

Ministério da Saúde  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
*Escola Nacional de Saúde Pública*

***“Fatores Associados a Microalbuminúria em Pacientes com Hipertensão Arterial Resistente.”***

*por*

***Aline Silva Fernandes***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública*

*Orientadores:*

*Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho*

*Prof. Dr. Armando da Rocha Nogueira*

*Rio de Janeiro, maio de 2004*

**Catálogo na fonte**  
**Centro de Informação Científica e Tecnológica**  
**Biblioteca da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca**

F363f      Fernandes, AlineSilva  
              Fatores associados amicroalbuminuria em pacientes com  
              hipertensão arterial resistente. / Aline SilvaFernandes. Rio de  
              Janeiro : s.n., 2004.  
              iii,84p.

              Orientador:Coutinho, Evandro da Silva Freire  
              Dissertação deMestrado apresentada à Escola Nacional de  
              Saúde Pública.

              1.Albuminuria.2.Hipertensão. 3.Pressão arterial.  
              4.Monitorização ambulatorial. I.Título.

CDD - 20.ed. – 616.63

## AGRADECIMENTOS

Aos doutores Evandro da Silva Freire Coutinho e Armando da Rocha Nogueira, pela orientação, dedicação, sugestões e críticas, primordiais para o desenvolvimento e construção deste trabalho, proporcionando assim o meu crescimento profissional e contribuindo para descoberta de novos horizontes para o desenvolvimento de projetos futuros.

A doutora Kátia Bloch pelas sugestões na fase inicial do projeto e pelo precioso trabalho na construção e organização do banco de dados, que certamente serão de grande proveito na minha vida profissional futura.

Aos professores do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública (DEM QS/ENSP) pela serenidade ao ensinar e todo conhecimento transmitido fundamentais para meu aprendizado.

Ao meu companheiro Luiz Felipe pela paciência, compreensão e apoio que tornou possível à realização deste trabalho.

Aos meus pais, Izaurita Alves da Silva e José Júlio Sena Fernandes pelo afeto, dedicação e compreensão nos momentos em que não estive presente.

À nutricionista Jacqueline Faria Farret pelo apoio e incentivo ao aprimoramento da minha formação.

À equipe de nutrição do hospital Pró-cardíaco pela compreensão e auxílio nos momentos em que meu afastamento se fez necessário.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste projeto!

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A microalbuminúria (MA) é um reconhecido marcador de complicações cardiovascular e renal, tanto em indivíduos hipertensos quanto diabéticos. Pouco se conhece sobre o papel da MA na severidade da hipertensão arterial, e os estudos são escassos na abordagem da relação entre a MA e medidas da pressão arterial (PA), avaliadas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). **OBJETIVO:** Identificar os fatores associados à MA em indivíduos com hipertensão arterial resistente. **MÉTODOS:** A excreção de albumina urinária (UAE) foi avaliada em 187 pacientes (138 mulheres e 49 homens) com hipertensão arterial resistente em tratamento individualizado com anti-hipertensivos e acompanhamento clínico e laboratorial, com a monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas. A associação entre UAE e as variáveis clínicas, laboratoriais e medidas da PA foi investigada através da comparação de médias, análise de correlação, regressão logística e análise discriminante. **RESULTADOS:** A MA foi detectada em 55 pacientes (29,4%) hipertensos resistentes. Na análise bivariada, a UAE foi positivamente associada com a PA e pressão de pulso de 24 horas, vigília e sono. O descenso noturno da PA não diferiu entre os grupos. Pacientes com MA apresentaram uma redução significativa no HDL-colesterol. Na regressão logística a PA sistólica de 24 horas (OR: 1,046; IC 95%: 1,026-1,067); o HDL-colesterol (OR: 0,956; IC 95%: 0,926-0,988); a creatinina sérica (OR: 4,517; IC 95%: 1,442-14,150); e o diabetes mellitus (OR: 2,636; IC 95%: 1,183-5,876) foram as variáveis associadas independentemente com a UAE. **CONCLUSÃO:** Os resultados confirmam uma elevada prevalência da MA em pacientes com hipertensão arterial, como reportado por estudos prévios. O controle da pressão arterial, principalmente da PA sistólica de 24 horas é primordial para a redução da MA, assim como a identificação precoce de indivíduos com MA é de suma importância pela sua associação com dano cardiovascular e renal, principalmente em indivíduos hipertensos que não apresentam um controle pressórico adequado, fato estabelecido na hipertensão arterial resistente.

*Palavras Chave: Albuminúria; Hipertensão; pressão arterial; monitorização ambulatorial*

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Microalbuminuria (MA) is well recognized marker of cardiovascular and renal complications among both hypertensive and diabetic individuals. There are few studies about the role of MA on the severity of hypertension, and on the relationship between MA and parameters of blood pressure (BP) evaluated by ambulatory blood pressure (ABP) monitoring. **OBJECTIVE:** To identify the variables associated with MA among individuals with resistant hypertension. **METHODS:** The urinary albumin excretion (UAE) was obtained for 187 patients (138 female and 49 male) with resistant hypertension using anti-hypertensive drugs. Laboratory tests, clinical evaluation and ABP parameters were also available for those patients. The association between UAE and laboratorial, clinical and ABP variables was investigated by comparison of means, correlation coefficients, logistic regression and discriminant analysis. **RESULTS:** Fifty five patients (29.4%) with resistant hypertension had MA. In the bivariate analysis, the UAE was positively associated with 24 hours-blood pressure, 24 hours-pulse pressure, daytime and night-time blood pressure. Nocturnal reduction was not different between the patients with and without UAE. Patients with UAE had lower HDL-cholesterol level. Logistic regression identified 24-hours systolic blood pressure (OR: 1,046; IC 95%: 1,026-1,067), HDL-Cholesterol (OR: 0,956; IC 95%: 0,926-0,988), serum creatinine (OR: 4,517; IC 95%: 1,442-14,150) and diabetes mellitus (OR: 2,636; IC 95%: 1,183-5,876) as independent variables associated with UAE. **CONCLUSION:** The findings are consistent with previous studies that found a high prevalence of UAE among patients with hypertension. Blood pressure control, mainly the 24-hours systolic pressure, is essential for reducing MA. Moreover, the early identification of risk groups through the MA is very important as it is associated with cardiovascular and renal damage, mainly among those hypertensive without an adequate blood pressure control as seen in the resistant hypertension.

*Key words: Albuminuria; Hypertension; blood pressure; ambulatorial monitoring*

# SUMÁRIO

<b>Capítulo I – Introdução .....</b>	<b>1</b>
I.1 - Aspectos epidemiológicos da doença cardiovascular e a Hipertensão Arterial .....	1
Diagnóstico e Classificação da Hipertensão Arterial .....	4
<b>Capítulo II – Revisão da Literatura .....</b>	<b>8</b>
II.1 - Uma visão global sobre a microalbuminúria .....	8
Definição e métodos de detecção da microalbuminúria .....	8
Variações do nível de microalbuminúria .....	9
Possíveis mecanismos que levam a microalbuminúria .....	10
A importância clínica da microalbuminúria .....	11
Fármacos anti-hipertensivos e a microalbuminúria .....	13
II.2 - A utilização da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) .....	14
II.3 - O fenômeno do “avental branco” e a Hipertensão Arterial Resistente (HAR) .....	16
<b>Capítulo III – Justificativa do estudo .....</b>	<b>22</b>
<b>Capítulo IV – Objetivos do estudo .....</b>	<b>23</b>
Objetivo primário .....	23
Objetivos secundários .....	23
<b>Capítulo V – Casuística e Metodologia .....</b>	<b>24</b>
V.1 - Fonte de dados .....	24
V.2 - Coleta de dados .....	24
V.3 - População estudada .....	26
V.4 - Desenho do estudo .....	28
V.5 - Definição das variáveis pesquisadas .....	28
V.6 - Análise estatística dos dados .....	30
V.7 - Questões éticas .....	33
<b>Capítulo VI– Resultados .....</b>	<b>34</b>
VI.1 - Perfil da população .....	34
VI.2 - Análise Bivariada .....	38
VI.3 - Análise Multivariada .....	40
VI.3.1 - Regressão logística .....	40
VI.3.2. Análise Discriminante .....	44

<b>Capítulo VII – Discussão .....</b>	<b>46</b>
<b>Capítulo VIII – Conclusões .....</b>	<b>55</b>
<b>Capítulo IX – Comentários .....</b>	<b>56</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>57</b>
<b>Anexo I .....</b>	<b>75</b>
Ficha de atendimento do ProHArt .....	76
<b>Anexo II .....</b>	<b>78</b>
Análise da correlação de Pearson .....	79
<b>Anexo III .....</b>	<b>85</b>
Modelos da regressão logística .....	86
<b>Anexo IV .....</b>	<b>91</b>
Avaliação do ajuste global do modelo .....	92

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Classificação da pressão arterial em adultos (>18 anos) .....	4
Tabela II - Definição de microalbuminúria e proteinúria .....	8
Tabela III - Critérios de normalidade para os valores de pressão da MAPA .....	15
Tabela IV - Conceitos, classificações e prevalência da hipertensão e efeito do “avental branco” .....	18
Tabela V - Características sócio-demográficas dos 187 participantes .....	34
Tabela VI - Características clínicas dos 187 participantes .....	35
Tabela VII- Estratificação de risco para doença cardiovascular .....	36
Tabela VIII - Características da população estudada de acordo com as variáveis laboratoriais e da MAPA .....	37
Tabela IX - Média e desvio-padrão de variáveis bioquímicas e da MAPA para pacientes com e sem microalbuminúria .....	39
Tabela X - Modelo final da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria .....	40
Tabela XI - Probabilidades estimadas de microalbuminúria, segundo as variáveis do modelo com variáveis dicotômicas .....	44
Tabela A - Coeficiente de correlação de Pearson entre a dosagem de albumina urinária e as variáveis de pressão arterial avaliadas pelo MAPA .....	79
Tabela B - Coeficiente de correlação de Pearson entre a pressão arterial sistólica de 24 horas e as demais variáveis de pressão arterial avaliadas pelo MAPA .....	79
Tabela C - Coeficiente de correlação de Pearson entre a pressão arterial diastólica de 24 horas e as demais variáveis de pressão arterial avaliadas pelo MAPA .....	80
Tabela D - Modelo 02 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria .....	86
Tabela E - Modelo 03 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria .....	87
Tabela F - Modelo 04 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria .....	88
Tabela G - Modelo 05 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria .....	89
Tabela H - Modelo 06 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria .....	90
Tabela I - Classificação quanto a sensibilidade e especificidade do modelo 01 (final) .....	92



## ÍNDICE DE QUADROS

Quadro I - Componentes para a estratificação do risco individual dos pacientes em função da presença de fatores de risco e de lesão em órgãos-alvo .....	5
Quadro II - Estratificação de risco para doença cardiovascular, segundo o nível de pressão arterial ....	6
Quadro III - Fatores de risco cardiovasculares comuns a microalbuminúria .....	12
Quadro IV – Principais indicações da MAPA .....	14
Quadro V - Avaliação laboratorial .....	25
Quadro VI - Variáveis Sócio-Demográficas .....	28
Quadro VII - Variáveis Clínicas .....	29

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I – Algoritmo para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com fenômeno do “avental branco” e Hipertensão Arterial estabelecida .....	20
Figura II – Algoritmo para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com fenômeno do “avental branco” e Hipertensão Arterial Resistente .....	21
Figura III - Fluxograma de seleção dos pacientes .....	27
Figura IV – Gráfico $\Delta X^2$ versus a probabilidade estimada do modelo final, com tamanho do símbolo plotado proporcional a $\Delta\beta_j$ .....	42
Figura IV - Curva ROC ( <i>receiver operator characteristic</i> ) do modelo final .....	43
Figura A – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial diastólica de 24 horas (PAD 24h) .....	80
Figura B – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial sistólica de vigília (PAS vig) .....	81
Figura C – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial diastólica de vigília (PAD vig) .....	81
Figura D – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial sistólica de sono (PAS sono) .....	82
Figura E – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial diastólica de sono (PAD sono) .....	82
Figura F – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão de pulso de 24 horas (PP 24) .....	83
Figura G – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão de pulso de sono (PP son) .....	83
Figura H – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão de pulso de vigília (PP vi) .....	84
Figura I - Curva ROC ( <i>receiver operator characteristic</i> ) do modelo 02 .....	86
Figura J - Curva ROC ( <i>receiver operator characteristic</i> ) do modelo 03 .....	87
Figura L - Curva ROC ( <i>receiver operator characteristic</i> ) do modelo 04 .....	88
Figura M - Curva ROC ( <i>receiver operator characteristic</i> ) do modelo 05 .....	89
Figura N - Curva ROC ( <i>receiver operator characteristic</i> ) do modelo 06 .....	90
Figura O – Gráfico da sensibilidade e especificidade pela probabilidade de cutoff .....	92
Figura P – Gráfico $\Delta X^2$ versus a probabilidade estimada do modelo final .....	93
Figura Q – Gráfico $\Delta D$ versus a probabilidade estimada do modelo final .....	93

## ABREVIATURAS

- ACR - Razão albumina (g) / creatinina (mg) (*Albumin Creatinine Ratio*)
- ACV - Acidente Cerebrovascular
- ADA - Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*)
- AINH - Anti-inflamatórios não hormonais
- AVE - Acidente Vascular Encefálico
- DAC - Doença Arterial Coronariana
- DALYs - Anos de vida ajustados para incapacitância (*disability-adjusted life years*)
- DC – Doença coronariana
- DCV - Doença Cardiovascular
- DN – Descenso noturno
- ECA - Enzima conversora de angiotensina
- HA - Hipertensão Arterial
- HAB – Hipertensão do “avental-branco”
- HAR - Hipertensão Arterial Resistente
- HDL – lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*)
- HUCFF - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
- HVE - Hipertrofia Ventricular Esquerda
- IAM - Infarto Agudo do Miocárdio
- IC – Intervalo de Confiança
- ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva
- IMC - Índice de Massa Corporal
- IMVE - Índice de Massa do Ventrículo esquerdo
- INSS - Instituto Nacional de Seguridade Social
- LDL - lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*)
- LI – limite inferior
- LOA – Lesão de órgão-alvo
- LOO - Leave One Out
- LS – Limite superior
- MAPA - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
- MEV – Modificação do estilo de vida
- NCEP - Programa Nacional de Educação em Colesterol (*National Cholesterol Education Program*)
- NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- OR – razão de chance (*odds ratio*)
- PA – Pressão Arterial
- PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PP – Pressão de pulso

ProHArt - Programa de Hipertensão Arterial

ROC - *Receiver Operator Characteristic*

Syst-Eur - *Systolic Hypertension in Europe Study*

TIA - Acidente Isquêmico Transitório

UAE – Excreção de Albumina Urinária (*urinary albumin excretion*)

## Capítulo I – Introdução

### I.1 - Aspectos epidemiológicos da doença cardiovascular e a Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é definida tanto na literatura médica quanto na língua portuguesa como uma “pressão ou tensão arterial anormalmente alta” (Ministério da Saúde, 2004). Do ponto de vista fisiológico, a pressão arterial é produto do débito cardíaco (quantidade ou volume de sangue que o coração bombeia na unidade de tempo) e a resistência vascular periférica (resistência que o sistema vascular oferece ao fluxo de sangue lançado pelo coração). O aumento de um e/ou outro aumenta a pressão arterial, sendo cada uma dessas variáveis determinada por uma multiplicidade de fatores hormonais e físicos e também, pela ação dos sistemas nervosos autônomo (simpático e parassimpático) e central. Diversos mecanismos atuam no sentido de manter os níveis tensionais adequados, garantindo assim a perfusão sanguínea dos tecidos (Gonçalves et al., 2000).

Os níveis de pressão variam de indivíduo para indivíduo, e em um mesmo indivíduo, ao longo do tempo, dependendo por exemplo, de condições fisiológicas, intrínsecas ao indivíduo (estado de vigília e de sono, sonho, variações posturais, digestão, respiração, apnéia respiratória, dor e estresse emocional) e fatores extrínsecos, externos ou ambientais (reflexo de defesa, exercício físico, temperatura do ambiente, tabagismo, vibrações e ruídos) (III MAPA / I MRPA, 2001). A avaliação dos mecanismos envolvidos na patogênese da hipertensão constitui uma tarefa difícil em função das inúmeras alterações encontradas nesses indivíduos, sendo que grande parte destas alterações é secundária à hipertensão.

A hipertensão é classificada de acordo com sua etiologia em dois tipos principais: *primária* ou essencial, quando não é possível determinar anatomicamente algo que a motive, ou *secundária*, quando possui algum substrato anatômico ou fisiológico que a explique. Aproximadamente, entre oitenta e cinco e noventa por cento dos casos são do primeiro tipo, isto é, do tipo primária ou essencial, de causa desconhecida (Beers & Berkow, 2004).

Tornou-se alvo da atenção de pesquisadores na medida em que se demonstrou ser um fator de risco predisponente ao desenvolvimento de complicações como a

insuficiência renal e as doenças cardiovasculares, principalmente o infarto do miocárdio e os acidentes cerebrovasculares (Beers & Berkow, 2004).

Durante os últimos 30 anos temos presenciado um declínio razoável da mortalidade por causas cardiovasculares, em países desenvolvidos, enquanto que elevações relativamente rápidas e substanciais têm ocorrido em países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil é um dos representantes (III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

No Brasil, desde 1963, as doenças do aparelho circulatório superaram as outras causas de morte, sendo responsáveis atualmente por 225 mil mortes por ano (27% dos óbitos). Houve aumento do risco de morte por estas doenças de 1980 a 1984, seguido de queda até 1996 (Mansur et al., 2001; Ministério da Saúde, 2001).

Diferentemente do quadro norte-americano, que mostrou redução de 60% na mortalidade por doença cerebrovascular e 53% por doença arterial coronariana, no Brasil a redução verificada foi de 20% e 13%, respectivamente. As tendências de risco de morte por doenças cardiovasculares também diferem nas diversas regiões com queda no Sudeste e Sul, aumento no Centro-Oeste e Nordeste e estabilidade no Norte (Mansur et al., 2001).

Dentro desse grupo para mortalidade, destaca-se a hipertensão arterial (HA), que embora não apareça como causa isolada entre os óbitos cardiovasculares, relaciona-se com cerca de 25% dos casos de diálise por insuficiência renal crônica terminal, 85% dos acidentes vasculares encefálicos e 60% dos infartos do miocárdio (Ministério da Saúde, 2001), assumindo importância inquestionável como problema de saúde pública por sua alta prevalência.

Atualmente, a doença cardiovascular (DCV) é a maior contribuinte para mortalidade e morbidade precoces, contando com 85 milhões de anos de vida ajustados para incapacitância (disability-adjusted life years – DALYs: soma de anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura e anos vividos com incapacitância ajustados para severidade) (Murray & Lopez, 1997a-b).

Haja vista o caráter crônico e incapacitante da DCV, podendo deixar seqüelas para o resto da vida, é de grande importância. Dados do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS) demonstram que 40% das aposentadorias precoces decorrem da mesma (Ministério da Saúde, 2002).

A população adulta em plena fase produtiva, na faixa etária de 30 a 69 anos, é a mais fortemente atingida respondendo por 65% do total de óbitos pelas doenças cardiovasculares. Entre as causas de internações por doenças segundo o DATASUS, as DCV representam 1,1 milhão de internações por ano, a um custo de 475 milhões de reais, sem contabilizar os gastos com procedimentos de alta complexidade. Deste total, 25,7% foram gastos com internações de pacientes por acidente vascular encefálico (AVE) ou infarto agudo do miocárdio (IAM) (Ministério da Saúde, 2001).

A hipertensão arterial afeta aproximadamente 50 milhões de indivíduos nos Estados Unidos e aproximadamente 1 bilhão mundialmente (National High Blood Pressure Education Program, 2003). Diversos inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil apontam uma alta prevalência. Utilizando-se o critério atual de diagnóstico de hipertensão arterial ( $\geq 140 / 90$  mm Hg), as taxas de prevalência na população urbana adulta brasileira variam de 22,3% a 43,9% (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002).

Com o envelhecimento da população a prevalência de hipertensão aumentará, a menos que medidas preventivas efetivas sejam implementadas. Recentes dados do Framingham Heart Study sugeriram que indivíduos normotensos com 55 anos de idade têm 90% de risco em seu tempo de vida para desenvolver hipertensão (Vasan et al., 2002; National High Blood Pressure Education Program, 2003).

Segundo o Ministério da Saúde, a hipertensão apresenta forte relação com 80% dos casos de acidente vascular encefálico e 60% das vítimas de doença isquêmica do coração. Constitui, sem dúvida, o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares, cuja principal causa de morte, o AVE, tem como origem a hipertensão não-controlada. Além disso, a hipertensão arterial é uma das principais causas de hospitalização e aposentadoria precoce no país como mencionado, implicando em ônus aos sistemas de saúde e previdenciário (Ministério da Saúde, 2002).

Por fim, é reconhecida como um problema de saúde pública, com elevados indicadores de morbimortalidade, afetando principalmente as pessoas com faixa etária mais elevada. Cada vez mais, porém, atingindo também adultos jovens, de ambos os sexos.

**Diagnóstico e Classificação da Hipertensão Arterial**

O diagnóstico da hipertensão arterial é basicamente estabelecido pelo encontro de níveis tensionais permanentemente elevados acima dos limites de normalidade, quando a pressão arterial é determinada por meio de métodos e condições apropriados. A classificação é baseada na média de duas ou mais medidas da pressão sanguínea realizadas em duas ou mais consultas (National High Blood Pressure Education Program, 2003, IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002). A tabela I provê a classificação da pressão arterial para indivíduos acima de 18 anos de idade (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002; European Society of Hypertension, 2003).

**Tabela I - Classificação da pressão arterial em adultos (>18 anos)\***

<b>Classificação</b>	<b>Pressão Arterial Sistólica (mm Hg)</b>	<b>Pressão Arterial Diastólica (mm Hg)</b>
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130 – 139	85 – 89
<b>Hipertensão</b>		
Estágio 1 (leve)	140 – 159	90 – 99
Estágio 2 (moderada)	160 – 179	100 – 109
Estágio 3 (grave)	≥ 180	≥ 110
Sistólica isolada	≥ 140	< 90

\* Quando a sistólica e diastólica estão em categorias diferentes, classificar pela maior.

Adaptado: IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002; European Society of Hypertension, 2003

A hipertensão apresenta uma classificação diagnóstica, de acordo com o grau de elevação de pressão sanguínea, em hipertensão leve, moderada e grave. Porém, estes termos não se referem verdadeiramente à severidade do risco global do paciente mas simplesmente a extensão da elevação da pressão sanguínea no momento da avaliação. A classificação diagnóstica por ser um importante determinante na escolha do tratamento de cada indivíduo, deve considerar, além dos níveis de pressão, a presença de fatores de riscos cardiovasculares, co-morbidades e o desenvolvimento de lesão de órgão alvo relacionado à hipertensão, expostos no quadro I (Ministério da Saúde, 2002).



**Quadro I - Componentes para a estratificação do risco individual dos pacientes em função da presença de fatores de risco e de lesão em órgãos-alvo**

<b><i>Fatores de risco:</i></b>
Idade acima de 55 anos para o sexo masculino Idade acima de 65 anos para o sexo feminino Tabagismo Dislipidemias Diabetes Mellitus História familiar de doença cardiovascular em: Mulheres com menos de 65 anos Homens com menos de 55 anos Obesidade abdominal Proteína C-reativa superior ou igual a 1 mg/dl
<b><i>Lesões em órgãos-alvo:</i></b>
Hipertrofia do ventrículo esquerdo Ligeiro aumento na creatinina sérica: Homens: 1,3 a 1,5 mg/dl Mulheres: 1,2 a 1,4 mg/ dl Microalbuminúria
<b><i>Condição Clínica associada:</i></b>
Doenças cardíacas: Angina do peito ou infarto do miocárdio prévio Revascularização miocárdica prévia Insuficiência cardíaca Doença cerebrovascular: Episódio isquêmico ou acidente vascular cerebral Doença renal: Nefropatia diabética Dano renal (creatinina sérica: >1,5 mg/dl em homens e >1,4 mg/dl em mulheres) Doença vascular arterial de extremidades Retinopatia hipertensiva

Adaptado: European Society of Hypertension, 2003

A extensão da lesão de órgão-alvo frequentemente, mas não necessariamente, correlaciona-se com o nível de elevação de pressão sanguínea, e a taxa de progressão da lesão varia de um indivíduo a outro dependendo de inúmeros fatores, a maioria dos quais não são completamente entendidos. A presença de sinais de lesão de órgão confere um aumento no risco cardiovascular a qualquer nível de pressão sanguínea. Sinais objetivos de lesão de órgão-alvo incluem hipertrofia ventricular esquerda,

microalbuminúria e ligeira elevação da concentração de creatinina plasmática (European Society of Hypertension, 2003).

Assim, por razões práticas à hipertensão é recomendado realizar uma classificação diagnóstica, concomitante a estratificação de risco, de acordo com o quadro I e II, para a melhor adequação das decisões terapêuticas.

