é superior, em termos de custo-eficácia e redução de eventos cardiovasculares, à abordagem convencional de tentativa e erro.

Atualmente, a maioria das evidências provém de estudos retrospectivos ou de pequenas coortes. Além disso, a infraestrutura necessária para a genotipagem rápida e de baixo custo ainda não está amplamente disponível na atenção primária. Existe também a necessidade de formação médica contínua, para que os profissionais se sintam confortáveis na interpretação de relatórios genômicos e na sua integração com os fatores de risco tradicionais. A implementação bem-sucedida exigirá sistemas de apoio à decisão clínica integrados nos registros eletrônicos de saúde, que alertem o prescritor sobre potenciais interações gene-medicamento no momento da receita.

## 14. O PAPEL DO CPIC E A PADRONIZAÇÃO DAS DIRETRIZES

O *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) desempenha um papel fundamental na sistematização do conhecimento genômico. Este consórcio internacional desenvolve diretrizes baseadas em evidências que ajudam os profissionais a utilizar dados genéticos para otimizar a terapia medicamentosa. Embora o CPIC já possua recomendações importantes sobre medicamentos em áreas como a oncologia e a psiquiatria, a expansão para a hipertensão é um dos objetivos atuais.

A padronização dos fenótipos metabolizadores (especialmente para o gene CYP2D6) e a definição de níveis de evidência para cada SNP (como os genes ACE, ADRB1 e CYP3A5) são passos importantes para que a farmacogenômica da hipertensão seja incluída nas diretrizes globais da ESC/ESH e da AHA/ACC. A existência de termos comuns e de recomendações acionáveis é o que permitirá que a medicina de precisão deixe de ser um privilégio de centros de investigação e passe a beneficiar a população geral.

## 15. INTERAÇÕES GENE-AMBIENTE E O PONTUADO DE RISCO POLIGÊNICO (PRS)

A hipertensão não é determinada por um único gene, mas pela soma de milhares de variantes de pequeno efeito dispersas por todo o genoma. É nesse caso que surge o conceito de pontuação de risco poligênico (PRS). Em vez de analisar um único SNP, o PRS agrega o impacto cumulativo de múltiplas variantes genéticas para prever a resposta de um paciente a uma classe específica de medicamentos ou seu risco de desenvolver complicações.

Paralelamente, a farmacogenômica deve ser interpretada de acordo com o ambiente. A interação entre o gene ADD1 (sensibilidade ao sal) e a ingestão de sódio na dieta é o exemplo clássico: o benefício do diurético é maximizado em pacientes portadores da variante de risco que mantêm uma dieta específica. No futuro, os modelos preditivos utilizarão Inteligência Artificial para integrar dados genômicos (PRS), biomarcadores proteômicos e dados de estilo de vida captados por *wearables*, criando um perfil dinâmico da saúde cardiovascular do indivíduo.

### FARMACOGENÔMICA EM POPULAÇÕES DIVERSAS

A maioria dos estudos farmacogenômicos foi realizada em **populações de ascendência europeia**, o que cria uma lacuna de conhecimento para **pacientes de ascendência africana, asiática ou hispânica**. Como a frequência de alelos funcionais (como o CYP3A51 e as variantes do ADRB1) varia significativamente entre etnias, é importante que a investigação futura priorize a **diversidade genômica**. Só assim é possível garantir que a medicina de precisão não supere as desigualdades em saúde já existentes na cardiologia.

## 16. O CAMINHO PARA A HIPERTENSÃO DE PRECISÃO

As etapas necessárias para a integração da farmacogenômica na prática clínica estão reunidas na Tabela 4.

<b>Fase de Implementação</b>	<b>Ação Necessária</b>	<b>Objetivo Final</b>
<b>Investigação</b>	Estudos prospectivos guiados pelo genótipo.	Demonstrar benefício clínico e custo-eficácia.
<b>Padronização</b>	Elaboração de diretrizes pelo CPIC/PharmGKB.	Criar recomendações de dosagem baseadas no genótipo.
<b>Tecnologia</b>	Genotipagem de baixo custo e suporte digital.	Tornar o teste acessível na atenção primária.
<b>Educação</b>	Literatura genômica para profissionais de saúde.	Capacitar o médico para interpretar variantes genéticas.
<b>Personalização</b>	Integração de PRS e dados de estilo de vida.	Substituir a "tentativa e erro" pela precisão absoluta.

## 17. RUMO A UMA NOVA ERA NA CARDIOLOGIA

A farmacogenômica no tratamento da hipertensão arterial representa o fim da era de tentativa e erro. A evidência acumulada sobre o impacto dos polimorfismos nos genes do SRAA, dos receptores adrenérgicos e das enzimas do citocromo P450 fornece um roteiro claro para a personalização da terapia. Compreender por que um paciente responde a um diurético e outro desenvolve efeitos adversos com um betabloqueador deixa de ser uma incógnita para se tornar uma ciência previsível.

