A INFLUÊNCIA DA GENÉTICA, DO AMBIENTE E DA FARMACOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO: uma revisão integrativa de literatura

Gilson Correia de Lima Filho[1]
Guilherme Venâncio Símaro[2]

[1] Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.
[2] Professor Orientador do Centro Universitário Atenas.

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica representa um dos maiores desafios globais de saúde pública, afetando cerca de 30% da população mundial e sendo a principal causa de morte prematura. Sua etiologia multifatorial resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e farmacológicos. Contudo, a abordagem científica predominante tende a analisar esses componentes de forma isolada, limitando a compreensão integral da doença e a aplicação da medicina personalizada em larga escala. Esta revisão integrativa de literatura objetiva sistematizar a relevância de uma abordagem holística que considere as interações entre esses três eixos. A metodologia consistiu em uma busca crítica nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO, com publicações dos últimos dez anos. A análise desmistifica a concepção reducionista da doença, interligando o conhecimento sobre predisposições genéticas, exposições ambientais e a variabilidade na resposta farmacológica. Conclui-se que a superação do modelo fragmentado é essencial para desenvolver estratégias de prevenção mais eficazes, otimizar a adesão terapêutica e promover um manejo clínico personalizado, visando reduzir os impactos clínicos e socioeconômicos da hipertensão.

Palavras-chave: *Hipertensão; Fatores Genéticos; Exposição Ambiental; Farmacogenômica; Tratamento Personalizado.*

ABSTRACT

Systemic Arterial Hypertension represents one of the greatest global public health challenges, affecting about 30% of the world's population and being the leading cause of premature death. Its multifactorial etiology results from a complex interaction among genetic, environmental, and pharmacological factors. However, the predominant scientific approach tends to analyze these components in isolation, limiting a comprehensive understanding of the disease and the large-scale application of personalized medicine. This integrative literature review aims to systematize the relevance of a holistic approach that considers the interactions among these three axes. The methodology consisted of a critical search in the PubMed, Virtual

Health Library, and SciELO databases, including publications from the last ten years. The analysis demystifies the reductionist conception of the disease, interconnecting knowledge about genetic predispositions, environmental exposures, and variability in pharmacological response. It is concluded that overcoming the fragmented model is essential to develop more effective prevention strategies, optimize therapeutic adherence, and promote personalized clinical management, aiming to reduce the clinical and socioeconomic impacts of hypertension.

Keywords: *Hypertension; Genetic Factors; Environmental Exposure; Pharmacogenomics; Personalized Treatment.*

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição multifatorial caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos, definidos como valores iguais ou superiores a 140/90 mmHg em aferições isoladas em consultório, ou conforme critérios específicos por métodos como a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). Por envolver uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais, a abordagem da HAS requer uma avaliação ampla e individualizada, a fim de orientar condutas terapêuticas mais eficazes.

No contexto global, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) afeta cerca de 30% da população mundial (OMS, 2023), configurando-se como a principal causa de morte prematura, com aproximadamente 10,4 milhões de óbitos por ano atribuídos à condição (OMS, 2021). Um fator determinante para esse cenário alarmante é a baixa adesão ao tratamento: estima-se que apenas 54% dos indivíduos diagnosticados estejam em tratamento, e menos de 30% apresentem controle adequado da pressão arterial (OMS, 2023). Diante disso, torna-se ainda mais relevante a análise abrangente dos diversos fatores associados à HAS, visando à eficácia terapêutica e à redução da mortalidade. No Brasil, a situação também é preocupante, com uma prevalência de HAS em 26,3% da população adulta (Ministério da Saúde, 2023) e um aumento de 15% nos últimos dez anos, entre 2013 e 2023 (OMS, 2023), evidenciando que a problemática transcende o cenário global e se reflete de maneira significativa em âmbito nacional.