**Quadro II - Estratificação de risco para doença cardiovascular, segundo o nível de pressão arterial**

Outros fatores de risco e história clínica	Pressão sanguínea (mm Hg)			
	Normal alta SBP 130-139 ou DBP 85-89	Estágio 1 SBP 140-149 ou DBP 90-99	Estágio 2 SBP 160-169 ou DBP 100-109	Estágio 3 SBP $\geq$ 180 ou DBP $\geq$ 100
Nenhum outro fator de risco	Risco comum	Baixo risco adicional	Moderado risco adicional	Alto risco Adicional
1 - 2 fatores de risco	Baixo risco adicional	Moderado risco adicional	Moderado risco adicional	Muito alto risco adicional
3 ou mais fatores de risco ou LOA ou diabetes	Alto risco adicional	Alto risco adicional	Alto risco adicional	Muito alto risco adicional

Adaptado: European Society of Hypertension, 2003

Vários estudos epidemiológicos demonstraram a importância dos níveis elevados de pressão arterial, tanto com a pressão arterial diastólica como a pressão arterial sistólica, como fatores de risco independentes não somente para a Doença Arterial Coronariana (DAC) como também para a insuficiência cardíaca, doenças cerebrovasculares e insuficiência renal (McMahon et al., 1990; Kannel, 1996; The Prospective Cardiovascular Munster Study, 1998; Walker et al., 1992), explicando 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% daquelas por doença arterial coronariana (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002).

Indivíduos com pressão arterial elevada, quando comparados com aqueles normotensos, apresentam mais frequentemente outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais como diabetes mellitus, resistência a insulina, dislipidemias, entre outros. Estes fatores de risco parecem estar relacionados metabolicamente e, quando em associação, aumentam desproporcionalmente o risco cardiovascular mais do que quando presentes isoladamente (Anderson et al., 1991). Este tipo de situação com múltiplos fatores de risco metabolicamente relacionados também tem sido denominado como “Síndrome Metabólica” (The Prospective Cardiovascular Munster Study, 1998).

A avaliação global e completa do indivíduo hipertenso se torna fundamental para a escolha da estratégia terapêutica e para a determinação do prognóstico, a fim de que haja uma redução de seu alto custo médico-social (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002).

Recentemente, crescentes evidências vêm demonstrando que um aumento na excreção de albumina urinária também está associado com uma maior incidência de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos (Jenssen et al., 2000, Jenssen et al., 1997; Bigazzi et al., 1998), independente da presença de diabetes (Borch-Johnsen et al., 1999; Mogensen, 1999; Keane, 2000; Weinstock & Keane, 2001), sendo um preditor de mortalidade na doença cardiovascular e de todas as causas em diabéticos (Rossing et al., 1996, Deckert et al., 1996; Dinneen & Gerstein, 1997) e não diabéticos de ambos os sexos (Hillege et al., 2002; Mykkanen et al., 1997; Ljungman et al., 1996). O aumento da excreção de albumina urinária pode ainda ser um indicador mais forte para eventos cardiovasculares futuros do que a pressão arterial sistólica ou o colesterol sérico (Ljungman et al., 1996).

A excreção de albumina urinária é um preditor de todas as causas de mortalidade na população geral. O excesso de risco é atribuível principalmente à morte por causas cardiovasculares, independente do efeito de outros fatores de risco cardiovasculares (Hillege et al., 2002). Nos últimos anos, esta foi bem reconhecida como um fator de risco principal para o desenvolvimento de proteinúria, nefropatia e doença vascular em pessoas com diabete mellitus (Mogensen, 1999; Keane, 2000; Andronico et al., 1998).

A detecção da microalbuminúria é uma importante ferramenta na identificação de pessoas que apresentam um risco elevado para eventos cardiovasculares, progressão de doença renal e indivíduos que necessitam de uma terapia mais agressiva comparada com indivíduos com uma taxa de excreção de albumina normal (Keane & Eknoyan, 1999).

A necessidade de se minimizar as DCV em termos de morbidade e mortalidade em países em desenvolvimento, é óbvia e urgente. Mais estudos são necessários para o conhecimento dos fatores que elevam a prevalência e o índice de complicações cardiovasculares, tais como a microalbuminúria. Tal conhecimento possibilitará estratégias de intervenção, com maior probabilidade de sucesso, buscando e criando a possibilidade de prevenção da doença alvo e esforços de promoção de saúde para os indivíduos com alto risco, aumentando a efetividade das ações de saúde.

## Capítulo II – Revisão da Literatura

### II.1 - Uma visão global sobre a microalbuminúria

#### *Definição e métodos de detecção da microalbuminúria*

A albumina é excretada na urina em quantidade contínua, e encontra-se aumentada em alguns casos, como na presença de diabetes mellitus. A microalbuminúria tem sido tradicionalmente definida como excreção de albumina urinária (UAE – urinary albumin excretion) de 20 a 200 µg/min, correspondendo a 30 a 300 mg/24h (Grippa, 2002), ou alternativamente, pela relação albumina / creatinina (ACR - Albumin Creatinine Ratio) de 30 a 300 µg/mg (10–25 mg/mmol) (Donnelly et al., 2003).

**Tabela II - Definição de microalbuminúria e proteinúria**

	Normal	Microalbuminúria	Nefropatia clínica	Unidades
Albumina urinária de 24 horas	< 30	30 – 300	> 300	mg / dia
Taxa de excreção de albumina urinaria	< 20	20 - 200	> 200	µg / min
Razão albumina : creatinina	< 2.5	10 – 25	> 25	mg /mmol

Adaptado: Donnelly et al., 2003

A Associação Americana de Diabetes (ADA - American Diabetes Association) e a National Kidney Foundantion definem microalbuminúria como uma ACR entre 30 a 300 µg/mg em homens e mulheres (Keane & Eknoyan, 1999, American Diabetes Association, 2001). Estas diretrizes não levam em consideração as diferenças entre os sexos. Todavia, vários investigadores defendem pontos de corte sexo-específico da ACR para definir microalbuminúria (Warram et al., 1996, Connell et al., 1994).

De acordo com a ADA, o padrão ouro para mensuração da microalbuminúria é a excreção de albumina da urina de 24 horas (American Diabetes Association, 2001). Porém,

um método mais conveniente é a relação albumina ( $\mu\text{g}$ ) / creatinina (mg) (ACR) (Keane & Eknoyan, 1999). Atualmente, a National Kidney Foundation recomenda a utilização da ACR obtida através de condições padrões para detecção da microalbuminúria. A ACR é um teste mais conveniente para os pacientes e pode ser menos propenso a erros devido a métodos de coleta imprópria e variações na excreção de proteína de 24 horas (Keane & Eknoyan, 1999).

### *Variações do nível de microalbuminúria*

A definição de microalbuminúria pela ACR não leva em consideração as diferenças na excreção de creatinina entre as raças. Estudos prévios demonstraram que a taxa de excreção de creatinina na urina pode ser de 5 a 30% mais alta em indivíduos negros, comparado a indivíduos brancos, até mesmo depois de ajustadas para o peso corporal (James et al., 1988, Goldwasser et al., 1997).

Mattix et al. (2002) também verificaram em seu estudo que a concentração de creatinina urinária difere entre homens e mulheres e entre diferentes grupos raciais. Dessa forma, a padronização da albumina urinária pela creatinina pode subestimar a microalbuminúria em indivíduos com grande quantidade de massa muscular e certamente em alguns grupos raciais, ou ainda, superestimar em indivíduos com reduzidas quantidades de massa muscular.

Em contrapartida, Savage et al. (1995) demonstraram que após o ajuste por hipertensão, idade e outros fatores de risco, a raça não apresentou uma associação independente com a microalbuminúria como demonstrado no estudo de Mattix et al. (2002), realizado com os dados do National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III.

A microalbuminúria também se encontra associada à hipertensão essencial. Contudo, as taxas de prevalência diferem extensamente, variando de 5% a 37%, dependendo das características da população estudada (Gerber et al., 2001; Hömer et al., 1996; Rosa & Palatini, 2000; Bianchi et al., 1999; Ruilope, 1997). Não obstante, a presença de microalbuminúria em pessoas com hipertensão essencial é um fator de risco

independente para falência orgânica e insuficiência renal (Pontremoli et al., 2002; Weinstock & Keane, 2001; Rosa & Palatini, 2000; Bianchi et al., 1999; Ruilope, 1997).

Tem se observado fortes evidências de uma relação independente entre a excreção de albumina urinária e os níveis de pressão arterial diastólica (Redon et al., 1994), pressão de pulso e hipertensão sistólica isolada (Pedrinelli et al., 2000; Cirillo et al., 2000), porém não há uma uniformidade entre os estudos da associação direta com os níveis de pressão arterial.

Clausen et al. (1998) verificaram que indivíduos aparentemente saudáveis com UAE elevada tiveram níveis de pressão arterial sistólica e diastólica significativamente mais elevadas em 24 horas, além de cargas pressóricas aumentadas, porém com uma variação circadiana normal. Tais diferenças demonstradas na pressão arterial podem oferecer em parte uma explicação para a associação entre excreção de albumina urinária elevada e risco cardiovascular.

Em contrapartida, Berrut et al. (1996) observaram que indivíduos com hipertensão essencial e aumento da UAE mostram uma perda do declínio da pressão sanguínea noturna como acontece em graus mais severos da hipertensão essencial e em pacientes com hipertensão devido à doença renal.

### ***Possíveis mecanismos que levam a microalbuminúria***

Pouco se conhece sobre o mecanismo que une microalbuminúria e a doença cardiovascular. Entretanto, há um crescente suporte de que a microalbuminúria é um reflexo do processo arterial generalizado, que afeta o glomérulo, a retina e os grandes vasos da íntima simultaneamente. Sendo assim, o extravasamento de albumina pela membrana glomerular pode ser um marcador de aterosclerose pré-clínica (Roest et al., 2001) e ocorre devido, ou ao menos em parte, a um aumento na ultrafiltração glomerular de proteínas (Chelliah et al., 2002).

Estudos clínicos e experimentais reconhecem duas causas para o aumento da UAE na hipertensão essencial: (a) mudanças hemodinâmicas que conduzem a elevação na pressão intraglomerular; (b) angiopatia generalizada, provavelmente relacionada à

disfunção endotelial, caracterizada pelo extravasamento de albumina sistêmica e renal (Grippa, 2002; Pedrinelli et al., 1999; Pedrinelli, 1997, Ruilope, 1997).

Pedrinelli et al. (1999), em seu mais recente estudo buscando responder tal questão, averiguaram que a permeabilidade capilar sistêmica é alterada na hipertensão essencial. No entanto, esta anormalidade não é refletida através de mudanças proporcionais na albuminúria, em contraste com a hipótese de que o extravasamento de albumina urinária aumentada pelos vasos capilares glomerulares reflete uma maior perturbação da permeabilidade microvascular sistêmica na hipertensão essencial.

### *A importância clínica da microalbuminúria*

Recentemente, crescentes evidências também vêm demonstrando a importância da microalbuminúria no estudo de pacientes hipertensos. Já se reconhece a associação da microalbuminúria com o aumento de mortalidade de todas as causas entre os indivíduos hipertensos, podendo esta ser um marcador de prognóstico ruim. Em relação à incidência e à mortalidade cardiovascular, esta vem apresentando uma correlação independente da presença de outros importantes fatores de risco, como hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão. Todavia, ainda é sugerida a relevância clínica da microalbuminúria como um forte indicador de risco entre os indivíduos hipertensos (Jager et al., 1999).

A microalbuminúria relaciona-se com inúmeras variáveis demográficas e clínicas como idade, sexo, raça, hiperglicemia, hiperlipidemia (Grippa, 2002), hiperinsulinemia (Redon et al., 1994; Martinez et al., 2001), como uma expressão da resistência a insulina, hipertensão, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda, tabagismo, hábito alimentar, entre outras. Praticamente todos os fatores de risco cardiovasculares estão relacionados a microalbuminúria (Quadro III). Estes fatores, porém, não explicam por completo as discrepâncias existentes na UAE, levando ao fortalecimento de hipóteses de que outro(s) fator(es) ainda desconhecido(s) poderia(m) ser mais importantes na patogênese da microalbuminúria e sua relação com as doenças cardiovasculares (Grippa, 2002). Além disso, recentes dados apoiam a microalbuminúria como um marcador de prognóstico para o risco cardiovascular e /ou renal (Bigazzi et al., 1998; Jensen et al., 2000; Jager et al., 1999; Roest et al., 2001).

**Quadro III - Fatores de risco cardiovasculares comuns a microalbuminúria**

Obesidade central
Resistência a insulina
Baixos níveis de LDL-colesterol
Elevados níveis de triglicerídeos
Hipertensão sistólica
Ausência de redução na pressão arterial noturna
Sensibilidade ao sal
Sexo masculino
Aumento no estresse oxidativo cardiovascular
Função endotelial prejudicada
Perfil de coagulação / fibrinolítico anormal

Adaptado: Sowers et al., 2001

Redon et al. (2002) encontraram uma taxa de incidência de microalbuminúria para pacientes em tratamento hipertensivo, num valor de 4,1 por 100 pacientes-ano e verificaram que os principais fatores que influenciam na ocorrência de microalbuminúria durante tratamento com anti-hipertensivo são os valores iniciais de microalbuminúria, os níveis da pressão sistólica e a glicemia de jejum. Assim, tornam-se fundamental o alcance tanto do melhor controle da pressão arterial, quanto da glicose para evitar a microalbuminúria. Por conseguinte, para prevenção da ocorrência da microalbuminúria, a pressão arterial precisa ser reduzida o máximo possível e os fatores que prejudicam o metabolismo de glicose, controlados (Redon et al., 2002).

Jenssen et al. (2000) também recomendam um rigoroso controle da pressão arterial e de outros fatores de risco aterogênicos modificáveis em indivíduos hipertensos que apresentam microalbuminúria.



***Fármacos anti-hipertensivos e a microalbuminúria***

O controle da pressão arterial com medicações anti-hipertensivas é acompanhado pela redução na UAE. Redon (1998) avaliou diferentes agentes anti-hipertensivos e sua ação na microalbuminúria, através de uma revisão de recentes estudos (1990-1998). Embora alguns dados sejam discordantes, todos os estudos demonstraram que a redução da pressão sangüínea com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, bloqueadores alfa-1 e antagonistas do receptor de angiotensina II reduziu a UAE.

O efeito favorável dos agentes anti-hipertensivos na microalbuminúria parece ser proporcional à redução da pressão arterial (Erley et al., 1993; Ruilope, 1997); porém, inibidores da ECA e antagonistas do receptor de angiotensina II mostraram um benefício adicional na UAE, o qual é independente da redução da pressão arterial (Redon, 1998), o que parece ocorrer em função de sua capacidade de reduzir a pressão de perfusão renal (Ruilope, 1997).

Ressalta-se então que o tratamento anti-hipertensivo, independentemente da classe, é capaz de reduzir a microalbuminúria; todavia, alguns estudos têm demonstrado que os inibidores da ECA têm uma capacidade maior em reduzir a microalbuminúria no hipertenso (Lima & Guimarães, 2000).

## II.2 - A utilização da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é um método automático de medida indireta e intermitente da pressão arterial durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades rotineiras, inclusive durante o sono. Afastando, portanto, a possibilidade de influência do observador e do ambiente de consultório na medida da pressão arterial, permitindo a avaliação mais precisa dos níveis tensionais, das variações da pressão arterial durante o dia e avaliação das amplitudes do ritmo diário do paciente. É considerado o método mais eficaz no diagnóstico e na avaliação do tratamento da hipertensão arterial por oferecer uma visão dinâmica do comportamento da pressão (III MAPA / I MRPA, 2001; IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002, Nobre & Coelho, 2003).

A utilização da MAPA no diagnóstico da hipertensão ou para avaliação da eficácia terapêutica auxilia nos casos de indivíduos com maior variabilidade pressórica e está indicada em casos de suposta resistência às drogas em uso (Quadro IV).

**Quadro IV – Principais indicações da MAPA**

<b>Diagnóstico:</b>
Hipertensão arterial episódica Hipertensão arterial resistente Hipertensão arterial limítrofe Hipertensão arterial do avental branco
<b>Terapêutica:</b>
Avaliação da eficácia da terapêutica anti-hipertensiva
<b>Prognóstico:</b>
Desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo

À semelhança da medida casual da pressão arterial e os critérios de normalidade dos valores de pressão na MAPA são arbitrários. Os valores considerados normais, intermediários e anormais para a MAPA estão expostos na tabela III (III MAPA / I MRPA, 2001).

**Tabela III - Critérios de normalidade para os valores de pressão da MAPA**

<b>Média de pressão</b>	<b>Normal</b>	<b>Intermediário</b>	<b>Anormal</b>
<b>Sistólica (mm Hg)</b>			
Vigília	<135	135 – 140	>140
Sono	<120	120 – 125	>125
24 horas	<130	130 – 135	>135
<b>Diastólica (mm Hg)</b>			
Vigília	<85	85 – 90	>90
Sono	<75	75 – 80	>80
24 horas	<80	80 – 85	>85

Adaptado: III MAPA / I MRPA, 2001.

Quanto à qualidade do procedimento, para qualquer grupo etário é desejável que o exame forneça em torno de 70 medidas válidas, com duração mínima de 21 horas e menos que 20% das medidas deletadas manual ou automaticamente por parecerem não corresponder à realidade (Nobre & Lima., 2000).

Perloff et al. (1989) demonstraram, ainda na década de 80, o valor prognóstico das médias de pressão de vigília obtidas pela MAPA. Há consistentes evidências de que as medidas de pressão mensuradas pela MAPA são melhor correlacionadas com os riscos decorrentes da hipertensão arterial, lesões de órgão-alvo e morbi-mortalidade, quando comparadas com as medidas convencionais ou casuais, constituindo outro fator decisivo para a sua crescente utilização (III MAPA / I MRPA, 2001, IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002; National High Blood Pressure Education Program, 2003; Cuspidi et al., 2000; Pickering, 2000; Verdecchia, 2000).

Os valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas, de vigília e de sono apresentam correlação positiva com índice de massa de ventrículo esquerdo, lesões isquêmicas encefálicas e microalbuminúria (III MAPA / I MRPA, 2001).

No Estudo Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur), demonstrou-se pela MAPA, em 808 pacientes avaliados, em um período de seguimentos médio de 4,4 anos, que os valores de pressão obtidos, particularmente a média de pressão arterial sistólica do sono, seguida pela pressão arterial sistólica de 24 horas e da pressão arterial sistólica de vigília,

foram significativamente preditores de eventos cardiovasculares maiores, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e óbito (Staessen et al., 1999).

Em relação ao descenso da pressão arterial durante o período de sono, os pacientes que apresentam queda sistólica e diastólica durante o período de sono de, no mínimo, 10% são considerados normais quanto a este aspecto, pois a ausência dessa queda em hipertensos correlaciona-se fortemente com a presença de lesões de órgãos-alvo (Verdecchia et al., 1991; Oigman, 2002). Por outro lado, existem algumas evidências de que o excessivo descenso da pressão arterial (superiores a 20%) durante o sono apresentam maior risco para lesões vasculares cerebrais (Kario et al., 1996).

Há evidências de que o maior Índice de Massa do Ventrículo esquerdo (IMVE) (Verdecchia et al., 1990), a presença de microalbuminúria (Bianchi et al., 1994) e a maior probabilidade de lesões encefálicas (Shimada et al., 1992) foram positivamente correlacionados com a ausência de descenso noturno.

A pressão de pulso também vem sendo considerada como um importante marcador prognóstico, particularmente, para os pacientes acima de 55 anos (Franklin et al., 1999). Verdecchia et al. (1998) avaliaram 2010 pacientes pela MAPA e através da distribuição da pressão de pulso em tercís, encontraram taxas de risco cardiovasculares totais e eventos fatais elevados para todos os grupos. Os autores estratificaram como de alto risco os indivíduos que, pela MAPA, apresentaram pressão de pulso superior a 53 mm Hg.

Assim, acumulam-se evidências, de que as pressões obtidas pela MAPA oferecem uma consistente correlação com o prognóstico e, se comparadas com as medidas casuais, de longe são mais forte preditores de risco total, cardíaco e cerebrovascular.

### **II.3 - O fenômeno do “avental branco” e a Hipertensão Arterial Resistente (HAR)**

Diversos fatores interferem na correta avaliação dos dados vitais de pacientes. Dentre os fatores que explicam a grande variabilidade da pressão arterial estão as atividades físicas e mentais habituais, vigília e sono, exercícios físicos e estimulação psico-emocional. Esta variabilidade dos níveis tensionais desempenha importante papel na ocorrência de eventos cardiovasculares e lesões de órgãos-alvo .

A consulta médica assume papel importante nesta variabilidade da pressão arterial, destacando-se a reação de alerta geral exacerbada associada à presença do médico, que se denomina efeito e hipertensão do “avental branco” (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002; European Society of Hypertension, 2003).

A hipertensão do “avental branco” caracteriza-se por níveis pressóricos compatíveis com hipertensão na medida de consultório e normotensão na MAPA ou na medida residencial (Tabela IV). Trata-se, portanto, de uma população especial, pois estudos têm mostrado resultados distintos em relação à presença ou não de lesão de órgãos-alvo (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002; European Society of Hypertension, 2003).

Não há características clínicas específicas que auxiliem no diagnóstico da hipertensão do “avental branco”, embora sua prevalência aumente com a idade, notadamente no sexo feminino. Não existem evidências de benefícios de intervenções medicamentosas neste grupo de pacientes; entretanto o paciente deve ser considerado no contexto de seu risco cardiovascular global, permanecendo em seguimento clínico (III MAPA / I MRPA, 2001; IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002).

Já o efeito do “avental branco” ocorre em pacientes hipertensos que diante do médico elevam ainda mais a sua pressão arterial (Tabela VIII), dificultando principalmente o adequado acompanhamento e controle dos níveis tensionais (III MAPA / I MRPA, 2001, Nobre & Coelho, 2003).

O efeito do “avental branco” freqüentemente ocasiona o diagnóstico da hipertensão arterial resistente (uso de três ou mais anti-hipertensivos sem controle dos níveis tensionais), sendo uma das mais importantes e bem estabelecidas indicações da MAPA (Quadro IV), já que nestes casos o paciente pode estar recebendo um maior número de drogas do que ele efetivamente necessita, aumentando os custos do tratamento, diminuindo a adesão e expondo a maiores riscos de efeitos colaterais.

A prevalência da hipertensão do “avental branco” oscila de 20 a 30 % entre os hipertensos leves a moderados (Nobre & Coelho, 2003) e o efeito do “avental branco” é observado em aproximadamente 45% dos portadores de hipertensão arterial resistente (European Society of Hypertension, 2003). Ambos os fenômenos acima descritos só podem ser, entretanto, diagnosticados com o uso da MAPA, constituindo esse um importante diferencial do método (Nobre & Coelho, 2003).

A MAPA permite uma avaliação fidedigna dos fenômenos na ausência de lesão de órgãos-alvo (National High Blood Pressure Education Program, 2003). Os níveis da pressão arterial mensurados em consultório podem ser maiores, semelhantes ou menores do que os obtidos em vigília pela MAPA. Essas diferenças eventuais possibilitam a classificação dos pacientes quanto ao fenômeno do “avental branco” (III MAPA / I MRPA, 2001). Define-se cada situação específica conforme os valores expressos na tabela IV.

**Tabela IV - Conceitos, classificações e prevalência da hipertensão e efeito do “avental branco”**

Classe	Conceito	Pressão de consultório	Pressão de vigília	Prevalência (%)
Hipertensão do avental branco	Pressão consultório > Pressão vigília	> 140 / 90	< 135 / 85	20 – 30
Efeito do avental branco	Pressão consultório > Pressão vigília (em valores >20/10 mmHg)	Hipertenso (> 140 / 90)	Hipertenso (> 140 / 90)	N.A.*

\* Não avaliado

Adaptado: III MAPA / I MRPA, 2001.

Há evidências de que a hipertensão do “avental branco” possa não ser tão benigna como se pensava, ocorrendo maior possibilidade de acometimento de órgãos-alvo que em populações normotensas, porém em menor escala do que em hipertensos (Julius et al., 1990). Em contrapartida, alguns autores demonstram semelhante possibilidade de eventos cardiovasculares para este grupo de indivíduos quando comparados com uma população de normotensos (Cavallini et al., 1995).