O desafio da próxima década será transformar este vasto conhecimento genético em uma ferramenta simples e eficaz à beira do leito. Ao dominar a interação entre o DNA e a farmacologia, será possível não só atingir as metas tensionais de forma mais rápida, mas também proteger de forma mais eficaz o coração, o cérebro e os rins dos pacientes. A hipertensão de precisão não é apenas uma promessa tecnológica. É o compromisso da medicina moderna em oferecer o medicamento certo, na dose certa, para o paciente certo.

## REFERÊNCIAS

1. Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górzyńska M, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4709.
2. Padmanabhan S, Paul L, Dominczak AF. The Pharmacogenomics of Anti-Hypertensive Therapy. *Pharmaceuticals.* 2018;11(4):115.
3. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of blood pressure, hypertension, and responses to antihypertensive drugs. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(4):351-361.
4. Johnson JA. Pharmacogenetics of antihypertensive drugs: past, present and future. *Pharmacogenomics.* 2010;11(10):1345-1348.
5. Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Hypertension pharmacogenomics: in practice and in development. *Pharmacotherapy.* 2016;36(1):103-112.
6. Turner ST, Chapman AB, Schwartz GL, Boerwinkle E. Effects of candidate genes on blood pressure responses to antihypertensive drug classes. *Am J Hypertens.* 2013;26(2):271-278.
7. McDonough CW, Warren HR, Jack JR, et al. Twelve loci associated with resting heart rate in people of African ancestry: A genome-wide study. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(6):675-685.
8. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343-1346.
9. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature.* 1992;359(6396):641-644.
10. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell.* 1992;71(1):169-180.
11. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24(1):63-70.
12. Giner V, Poch E, Bragulat E, et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension.* 2000;35(1 Pt 2):512-517.
13. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal outcomes: Implications for clinical trial design and pharmacogenetics. *J Hypertens.* 1997;15(12 Pt 2):1579-1592.
14. Sciariada G, Lonati C, Rossi B, et al. ACE I/D and AGTR1 A1166C polymorphisms and response to ACE inhibitors in essential hypertension. *Pharmacogenomics.* 2003;4(4):453-461.

15. Turner ST, Boerwinkle E. Angiotensinogen gene variation and blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens.* 2003;16(11 Pt 1):911-916.
16. Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, McGorray SP, Yarandi HN, Pauly DF. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(1):44-52.
17. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem.* 1999;274(18):12670-12674.
18. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, et al. ADRB2 polymorphisms are associated with ethnoracial differences in bronchodilator response to albuterol. *Genetic Epidemiol.* 2007;31(5):373-384.
19. Bray MS, Krushkal J, Li L, et al. Positional genomic analysis identifies the beta 2-adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. *Circulation.* 2000;101(25):2877-2882.
20. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet.* 1997;349(9062):1353-1357.
21. Manunta P, Burnier M, D'Amico M, et al. Adducin polymorphism, de-novo hypertension and response to antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 2000;18(5):575-583.
22. Glorioso N, Manunta P, Filigheddu F, et al. The role of alpha-adducin polymorphism in blood pressure response to diuretics. *Am J Hypertens.* 2003;16(4):272-276.
23. Sciariada G, Lonati C, Frau F, et al. Interaction between ACE I/D and ADD1 Gly460Trp polymorphisms in response to diuretic in essential hypertension. *J Hypertens.* 2004;22(12):2309-2315.
24. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thanawala SA, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(30):11288-11293.
25. Beitelshes AL, Navare H, Wang D, et al. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and response to hydrochlorothiazide in the ASCOT trial. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(5):335-344.
26. Gong Y, Richard VC, Langae TY, et al. Pharmacogenetic association of CACNA1C variants with blood pressure response to beta-blockers and calcium channel blockers. *J Hypertens.* 2012;30(3):524-531.
27. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-2139.

28. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-467.
29. Johnson JA, Gong Y, Wang D, et al. Beta-1-adrenergic receptor polymorphisms and heart rate and blood pressure response to atenolol in white and black hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(5):590-597.
30. Burkley B, McDonough CW, Gong Y, et al. Association of ADRB1, ADRB2, and GNB3 polymorphisms with cardiovascular outcomes in the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). *Am J Hypertens.* 2016;29(8):994-1002.
31. Shahin MH, Johnson JA. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs to guide drug selection and dosing. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(11):1463-1473.
32. Kreutz R. Pharmacogenomics of antihypertensive drug response: the SRAA system. *Pharmacogenomics.* 2011;12(12):1701-1710.
33. Cooper-DeHoff RM, Wen X, Beitelshees AL, et al. Genome-wide association study reveals novel loci associated with thiazide-induced uric acid elevation in black and white patients from the PEAR and PEAR-2 studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(3):e001507.
34. Bailey KR, Gong Y, Jack JR, et al. Pharmacogenomics of antihypertensive responses study (PEAR): study design and baseline characteristics. *Am J Hypertens.* 2010;23(4):428-435.
35. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Chapman AB, et al. Genome-wide association study of blood pressure response to hydrochlorothiazide and atenolol: the PEAR and PEAR-2 studies. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(2):186-194.
36. McDonough CW, Warren HR, Arnett DK, et al. A genome-wide association study of blood pressure response to atenolol in white and black participants from the PEAR and PEAR-2 studies. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(4):343-350.
37. Singh S, Wang Z, Shahin MH, et al. Targeted sequencing identifies a missense variant in the BEST3 gene associated with antihypertensive response to hydrochlorothiazide. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(11):251-255.
38. Chittani M, Zaninello R, Lanzani C, et al. TET2 and CSMD1 genes affect SBP response to hydrochlorothiazide in never-treated essential hypertensives. *J Hypertens.* 2015;33(6):1301-1309.
39. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet.* 2010;6(10):e1001177.

40. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(6):666-676.
41. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2009;41(6):677-687.
42. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103-109.
43. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and illuminates genetic architecture. *Nat Genet.* 2017;49(3):403-415.
44. Evangelou E, Warren HR, Mosenzon O, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412-1425.
45. Hoffman JM, Cheng C, Shuldiner AR, et al. Pharmacogenomics of antiplatelet therapy: how close are we to clinical implementation? *Pharmacogenomics.* 2015;16(11):1221-1224.
46. Giri J, Drane A, Taylor A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):770-777.
47. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(1):111-122.
48. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(2):328-332.
49. Johnson JA, Cavallari LH, Beitelshes AL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):397-404.
50. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: an approach from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017;19(2):215-223.
51. Langae TY, Beitelshes AL, Chapman AB, et al. Hypertension susceptibility loci and blood pressure response to antihypertensives: Results from the pharmacogenomics evaluation of antihypertensive responses study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(6):686-691.

52. Shahin MH, Conrado DJ, Gonzalez D, et al. Beta-1-Adrenergic receptor polymorphisms and response to atenolol among black and white patients. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10):e002175.
53. Gong Y, Turner ST, Beitelshes AL, et al. Genome-wide association study of thiazide-induced hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):183-191.
54. Wang D, Gong Y, McDonough CW, et al. Association of CACNA1C gene polymorphism with blood pressure response to atenolol and chlorthalidone. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(4):361-367.
55. Shahin MH, Khalil H, Jack JR, et al. Pharmacogenomic association of NEDD4L with blood pressure response to thiazide diuretics. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(10):481-487.
56. Duarte JD, Turner ST, Arnett DK, et al. G Protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) gene variants and blood pressure response to thiazide diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(11):814-821.
57. Gong Y, McDonough CW, Wang Z, et al. Genome-wide association study of blood pressure response to beta-blockers and thiazide diuretics in the PEAR and PEAR-2 studies. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(6):493-500.
58. Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Thiazide-induced diabetes: a review of the data and a pharmacogenetic perspective. *Expert Rev Cardiovascular Ther.* 2011;9(3):335-345.
59. Beitelshes AL, Johnson JA, Schwartz GL, et al. ADRB2 polymorphisms and blood pressure response to beta-blocker and diuretic monotherapy. *Am J Hypertens.* 2008;21(3):345-351.
60. McDonough CW, Gillis NK, Alsultan A, et al. Atenolol induced metabolic change is associated with single nucleotide polymorphisms in the ALDH2 gene. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5):e000212.
61. Gong Y, Jack JR, Turner ST, Arnett DK, Chapman AB, Schwartz GL, et al. Interaction of ACE I/D and AGTR1 A1166C polymorphisms and blood pressure response to ACE inhibitors. *Am J Hypertens.* 2009;22(5):543-549.
62. Khalil H, McDonough CW, Gong Y, et al. Association of the BDKRB2 and NOS3 genes with IECA induced cough. *J Hum Hypertens.* 2015;29(8):480-485.
63. Shahin MH, McDonough CW, Langae TY, et al. Genetic variation in the KCNMB1 gene is associated with IECA induced cough. *Pharmacogenet Genomics.* 2015;25(10):487-493.
64. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):662-673.

65. Relling MV, Hoffman JM. The 10-year journey of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):228-232.
66. Johnson JA, Boerwinkle E, Zineh I, et al. Beta-1-adrenergic receptor polymorphisms and metoprolol response in people with heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(1):44-52.
67. Kreutz R, Zurcher H, Antos M, et al. Angiotensinogen gene T174M and M235T variants and response to ACE inhibitors in essential hypertension. *J Hypertens.* 1999;17(4):525-531.
68. Overlack A, Müller B, Müller HM, et al. Salt sensitivity of blood pressure and ACE gene polymorphism. *J Hypertens.* 1999;17(4):513-519.
69. Paré G, Chasman DI, Smith JG, et al. Genome-wide association study of blood pressure response to beta-blockers. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(3):240-248.
70. Turner ST, Boerwinkle E. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment: A Roadmap to Precision Medicine. *Pharmaceuticals.* 2018;11(4):115.