Por se tratar de uma condição sistêmica, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa o principal fator de risco para diversas comorbidades, como doenças cardiovasculares, doença renal crônica, comprometimento cognitivo e demência. Além dos impactos na saúde, a HAS gera elevados custos para os sistemas públicos, sendo responsável por aproximadamente 15% dos gastos com doenças crônicas no Brasil (DATASUS, 2023). No âmbito econômico, estima-se a perda de 5,8 milhões de dias de trabalho por ano em decorrência das complicações associadas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023), evidenciando seu impacto na produtividade. Diante desse cenário, compreender os fatores relacionados à HAS tem aplicações diretas na prática clínica, favorecendo o diagnóstico precoce, a personalização do tratamento farmacológico e a formulação de políticas públicas mais eficazes. Entretanto, desafios persistem, como a baixa adesão ao tratamento, resistência terapêutica e ausência de condutas individualizadas. Assim, a presente revisão se

justifica pela necessidade de integrar evidências atualizadas e propor estratégias translacionais que reduzam a lacuna entre pesquisa e prática clínica.

Por se tratar de uma condição de origem multifatorial, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) resulta da interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e farmacológicos. Estes constituem os eixos centrais da presente revisão narrativa, que visa explorar criticamente as contribuições isoladas e integradas de cada um desses aspectos no desenvolvimento da HAS. No eixo genético, estima-se que entre 30% e 50% da variabilidade da pressão arterial tenha base hereditária, com destaque para polimorfismos em genes como ACE e AGT, associados à susceptibilidade à hipertensão (PADMANABHAN et al., 2017; EHRET et al., 2016). Em relação ao ambiente, fatores como dieta hipersódica e obesidade elevam significativamente o risco de desenvolvimento da condição, com impacto estimado entre 40% e 60% (MENTE et al., 2019). No eixo farmacológico, destaca-se a variabilidade na resposta aos anti-hipertensivos, visto que aproximadamente 20% a 30% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento devido à presença de variantes genéticas em genes como CYP2D6 e CYP3A5 (TURNER et al., 2021). A seleção da literatura foi realizada de forma crítica em bases de dados como PubMed, Scielo e BVS, priorizando publicações dos últimos dez anos. A estratégia metodológica adotada nesta revisão consiste em uma seleção crítica da literatura científica atual, com posterior construção de uma análise integrativa. Essa abordagem visa identificar pontos de convergência entre os fatores revisados, permitindo uma compreensão mais ampla e fundamentada dos mecanismos que contribuem para a gênese e o manejo clínico da hipertensão arterial sistêmica.

Apesar dos avanços significativos nas pesquisas sobre hipertensão arterial sistêmica (HAS), a compreensão da condição como um fenômeno multifatorial permanece fragmentada. A maioria dos estudos tende a analisar isoladamente os fatores genéticos, ambientais ou farmacológicos, negligenciando as complexas interações entre esses elementos. Tal lacuna limita a capacidade de se compreender integralmente os mecanismos subjacentes à hipertensão, especialmente no que diz respeito à forma como essas interações podem potencializar ou mitigar o risco cardiovascular. Nesse sentido, esta revisão propõe uma abordagem integrativa, articulando achados genômicos com exposições ambientais e respostas terapêuticas, a fim de refletir sobre um ponto ainda controverso na literatura: por que, apesar da vasta produção científica, a medicina personalizada ainda não é incorporada de forma ampla ao manejo da HAS? Estudos como o de Padmanabhan et al. (2015), publicado na revista Nature, sugerem que a interação gene-ambiente pode ser responsável por até 60% do risco cardiovascular, reforçando a urgência de abordagens mais holísticas na investigação e no tratamento da hipertensão.

O presente trabalho tem como objetivo revisar, de forma crítica e integrada, os principais fatores envolvidos no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica, com ênfase nos eixos genético, ambiental e farmacológico. Busca-se compreender de maneira abrangente as interações multifatoriais que contribuem para a gênese da condição, superando abordagens reducionistas e destacando as implicações clínicas e globais da doença. A proposta fundamenta-se na articulação de evidências atuais, visando a uma síntese interpretativa que favoreça avanços na compreensão e no manejo da hipertensão arterial sistêmica.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura com abordagem crítica, cujo objetivo é analisar de que forma os fatores genéticos, ambientais e farmacológicos interagem no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica. A escolha por essa metodologia justifica-se por sua capacidade de integrar evidências científicas, identificar lacunas no conhecimento e propor contrapontos entre abordagens distintas, promovendo uma compreensão ampliada e multidimensional do tema.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), selecionadas por sua relevância e abrangência na área da saúde. Foram considerados estudos publicados entre 2014 e 2024, disponíveis em texto completo, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem a hipertensão arterial sob pelo menos um dos três eixos temáticos: genético, ambiental ou farmacológico.

Utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os Medical Subject Headings (MeSH), aplicando-se os termos: “Hipertensão”, “Fatores Genéticos”, “Exposição Ambiental”, “Farmacogenômica”, “Tratamento Personalizado” e “Adesão Terapêutica”, combinados por operadores booleanos (AND, OR), a fim de abranger a maior variedade possível de estudos relevantes.

A seleção dos artigos foi realizada em três etapas sequenciais: leitura dos títulos, dos resumos e, por fim, do texto completo. Os dados extraídos foram sistematizados em categorias temáticas, permitindo uma análise crítica e comparativa dos achados. Esta abordagem metodológica baseia-se no modelo de revisão integrativa proposto por Souza, Silva e Carvalho (2014), e fundamenta-se em perspectivas teóricas como as de Padmanabhan e Dominiczak (2018) e Mente et al. (2017), que defendem a análise integrada entre os fatores biológicos, ambientais e terapêuticos na compreensão da hipertensão.

DESENVOLVIMENTO

A hipertensão arterial é uma das condições mais prevalentes na sociedade global, afetando mais de 1 bilhão de pessoas, sendo que no Brasil atinge cerca de 58 milhões (VIGITEL, 2023). A prevalência dessa condição aumenta com a idade e diminui com o nível de escolaridade, refletindo diretamente no acesso à informação, frequentemente precário no país. Essa realidade contribui para a progressão do quadro hipertensivo, que, inicialmente assintomático, é muitas vezes negligenciado pela população e até mesmo por parte da medicina, sendo tratado como um problema de pequena importância. A hipertensão é frequentemente encarada como uma condição homogênea e unifatorial; entretanto, trata-se de um problema multifatorial e complexo, envolvendo interação entre fatores genéticos, ambientais e farmacológicos. Dessa forma, a abordagem terapêutica não deve ser uniforme, mas personalizada, considerando a complexidade dos fatores envolvidos. Compreender essas interações oferece insights relevantes para estratégias de prevenção personalizadas, para a eficácia dos tratamentos farmacológicos e para o desenvolvimento de abordagens mais precisas no manejo da hipertensão.

A hipertensão arterial apresenta forte componente genético, responsável por cerca de 50% da herdabilidade da pressão arterial (MANI, 2024). Os fatores genéticos podem se manifestar de forma

monogênica ou poligênica. Na forma monogênica, a hipertensão decorre de mutações em um único gene, enquanto na forma poligênica múltiplos genes com efeitos menores atuam em conjunto, predispondo o indivíduo à condição. Síndromes monogênicas, como o hiperaldosteronismo familiar (mutações nos genes CLCN2, KCNJ5 e CACNA1H) e a síndrome de Liddle (mutações nos genes SCNN1A/B/G), alteram a homeostase de íons e promovem hipertensão precoce (SCHOLL et al., 2018; SHIMKETS et al., 1994). Em relação à hipertensão poligênica, mais de 800 loci genéticos foram identificados, cada um com contribuição inferior a 1 mmHg para a variação fenotípica (EVANGELOU et al., 2018). Muitos desses loci apresentam efeitos pleiotrópicos, influenciando traços metabólicos e doenças cardiovasculares (PADMANABHAN; DOMINICZAK, 2021). Genes como PRDM6 e UMOD desempenham papéis relevantes na fisiopatologia hipertensiva. A deleção de PRDM6 em modelos murinos resulta em hipertensão devido à desregulação da diferenciação de células produtoras de renina (GUNAWARDHANA et al., 2023), enquanto variantes no promotor de UMOD aumentam a expressão de uromodulina, promovendo hipertensão sensível ao sal via ativação do cotransportador NKCC2 (TRUDU et al., 2013). Estudos de GWAS identificaram 53 SNPs associados à pressão arterial, oferecendo base para terapias personalizadas, como a resposta a diuréticos de alça em portadores de variantes específicas de UMOD (PADMANABHAN et al., 2015; TRUDU et al., 2013). O gene NPPA também se destaca, sendo regulado pelo SNP rs5068 e por microRNAs, como o miR-425, impactando os níveis de peptídeo natriurético atrial e oferecendo potencial terapêutico emergente (ARORA et al., 2013).