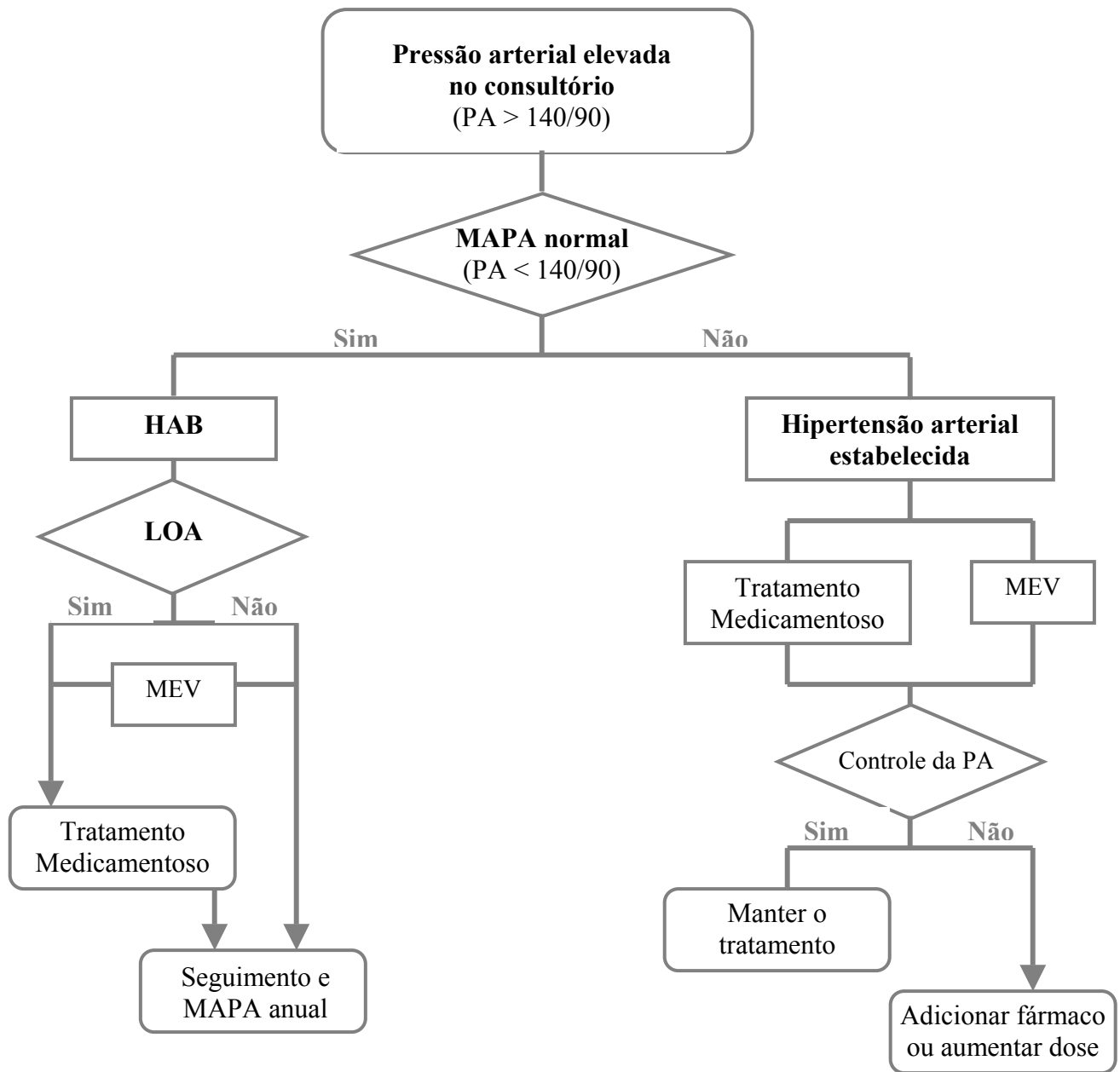
Gustavsen et al. (2003) acompanharam durante um período de 10 anos, 140 normotensos, 344 hipertensos leves/moderados e 76 pacientes com hipertensão do “avental branco” e verificaram um aumento significativo do risco de eventos cardiovasculares nos indivíduos com hipertensão do “avental branco” quando comparado aos normotensos e um risco semelhante ao apresentado pelos pacientes com hipertensão arterial.

Os hipertensos do “avental branco” necessitam de seguimento e, em casos específicos, de tratamento medicamentoso, sendo as mudanças de hábitos de vida imperativas para todos. Ressalta-se também que esses pacientes têm maior chance de se tornarem hipertensos estabelecidos (Nobre & Coleho, 2003).

Em contrapartida, os indivíduos portadores de efeito do “avental branco” apresentam níveis tensionais controlados devendo ter seus esquemas terapêuticos mantidos, apesar das medidas de consultório se manterem elevadas. Aqueles com a pressão arterial não controlada na MAPA, deve-se investigar a presença de Hipertensão Arterial secundária, excluída esta hipótese, confirma-se o diagnóstico de Hipertensão Arterial Resistente verdadeira, devendo-se aumentar progressivamente o número e a dose de anti-hipertensivos utilizados, visando atingir o controle da pressão arterial.

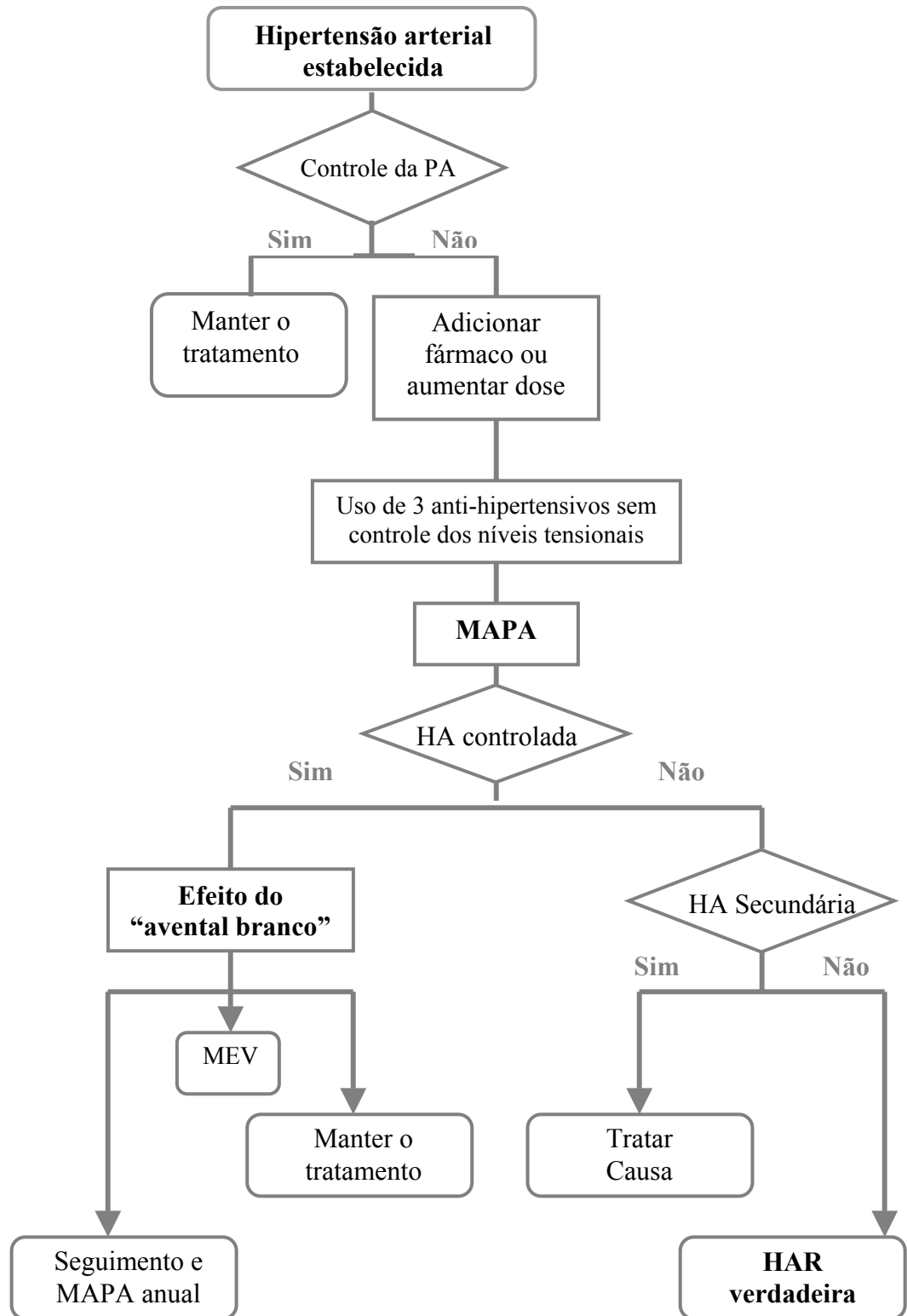
Os algoritmos apresentados nas figuras I e II, indicam os aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e seguimentos dos pacientes com fenômeno do “avental branco” e Hipertensão Arterial Resistente (Adaptado: National High Blood Pressure education Program, 2003; Nobre & Coelho, 2003; IV Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial, 2002; European Society of Hypertension & European Society of Cardiology, 2003).

Assim, constitui-se consenso que os indivíduos que apresentam o fenômeno do “avental branco” necessitam de seguimento, havendo recomendação para realização anual de MAPA ou diante do surgimento de lesão de órgãos-alvo.



**Figura I – Algoritmo para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com Hipertensão do “avental branco” e Hipertensão arterial estabelecida.**





**Figura II – Algoritmo para diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com efeito do “avental branco” e Hipertensão Arterial Resistente.**

PA: Pressão arterial; MAPA: Monitorização ambulatória da pressão arterial; HA: Hipertensão arterial; MEV: modificação do estilo de vida; HAR: Hipertensão arterial resistente

## Capítulo III – Justificativa do estudo

A microalbuminúria tem sido interpretada como um marcador de disfunção vascular intra-renal, mas representa também alto risco para doença cardiovascular e um fidedigno preditor de doença cardíaca isquêmica, em hipertensos (Lima & Guimarães, 2000; Grippa, 2002).

A pressão arterial correlaciona-se positivamente com o nível de albumina urinária (Grippa, 2002). Atualmente, é reconhecido que a microalbuminúria pode ser detectada em aproximadamente 40% da população hipertensa não tratada, tendo sua prevalência um aumento crescente com a idade, duração e severidade da hipertensão (Ruilope, 1997).

Estudos têm demonstrado a importância da microalbuminúria no aumento do risco para os principais eventos cardiovasculares, hospitalização e mortalidade por todas as causas (Gerstein et al., 2001). Todavia, em pacientes não diabéticos não há certeza sobre a magnitude de efeito da microalbuminúria no risco cardiovascular.

À luz dos nossos conhecimentos a respeito da microalbuminúria, nenhum estudo avaliou sua relação com a população de hipertensos resistentes e ainda existem controvérsias quanto aos possíveis fatores que se correlacionam com a microalbuminúria em indivíduos com hipertensão essencial.

Diante do exposto, faz-se necessário somar esforços para que melhor se conheçam os fatores clínicos que se associam a microalbuminúria para o maior entendimento desta, e, dessa forma, minimizar seu reflexo no desenvolvimento das doenças cardiovasculares.

## **Capítulo IV – Objetivos do estudo**

### **Objetivo primário**

Identificar os fatores associados com a microalbuminúria em indivíduos com hipertensão arterial essencial resistente.

### **Objetivos secundários**

- Descrever os fatores de risco cardiovasculares em indivíduos com hipertensão arterial resistente.
- Comparar as variáveis clínicas entre indivíduos com microalbuminúria e normoalbuminúria que apresentam a hipertensão arterial resistente.
- Correlacionar a taxa de excreção urinária de albumina com os parâmetros da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

## Capítulo V – Casuística e Metodologia

### V.1 - Fonte de dados

O presente estudo utilizou informações do Programa de Hipertensão Arterial (ProHArt), elaborado e executado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). O ProHArt foi iniciado em 1999 tendo como objetivo principal o atendimento de hipertensos graves e de difícil controle. Com o intuito de obter melhor controle clínico e reduzir as complicações e os custos do acompanhamento dos hipertensos no HUCFF foi elaborada uma rotina de avaliação e tratamento do hipertenso. Além da melhoria da qualidade de assistência, esta rotina tem também finalidade científica, padronizando os registros de informações clínicas e facilitando o levantamento de dados relativos à hipertensão arterial.

Todas as fichas de atendimentos do ProHArt são digitadas no programa desenvolvido para entrada dos dados no software estatístico de domínio público “Epi-Info versão 6.0”. A entrada dos dados é realizada por estudantes do curso de medicina, devidamente capacitados e treinados. A supervisão da qualidade dos dados é realizada rotineiramente pelo membro do ProHArt responsável pela digitação.

### V.2 - Coleta de dados

O registro de informações clínicas está contido nas fichas de atendimento do ProHArt (Anexo I). Essas fichas contemplam uma variedade de informações do paciente, como:

- *Variáveis sócio-econômicas e demográficas:* Idade, sexo, raça, escolaridade e ocupação;
- *História atual da doença:* níveis pressóricos e uso de medicamentos;
- *Presença de lesões de órgãos-alvo:* sintomas de doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular, doença arterial periférica e nefropatia;

- *Investigação de fatores de risco cardiovasculares:* englobando a presença do tabagismo, sedentarismo, obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus;
- *História clínica familiar:* presença de hipertensão arterial, doença coronariana precoce (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), insuficiência renal, acidente vascular encefálico (AVE), diabetes mellitus, dislipidemia e morte súbita;
- *Investigação do uso de medicamentos que elevem os níveis tensionais:* corticóides, anticoncepcionais, AINH (anti-inflamatórios não hormonais), vasoconstrictores nasais, antidepressivos tricíclicos e hormônios tireoidianos;
- *Exame físico:* contemplando a mensuração do peso e estatura, para cálculo do índice de massa corporal (IMC); medidas da pressão arterial (duas medidas com intervalo de 1 a 2 minutos na posição sentada e deitada e em ambos os braços);
- *Exames complementares:* avaliação laboratorial (Quadro V) para identificação de fatores de risco e lesões de órgão-alvo para posterior estratificação do risco cardiovascular; ecocardiograma, restrito a pacientes com evidências clínicas de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e/ou de ICC e doença coronariana; e a monitorização ambulatorial da pressão arterial.

**Quadro V - Avaliação laboratorial\***

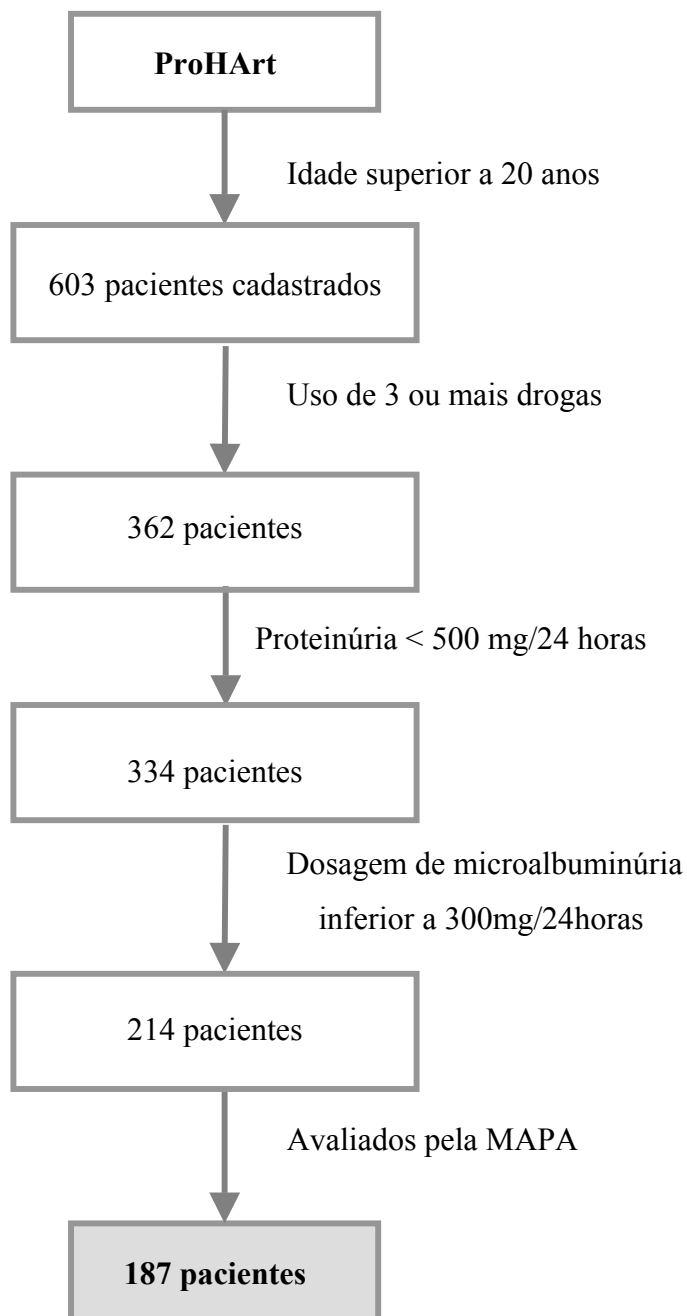
<b><i>Bioquímica do sangue:</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glicose</li><li>• Creatinina</li><li>• Potássio</li><li>• Colesterol e frações</li></ul>
<b><i>Urina de 24 horas:</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Microalbuminúria</li><li>• Proteinúria</li><li>• Creatinina</li></ul>

\* Estes exames são realizados no laboratório do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF).

**V.3 - População estudada**

A população desse estudo tem a sua origem nos 603 pacientes atendidos pelo ProHArt, no período de 1999 a 2003. Os critérios de seleção para este estudo foram: (1) indivíduos de ambos os sexos; (2) idade superior a 20 anos; (3) indicação de atendimento em hipertensão arterial resistente; (4) avaliados pela MAPA; e (5) dosagem de microalbuminúria inferior a 300 mg/24horas. Foram excluídos os pacientes com: (1) hipertensão secundária; e (2) proteinúria ( $> 500$  mg/24horas). A partir desses critérios chegou-se ao total de 187 pacientes (Figura III).

Os dados utilizados foram obtidos a partir das fichas de atendimento do ProHArt digitadas em bancos de dados e disponibilizado em sua totalidade para esse trabalho.



**Figura III - Fluxograma de seleção dos pacientes**

#### V.4 - Desenho do estudo

Trata-se de um estudo seccional em uma coorte de pacientes do Programa de Hipertensão Arterial (ProHArt) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF).

#### V.5 - Definição das variáveis pesquisadas

Os quadros VI e VII a seguir apresentam as variáveis que foram utilizadas no presente estudo e as respectivas características.

**Quadro VI - Variáveis Sócio-Demográficas**

Variável	Característica
Sexo	Categorizado em: feminino e masculino
Idade	Variável contínua, também categorizada por faixa etária (16 a 39 anos; 40 a 64 anos e acima de 65 anos)
Escolaridade	Categorizada em: ausência de escolaridade formal, <1º grau completo, <2º grau completo e <3º grau completo
Raça	Categorizada em: branca, negra e mulata
Estado Civil	Categorizado em: solteiro, casado, separado e viúvo
Vínculo empregatício	Categorizado em: empregado, desempregado, dona de casa, mercado informal e aposentado



Quadro VII - Variáveis Clínicas

Variável	Característica
Índice de Massa corporal (IMC)	Variável contínua, categorizada segundo a OMS, 1998: $<25 \text{ Kg/ m}^2$ -eutrofia $25\text{-}30 \text{ Kg/ m}^2$ - sobrepeso; $30\text{-}35 \text{ Kg/ m}^2$ – obesidade grau I; $35\text{-}40 \text{ Kg/ m}^2$ – obesidade grau II; $\geq 40 \text{ Kg/ m}^2$ – obesidade grau III
Diabetes mellitus	Categorizada em: sim ou não
Dislipidemia	Categorizada em: sim ou não
Angina ou IAM	Categorizada em: sim ou não
Doença arterial periférica	Categorizada em: sim ou não
ICC	Categorizada em: sim ou não
Retinopatia	Categorizada em: sim ou não
TIA / AVE*	Categorizada em: sim ou não
Sedentarismo	Categorizada em: sim ou não
Tabagismo	Categorizada em: sim ou não
História familiar de HAS	Categorizada em: sim, não ou ignorado
História familiar de DC* precoce	Categorizada em: sim, não ou ignorado
Medicação em uso	Considerando todas as medicações utilizadas durante o período de acompanhamento.
Avaliação bioquímica	Considerando a análise do perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos), glicemia e creatinina.
Pressão arterial	Avaliada pela pressão arterial de consultório e pelos parâmetros da MAPA (pressão sistólica e diastólica média na vigília, sono e 24 horas, pressão de pulso na vigília, sono e 24 horas e descenso noturno sistólico e diastólico). Analisadas como variáveis contínuas
Hipertrofia ventricular esquerda	Categorizada em: sim ou não, ou de forma contínua pelo Índice de massa do ventrículo esquerdo

\* TIA: acidente isquêmico transitório; AVE: acidente vascular encefálico ; DC: doença coronariana

## V.6 - Análise estatística dos dados

A análise dos dados foi realizada em cinco etapas utilizando-se o software Epi-Info, versão 6.0, STATA 7.0 e SAS® System.

### *1ª Etapa – Análise Descritiva*

A primeira etapa compreendeu uma análise descritiva das características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes, por meio de proporções, medidas de tendência central e de dispersão. Ainda nessa etapa foi calculada a prevalência de microalbuminúria.

### *2ª Etapa – Análise Bivariada*

Na segunda etapa, as variáveis foram descritas segundo o padrão de excreção de albumina urinária: presença ou ausência de microalbuminúria. A significância estatística das diferenças entre os dois grupos, com e sem microalbuminúria, foi avaliada pelos seguintes métodos:

- para comparação de dados quantitativos foi utilizado o *teste t de Student para amostras independentes* ou o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis que não apresentaram distribuição normal ou quando as variâncias não eram homogêneas, avaliada pelo teste de *Bartlett's*;

- para comparação de dados qualitativos foi aplicado o teste de *qui-quadrado* ( $\chi^2$ ).

Ainda na segunda etapa foi avaliado o grau de associação entre as variáveis numéricas pelo *coeficiente de correlação de Pearson* ( $r$ ).

### *3ª Etapa – Análise Multivariada: Análise Discriminante*

Nesta etapa do estudo aplicou-se a Análise Discriminante que permite obter uma regra para classificar indivíduos em dois ou mais grupos conhecidos e, ainda, fazer

predições de ocorrências de novos elementos que possuam as mesmas características que identificam os grupos.

Entretanto, para que esta técnica possa ser empregada algumas condições devem ser observadas com relação às variáveis independentes, tais como: Multivariada Normalidade, Homogeneidade da Matriz de Variância e Covariância, Ausência de Multicolinearidade e Linearidade (Grimn & Yarmold, 2002; Everitt & Dunn, 2001).

A multivariada normalidade na Análise Discriminante significa que as variáveis preditivas formam amostras aleatoriamente escolhidas da população e que a distribuição de seus valores se aproximam de uma Distribuição Normal. Esta condição de normalidade é uma questão de julgamento, para os casos de amostras pequenas e de tamanhos diferentes, nos casos que se julgou há não normalidade, técnicas de transformações das variáveis foram empregadas. Na mesma linha de raciocínio a não satisfação desta condição causou problemas para a análise dos dados e portanto, técnicas alternativas foram empregadas (Grimn & Yarmold, 2002).

Com relação à condição de homogeneidade da Matriz de Variância e Covariância, afirma-se que para a inferência estatística, com amostras de tamanhos adequados, a heterogeneidade das matrizes de variância/covariância não se apresenta como uma restrição, mas, por outro lado, quando o objetivo é o de classificação, elementos podem ser enganosamente classificados por se tratar de grupos com grande dispersão (Grimn & Yarmold, 2002).

A Multicolinearidade entre variáveis independentes indica que elas possuem alto grau de correlação, de forma que uma variável pode ser altamente predita ou explicada pela outra, fato que não adiciona poder de explicação para o rol de variáveis (Grimn & Yarmold, 2002).

Já quando a linearidade das variáveis não foi satisfeita considerou-se que transformações deveriam ser feitas, pois os relacionamentos não lineares não são refletidos na Análise Discriminante (Grimn & Yarmold, 2002).

Por fim, a violação de tais pressupostos causa inúmeros problemas para a análise. Desta forma, optou-se por realizar e enfatizar a regressão logística em função da não satisfação de todos os pressupostos da Análise Discriminante. Compararam-se ainda os resultados obtidos pela análise discriminante e o modelo logístico. O critério de significância adotado foi o nível de 5%.

#### ***4ª Etapa – Análise Multivariada: Regressão logística***

Modelos de regressão logística foram ajustados nesta etapa para identificar os fatores independentes associados com a microalbuminúria. Todas as variáveis que apresentaram um  $p$ -valor inferior a 0,25 na análise bivariada foram consideradas para a análise multivariada. As variáveis foram introduzidas no modelo, uma de cada vez, iniciando-se por aquela que apresentou o menor valor de  $p$ . A contribuição de cada variável para o modelo foi avaliada através da razão de verossimilhança (Hosmer & Lemeshow, 2000).

No caso de variáveis altamente correlacionadas (ex: pressão sistólica de 24 horas, de vigília e de sono), optou-se por entrar com apenas uma delas, para evitar problemas no modelo causados por multicolinearidade. Nesses casos, a variável escolhida foi aquela com maior associação com a microalbuminúria. Ainda no caso de variáveis altamente correlacionadas, uma análise complementar foi realizada substituindo-se a variável escolhida inicialmente (a de associação mais forte) pelas outras correlacionadas, verificando-se qual delas produziu o melhor ajuste.