Fatores ambientais desempenham papel crucial na hipertensão arterial. A temperatura e variações sazonais modulam a pressão arterial, com níveis mais elevados no inverno devido à vasoconstrição periférica e à ativação do sistema nervoso simpático (BROOK et al., 2011; SUN, 2010). A redução da exposição solar diminui os níveis de vitamina D, favorecendo retenção de sódio e aumento da pressão arterial (ROSTAND, 1997). A poluição atmosférica, especialmente partículas finas (PM2.5), promove elevação pressórica aguda e comprometimento endotelial crônico (BROOK; RAJAGOPALAN, 2009; LIN et al., 2011), com maior impacto em indivíduos com polimorfismos genéticos relacionados à detoxificação (BHATNAGAR, 2006). Exposição a ruídos ambientais superiores a 60 dB ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o sistema simpático, interferindo na arquitetura do sono e elevando o risco de hipertensão resistente (JARUP et al., 2008; HARALABIDIS et al., 2008; WANG et al., 2023; D'SOUZA et al., 2021). Fatores socioeconômicos influenciam hábitos alimentares e acesso a serviços de saúde, contribuindo para obesidade e hipertensão (BERKOWITZ et al., 2017). Publicidade voltada ao público infantil também impacta a formação de hábitos alimentares e, consequentemente, níveis pressóricos (SADEGHIRAD et al., 2016). Diante disso, é fundamental que a hipertensão seja abordada sob uma perspectiva holística, integrando fatores genéticos, ambientais e farmacológicos, com estratégias públicas de controle ambiental, promoção de ambientes urbanos mais saudáveis e individualização do tratamento farmacológico.

No Brasil, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2020, o manejo da hipertensão baseia-se em terapia de primeira linha com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), diuréticos tiazídicos ou bloqueadores de canais de cálcio (BCC). Em casos refratários, estratégias adicionais são adotadas de forma seletiva e

individualizada (SBC, 2020). Entretanto, a escolha da medicação muitas vezes não é pautada em critérios personalizados, desconsiderando fatores genéticos e ambientais que influenciam a resposta terapêutica. A integração dessas variáveis ao planejamento do tratamento é essencial para melhorar o controle pressórico, reduzir complicações cardiovasculares e otimizar recursos de saúde, promovendo uma abordagem de medicina de precisão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo se propôs a sistematizar a relevância de uma abordagem holística para a hipertensão arterial sistêmica (HAS), integrando os fatores genéticos, ambientais e farmacológicos. Os objetivos de desmistificar a concepção reducionista da doença, analisar criticamente sua etiologia multifatorial e discutir a importância de uma abordagem integrativa para o manejo clínico foram alcançados.

Os resultados demonstram que a HAS é uma condição complexa, cuja gênese resulta da interação entre predisposição hereditária, responsável por 30% a 50% da variabilidade da pressão arterial, e fatores ambientais, como dieta e exposição a poluentes. Ficou claro que polimorfismos genéticos, como os dos genes *UMOD* e *NPPA*, não apenas influenciam a suscetibilidade à doença, mas também determinam a resposta individual a anti-hipertensivos, justificando por que até 30% dos pacientes não respondem adequadamente aos tratamentos padronizados.

A principal contribuição do trabalho é a articulação de evidências que reforçam a necessidade de superar o modelo biomédico fragmentado, promovendo uma medicina personalizada que utilize a farmacogenômica para otimizar a terapêutica. Uma limitação inerente a esta revisão é a dependência da qualidade e disponibilidade dos estudos nas bases de dados selecionadas.

Para pesquisas futuras, sugere-se a realização de estudos longitudinais sobre as interações gene-ambiente e ensaios clínicos que validem alvos farmacológicos identificados em estudos genômicos. A incorporação de uma abordagem integrativa na pesquisa e na prática clínica é fundamental para reduzir o impacto da hipertensão, principal causa de morte evitável no mundo.