A presença de interação multiplicativa foi avaliada comparando-se o modelo saturado (com o termo de interação) com o modelo simples (sem o termo de interação) através do teste da razão de verossimilhança. Os valores de  $p$  iguais ou inferiores a 0,10 foram usados como critério para a presença de interação.

Também foi traçada a curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) e calculadas as áreas sob a curva para cada modelo. A curva ROC expressa a relação entre a sensibilidade e a especificidade para um determinado teste. Convém ressaltar que a curva ROC é obtida traçando-se aos pares as taxas da sensibilidade (verdadeiros positivos) e as taxas de falsos positivos (1-especificidade) a cada ponto. Esta curva mostra a severidade do balanço entre a sensibilidade e a especificidade de um teste e pode ser utilizada na decisão do melhor ponto de corte para cada variável. A acurácia global de um teste pode ser descrita como a área sob a curva ROC. Quando um modelo torna-se mais perfeito (ou seja, alcançando sensibilidade e especificidade próximas a 100%), a área sob a curva aproxima-se de 1,0; quando o desempenho do modelo torna-se mais randômico, a área sob a curva aproxima-se de 0,5. Um modelo tem um desempenho razoável, quando a área sob a curva

ROC é de 0,7, bom desempenho, quando a área é superior a 0,8, e excelente, quando a área é superior a 0,9. A curva ROC foi ajustada pelo algoritmo adaptado do *Graphical Methods for Data Analysis* (John Chambers et al., 1983).

O ajuste global do modelo foi também avaliado através do  $\chi^2$  de Pearson e da estatística C de Hosmer & Lemeshow (2000). Em ambos os casos, valores elevados de  $p$  indicam uma boa relação entre os valores observados e aqueles preditos pelo modelo. Para avaliação da capacidade discriminatória foi calculada a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo, e a taxa de classificação correta do modelo ou a acurácia do modelo, obtida pela rotina “lstat” do Stata 7.0.

O diagnóstico da regressão foi avaliado pelos componentes do “resíduo da soma dos quadrados”. As estatísticas diagnósticas utilizadas foram às medidas derivadas do efeito de cada padrão de covariadas na adequação do modelo ( $\Delta X^2$  e  $\Delta D$ ) e no valor dos parâmetros estimados ( $\Delta \beta_j$ ). O Software utilizado foi o STATA 7.0, o qual utiliza dados individuais de cada participante do estudo para o modelo de adequação. Para isso foram feitos gráficos  $\Delta X^2$  versus  $\pi_j$ ,  $\Delta D$  versus  $\pi_j$ ,  $\Delta \beta_j$  versus  $\pi_j$  (Hosmer & Lemeshow, 2000). Esses gráficos permitem identificar padrões de covariadas mal ajustados e aqueles que exercem maior influência sobre a regressão logística.

### V.7 - Questões éticas

Este projeto foi apresentado ao comitê de ética da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz para análise e aprovação. A preservação da identidade dos pacientes foi mantida durante todo o processo de coleta dos dados e divulgação dos resultados.

## Capítulo VI– Resultados

### VI.1 - Perfil da população

Cento e oitenta e sete pacientes, dos seiscentos e três cadastrados no ProHArt, preenchem os critérios de elegibilidade. As características sócio-demográficas e clínicas destes indivíduos estão apresentadas na tabela V e VI.

**Tabela V - Características sócio-demográficas dos 187 participantes\*.**

Característica		Total n = 187
Sexo feminino		138 (73,8%)
Idade (anos)		59,48 (11,14)
Escolaridade	- Ausência de escolaridade formal	28 (19,4%)
	- < 1º grau completo	69 (47,9%)
	- < 2º grau completo	37 (25,7%)
	- < 3º grau completo	10 (6,9%)
Raça	- Branca	97 (51,9%)
	- Mulata	55 (29,4%)
	- Negra	35 (18,7%)
Estado civil	- Solteiro	18 (12,4%)
	- Casado	90 (62,1%)
	- Separado	8 (5,5%)
	- Viúvo	29 (20,0%)
Vínculo empregatício	- Empregado	23 (16,0%)
	- Desempregado	1 (0,7%)
	- Dona de casa	60 (41,7%)
	- Aposentado	45 (31,2%)
	- Mercado informal	15 (10,4%)

Média (desvio-padrão) para variáveis contínuas; número (porcentagem) para variáveis categóricas

\* mensurados na primeira consulta.

Tabela VI - Características clínicas dos 187 participantes\*.

Característica	Total n = 187
Índice de Massa Corporal (Kg / m <sup>2</sup> )	30,24 (5,82)
Pressão arterial sistólica de consultório (mm Hg)	185,58 (26,74)
Pressão arterial diastólica de consultório (mm Hg)	105,49 (18,44)
Tabagismo	16 (8,6%)
Sedentarismo	125 (66,8%)
Diabetes Mellitus	53 (28,3%)
Dislipidemia	132 (70,6%)
Angina ou Infarto Agudo do Miocárdio	45 (24,1%)
Doença arterial periférica	6 (3,2%)
Insuficiência cardíaca congestiva	8 (4,3%)
Retinopatia	63 (33,7%)
Acidente vascular encefálico ou Acidente isquêmico transitório	35 (18,7%)
História familiar de hipertensão arterial	152 (81,3%)
História familiar de doença coronariana precoce	42 (22,5%)
Hipertrofia Ventricular Esquerda	126 (80,3%)

Média (desvio-padrão) para variáveis contínuas; número (porcentagem) para variáveis categóricas

\* mensurados na primeira consulta

Há predominância do sexo feminino, sendo a média de idade de 59,48 anos, com uma idade mínima de 33 anos e a máxima de 84 anos. Noventa e sete pacientes foram classificados como de etnia branca (51,9%), sendo apenas 18,7% dos indivíduos representantes da raça negra. Dos 144 pacientes que informaram quanto ao vínculo empregatício, aproximadamente metade eram donas de casa (41,7%), 31,2% aposentados e 26,4% estavam no mercado informal ou empregados, apresentando em sua maioria um baixo nível de escolaridade.

Quarenta e nove por cento dos pacientes apresentavam alguma condição clínica associada, segundo as diretrizes da Sociedade Européia de Hipertensão (2003), destacando-se a(s) doença(s) cardíaca(s) – 28,9%, as doenças cerebrovasculares – 18,7% e algum prejuízo renal – 16,6%.

Os fatores de risco para doenças cardiovasculares mais frequentemente apresentados na população estudada foram dislipidemia (70,6%), sedentarismo (66,8%), obesidade (47,6%), diabetes mellitus (28,3%), história familiar de doença coronariana precoce (22,5%) e tabagismo (8,6%).

Todos os pacientes estudados apresentavam hipertensão arterial resistente, tendo sido realizada a MAPA. Oitenta e um por cento relataram ter algum familiar próximo com história de hipertensão arterial sistêmica. A primeira consulta, na qual foi indicada a realização do exame, os pacientes apresentaram uma pressão sistólica e diastólica média de 185,58 mm Hg e 105,49 mm Hg, respectivamente.

A maior parte da população (80,3%) apresentava lesão de órgão alvo caracterizada, segundo a Sociedade Européia de Hipertensão (2003), pela presença de hipertrofia ventricular esquerda, microalbuminúria e / ou aumento da creatinina sérica.

Da população avaliada apenas 2,7% não apresentava qualquer fator de risco associado à hipertensão arterial. A tabela VII apresenta a prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular. Deve-se ressaltar que, da população estudada, 29,4% já apresentava microalbuminúria e 80,3% hipertrofia ventricular esquerda.

**Tabela VII - Estratificação de risco para doença cardiovascular**

<b>Outros fatores de risco e história clínica</b>	
Nenhum outro fator de risco	2,7% (5)
1 - 2 fatores de risco	13,4% (25)
3 ou mais fatores de risco ou LOA ou diabetes	83,9% (157)

\* LOA: lesão de órgãos-alvo



Na tabela VIII são apresentadas as medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis laboratoriais e da MAPA na população estudada.

**Tabela VIII - Características da população estudada de acordo com as variáveis laboratoriais e da MAPA**

Variável	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Limites
Glicose (mg/dL)	186	111,34	101	39,74	50 - 335
Creatinina (mg/dL)	187	0,990	0,9	0,339	0,6 - 3
Potássio (mEq/L)	176	4,23	4,2	0,47	3,2 - 5,5
Colesterol total (mg/dL)	184	223,59	219	47,22	108 - 365
HDL-colesterol (mg/dL)	176	48,92	48	13,07	25 - 96
Triglicérides (mg/dL)	181	162,07	149	77,32	48 - 600
PA Sistólica de 24 horas (mm Hg)	187	139,32	137	20,14	94 - 195
PA Diastólica de 24 horas (mm Hg)	187	81,25	80	12,50	58 - 115
PA Sistólica de vigília (mm Hg)	187	141,91	139	20,35	93 - 193
PA Diastólica de vigília (mm Hg)	187	83,47	81,5	13,00	60 - 119
PA Sistólica de sono (mm Hg)	187	130,07	128	23,00	88 - 211
PA Diastólica de Sono (mm Hg)	187	73,57	72	13,74	48 - 116
Descenso Noturno Sistólico (mm Hg)	187	8,44	8	8,45	-9 - 31
Descenso Noturno Diastólico (mm Hg)	187	11,83	12	9,50	-14 - 38
Pressão de pulso de 24 horas (mm Hg)	182	58,15	56,5	13,86	31 - 99
Pressão de pulso de sono (mm Hg)	182	56,50	55	15,31	31 - 101
Pressão de pulso de vigília (mm Hg)	181	58,38	57	13,73	30 - 100
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	180	30,24	29,7	5,83	18,3 - 51,7
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	158	147,17	135,71	78,92	61,6 - 999
Microalbuminúria (mg/24 horas)	187	36,41	19,5	47,60	2,1 - 296,1

PA: Pressão Arterial; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo

## VI.2 - Análise Bivariada

O presente estudo identificou a presença de microalbuminúria em 29,4% (IC 95%: 22,9 a 36,5) dos pacientes hipertensos resistentes.

Através da análise bivariada verificou-se que as variáveis sexo e hipertrofia ventricular esquerda não mostraram uma associação estatisticamente significativa com a presença de microalbuminúria ( $p = 0,34$  e  $p = 0,15$ , respectivamente). Todavia, observou-se que a proporção de diabéticos foi significativamente maior ( $p = 0,022$ ) no grupo com microalbuminúria (40,0%) do que naquele que não a apresentava (23,5%).

A tabela IX apresenta as médias e os desvios-padrão das variáveis bioquímicas e da MAPA para os pacientes com e sem microalbuminúria. A pressão sistólica e diastólica de 24 horas, de vigília e de sono, assim como as pressões arteriais de pulso foram mais elevadas entre os pacientes com microalbuminúria, enquanto o nível de HDL-colesterol foi menor neste grupo de hipertensos. As variáveis creatinina, descenso noturno diastólica, índice de massa ventricular esquerda e idade obtiveram significâncias estatísticas limítrofes ( $p = 0,069$ ,  $p = 0,066$ ,  $p = 0,059$  e  $p = 0,10$ , respectivamente).

Através da análise da correlação de Pearson verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a dosagem de albumina urinária e as variáveis de pressão sistólica e diastólica de 24 horas, de vigília e de sono da MAPA (Anexo II); no entanto, as variáveis pressóricas também apresentaram uma alta correlação entre si, o que sugere a presença de multicolinearidade entre as variáveis de pressão arterial (ver Anexo II) e justifica a entrada de apenas uma variável de pressão arterial no modelo final.

A pressão arterial sistólica de 24 horas apresentou uma significativa associação com as demais variáveis de pressão da MAPA (Anexo II), com exceção do descenso noturno diastólico onde o nível de significância foi limítrofe ( $r = -0,13$ ,  $p = 0,07$ ).

**Tabela IX - Média e desvio-padrão de variáveis bioquímicas e da MAPA para pacientes com e sem microalbuminúria**

Variável	Microalbuminúria		Normoalbuminúria		P - valor
	N	Média ± D.P.	N	Média ± D.P.	
Glicose (mg/dL)	54	117,87 ± 40,82	132	108,67 ± 39,14	0,15
Creatinina (mg/dL)	55	1,07 ± 0,42	132	0,96 ± 0,29	0,069
Potássio (mEq/L)	53	4,18 ± 0,47	123	4,25 ± 0,47	0,36
Colesterol total (mg/dL)	54	221,56 ± 44,22	130	224,44 ± 48,55	0,70
HDL-colesterol (mg/dL)	53	44,83 ± 10,70	123	50,68 ± 13,63	0,002
Triglicérides (mg/dL)	52	160,71 ± 69,33	129	162,61 ± 80,57	0,88
PAS de 24 horas (mm Hg)	55	148,91 ± 21,91	132	135,32 ± 17,98	< 0,0001
PAD de 24 horas (mm Hg)	55	87,24 ± 13,26	132	78,75 ± 11,31	< 0,0001
PAS de vigília (mm Hg)	55	151,33 ± 21,78	132	137,99 ± 18,43	< 0,0001
PAD de vigília (mm Hg)	55	89,24 ± 13,39	132	81,11 ± 12,12	< 0,0001
PAS de sono (mm Hg)	55	140,69 ± 25,51	132	125,64 ± 20,39	0,0002
PAD de Sono (mm Hg)	55	79,78 ± 15,39	132	70,98 ± 12,14	0,0003
DN Sistólico (mm Hg)	55	7,24 ± 7,92	132	8,95 ± 8,64	0,17
DN Diastólico (mm Hg)	55	10,22 ± 8,34	132	12,51 ± 9,90	0,066
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	53	31,43 ± 6,85	127	29,74 ± 5,29	0,21
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	47	152,48 ± 45,65	111	144,92 ± 89,45	0,059
PP de 24 horas (mm Hg)	55	61,67 ± 14,51	127	56,62 ± 13,33	0,023
PP de sono (mm Hg)	55	60,91 ± 16,61	127	54,59 ± 14,37	0,010
PP de vigília (mm Hg)	54	61,76 ± 14,62	127	56,94 ± 13,13	0,030
Idade (anos)	55	57,45 ± 10,90	132	60,33 ± 11,17	0,10

D.P.: Desvio Padrão; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PP: Pressão de Pulso; DN: Descenso Noturno; IMC: Índice de Massa Corporal; IMVE: Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo

### VI.3 - Análise Multivariada

#### VI.3.1 - Regressão logística

A análise por regressão logística foi realizada para identificar as variáveis associadas com a microalbuminúria nesta população, assim como identificar um modelo preditor desta intercorrência agravante. Os fatores considerados para a regressão foram todos os que apresentaram um  $p$ -valor inferior a 0,25 na análise bivariada (excluído: potássio, colesterol total e triglicérides). Nesta análise foram considerados 176 pacientes com dados completos. A tabela X fornece os parâmetros do modelo final (modelo 01) obtido através da análise das variáveis contínuas, com exceção do diabetes mellitus (variável categórica), segundo os critérios descritos no capítulo de Metodologia (seção V.6).

**Tabela X - Modelo final da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria.**

Fator significativo	Coefficiente	Erro padrão	$p$ -valor	OR	IC de 95%	Estatística C* do modelo
Intercepto	-6,921	1,780	0,000			
1 PAS 24h	0,045	0,010	0,000	1,046	1,026 - 1,067	
2 HDL	-0,045	0,016	0,006	0,956	0,926 - 0,988	1,22
3 Creatinina	1,508	0,583	0,010	4,517	1,442 - 14,150	( $p = 0,9964$ )
4 Diabetes	0,969	0,409	0,018	2,636	1,183 - 5,876	

\* Hosmer & Lemeshow, 2000

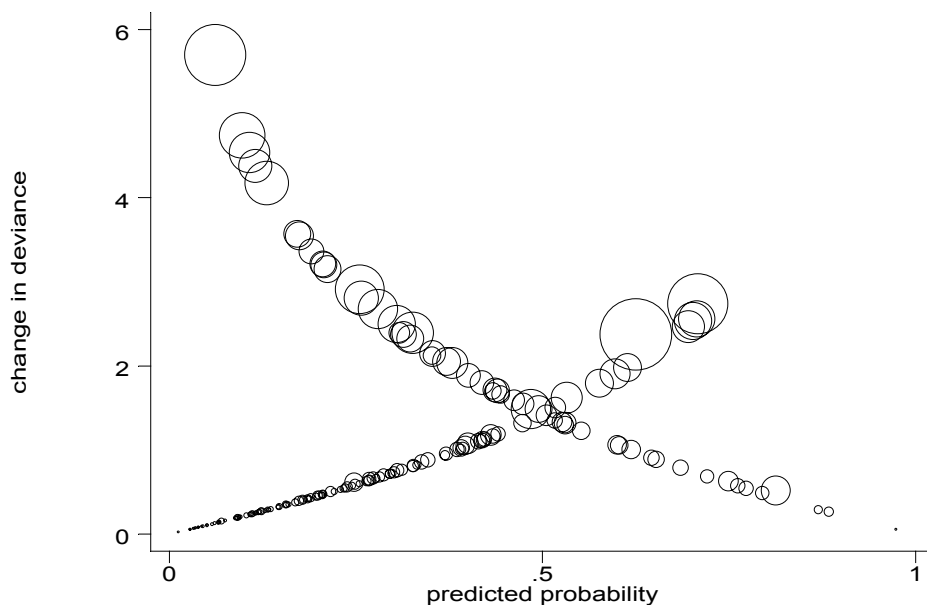
A primeira variável introduzida no modelo foi a pressão arterial sistólica de 24 horas (OR = 1,046, IC 95%: 1,026 a 1,067), seguida pelo HDL-colesterol (OR = 0,956, IC 95%: 0,926 a 0,988), creatinina sérica (OR = 4,517, IC 95%: 1,442 a 14,150) e a presença de diabetes mellitus (OR = 2,636, IC 95%: 1,183 a 5,876). Sendo assim, os pacientes deste estudo que estavam expostos a uma pressão arterial sistólica de 24 horas elevada, baixos

valores de HDL-colesterol, níveis de creatinina mais elevados e apresentavam diabetes mellitus, tinham a maior prevalência esperada de excreção de albumina urinária acima do normal. O teste da razão de verossimilhança não detectou interações multiplicativas de diabetes mellitus ou pressão arterial sistólica de 24 horas com nenhuma das demais variáveis presentes no modelo final.

Com intuito de melhor compreender o papel das variáveis de pressão arterial na presença de microalbuminúria, retirou-se, do modelo final (modelo 01), a variável pressão arterial sistólica de 24 horas. Com isso, as demais variáveis pressóricas entraram no modelo, iniciando com a entrada da pressão arterial sistólica de vigília - modelo 02; subseqüentemente a pressão arterial sistólica de sono - modelo 03; a pressão arterial diastólica de 24 horas e a pressão de pulso de vigília - modelo 04; pressão arterial diastólica de sono e pressão de pulso de 24 horas - modelo 05; e finalmente pressão arterial diastólica de vigília e pressão de pulso de sono - modelo 06 (ver detalhes no Anexo III).

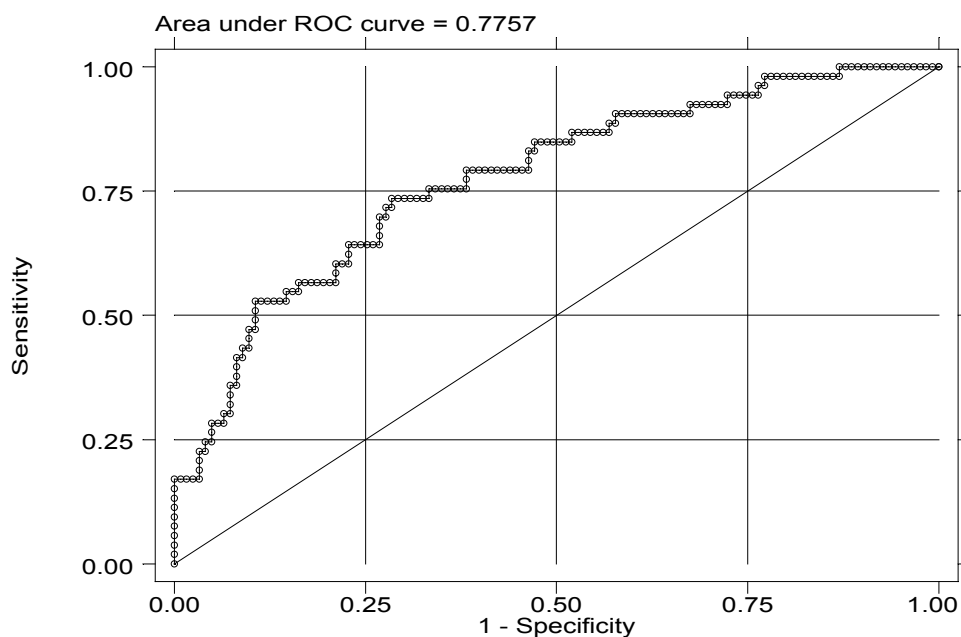
O ajuste global dos modelos foi avaliado através da estatística C de Hosmer & Lemeshow (2000),  $\chi^2$  de Pearson e pelos padrões da covariada (ver gráficos  $\Delta X_2$  versus  $\pi_j$ ,  $\Delta D$  versus  $\pi_j$ ,  $\Delta \beta_j$  versus  $\pi_j$ , no Anexo IV). O modelo final (modelo 01), apresentado na tabela X, foi considerado o mais adequado, expressando a melhor qualidade de ajuste (estatística C:  $p = 0,9964$ ;  $\chi^2$  de Pearson:  $p = 0,4764$ ).

Analisando-se o gráfico dos padrões da covariada  $\Delta X_2$  versus a probabilidade estimada do modelo final (Figura IV), verifica-se a ocorrência de quatro padrões de covariadas com valores acima de “4”, o que sugere valores “outliers”. O ponto de corte “4” pode ser visto como uma aproximação para o percentil superior 95 da distribuição (Hosmer & Lemeshow, 2000). A retirada dessas observações para o ajuste de um novo modelo não alterou significativamente os valores dos parâmetros e das estatísticas de ajuste.



**Figura IV – Gráfico  $\Delta X^2$  versus a probabilidade estimada do modelo final, com tamanho do símbolo plotado proporcional a  $\Delta\beta_j$**

Quanto à capacidade de classificação correta dos indivíduos pelo modelo final, observou-se uma área de 77,57% sob a curva ROC (*receiver operator characteristic* – Figura V) e uma proporção de pacientes corretamente classificados de 76,14% (ver detalhes no Anexo IV), o que demonstra a habilidade do modelo final em discriminar os pacientes que apresentavam microalbuminúria.



**Figura V - Curva ROC (*receiver operator characteristic*) do modelo final**

Os melhores pontos de cortes das variáveis do modelo final segundo a curva ROC foram pressão arterial sistólica de 24 horas maior ou igual a 140 mmHg, HDL-colesterol menor ou igual a 48 mg/dl e níveis de creatinina sérica igual ou superior a 1,0 mg/dl.

Para fins ilustrativos, a tabela XI apresenta as probabilidades estimadas de microalbuminúria e o respectivo intervalo de confiança de 95% para algumas combinações das variáveis do modelo logístico segundo os pontos de corte obtidos pela curva ROC.

**Tabela XI - Probabilidades estimadas de microalbuminúria, segundo as variáveis do modelo com variáveis dicotômicas**

caso	Diabetes	Creatinina ≥ 1	HDL ≤ 48	PAS 24h ≥ 140	P (%)	IC de 95%	
						LI (%)	LS (%)
1	Sim	Sim	Sim	Sim	79,3	57,7	91,5
2	Sim	Sim	Não	Sim	65,2	40,5	83,7
3	Sim	Não	Sim	Sim	65,0	43,7	81,6
4	Não	Sim	Sim	Sim	58,9	41,2	74,6
5	Sim	Não	Não	Sim	47,5	27,6	68,3
6	Sim	Sim	Sim	Não	43,1	23,6	65,0
7	Não	Sim	Não	Sim	41,2	25,0	59,6
8	Não	Não	Sim	Sim	41,0	25,7	58,2
9	Sim	Sim	Não	Não	27,0	12,8	48,3
10	Sim	Não	Sim	Não	26,8	14,0	45,2
11	Não	Não	Não	Sim	25,3	13,8	41,8
12	Não	Sim	Sim	Não	22,1	11,6	37,8
13	Sim	Não	Não	Não	15,2	7,0	29,9
14	Não	Não	Sim	Não	12,0	5,5	24,2
15	Não	Sim	Não	Não	12,0	5,0	17,7
16	Não	Não	Não	Não	6,3	2,5	14,7

P: probabilidade estimada de microalbuminúria; LI: Limite Inferior; LS: Limite Superior

### VI.3.2. Análise Discriminante

Atualmente ainda há uma lacuna no conhecimento sobre a relação da microalbuminúria e a hipertensão arterial, desconhecendo-se se a microalbuminúria pode influenciar alguns dos fatores pressóricos ou se esta é influenciada pelos mesmos. Seguindo este pressuposto, foi realizada a Análise Discriminante, que identifica as variáveis



numéricas independentes que melhor caracterizam os pacientes que apresentam ou não a microalbuminúria.

Devido à falta de normalidade de algumas variáveis foi aplicada a transformação logarítmica visando controlar este efeito e obter uma maior confiabilidade dos resultados, visto que este é o mais importante pressuposto para esta análise.

Os fatores selecionados através do processo de seleção “stepwise” foram a pressão arterial sistólica de 24 horas ( $p = 0,0001$ ), o HDL-colesterol ( $p = 0,004$ ) e a creatinina sérica ( $p = 0,026$ ), nesta ordem de significância.

Verificou-se pelo processo de classificação leave one out (LOO), uma proporção média de 69,3% pacientes classificados corretamente em ter e não ter microalbuminúria. A Análise Discriminate corroborou os resultados alcançados pela Regressão Logística, cujo modelo apresentou uma capacidade explicativa, em média, de 75,6%, incluindo o dado de diabetes mellitus, para explicar a presença da microalbuminúria.

Avaliando o papel das variáveis de pressão arterial da MAPA na presença de microalbuminúria, retirou-se do modelo selecionado na análise discriminante a variável pressão arterial sistólica de 24 horas. As demais variáveis pressóricas entraram no modelo de forma similar à regressão logística, iniciando com a entrada da pressão arterial sistólica de vigília; subseqüentemente a pressão arterial sistólica de sono; a pressão arterial diastólica de 24 horas e a pressão de pulso de vigília; a pressão arterial diastólica de sono e a pressão de pulso de 24 horas; e finalmente pressão arterial diastólica de vigília e pressão de pulso de sono.

As técnicas da análise discriminante e a regressão logística não diferiram de forma expressiva, sendo que os resultados encontrados tendem a ser mais favoráveis para os modelos construídos pela regressão logística. Desta forma, optou-se por exolarar os resultados da regressão logística.

## Capítulo VII – Discussão

Este estudo encontrou uma prevalência de 29,4% (IC 95%: 22,9 a 36,5) de microalbuminúria em pacientes com hipertensão arterial resistente, não sendo encontrado nenhum artigo com esta população de hipertensos na literatura. Convencionalmente, a microalbuminúria vem sendo detectada em aproximadamente 40% da população com hipertensão arterial já estabelecida e em particular naqueles com uma terapêutica medicamentosa insatisfatória para a adequação da pressão arterial (Volpe et al, 2003). Agewall et al. (1993) relataram uma prevalência de microalbuminúria de 23% em uma população de hipertensos leves e moderados em tratamento anti-hipertensivo, selecionados pelo alto risco para doença cardiovascular. A prevalência de microalbuminúria na hipertensão arterial resistente foi elevada, principalmente quando comparada à população geral, possivelmente como consequência da elevação da pressão arterial nas 24 horas e pela maior variabilidade pressórica devido à resistência aos fármacos em uso. Discrepâncias entre as prevalências demonstradas na literatura são certamente atribuíveis aos diferentes valores utilizados na definição da microalbuminúria, assim como técnicas de mensuração e protocolos que abordam critérios de seleção distintos, por exemplo na gravidade e duração da hipertensão, na idade e raça. Consideramos que a grande miscigenação da população brasileira impede uma classificação morfológica adequada dos participantes. Sendo assim, apesar da excreção de albumina urinária sofrer influência significativa da variável raça e esta última responder por alguma variabilidade informada na literatura (James et al., 1998, Mattix et al., 2002; Chelliah et al., 2002), a mesma não foi analisada a fim de não introduzir um viés de classificação.

Os fatores relacionados à expressão de microalbuminúria na hipertensão arterial foram o enfoque de vários estudos seccionais. No presente estudo, a pressão sistólica de 24 horas, o HDL-colesterol, a creatinina sérica e o diabetes mellitus mostraram-se associados à microalbuminúria.

Não se observou diferença entre os sexos para a presença de microalbuminúria. Estudos prévios têm demonstrado resultados conflitantes sobre esta associação, e este fato pode decorrer dos diferentes métodos utilizados para a detecção da albuminúria (ACR *versus* coleta urinária de 24 horas) (Mattix et al., 2002; Gerstein et al., 2000; Martinez et

al., 2001; Savage et al., 1995; Ama et al., 1986). Estudos que utilizam a coleta de urina de 24 horas demonstraram uma alta frequência de microalbuminúria em homens (Martinez et al., 2001; Savage et al., 1995). Em contrapartida, os estudos que utilizaram o ACR verificaram uma alta frequência em mulheres quando comparadas aos homens (Mattix et al., 2002; Festa et al., 2000; Gerstein et al., 2000).

Este estudo não identificou uma associação entre microalbuminúria e variáveis bioquímicas, exceto HDL-colesterol e creatinina. Esta ausência de associação também foi relatada no estudo de Redon et al. (2002), onde se acompanhou 187 indivíduos hipertensos normoalbuminúricos, observando-se uma incidência de microalbuminúria de 11,7% (taxa de incidência de 4,4/100 pacientes/ano). Diferente de nossos achados, esses autores não encontraram associação com a creatinina sérica e a pressão arterial, embora esta última fosse uma medida de consultório.

Assim como no caso de Redon et al. (2002), não se observou associação entre microalbuminúria e Índice de Massa de Ventrículo Esquerdo (IMVE) e conseqüentemente a Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) na análise multivariada.

O nível de pressão sanguínea foi considerado o fator mais importante relacionado à microalbuminúria em diversos trabalhos (Redon et al., 1994a; Gerber et al., 1992; Redon et al., 1994b), sendo corroborado por nosso estudo que evidenciou uma alta correlação entre todas as variáveis de pressão da MAPA e a excreção de albumina urinária. Em adição, alguns estudos demonstram a super atividade do sistema renina-angiotensina (Erley et al., 1992) e a hiperinsulinemia, como uma expressão de resistência de insulina (Bianchi et al., 1994; Redon et al., 1997), como fatores também relacionados ao desenvolvimento de microalbuminúria.

Neste estudo a prevalência de microalbuminúria encontrou-se fortemente relacionada à pressão arterial sistólica, diastólica e a pressão de pulso de 24 horas, sono e vigília mensuradas pela MAPA, em concordância com alguns achados prévios (Jula et al., 1999; Clausen et al., 1998). No entanto, dentre os parâmetros avaliados pela MAPA, a pressão sistólica de 24 horas foi aquela com maior poder de predição sobre a ocorrência de microalbuminúria no modelo final. As pressões sistólica de vigília e de sono também estavam associadas com a microalbuminúria, mas apenas quando a pressão sistólica de 24 horas era retirada do modelo. Este fato pode ser explicado pelas pressões sistólica de vigília e de sono serem componentes da pressão sistólica de 24 horas.

A pressão arterial sistólica superou a diastólica como um predictor de dano renal em nosso estudo e como demonstrado por Rendon et al. (2002) durante o tratamento anti-hipertensivo e por Whelton et al. (1996) no estágio final da doença renal.

Outras investigações sugeriram uma associação forte entre a excreção de albumina e a pressão sanguínea de consultório (Bianchi et al., 1994; Redon et al., 1994; Romundstad et al., 2002; Jiang et al., 1994; Mogensen et al., 1994), caracterizando assim o nível da pressão arterial como um dos principais determinantes no aumento da albuminúria. Todavia, outros fatores encontram-se implicados à excreção de albumina urinária, haja vista que mesmo com o intenso tratamento e amplo elenco de medicamentos e medidas utilizadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica serem eficazes na redução da pressão arterial e conseqüentemente da morbi-mortalidade cardiovascular e renal, persistem elevações da microalbuminúria nestes pacientes, que não podem ser explicados unicamente pela pressão arterial.

Esses achados estão de acordo com as relações descritas entre a função renal e pressão sanguínea (Volpe et al., 2003). Existe uma ampla documentação científica tanto do papel da nefropatia na determinação da hipertensão arterial quanto da elevação mantida na pressão sanguínea para o estágio final da doença renal (Ruilope et al., 1996). Por outro lado, nos últimos anos, demonstrou-se que a presença de proteinúria em quantidades muito pequenas pode representar um marcador sensível e precoce do dano cardiovascular, de maneira independentemente do aumento na pressão arterial (Rodicio et al., 1998; Mimran et al., 1999).

O diabetes mellitus também se mostrou associado com a microalbuminúria, o que está de acordo com diversos achados da literatura que referem uma maior e crescente suscetibilidade para dano renal em indivíduos que também apresentam uma pressão sanguínea elevada associado ao quadro de diabetes (Sowers et al., 2001; Sarnak et al., 2003).

No diabete mellitus, um controle metabólico não efetivo relaciona-se ao aumento do risco de desenvolvimento da microalbuminúria e nefropatia (Mathiesen et al., 1990). A presença de microalbuminúria, em particular, representa um índice preditivo de desenvolvimento futuro de nefropatia e de morbi-mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus (Mogensen, 1987; Parving et al., 2001).

Dados do estudo UKPDS (Adler et al., 2003) demonstraram que, a partir do diagnóstico de diabetes, a progressão para microalbuminúria ocorreu em aproximadamente um quarto dos pacientes diabéticos acompanhados (2% ao ano) em 10 anos, representando uma prevalência de 24,9%, relativamente menos que o demonstrado na literatura. No entanto os indivíduos que desenvolveram microalbuminúria apresentavam uma mortalidade cardiovascular elevada. O aparecimento deste cenário da microalbuminúria em hipertensos essenciais tratados e diabéticos é claramente relacionado ao aumento da pressão arterial sistólica e da glicemia durante o seguimento (Redon et al., 2002).

A glicemia apesar de ter sido positivamente correlacionada a microalbuminúria em diversos estudos prévios, não demonstrou associação em nosso estudo em função do provável controle glicêmico obtido com os participantes deste estudo. Além disto, esta não deve ser um bom marcador entre pacientes com hipertensão arterial resistente em função da influência apresentada pela pressão arterial, que em todos os modelos testados apresentou-se como o principal fator associado a microalbuminúria, destacando-se novamente que o controle pressórico nestes indivíduos antecede a qualquer ação de controle da excreção de albumina urinária.

Levando em consideração a recente demonstração da relação entre microalbuminúria e o desenvolvimento futuro de insuficiência renal em hipertensos essenciais (Bigazzi et al., 1998), é totalmente pertinente, neste contexto, considerar a associação independente entre a creatinina sérica crescente nestes pacientes, como o demonstrado pelo presente estudo. A elevação da concentração de creatinina revela uma redução da taxa de filtração glomerular, enquanto que a microalbuminúria por si representa um prejuízo na barreira de filtração glomerular (European Society of Hypertension, 2003). A creatinina apesar de ter apresentado uma significância limítrofe na análise bivariada, no modelo logístico final foi a terceira variável independente a ser considerada.

A dislipidemia, como um fator de risco cardiovascular, pode influenciar tanto na excreção de albumina urinária (Campese et al., 1999) quanto na distensibilidade arterial (Glasser et al., 1997). Em nosso estudo, os níveis de colesterol total e de triglicérides não se mostraram associados com a presença de microalbuminúria. Em contrapartida, o HDL-colesterol apresentava níveis mais baixos em indivíduos microalbuminúricos, emergindo como um fator crítico nas análises estatísticas de nosso estudo e corroborando com o achado de Pedrinelli et al. (2000) e Campese et al. (1999). Fortalecendo a hipótese que o

HDL-colesterol, assim como a microalbuminúria associam-se possivelmente de maneira sinérgica promovendo a disfunção endotelial.

Como conhecido, os níveis tensionais elevados constituem-se em um dos elementos da síndrome metabólica, que se caracteriza também de múltiplas alterações metabólicas e hormonais associadas a fenômenos de crescimento celular em nível cardíaco e vascular.

A presença no modelo logístico final da pressão arterial sistólica de 24 horas representando a elevação dos níveis tensionais, do HDL-colesterol e do diabetes mellitus, caracteriza a síndrome metabólica nesta população, segundo o Programa Nacional de Educação em Colesterol – terceiro painel de tratamento para adultos (NCEP, 2002) e a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999). Exacerbando o risco para doença cardiovascular, considerada o desfecho clínico primário desta síndrome (Grundy et al., 2004).

É de se atentar o fato de que a imensa maioria dos pacientes era obesa, apresentando a metade deles Índice de Massa Corporal acima de  $30 \text{ kg/m}^2$ , considerado este, pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999), um outro fator para esta síndrome, por contribuir no desenvolvimento ou agravamento da hipertensão, a redução do HDL-colesterol, aumento do colesterol sérico e hiperglicemia, todos esses fatores relacionados à elevação do risco cardiovascular (Grundy et al., 2004).

Nota-se também que o diabetes mellitus apresenta franca associação com a hipertensão arterial. Assim, a literatura demonstra que o diabetes é cerca de 2,5 vezes mais freqüente entre os hipertensos (Gress et al., 2000), sugerindo a coexistência destas duas doenças crônicas, característico da presença de resistência a insulina e hiperinsulinemia relativa. Ressalta-se que pacientes diabéticos usualmente requerem um número maior de anti-hipertensivos ( $\geq 2$  medicamentos) para alcançarem o controle da pressão arterial (Sowers et al., 2001). Todavia, os benefícios alcançados pela redução da pressão arterial nos diabéticos são maiores que naqueles hipertensos sem a presença de diabetes mellitus concomitante (Sowers et al., 2001), provendo evidências que possivelmente irão reforçar a grande importância do controle pressórico na redução da microalbuminúria, como ponto fundamental na estratégia terapêutica, inclusive de diabéticos.

Os elementos da síndrome metabólica nem sempre estão presentes de forma conjunta em um paciente hipertenso. Entretanto, com muita freqüência se observa a associação de vários destes elementos em boa parte dos hipertensos.

O presente estudo reportou que a população de hipertensos resistentes apresentava um elevado risco cardiovascular associado ao fator característico da população, a hipertensão arterial. Ressalta-se que esta população, apesar do intenso tratamento clínico, apresenta uma baixa resposta medicamentosa, o que age de forma agravante em seu risco cardiovascular.

As associações de microalbuminúria com a mortalidade cardiovascular parecem mais pronunciadas em indivíduos hipertensos do que naqueles normotensos (Volpe et al., 2003). São necessários estudos adicionais para clarificar o mecanismo fisiopatológico subjacente que une a microalbuminúria a mortalidade cardiovascular e como isto possivelmente terá implicações terapêuticas adicionais.

O estudo prospectivo de Jensen et al. (2000) com 204 indivíduos com hipertensão arterial não tratada ou hipertensão arterial leve demonstrou que 9% dos indivíduos desenvolveram doença cardíaca isquêmica, tendo 28% (IC 95%, 7 a 49) desta amostra apresentado microalbuminúria comparada a apenas 8% (IC 95%, 4 a 12) do grupo controle ( $p = 0,02$ ). A ocorrência de microalbuminúria conferiu um risco subsequente quatro vezes maior de doença cardíaca isquêmica em hipertensos. No estudo de Borch-Johnsen et al. (1999), que utilizou a população do estudo dinamarquês MONICA, foi verificado um risco aumentado de doença cardíaca isquêmica limitado aos 10% da população que apresentou a excreção de albumina urinária mais alta, a qual confirma os resultados de estudos prévios em populações com diabetes mellitus (Rossing et al., 1996; Deckert et al., 1996) e demonstra que a microalbuminúria é um forte marcador de um elevado risco para doença cardíaca isquêmica também na população não diabética (Borch-Johnsen et al., 1999).

Roest et al. (2001) também encontraram um consistente aumento do risco de doença cardiovascular, principalmente para infarto do miocárdio, mortalidade por doença cerebrovascular e outras formas de mortalidades cardiovasculares em relação à elevação do nível de excreção de albumina urinária, em mulheres na pós-menopausa. A taxa de mortalidade encontrada entre as mulheres que apresentaram microalbuminúria foi de 13,2/1000 pacientes/ano (IC 95%, 8,1 a 20,9), comparada com 2,6/1000 pacientes/ano (IC 95%, 2,3 a 3,1) nas mulheres normoalbuminúricas. Em virtude desses achados e dos resultados encontrados em nosso trabalho vislumbra-se a importância do amplo acompanhamento desses pacientes, por se caracterizarem principalmente por mulheres,

com idade avançada, ou seja, a maior parte já se encontra na menopausa ou na pós-menopausa, e com elevado risco cardiovascular conforme mencionado.

Diversos estudos (Damsgaard et al., 1990; Gall et al., 1995; Deckert et al., 1996; Rossing et al., 1996; Borch-Johnsen et al., 1999) apontam que a microalbuminúria pode estar firmemente correlacionada com o desenvolvimento da aterosclerose. Se a excreção de albumina urinária começa a aumentar tardiamente no processo aterosclerótico, a microalbuminúria pode ser um marcador de aterosclerose subclínica, como sugerem alguns estudos seccionais (Agewall et al., 1995; Bigazzi et al., 1995; Mykkanen et al., 1997), e conseqüentemente pode ser um preditor de sintomas clínicos cardiovasculares. Caso a excreção de albumina urinária seja aumentada precocemente na aterogênese, como sugeriu o trabalho de Jager et al. (1999), a microalbuminúria pode refletir uma disfunção endotelial e talvez uma suscetibilidade aterogênica aumentada para outros fatores de risco, incluindo hipertensão arterial. Estudos de coortes com medidas repetidas da excreção de albumina urinária e da severidade de aterosclerose são fundamentais para esclarecer esta questão.

Em particular, a albuminúria pode representar um marcador de dano renal ou de risco cardiovascular na hipertensão essencial e seu efeito preditivo parece ser independente e mais forte que o efeito dos fatores de risco convencionais, como tabagismo, dislipidemia, obesidade, pressão elevada, sexo masculino e idade avançada, como previamente evidenciado. Sendo assim, até mesmo a classificação dicotômica entre a presença e a ausência de microalbuminúria na avaliação clínica do paciente hipertenso pode representar um índice precoce, facilmente reprodutível na prática clínica para estratificação de risco cardiovascular nessa população, e até mesmo condutor da efetividade da proteção terapêutica renal e limitador da progressão do risco no seguimento clínico (Volpe et al., 2003).

O último ponto importante nesta discussão que gostaríamos de debater é que desde o primeiro artigo publicado sobre o assunto (Parving & Gyntelberg., 1973), há quase 25 anos, houve um considerável interesse no significado da excreção de albumina urinária em pessoas com hipertensão essencial. Atualmente, porém, demonstra-se que uma excreção de albumina urinária aumentada também está associada à doença cardiovascular. Isso conduz à hipótese que a microalbuminúria possa refletir uma manifestação renal de uma função endotelial anormal, caracterizada pelo aumento generalizado na permeabilidade endotelial (Volpe et al, 2003). A associação entre excreção de proteína urinária elevada e uma



disfunção endotelial generalizada é especialmente importante, pois outros estudos demonstraram uma associação positiva entre medida direta de desaparecimento fracionário da taxa de albumina do compartimento plasmático e excreção de albumina urinária em pessoas clinicamente saudáveis (Jensen et al., 1995). Além disso, também em indivíduos clinicamente saudáveis, uma excreção de albumina urinária ligeiramente elevada foi associada com uma capacidade vasodilatadora prejudicada (Clausen et al., 2001). Estes resultados, junto à recente observação (Gerstein et al., 2001) de que o risco de doença cardiovascular associado com a microalbuminúria parece ser contínuo com a crescente excreção de albumina, apontam a um novo e importante marcador de risco cardiovascular.

A detecção da microalbuminúria caracteriza-se assim como um relevante fator na escolha da estratégia terapêutica específica para a redução ou prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com hipertensão arterial, além da prevenção do desenvolvimento de nefrosclerose que se tornou uma das causas da doença renal em estágio final.

Destaca-se também a importância da microalbuminúria como um desfecho intermediário, sendo esta uma importante ferramenta para avaliação da presença de lesão de órgão-alvo e importante preditor de doença cardiovascular na hipertensão arterial. Em vista da história natural da hipertensão arterial por si mesma é valioso demonstrar que alterações nos desfechos intermediários permitam futuramente predizer a eficácia do tratamento oferecido ou a modificação do curso da lesão de órgão-alvo, apontando para a necessidade de se mensurar a excreção de albumina urinária como rotina no tratamento de indivíduos hipertensos, principalmente naqueles que apresentam hipertensão arterial resistente. Em adição, tal estratégia possibilitará uma estratificação adequada possibilitando um amplo controle do risco cardiovascular, o qual conseqüentemente afetará os custos da saúde.

Todavia, mais estudos devem ser desenvolvidos, incluindo aqueles de intervenção sobre o efeito da redução da albuminúria na mortalidade por doenças cardiovasculares não apenas nos indivíduos hipertensos essenciais, mas primordialmente naqueles que desenvolvem uma hipertensão arterial resistente, pela alta prevalência de microalbuminúria encontrada nesta população e, conseqüentemente, pelo elevado risco cardiovascular. Recomenda-se primordialmente um rigoroso controle da pressão arterial, ressaltando a pressão arterial sistólica de 24 horas; a manutenção de uma glicemia abaixo de 110 mg/dL, evitando-se o desenvolvimento de uma resistência à insulina, assim como do diabete

---

mellitus; adequação do perfil lipídico e outros fatores de risco modificáveis, principalmente o tabagismo e o sedentarismo, que podem acarretar na redução dos níveis das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), todos estes, agravantes do cenário da síndrome metabólica em hipertensos resistentes microalbuminúricos.

Finalmente, é importante que sejam conduzidos mais estudos de marcadores genéticos, como o polimorfismo de inserção/deleção (I/D) do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA), como fator associado a uma prevalência mais alta de microalbuminúria (Pontremoli et al., 1996; Redon et al., 2000; Kario et al., 1997) e na população estudada, como demonstrado por Nogueira et al. (2004), uma associação entre o alelo “D”, principalmente em homozigose, e o aumento da albuminúria em ambos os sexos, principalmente no feminino. Portanto, um aumento de risco para lesões renais.

## Capítulo VIII – Conclusões

As conclusões deste trabalho segundo os objetivos discriminados no capítulo IV são:

1. A frequência de microalbuminúria na amostra de nosso estudo foi de 29.4% (IC95%: 22,9 a 36,5).
2. Os fatores que apresentaram o maior poder de predição sobre a ocorrência de microalbuminúria em indivíduos com hipertensão arterial resistente foram: a pressão sistólica de 24 horas, o HDL-colesterol, a creatinina sérica e o diabetes mellitus.
3. A população de hipertensos resistentes do estudo apresentou uma elevada prevalência de fatores de risco, lesão de órgão alvo e condições clínicas associadas. Fato este agravante no risco para doença cardiovascular.
4. Na população do estudo foi confirmada a associação entre a dosagem de albumina urinária e as variáveis de pressão sistólica, diastólica e pressão de pulso de 24 horas, de vigília e de sono da MAPA, sendo considerado o nível de pressão sanguínea o fator mais importante relacionado a presença de microalbuminúria.

## Capítulo IX – Comentários

Em pacientes com hipertensão arterial, a definição diagnóstica dos que apresentam um risco aumentado de doença renal é atualmente considerada de interesse primário. Por outro lado, os mesmos marcadores que sugerem a presença pré-clínica de dano renal também podem representar índices sensíveis de dano cardiovascular, e assim tornam-se preditores de doença cardiovascular.

Dessa forma, a detecção da microalbuminúria é um ponto crítico para a adoção de medidas preventivas que devem ser implementadas o mais precocemente possível, a fim de reduzir o risco da doença cardiovascular e renal.

Em relação as variáveis clínicas e de pressão arterial da MAPA, o nosso estudo levantou algumas hipóteses na população de hipertensos resistentes que deverão ser investigadas no futuro. O estudo propôs ainda um modelo preditivo e uma tabela com cortes simplificados para utilização na prática clínica da microalbuminúria nestes pacientes, identificando precocemente grupos de risco, enquanto a padronização da mensuração da albumina urinária na rotina clínica mundial não ocorre.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, A.I.; STEVENS, R.J.; MANLEY, S.E.; BILOUS, R.W.; CULL, C.A. & HOLMAN, R.R., 2003. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Study (UKPDS 64). *Kidney international*, 63:225–232.

AGEWALL, S.; PERSSON, B.; SAMUELSSON, O.; LJUNGMAN, S.; HERLITZ, H. & FAGERBERG, B., 1993. Microalbuminuria in treated hypertensive men at high risk of coronary disease: the Risk Factor Intervention Study Group. *Journal of hypertension*, 11:461-469.

AGEWALL, S.; WIKSTRAND, J.; LJUNGMAN, S. & FAGERBERG, B., 1995. Urinary albumin excretion is associated with the intima-media thickness of the carotid artery in hypertensive males with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of hypertension*, 13:463–469.

AMA, P.F.M.; SIMONEU, J.A.; BOULAY, M.R.; SERRESSE, O.; THERIAULT, G. & BOUCHARD, C., 1986. Skeletal muscle characteristics in sedentary black and Caucasian males. *American Journal of Physiology*, 61:1758–1761.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2001. Clinical practice recommendations 2001: Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 24 (S1):S69–S72.

ANDERSON, K.M.; WILSON, P.W.; ODELL, M.B. & KANNEL, W.B., 1991. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation*, 83:356–362.

ANDRONICO, G.; FERRARA, L.; MANGANO, M.; MULE, G. & CERASOLA, G., 1998. Insulin, Sodium-Lithium Countertransport, and Microalbuminuria in Hypertensive Patients. *Hypertension*, 31:110-113.