Referências

ARORA, S. et al. Role of microRNAs in the regulation of blood pressure. *Hypertension Research*, v. 36, p. 1235-1244, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. *VIGITEL Brasil 2023: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/. Acesso em: 20 abr. 2025.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Facts About Hypertension*. Atlanta, 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm. Acesso em: 20 abr. 2025.

CIRCULATION RESEARCH. Air Pollution and Epigenetics: A New Pathway to Cardiovascular Risk. *Circulation Research*, v. 130, n. 6, p. 879–891, 2022. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321004. Acesso em: 16 abr. 2025.

DATASUS. *Informações de Saúde – Mortalidade*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://datasus.saude.gov.br/. Acesso em: 20 abr. 2025.

DATASUS. *Sistema de Informações sobre Mortalidade: causas relacionadas à hipertensão*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://datasus.saude.gov.br. Acesso em: 12 abr. 2025.

EHRET, G.; KUNZ, R.; PETERSON, A. et al. Genetic variants in the angiotensinogen gene and risk of hypertension: the international study of hypertension. *The Lancet*, v. 381, p. 2155-2161, 2016.

EVANGELOU, E. et al. Genetic architecture of blood pressure traits and its implications for personalized medicine. *Hypertension Research*, v. 41, p. 41-47, 2018.

FOUCAULT, Michel. *O nascimento da clínica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2006.

GUNAWARDHANA, D. et al. PRDM6 regulates renin cell differentiation and blood pressure homeostasis. *Nature Genetics*, v. 55, p. 412-419, 2023.

INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. *British Medical Journal*, v. 297, n. 6644, p. 319–328, 1988. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.297.6644.319. Acesso em: 16 abr. 2025.

JAMA NETWORK OPEN. Disparities in Access to Pharmacogenomic Testing by Race and Ethnicity. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 2, e2251042, 2023. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.51042. Acesso em: 16 abr. 2025.

MANI, R. Hypertension and its genetic underpinnings. *Journal of Hypertension Studies*, v. 42, p. 1-10, 2024.

MENTE, A.; SINGH, A.; PELLEGRINI, F. et al. The role of diet and obesity in hypertension and cardiovascular disease: a global perspective. *The Lancet*, v. 394, p. 1543–1552, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Hipertensão no Brasil: prevalência e fatores associados*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br. Acesso em: 12 abr. 2025.

NATURE. Pharmacogenomics: genetic variation and drug response in hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, London, v. 18, n. 4, p. 240-252, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-021-00534-1.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Global status report on hypertension: the main cause of premature deaths worldwide*. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension. Acesso em: 12 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Hypertension*. Genebra, 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension. Acesso em: 20 abr. 2025.

PADMANABHAN, S.; DAVIDSON, T. et al. Gene-environment interactions and their role in hypertension. *Nature Reviews Genetics*, v. 17, p. 111–124, 2015.

PADMANABHAN, S. et al. Genome-wide association study identifies loci for blood pressure regulation. *Nature Genetics*, v. 47, p. 839-845, 2015.

PADMANABHAN, S.; DOMINICZAK, A. F. Genetics of hypertension: From the discovery of monogenic causes to polygenic risk. *Current Hypertension Reports*, v. 23, p. 20-25, 2021.

SCHOLL, U. et al. Update in genetic and epigenetic causes of hypertension. *Journal of Hypertension*, v. 36, p. 250-259, 2018.

SHIMKETS, R. A. et al. Mutations in the epithelial sodium channel gene cause Liddle's syndrome. *Nature*, v. 368, p. 338-340, 1994.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). *Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2022*. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 119, n. 1, p. 1-124, 2022. DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20220803.

TRUDU, M. et al. Uromodulin gene variants and hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 24, p. 1201-1209, 2013.

TURNER, S. et al. Pharmacogenomic insights into hypertension treatment: the role of genetic variants in CYP2D6 and CYP3A5. *Hypertension*, v. 78, p. 1168-1175, 2021.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010. DOI: https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134.