ASSMAN, G. & SCHULTE, H., 1987. The prospective cardiovascular munster study: Prevalente and prognostic significance of hiperlipemia in men with systemic hipertension. *American Journal of Cardiology*, 59:9G.

BEERS, M.H. & BERKOW, R., 2004. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Seventeenth Edition. Centennial Edition.

BERRUT, G.; BOUHANICK, B.; FABBRI, P.; GUILLOTEAU, G.; LALANNE, P.; MARRE, M. & FRESSINAUD, P., 1996. Loss of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. *Blood pressure monitoring*, 1(n°6):469-473.

BIANCHI, S.; BIGAZZI, R. & CAMPESE, V.M., 1999. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *American Journal of Kidney Diseases*, 34:973–995.

BIANCHI, S.; BIGAZZI, R.; BALDARI, G.; SGHERRI, G. & CAMPESE, V.M., 1994. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 7:23–29.

BIANCHI, S.; BIGAZZI, R.; VALTRIANI, C.; CHIAPONNI, I.; SGHERRI, G.; BALDARI, G.; NATALI, A.; FERRANINI, E. & CAMPESE, V.M., 1994. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension*, 23:681–687.

BIGAZZI, R.; BIANCHI, S.; BALDARI, D. & CAMPESE, V.M., 1998. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *Journal of hypertension*, 16:1325–1333.

BIGAZZI, R.; BIANCHI, S.; NENCI, R.; BALDARI, D.; BALDARI, G. & CAMPESE, V.M., 1995. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Journal of human hypertension*, 9:827–833.

BORCH-JOHNSEN, B.; FELDT-RASMUSSEN, B.; STRANDGAARD, S.; SCHROLL, M. & JENSEN, J.S., 1999. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis vascular biology*, 19:1992–1997.

CAMPESE, V.M.; BIANCHI, S. & BIGAZZI, R., 1999. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney International*, 56 (S71):S10–S13.

CAVALLINI, M.C.; ROMAN, M.J.; PICKERING, T.G.; SCHWARTZ, J.E.; PINI, R. & DEVEREUX, R.B., 1995. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension*, 26:413-419.

CHAMBERS, J.M.; CLEVELAND, W.S. & TUKEY, P.A., 1983. *Graphical Methods for Data Analysis*. Wadsworth.

CHELLIAH, R.; SAGNELLA, G.A.; MARKANDU, N.D. & MACGREGOR, G.A., 2002. Urinary Protein and Essential Hypertension in Black and in White People. *Hypertension*, 39:1064-1070.

CIRILLO, M.; STELLATO, D.; LAURENZI, M.; PANARELLI, W.; ZANCHETTI, A. & DE SANTO, N.G., 2000. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with albuminuria. *Kidney International*, 58(n°3):1211-1218.

CLAUSEN, P.; JENSEN, J.S.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, G. & FELDT-RASMUSSEN, B., 1998. Ambulatory Blood Pressure and Urinary Albumin Excretion in Clinically Healthy Subjects. *Hypertension*, 32:71-77.

CLAUSEN, P.; JENSEN, J.S.; JENSEN, G.; BORCH-JOHNSEN, K. & FELDT-RASMUSSEN, B., 2001. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation*, 103:1869–1874.

CONNELL, S.J.; HOLLIS, S.; TIESZEN, K.L.; MCMURRAY, J.R. & DORNAN, T.L., 1994. Gender and the clinical usefulness of the albumin:creatinine ratio. *Diabetic medicine*, 11:32–36.

CUSPIDI, C.; LONATI, L.; SAMPIERI, L.; MICHEV, I.; MACCA, G.; ROCANOVA, J.I.; SALERNO, M.; FUSI, V.; LEONETTI, G. & ZANCHETTI, A., 2000. Prevalence of target organ damage in treated hypertensive patients: different impact of clinic and ambulatory blood pressure control. *Journal of hypertension*, 18(n°6):803-809.

DAMSGAARD, E.M.; FROLAND, A.; JORGENSEN, O.D. & MOGENSEN, C.E., 1990. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *British Medical Journal*, 300:297–300.

DECKERT, T.,; YOKOYAMA, H.; MATHIESEN, E.; RONN, B.; JENSEN, T.; FELDT-RASMUSSEN, B.; BORCH-JOHNSEN, K. & JENSEN, J.S., 1996. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *British Medical Journal*, 312:871–874.

DINNEEN, S.F. & GERSTEIN, H.C., 1997. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*, 157:1413–1418.

DONNELLY, R. & REA, R., 2003. Microalbuminuria: how informative and reliable are individual measurements? *Journal of hypertension*, 21:1229–1233.

ERLEY, C.M.; HAEFELE, U.; HEYNE, N.; BRAUN, N. & RISLER, T., 1993. Microalbuminuria in essential hypertension: reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension*, 21:810–815.



ERLEY, C.M.; HOLZER, M.; KRAMER, B.K. & RISLER, T., 1992. Renal hemodynamics and organ damage in young hypertensive patients with different plasma renin activities after ACE inhibition. *Nephrology dialysis transplantation*, 7:216–220.

EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION & EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2003. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 21:1011–1053.

EVERITT, B.S. & DUNN, G., 2001. *Applied Multivariate Data Analysis*. Second Edition.

FESTA, A.; D'AGOSTINO, R.JR.; HOWARD, G.; MYKKÄNEN, L.; TRACY, R.P. & HAFFNER, S.M., 2000. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Kidney International*, 58:1703–1710.

FRANKLIN, S.S.; KHAM, S.A.; WONG, N.D.; LARSON, M.G. & LEVY, D., 1999. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 100:354-360.

GALL, M.A.; BORCH-JOHNSEN, K.; HOUGAARD, P.; NIELSEN, F.S. & PARVING, H.H., 1995. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes*, 44:1303–1309.

GERBER, L.M.; SCHAWARTZ, J.E.; CEDENO-MERO, C.; WARREN, K. & PICKERING, T.G., 2001. Association of urinary albumin concentration with casual and ambulatory blood pressure: a similar relationship in normotensive and hypertensive subjects. *Blood pressure monitoring*, 6:245-251.

GERBER, L.M.; SMUKLER, C. & ALDERMAN, M.H., 1992. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and nonwhite subjects. *Archives of internal medicine*, 152:373–377.

GERSTEIN, H.C.; MANN, J.F.; YI, Q.; ZINMAN, B.; DINNEEN, S.F.; HOOGWERF, B.; HALLE, J.P.; YOUNG, J.; RASHKOW, A.; JOYCE, C.; NAWAZ, S. & YUSUF, S., 2001. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Journal of the American Medical Association*, 286:421–426.

GERSTEIN, H.C.; MANN, J.F.E.; POGUE, J.; DINNEEN, S.F.; HALLE, J.P.; HOOGWERF, B.; JOYCE, C.; RASHKOW, A.; YOUNG, J.; ZINMAN, B. & YUSUF, S. for the HOPE Study Investigators, 2000. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Diabetes Care*, 23 (S2):B35–B39.

GERSTEIN, H.C.; MANN, J.F.E.; YI, Q.; ZINMAN, B.; DINEEN, S.F.; HOOGWERF, B.; HALLÉ, J.P.; YOUNG, J.; RASHKOW, A.; JOYCE, C.; NAWAZ, S. & YUSUF, S. for the HOPE Study Invertigators, 2001. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *Journal of the American Medical Association*, 286:421–426.

GLASSER, S.P.; ARNETT, D.K.; MCVEIGH, G.E.; FINKELSTEIN, S.M.; BANK, A.J.; MORGAN, D.J. & COHN, J.N., 1997. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *American Journal of Hypertension*, 10:1175–1189.

GOLDWASSER, P.; ABOUL-MAGD, A. & MARU, M., 1997. Race and creatinine excretion in chronic renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*, 30:16–22.

GONÇALVES, A.R.R.; Zatz, R. & Heimann, J.C., 2000. O papel do rim no controle da pressão arterial: módulo temático. *Hipertensão*, 3 (nº1):6

GRESS, T.W.; NIETO, F.J.; SHAHAR, E.; WOFFORD, M.R. & BRANCATI, F.L., 2000. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *New Engandl Journal of Medicine*, 342: 905–912.

GRIMM, L.G. & YARMOLD, P.R., 2002. *Reading and understanding multivariate statistics*. American Psychological Association.

GRIPPA, G., 2002. Microalbuminuria in essential hypertension. *Journal of human hypertension*, 16 (S1):S74-S77.

GRUNDY, S.M.; BREWER, H.B.; CLEEMAN, J.I.; SMITH, S.C. & LENFANT, C., 2004. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute / American Heart Association Conference on scientific issues relation to definition. *Circulation*, 109:433-438.

GUSTAVSEN, P.H.; HOEGHOLM, A.; BANG, L.E. & KRISTENSEN, K.S., 2003. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *Journal of human hypertension*, 17:811-817.

HILLEGE, H.L.; FIDLER, V.; DIERCKS, G.F.H.; GILST, W.H.V.; ZEEUW, D.; VELDHUISEN, D.J.; GANS, R.O.B.; JANSSEN, W.M.T.; GROBBEE, D.E. & JONG, P.E., for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group, 2002. Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population. *Circulation*, 106:1777.

HÖMER, D.; FLISER, D.; KLIMM, H.P. & RITZ, E., 1996. Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending office of general practitioners. *Journal of Hypertension*, 14:655-660.

HOSMER, D. W. & LEMESHOW, S., 2000. *Applied Logistic Regression*. Second Edition.

III DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DISLIPIDEMIA E DIRETRIZ DE PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 77(S3).

III MAPA / I MRPA, 2001. III Diretrizes para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. I Diretrizes para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia e Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 8 (nº 1).

IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2002. Campos do Jordão.

JAGER, A.; KOSTENSE, P.J.; RUHE, H.G.; HEINE, R.J.; NIJPELS, G.; DEKKER, J.M.; BOUTER, L.M. & STEHOUWER, C.D., 1999. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: 5-year follow-up of the Horn Study. *Arteriosclerosis, thrombosis vascular biology*, 19:617–624.

JAMES, G.D.; SEALEY, J.E.; ALDERMAN, M.; LJUNGMAN, S.; MUELLER, F.B.; PECKER, M.S. & LARAGH, J.H., 1988. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects: Race, sex, and age differences. *American Journal of Hypertension*, 1:124–131.

JENSEN, J.S.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, G. & FELDT-RASMUSSEN, B., 1995. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clinical Science*, 88:629–633.

JENSEN, J.S.; FELDT-RASMUSSEN, B.; BORCH-JOHNSEN, K.; CLAUSEN, P.; APPELYARD, M. & JENSEN, G., 1997. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors: a population-based study of 1254 hypertensive individuals. *Journal of human hypertension*, 11:727–732.

JENSEN, J.S.; FELDT-RASMUSSEN, B.; STRANDGAARD, S.; SCHROLL, M. & BORCH-JOHNSEN, K., 2000. Arterial Hypertension, Microalbuminuria, and Risk of Ischemic Heart Disease. *Hypertension*, 35:898-903.

JIANG, X.; SRINIVASAN, S.R.; RADHAKRISHNAMURTHY, B.; DALFERES, E.R.JR.; BAO, W. & BERENSON, G.S., 1994. Microalbuminuria in young adults related to blood pressure in a biracial (black-white) population. The Bogalusa Heart Study. *American Journal of Hypertension*, 7:794–800.

JULA, A.; PUUKKA, P. & KARANKO, H., 1999. Multiple Clinic and Home Blood Pressure Measurements Versus Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*, 34:261-266.

JULIUS, S.; MEJIA, A.; JONES, K.; KRAUSE, L.; SCHORK, N. & VAN DE VEM, C., 1990. “White coat”versus “sustained” borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension*, 16:617-623.

KANNEL, W., 1996. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Journal of the American Medical Association*, 275:1571-1576.

KARIO, K.; KANAI, N.; NISHIUMA, S.; FUJII, T.; SAITO, K.; MATSUO, T.; MATSUO, M. & SHIMADA, K., 1997. Hypertensive Nephropathy and the Gene for Angiotensin-Converting Enzyme. *Arteriosclerosis, thrombosis vascular biology*, 17:252-256.

KARIO, K.; MATSUO, T.; KOBAYASHI, H.; IMIYA, M.; MATSUO, M. & SHIMADA, K., 1996. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hipertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*, 27 (1):130–135.

KEANE, W.F. & EKNOYAN, G., 1999. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): A position paper of the National Kidney Foundation. *American Journal of Kidney Diseases*, 33:1004–1010.

KEANE, W.F., 2000. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 35:S97–S105.

KLEINBAUM, D.G.; KUPPER, L.L. & MULLER, K.E., 1988. *Applied Regression analysis and other multivariate methods*. (2nd edition) Pws-Kent Publishing Company, Boston.

LIMA, M.D.A. & GUIMARÃES, A.C., 2000. Fatores de risco de insuficiência renal na hipertensão arterial. *Hipertensão*, 3 (nº1):26.

LITHELL, H., 1994. Pathogenesis and Prevalence of atherosclerosis in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 7:25.

LJUNGMAN, S.; WIKSTRAND, J.; HARTFORD, M. & BERGLUND, G., 1996. Urinary albumin excretion: A predictor of risk of cardiovascular disease —A prospective 10-year follow-up of middle aged nondiabetic normal and hypertensive men. *American Journal of Hypertension*, 9:770–778.

MACMAHON, S.; PETO, R.; CUTLER, J.; COLLINS, R.; SORLIE, P.; NEATON, J.; ABBOTT, R.; GODWIN, J.; DYER, A. & STAMLER, J., 1990. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 335:765-774.

MANSUR, A.P.; FAVARATO, D.; SOUZA, M.F.; AVAKIAN, S.D.; ALDRIGHI, J.M.; CESAR, L.A. & RAMIRES, J.A., 2001. Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 76 (nº6):497-510.

MARTINEZ, M.A.; MORENO, A.; AGUIRRE, DE CÄRCER, A.; CABRERA, R.; ROCHA, R.; TORRE, A.; NEVADO, A.; RAMOS, T.; NERI, J.; ANTÓN, G.; MIRANDA, I.; FERNÁNDEZ, P.; RODRIGUEZ, E.; MIGUEL, A.; MARTYNEZ, J.L.; RODRÍGUEZ, M.; EISMAN, C. & PUIG, J.G.; for the MAPA-Madrid Working Group, 2001. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: A primary-care based study. *Journal of Hypertension*, 19:319–326.

MATHIESEN, E.R.; RONN, B.; JENSEN, T.; STORM, B. & DECKERT, T., 1990. The relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes*, 39:245–249.

MATTIX, H.J.; HSU, C.Y.; SHAYKEVICH, S. & CURHAN, G., 2002. Use of the Albumin/Creatinine Ratio to Detect Microalbuminuria: Implications of Sex and Race. *Journal of the american society of nephrology*, 13:1034–1039.

MIMRAN, A.; RIBSTEIN, J. & DU CAILAR, G., 1999. Microalbuminuria in essential hypertension. *Current Opinion Nephrology and Hypertension*, 8:359–363.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001. *Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus*. Brasília.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002. *Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus*. Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus. Brasília.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004. *Glossário do Ministério da Saúde*. Projeto de Terminologia em Saúde. Brasília.

MOGENSEN, C.E., 1987 Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney International*, 31:673–689.

MOGENSEN, C.E., 1994. Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. *Journal of International Medicine*, 235:297–316.

MOGENSEN, C.E., 1999. Microalbuminuria, blood pressure, and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia*, 42:263–285.

MURRAY, C.J.L. & LOPEZ, A.D., 1997a. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349:1436-1442.

MURRAY, C.J.L. & LOPEZ, A.D., 1997b. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349:1269-1276.

MYKKANEN, L.; ZACCARO, D.J.; O'LEARY, D.H.; HOWARD, G.; ROBBINS, D.C. & HAFFNER, S.M., 1997. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non-diabetic and NIDDM subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke*, 28:1710–1716.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM, 2003. *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH Publication.

NCEP, 2002. *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. Final report. *Circulation*, 106:3143–3421.

NOBRE, F. & COELHO, E.B., 2003. Três Décadas de MAPA - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas. Mudanças de Paradigmas no Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 81 (nº4):428-434.



NOBRE, F. & LIMA, N.K.C., 2000. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 7 (nº1):54–56.

NOGUEIRA, A.R.; SALIS, L.H.; FARIA.C.A.C.; RONDINELLI, E. & SOUZA E SILVA, N., 2004. Correlation of ACE Gene polymorphism D/I and cardiovascular disease in brasilian population. *Journal of Hypertension*, 22 (S1):59S

OIGMAN, W., 2002. Ausência de queda pressórica noturna como fator preditivo de lesão em órgão-alvo: Avaliação da pressão arterial. *Hipertensão*, 5 (nº 3): 107.

PARVING, H.H.; LEHNERT, H.; BROCHNER-MORTENSEN, J.; GOMIS, R.; ANDERSEN, S. & ARNER, P., 2001. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 345:870–878.

PARVING, H.P. & GYNTELBERG, F., 1973. Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. *Circulation research*, 32:643–651.

PEDRINELLI, R., 1997. Microalbuminuria in essential hypertension: a marker of systemic vascular damage? *Nephrology dialysis transplantation*, 12:379–381.

PEDRINELLI, R.; DELL'OMO, G.; PENNO, G.; BANDINELLI, S.; BERTINI, A.; DI BELLO, V. & MARIANI, M., 2000. Microalbuminuria and Pulse Pressure in Hypertensive and Atherosclerotic Men. *Hypertension*, 35:48-54.

PEDRINELLI, R.; PENNO, G.; DELL'OMO, G.; BANDINELLI, S.; GIORGI, D.; DI BELLO, V.; NAVALESI, R. & MARIANI, M., 1999. Microalbuminuria and Transcapillary Albumin Leakage in Essential Hypertension. *Hypertension*, 34:491-495.

PERLOFF, D.; SOKOLV, M.; COWAM, R.M. & JUSTER, R.P., 1989. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *Journal of Hypertension*, 7 (S3):S3-S10.

PICKERING, T.G., 2000. Ambulatory blood pressure monitoring. *Current Hypertension Reports*, 2(nº6):558-564.

PONTREMOLI, R.; LEONCINI, G.; RAVERA, M.; VIAZZI, F.; VETTORETTI, S.; RATTO, E.; PARODI, D.; TOMOLILLO, C. & DEFERRARI, G., 2002. Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Risk in Primary Hypertension. *Journal of the american society of nephrology*, 13:S169-S172.

PONTREMOLI, R.; SOFIA, A.; TIROTTA, A.; RAVERA, M.; NICOLELLA, C.; VIAZZI, F.; BEZANTE, G.P.; BORGIA, L.; BABOLA, N.; RAVAZZOLO, R.; SACCHI, G. & DEFERRARI, G., 1996. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *Journal of the american society of nephrology*, 7:2550-2558.

REDON, J., 1998. Renal protection by antihypertensive drugs: insight from microalbuminuria studies. *Journal of Hypertension*, 16:2091-2100.

REDON, J.; CHAVES, F.J.; LIAO, Y.L.; PASCUAL, J.M.; ROVIRA, E.; ARMENGOD, M.E. & COOPER, R.S., 2000. Influence of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the outcome of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension*, 35:490-495.

REDON, J.; LIAO, Y.; LOZANO, J.V.; MIRALLES, A.; PASCUAL, J.M. & COOPER, R.S., 1994c. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *Journal of Hypertension*, 12:947-953.

REDON, J.; LOZANO, J.V.; LIAO, Y.; MIRALLES, A.; BALDO, E. & COOPER, R.S., 1994a. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, 7:801–807.

REDON, J.; MIRALLES, A.; LIAO, Y.; LOZANO, J.V.; PASCUAL, J.M. & COOPER, R.S., 1994b. Circadian variability and microalbuminuria in essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 12:947–954.

REDON, J.; MIRALLES, A.; PASCUAL, J.M.; BALDO, E.; GARCIA ROBLES, R. & CARMENA, R., 1997. Hyperinsulinemia as a determinant of microalbuminuria in essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 15:79–86.

REDON, J.; ROVIRA, E.; MIRALLES, A.; JULVE, R. & PASCUAL, J.M., 2002. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension*, 39:794–798.

RODICIO, L.; CAMPO, C. & RUILOPE, L.M., 1998. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney International Supplement*, 68:S51–S54.

ROEST, M.; BANGA, J.D.; JANSSEN, W.M.T.; GROBBEE, D.E.; SIXMA, J.J.; JONG, P.E.; ZEEUW, D. & SCHOUW, Y.T.V., 2001. Excessive Urinary Albumin Levels Are Associated With Future Cardiovascular Mortality in Postmenopausal Women. *Circulation*, 103:3057-3061.

ROMUNDSTAD, S.; HOLMEN, J.; HALLAN, H.; KVENILD, K.; KRUGER, O. & MIDTHJELL, K., 2002. Microalbuminuria, cardiovascular disease and risk factors in a nondiabetic/ nonhypertensive population. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT, 1995-97), Norway. *Journal of Internal Medicine*, 252(nº2):164–172.

ROSA, T.T. & PALATINI, P., 2000. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *Journal of Hypertension*, 18:645–654.

ROSSING, P.; HOUGAARD, P.; BORCH-JOHNSEN, K. & PARVING, H.-H., 1996. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow-up study. *British Medical Journal*, 313:779–784.

RUILOPE, L.M., 1997. Microalbuminuria as risk in essential hypertension. *Nephrology dialysis transplantation*, 12:2–5.

RUILOPE, L.M.; CAMPO, C.; RODRIGUEZ-ARTALEJO, F.; LAHERA, V.; GARCIA-ROBLES, R. & RODICIO, J.L., 1996. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *Journal of Hypertension*, 14:1259–1263.

SARNAK, M.J.; LEVEY, A.S.; SCHOOLWERTH, A.C.; CORESH, J.; CULLETON, B.; HAMM, L.L.; MCCULLOUGH, P.A.; KASISKE, B.L.; KELEPOURIS, E.; KLAG, M.J.; PARFREY, P.; PFEFFER, M.; RAIJ, L.; SPINOSA, D.J. & WILSON, P.W., 2003. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 108:2154–2169.

SAVAGE, S.; NAGEL, N.J.U.; ESTACIO, R.O.; LUKKEN, N. & SCHRIER, R.W., 1995. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*, 25:836–844.

SHIMADA, K.; KAWAMOTO, A.; MATSUBAYASHI, K.; NISHINAGA, M.; KIMURA, S. & OZAWA, T., 1992. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 10:875-878.

SOWERS, J.R.; EPSTEIN, M. & FROHLICH, E.D., 2001. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*, 37:1053-1059.

STAESSEN, J.A.; THIJS, L.; FAGARD, R.; O'BRIEN, E.T.; CLEMENT, D.; DE LEEUW, P.W.; MANCIA, G.; NACHEV, C.; PALATINI, P.; PARATI, G.; TUOMILEHTO, J. & WEBSTER, J., 1999. Predicting cardiovascular risk using conventional versus ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. The Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Journal of the American Medical Association*, 282 (nº6):539-546.

THE PROSPECTIVE CARDIOVASCULAR MUNSTER STUDY (PROCAM), 1998. Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *American Heart Journal*, 116:1713-1724.

VASAN, R.S.; BEISER, A.; SESHADRI, S.; LARSON, M.G.; KANNEL, W.B.; D'AGOSTINO, R.B. & LEVY, D., 2002. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Medical Association*, 287 (nº8):1003-1010.

VERDECCHIA, P.; SCHILLACI, G.; BORGIONI, C.; CIUCCI, A.; PEDE, S. & PORCELLATI, C., 1998. Ambulatory pulse pressure: a patent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*, 32:983-988.

VERDECCHIA, P.; SCHILLACI, G.; GUERRIERI, M.; GATTESCHI, C.; BENEMIO, G.; BOLDRINI, F. & PORCELLATI, C., 1990. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*, 81:528-36.

VERDECCHIA, P., 2000. Prognostic. Value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical applications. *Hypertension*, 35:844-851.

VERDECCHIA, P.; SCHILLACI, G. & PORCELLATI, C., 1991. "Dippers" versus "non dippers". *Journal of Hypertension*, 9 (S 8):S42-S44.

VOLPE, M.; CONSENTINO, F. & RUILOPE, L.M., 2003. Is it to measure microalbuminuria in hypertension? *Journal of Hypertension*, 21:1213-1220.

WALKER, W.; NEATON, J.; CUTLER, J.; NEUWIRTH, R. & COHEN, J., 1992. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *Journal of the American Medical Association*, 268:3085-3091.

WARRAM, J.H.; GEARIN, G.; LAFFEL, L. & KROLEWSKI, A.S., 1996. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *Journal of the american society of nephrology*, 7:930-937.

WEINSTOCK, B.W. & KEANE, W.F., 2001. Proteinuria and cardiovascular disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 38:S8-S13.

WHELTON, P.K.; PERNEGER, T.V.; HE, J. & KLAG, M.J., 1996. The role of blood pressure as a risk factor for renal disease: a review of the epidemiologic evidence. *Journal of Human Hypertension*, 10:683-689.

WHO (World Health Organization), 1999. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. <[http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf)>.

## **Anexo I**

## Ficha de avaliação clínico-laboratorial Do ProHART

<p>Nome: _____</p> <p><b>1. Prontuário:</b></p> <p><b>2. Bairro:</b> _____</p> <p><b>3. Data de Nascimento:</b></p> <p><b>4. Sexo:</b> 1. M 2. F</p> <p><b>5. Raça:</b> 1. Branco 2. Negro 3. Mulato 4. Outros</p> <p><b>6. Origem do encaminhamento:</b></p> <p><b>1.0 Parecer interno</b> 1.1. CM 1.2. Emergência</p> <p><b>2.0 1ª vez</b> 2.1. Unidade Primária 2.2. Hospital Público 2.3. Empresa</p> <p>2.4. Clínica Privada 2.5. Outros 2.6. Médico do HUCFF</p>	<p><b>Ficha nº:</b> □□□□</p> <p><b>1.</b> □□□□□□.□</p> <p><b>2.</b> □□</p> <p><b>3.</b> □□ / □□ / □□□□</p> <p><b>4.</b> □</p> <p><b>5.</b> □</p> <p><b>6.</b> □□</p>
<p><i>Nos itens da questão 7 use : 1- Sim 2- Não</i></p> <p><b>7. Motivo do encaminhamento:</b></p> <p>i. Lesão de órgão-alvo</p> <p>ii. Diabetes mellitus</p> <p>iii. Dificuldade de controle da PA</p> <p>iv. Hipertensão arterial grave</p> <p>v. Investigação de HA secundária</p> <p>vi. Descompensação súbita da PA</p> <p>vii. Outros</p> <p>viii. Inadequado</p>	<p><b>7.i.</b> □      <b>7.v.</b> □</p> <p><b>7.ii.</b> □      <b>7.vi.</b> □</p> <p><b>7.iii.</b> □      <b>7.vii.</b> □</p> <p><b>7.iv.</b> □      <b>7.viii.</b> □</p>
<p><b>8. PA (mm Hg):</b></p> <p><b>9. Circunferência do braço (cm) :</b></p> <p><b>10. Pulso radial (bpm) :</b></p> <p><b>11. Peso (Kg) :</b></p> <p><b>12. Altura (m) :</b></p>	<p><b>8. 1ª:</b> □□□ / □□□</p> <p><b>8. 2ª:</b> □□□ / □□□</p> <p><b>9.</b> □□□</p> <p><b>10.</b> □□□</p> <p><b>11.</b> □, □□</p>
<p><i>Nos itens das questões 13 e 14 use : 1- Sim 2- Não 3- Ignorado 4- Referido</i></p> <p><b>13. Fatores de risco cardiovasculares:</b></p> <p>i. Diabetes</p> <p>ii. Tabagismo atual</p> <p>iii. Dislipidemia</p> <p>iv. Sedentarismo</p> <p>v. História familiar de HA</p> <p>vi. História familiar de doença coronariana precoce</p>	<p><b>13.i.</b> □      <b>13.iv.</b> □</p> <p><b>13.ii.</b> □      <b>13.v.</b> □</p> <p><b>13.iii.</b> □      <b>13.vi.</b> □</p>
<p><b>14. Lesões em órgão-alvo:</b></p> <p>i. HVE</p> <p>ii. Angina ou IAM</p> <p>iii. Insuficiência Cardíaca</p> <p>iv. TIA ou AVC</p> <p>v. Nefropatia</p> <p>vi. Doença arterial periférica</p> <p>vii. Retinopatia hipertensiva</p>	<p><b>14.i.</b> □      <b>14.v.</b> □</p> <p><b>14.ii.</b> □      <b>14.vi.</b> □</p> <p><b>14.iii.</b> □      <b>14.vii.</b> □</p> <p><b>14.iv.</b> □</p>
<p><b>15. Medicamentos que elevam a pressão:</b></p> <p>_____</p> <p><b>16. Anti-hipertensivos em uso (nome genérico) / Dose (mg) :</b></p> <p>i. _____</p> <p>ii. _____</p> <p>iii. _____</p> <p>iv. _____</p>	<p><b>15.</b> □</p> <p><b>16.i.</b> □□□</p> <p><b>16.ii.</b> □□□</p> <p><b>16.iii.</b> □□□</p> <p><b>16.iv.</b> □□□</p>



<b>I. Nome do médico responsável pelo ambulatório (letra de imprensa):</b> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 5px 0;"/>	<b>I.</b> □□□
<b>II. Data desta consulta:</b>	<b>II.</b> □□ / □□ / □□□□
<b>III. Destino:</b> 1. Reconsulta 2. Alta 3. Transferência interna 4. Contra-referência	<b>III.</b> □

**17. Avaliação laboratorial inicial:**

	Data:	Valores:			
Glicose					
Creatinina					
Potássio					
Sódio					
Colesterol total					
HDL colesterol					
Triglicérides					
Proteinúria de 24 horas					
Albuminúria de 24 horas					
ECG		1	2	3	4
1. HVE 2. HVD 3. AAE 4. AAD		5	6	7	8
5. BRE 6. BRD 7. HBAE 8. HBPE		9	10	11	12
9. IM 10. Alters. ST-T 11. Arritmias 12. Bloq. AV					
Ecocardiograma		1	2	3	4
1. AVE 2. AVD 3. AAE		5	6	7	8
4. AAD 5. HVE 6. Disf. sistólica					
7. Disf. Diastólica 8. Evid. cardio. isquêmica					

Outros: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

<b>18. Co-morbidades (não incluir FR, LOA ou obesidade)</b> i. _____ ii. _____ iii. _____	<b>18.i.</b> □□□ <b>18.ii.</b> □□□ <b>18.iii.</b> □□□
--	---

<b>19. Terapêutica instituída:</b> <b>Grupo farmacológico:</b> ( ) Diurético ( ) B-bloqueador ( ) IECA ( ) Inibidor de AT-2 ( ) Bloqueador de cálcio ( ) $\alpha$ – bloqueador ( ) Vasodilatador direto ( ) Agonista $\alpha$ – central	<b>Droga / Dose (mg)</b> _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____	<b>19.i.</b> □□□ <b>19.ii.</b> □□□ <b>19.iii.</b> □□□ <b>19.iv.</b> □□□ <b>19.v.</b> □□□ <b>19.vi.</b> □□□ <b>19.vii.</b> □□□ <b>19.viii.</b> □□□
--	---	--

**Observações:** \_\_\_\_\_

## **Anexo II**

**Tabela A - Coeficiente de correlação de Pearson entre a dosagem de albumina urinária e as variáveis de pressão arterial avaliadas pelo MAPA**

Dosagem de albumina urinária	Coeficiente de correlação (r)	P-valor
Pas de 24 horas	0,23	<b>0,002</b>
Pad de 24 horas	0,29	<b>0,0001</b>
Pas de vigília	0,23	<b>0,002</b>
Pad de vigília	0,27	<b>0,0002</b>
Pas de sono	0,18	<b>0,012</b>
Pad de sono	0,23	<b>0,002</b>
PP 24 horas	0,06	0,41
PP sono	0,07	0,35
PP vigília	0,05	0,49
DN sistólico	0,01	0,92
DN diastólico	-0,02	0,79

Pas: Pressão arterial sistólica; Pad: Pressão arterial diastólica; PP: Pressão de pulso; DN: Descenso noturno

**Tabela B - Coeficiente de correlação de Pearson entre a pressão arterial sistólica de 24 horas e as demais variáveis de pressão arterial avaliadas pelo MAPA**

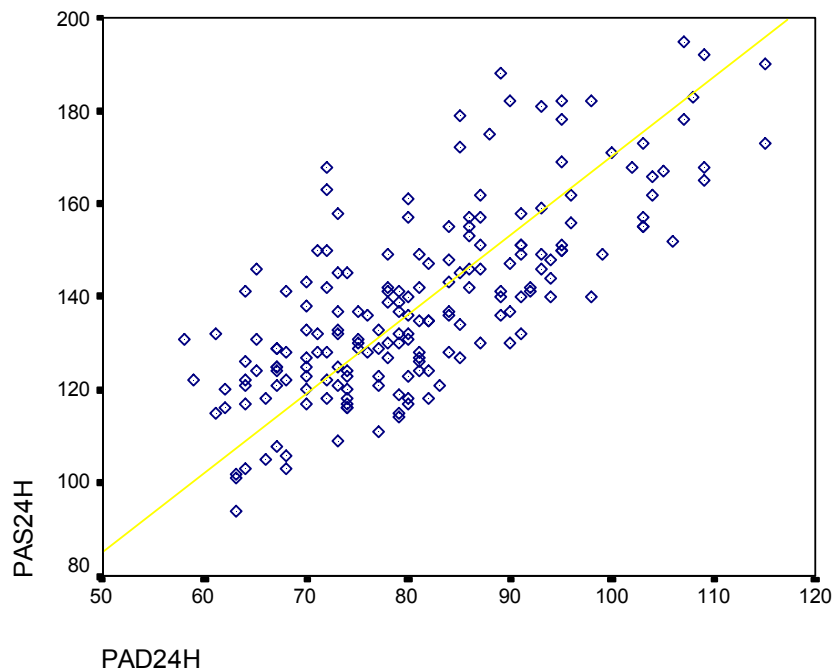
Pas de 24 horas	Coeficiente de correlação (r)	P-valor
Pad de 24 horas	0,74	0,0001
Pas de vigília	<b>0,99</b>	0,0001
Pad de vigília	0,73	0,0001
Pas de sono	<b>0,91</b>	0,0001
Pad de sono	0,69	0,0001
PP 24 horas	0,79	0,0001
PP sono	0,76	0,0001
PP vigília	0,78	0,0001
DN sistólico	-0,18	0,015
DN diastólico	-0,13	<b>0,07</b>

Pas: Pressão arterial sistólica; Pad: Pressão arterial diastólica; PP: Pressão de pulso; DN: Descenso noturno

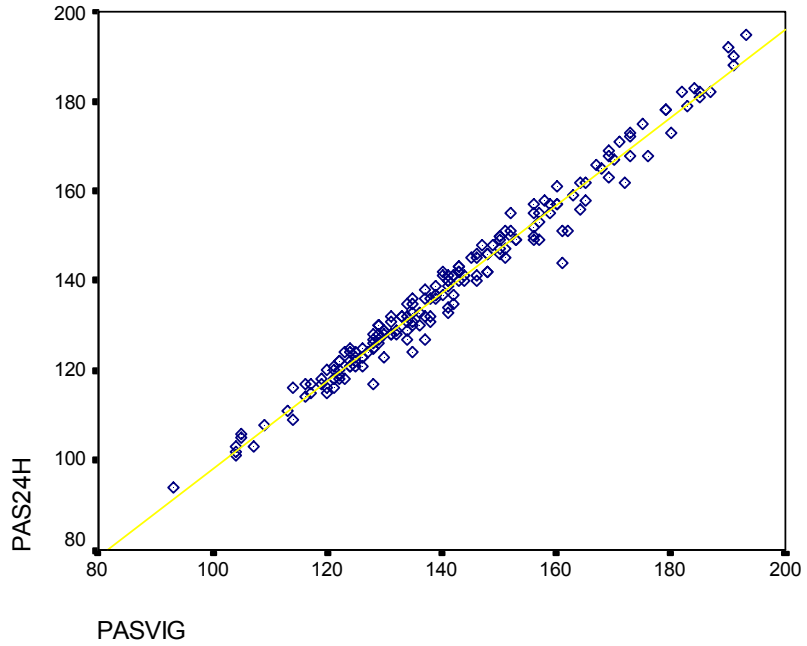
**Tabela C - Coeficiente de correlação de Pearson entre a pressão arterial diastólica de 24 horas e as demais variáveis de pressão arterial avaliadas pelo MAPA**

Pad de 24 horas	Coeficiente de correlação (r)	P-valor
Pas de 24 horas	0,74	0,0001
Pas de vigília	0,74	0,0001
Pad de vigília	<b>0,98</b>	0,0001
Pas de sono	0,64	0,0001
Pad de sono	0,87	0,0001
PP 24 horas	0,17	0,0210
PP sono	0,19	0,0090
PP vigília	0,16	0,0330
DN sistólico	-0,06	<b>0,4000</b>
DN diastólico	-0,08	<b>0,2800</b>

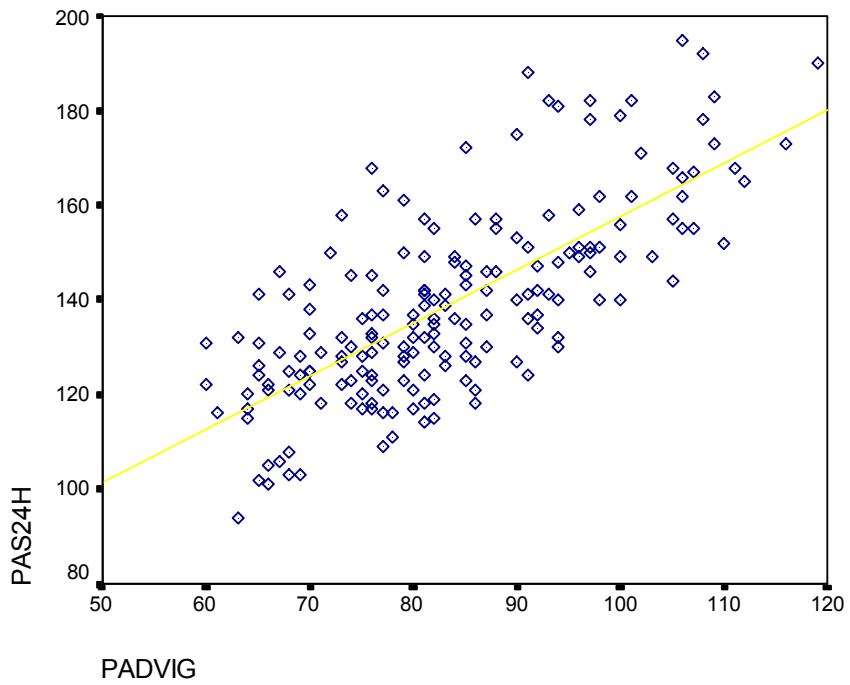
Pas: Pressão arterial sistólica; Pad: Pressão arterial diastólica; PP: Pressão de pulso; DN: Descenso noturno



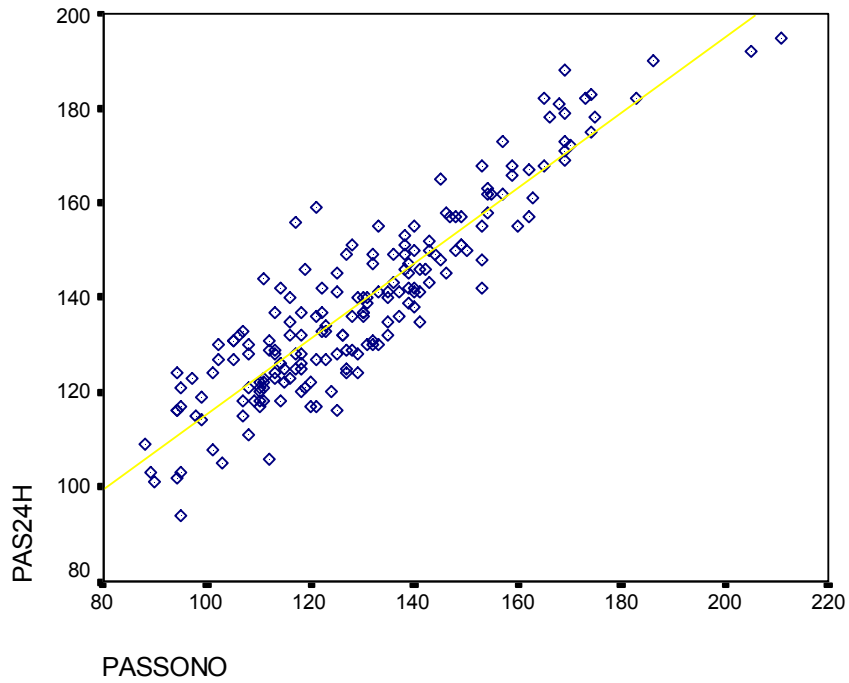
**Figura A – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial diastólica de 24 horas (PAD 24h)**



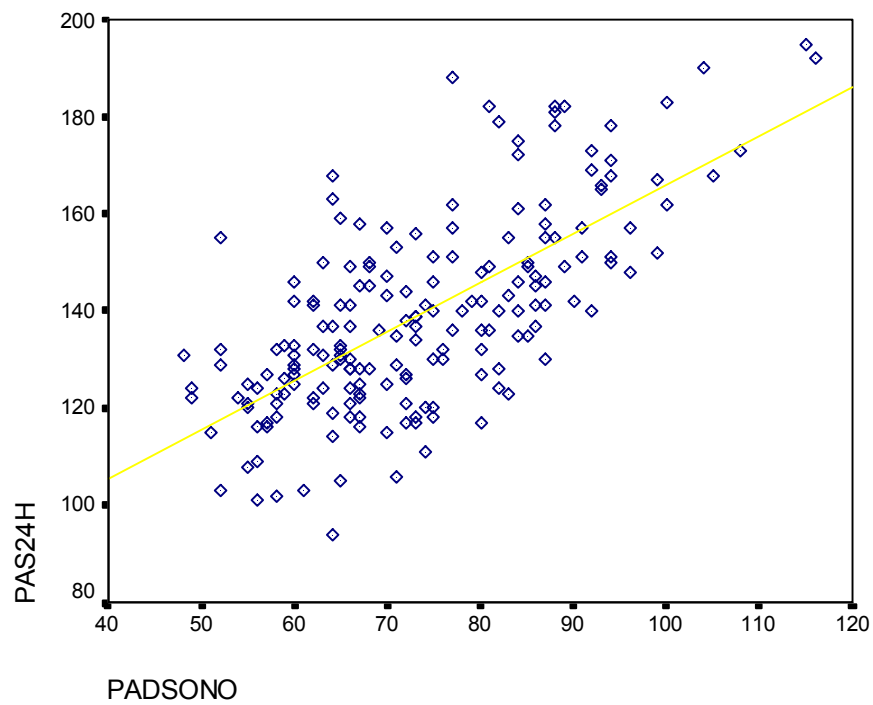
**Figura B – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial sistólica de vigília (PAS vig)**



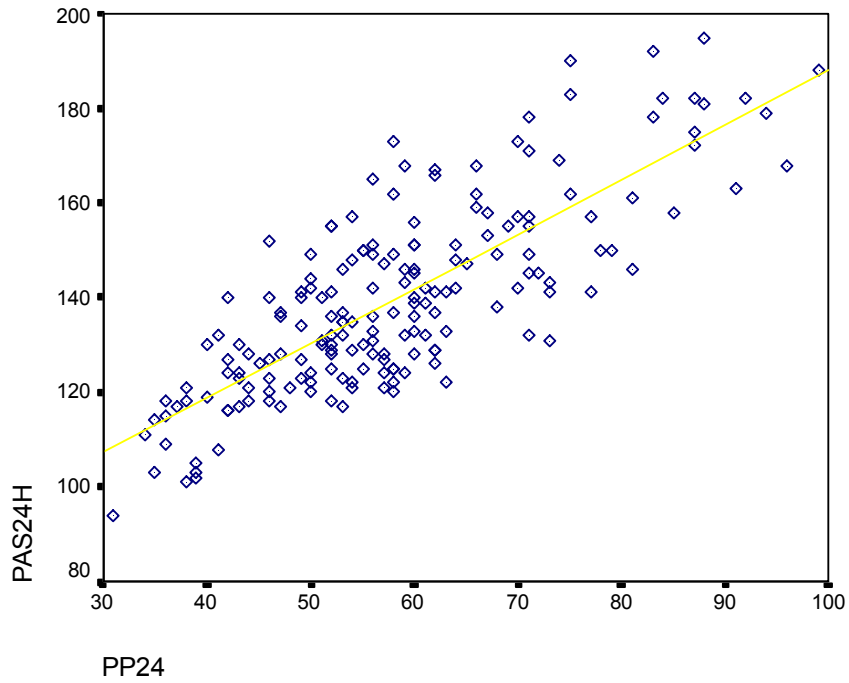
**Figura C – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial diastólica de vigília (PAD vig)**



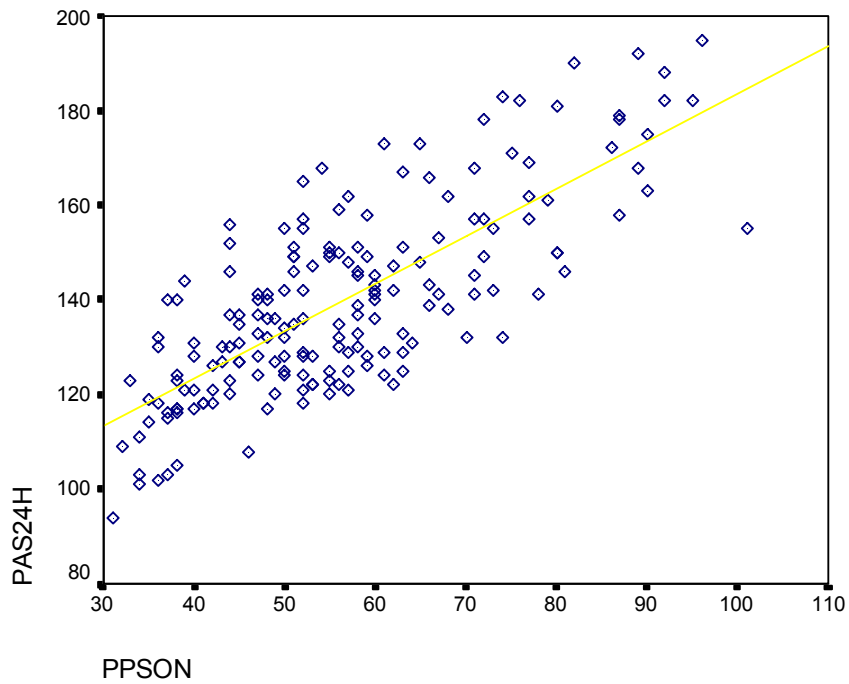
**Figura D – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial sistólica de sono (PAS sono)**



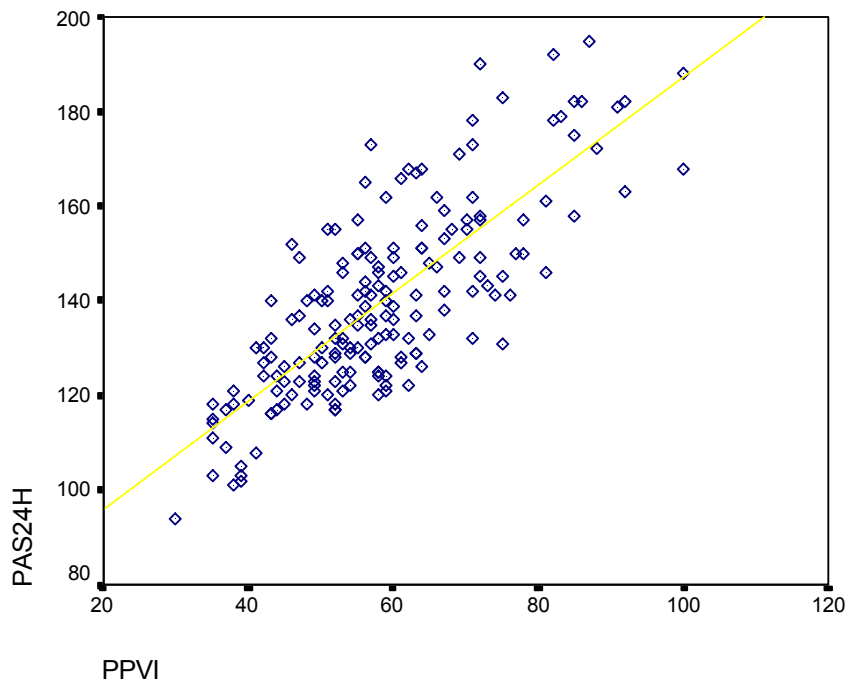
**Figura E – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão arterial diastólica de sono (PAD sono)**



**Figura F – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão de pulso de 24 horas (PP 24)**



**Figura G – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão de pulso de sono (PP son)**



**Figura H – Relação da pressão arterial sistólica de 24 horas (PAS 24h) com a pressão de pulso de vigília (PP vi)**



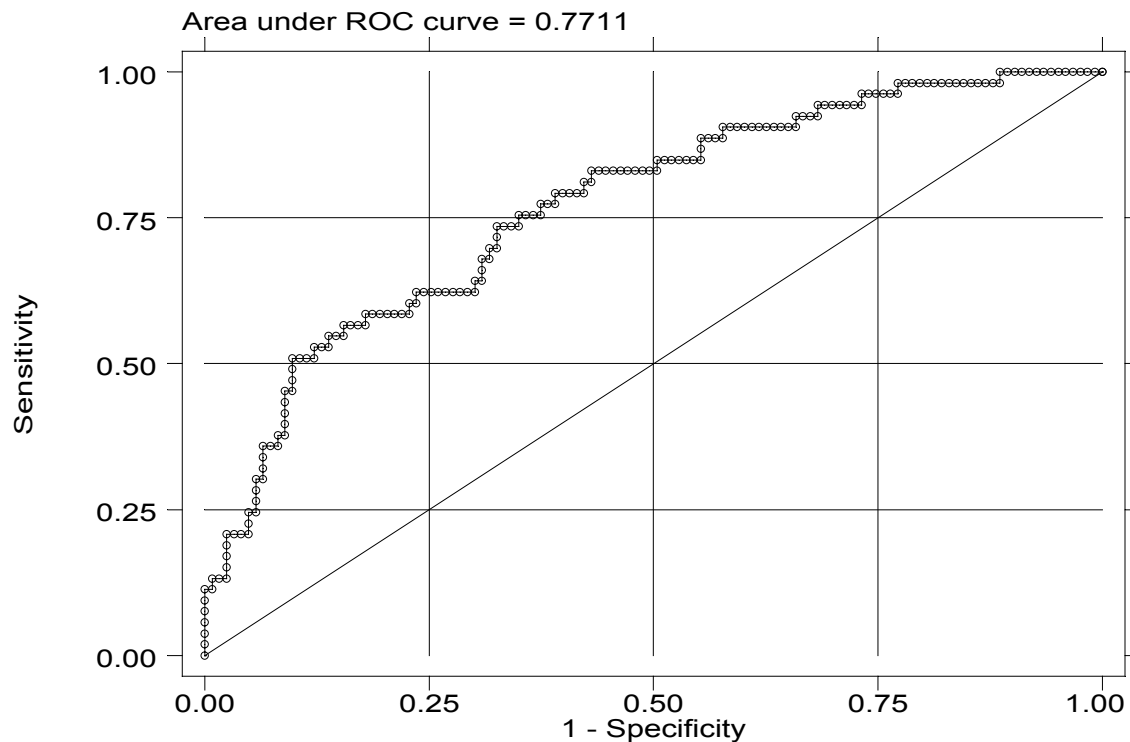
## **Anexo III**

**Tabela D - Modelo 02 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria.**

Fator significativo	Coefficiente	Erro padrão	p-valor	OR	IC de 95%	Estatística C* do modelo
Intercepto	-6,769	1,772	0,000			
1 HDL	-0,045	0,016	0,006	0,956	0,926 - 0,988	
2 Creatinina	1,480	0,578	0,010	4,391	1,414 - 13,635	
3 Diabetes	0,966	0,408	0,018	2,627	1,182 - 5,840	
4 PAS vigilia	0,043	0,010	0,000	1,044	1,024 - 1,065	

9,59  
( $p = 0,2952$ )

\* Hosmer & Lemeshow, 2000



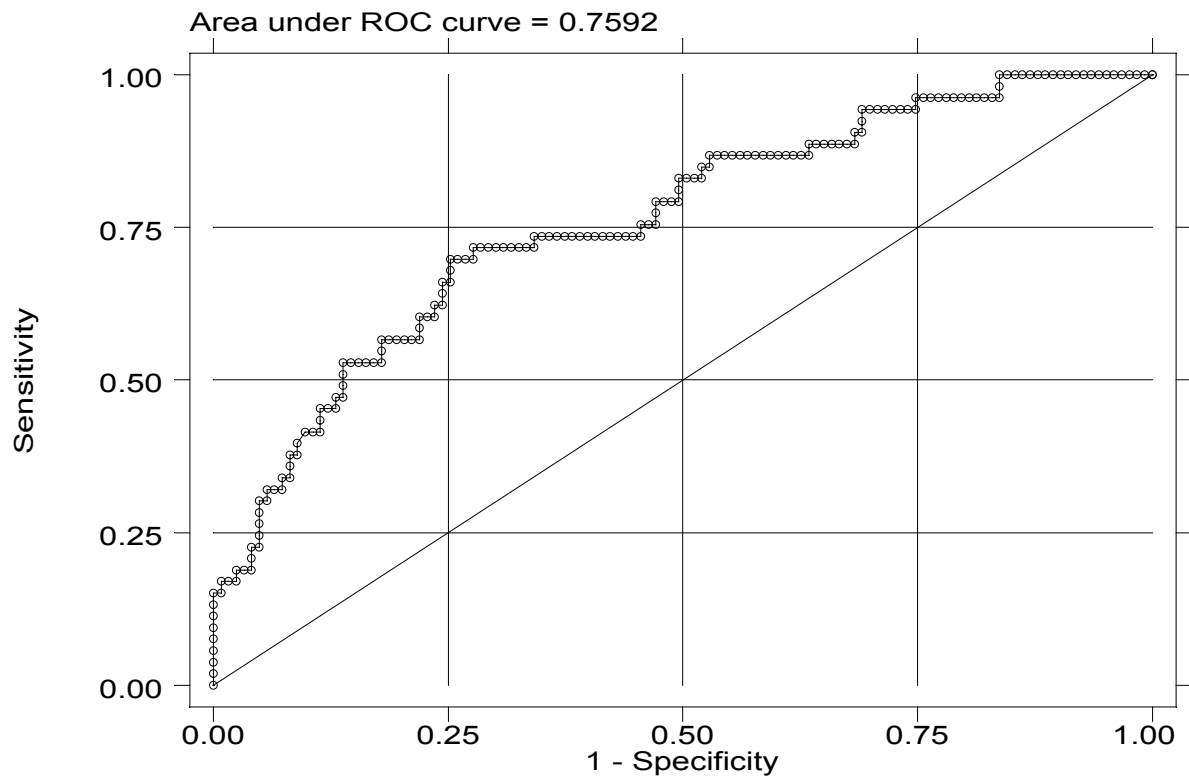
**Figura I - Curva ROC (receiver operator characteristic) do modelo 02**

**Tabela E - Modelo 03 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria.**

Fator significativo	Coefficiente	Erro padrão	p-valor	OR	IC de 95%	Estatística C* do modelo
Intercepto	-5,219	1,518	0,001			
1 HDL	-0,043	0,016	0,007	0,958	0,928 – 0,988	
2 Creatinina	1,336	0,560	0,017	3,804	1,269 – 11,402	
3 Diabetes	0,917	0,401	0,022	2,502	1,140 – 5,493	
4 PAS sono	0,036	0,009	0,000	1,037	1,020 – 1,055	

7,42  
( $p = 0,4924$ )

\* Hosmer & Lemeshow, 2000



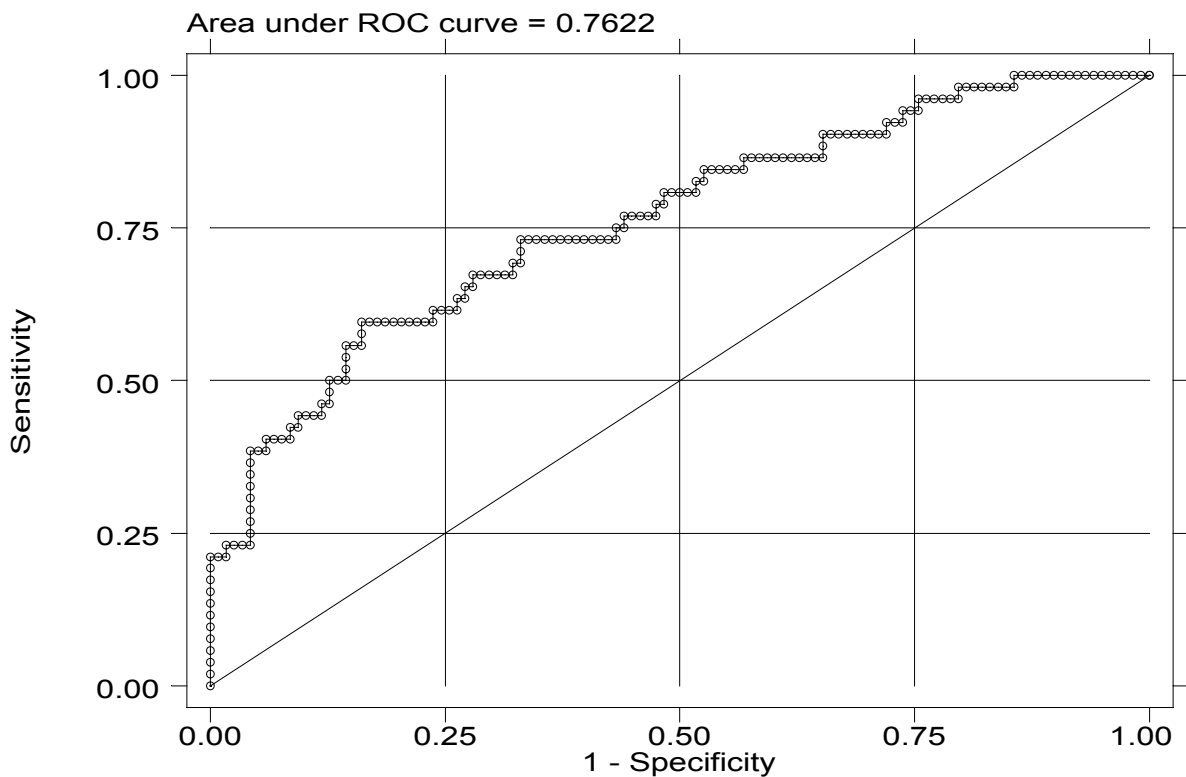
**Figura J - Curva ROC (receiver operator characteristic) do modelo 03**

**Tabela F - Modelo 04 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria.**

Fator significativo	Coefficiente	Erro padrão	p-valor	OR	IC de 95%	<i>Estatística C* do modelo</i>
Intercepto	-7,322	1,873	0,000			
1 HDL	-0,043	0,017	0,011	0,958	0,927 – 0,927	
2 Creatinina	1,462	0,574	0,011	1,314	1,399 – 13,301	
3 Diabetes	0,971	0,419	0,021	2,641	1,161 – 6,006	
4 PAD 24	0,058	0,016	0,000	1,060	1,027 – 1,094	
5 PP vigilia	0,033	0,015	0,026	1,033	1,004 – 1,063	

6,28  
( $p = 0,6157$ )

\* Hosmer & Lemeshow, 2000



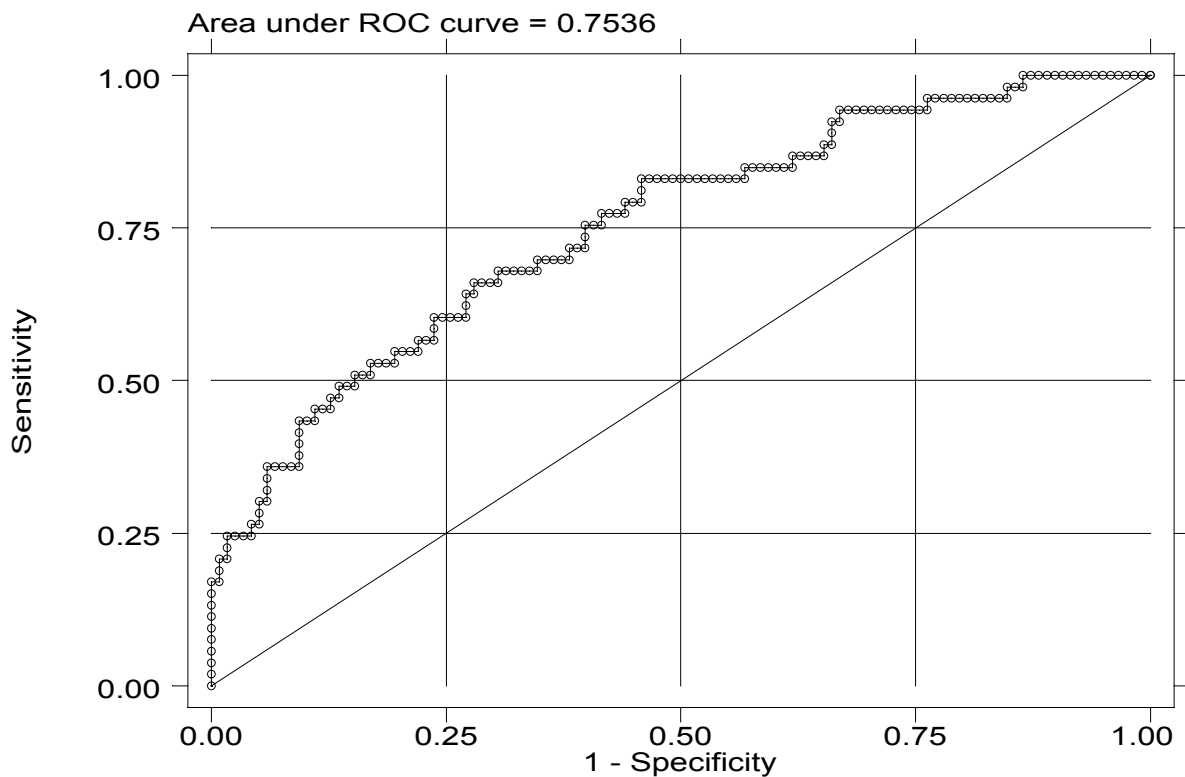
**Figura L - Curva ROC (receiver operator characteristic) do modelo 04**

**Tabela G - Modelo 05 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria.**

Fator significativo	Coefficiente	Erro padrão	p-valor	OR	IC de 95%	<i>Estatística C* do modelo</i>
Intercepto	-5,646	1,611	0,000			
1 HDL	-0,044	0,016	0,008	0,957	0,927 – 0,989	
2 Creatinina	1,308	0,562	0,020	3,700	1,230 – 11,127	
3 Diabetes	0,897	0,405	0,027	2,453	1,109 – 5,423	
4 PAD sono	0,048	0,014	0,001	1,049	1,020 – 1,079	
5 PP 24	0,029	0,014	0,035	1,030	1,002 – 1,059	

5,57  
( $p = 0,6948$ )

\* Hosmer & Lemeshow, 2000



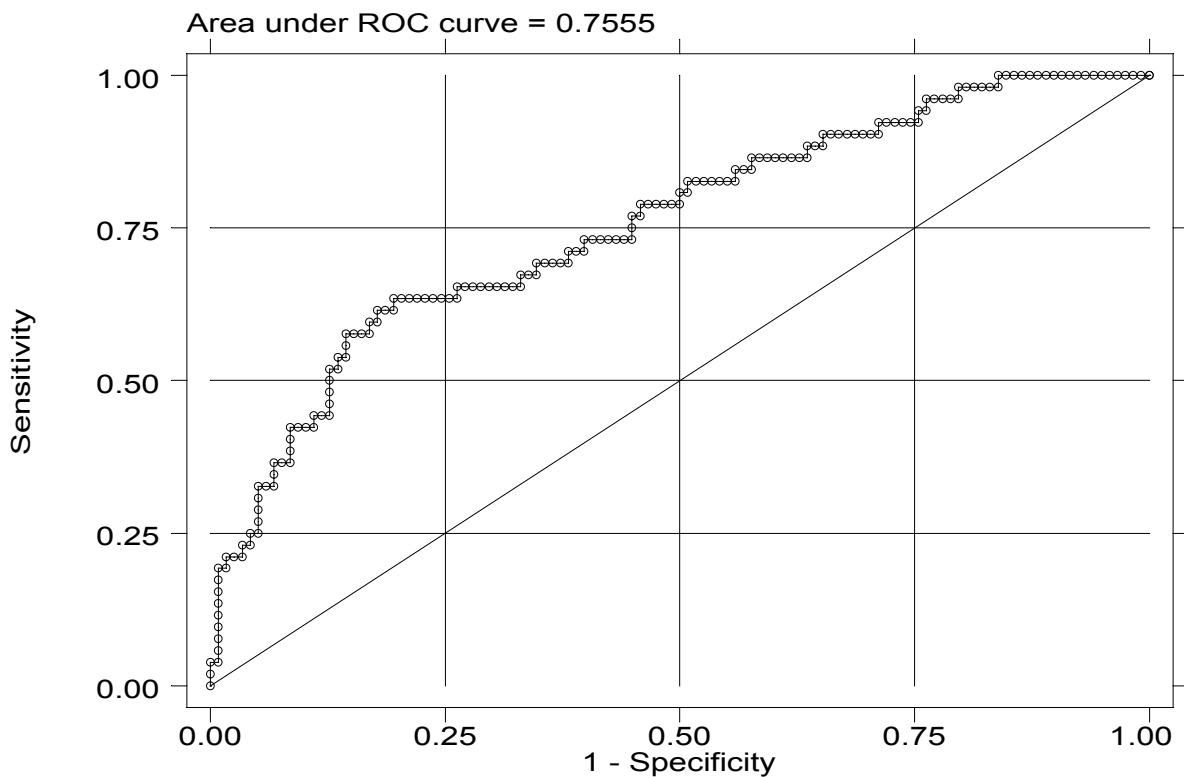
**Figura M - Curva ROC (receiver operator characteristic) do modelo 05**

**Tabela H - Modelo 06 da regressão logística para a presença ou ausência de microalbuminúria.**

Fator significativo	Coefficiente	Erro padrão	p-valor	OR	IC de 95%	<i>Estatística C* do modelo</i>
Intercepto	-6,531	1,776	0,000			
1 HDL	-0,041	0,016	0,013	0,960	0,930 – 0,992	
2 Creatinina	1,386	0,557	0,013	4,000	1,342 – 11,921	
3 Diabetes	0,968	0,415	0,020	2,632	1,167 – 5,936	
4 PAD vigilia	0,051	0,015	0,001	1,052	1,021 – 1,084	
5 PP sono	0,028	0,012	0,023	1,029	1,004 – 1,054	

6,76  
( $p = 0,5631$ )

\* Hosmer & Lemeshow, 2000



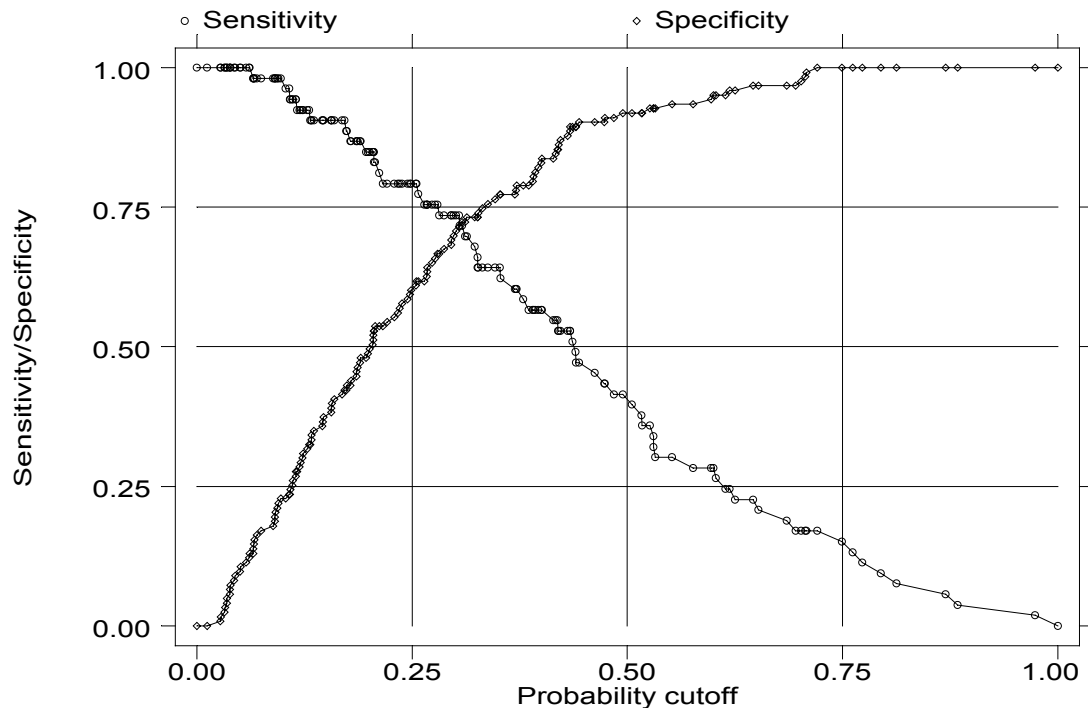
**Figura N - Curva ROC (receiver operator characteristic) do modelo 06**

## **Anexo IV**

**Tabela I - Classificação quanto a sensibilidade e especificidade do modelo 01 (final)**

Sensibilidade	$\Pr(+ D)$	39,62%
Especificidade	$\Pr(- \sim D)$	91,87%
Valor preditivo positivo	$\Pr(D +)$	67,74%
Valor preditivo negativo	$\Pr(\sim D -)$	77,93%
Falso + para $\sim D$	$\Pr(+ \sim D)$	8,13%
Falso - para D	$\Pr(- D)$	60,38%
Falso + para classificados como +	$\Pr(\sim D +)$	32,26%
Falso - para para classificados -	$\Pr(D -)$	22,07%
<b>Corretamente classificados</b>		<b>76,14%</b>

Cutoff = 0,05

+: positivo; -: negativo;  $\sim D$ : ausência de microalbuminúria; D: presença de microalbuminúria**Figura O – Gráfico da sensibilidade e especificidade pela probabilidade de cutoff**



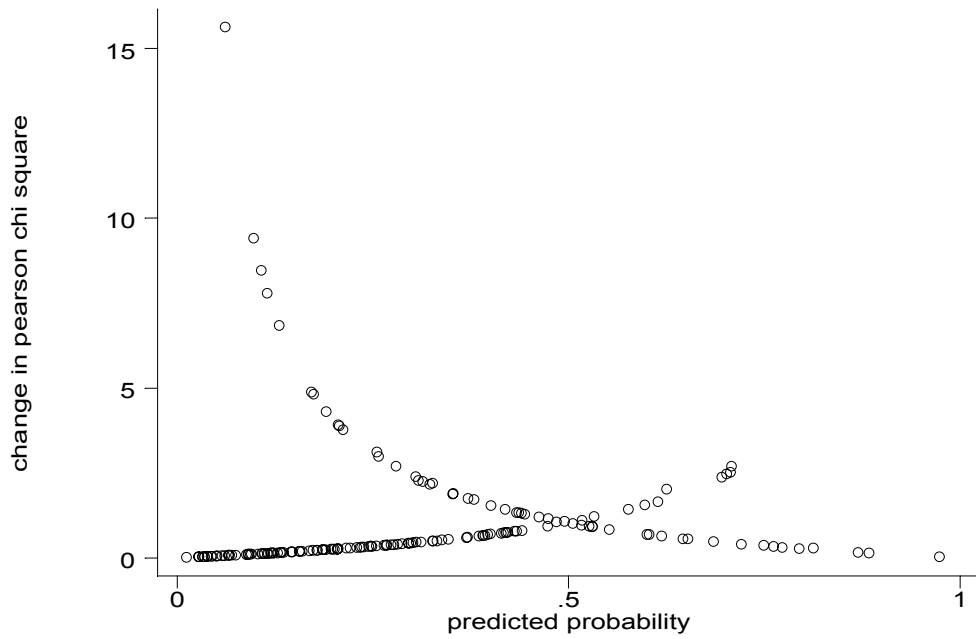


Figura P – Gráfico  $\Delta X^2$  versus a probabilidade estimada do modelo final

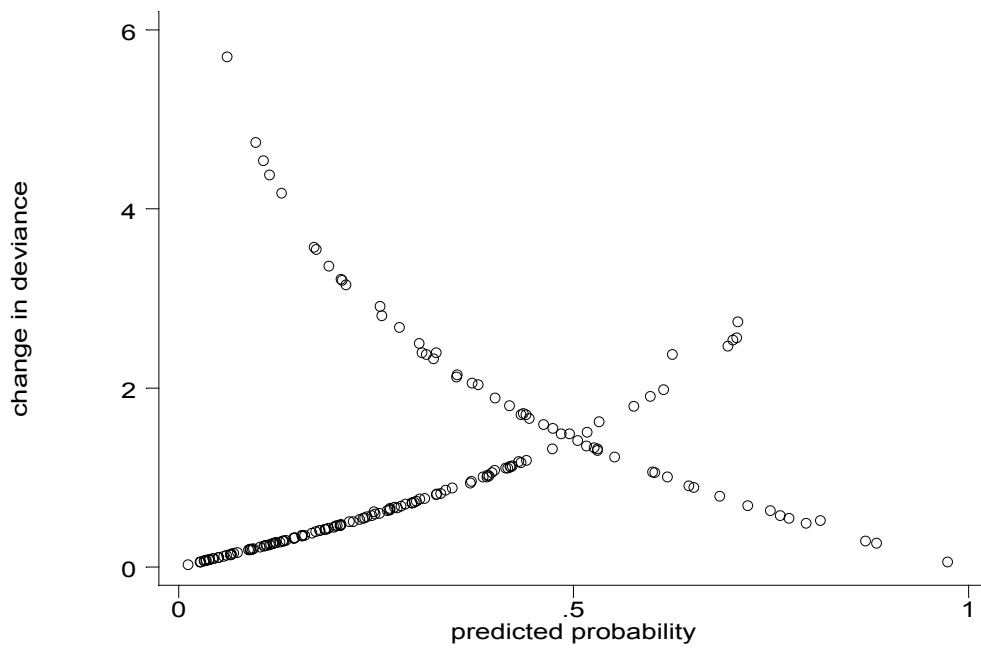


Figura Q – Gráfico  $\Delta D$  versus a probabilidade estimada do modelo final