

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica

PREVALENCIA DA ELEVAÇÃO DA PROTEÍNA C REATIVA EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E SUAS
ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

ROBERTO FISZMAN

Rio de Janeiro
Março 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



PREVALENCIA DA ELEVAÇÃO DA PROTEINA C REATIVA
EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL
RESISTENTE E SUAS ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

Roberto Fiszman

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Katia Vergetti Bloch

Rio de Janeiro

Março 2010

Fizman, Roberto

Prevalência do Aumento da Proteína C Reativa na Hipertensão Arterial Resistente e suas Associações Clínicas/ Roberto Fizman. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2010. x, 83 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: Katia Vergetti Bloch.

Tese (Doutorado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, 2010.

Referências Bibliográficas: f. 40-47

1. Hipertensão. 2. Proteína C Reativa. 3. Inflamação
4. Aterosclerose. 5. Estudos Transversais – Tese. I. Bloch, Katia Vergetti. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica. III. Título.

PREVALENCIA DA ELEVAÇÃO DA PROTEINA C REATIVA EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E SUAS
ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

Roberto Fiszman

Orientadora: Prof^a. Dr^a Katia Vergetti Bloch

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Aprovada por:

Presidente, Prof^a. Dr^a. Katia Vergetti Bloch

Prof. Dr. Jose Angelo de Souza Papi

Prof^a. Dr^a. Lílian Soares da Costa

Prof. Dr. Ronir Raggio Luiz

Prof. Dr. Sergio Salles Xavier

Rio de Janeiro

Março 2010

**À Angela Campelo Silveira Fiszman,
que há 24 anos traz novos valores e
significados à nossa vida, com seu
amor, beleza, bondade, força e
coragem.**

**Aos nossos pais, Aloísio e Fulvia,
Pinkwas e Gucia, cujo amor e
dedicação incondicionais tornaram
tudo possível.**

**Aos nossos filhos, Priscila e Flavio,
que acreditem no futuro e sigam seus
sonhos.**

AGRADECIMENTOS

Armando da Rocha Nogueira, Elizabeth Muxfeldt, Gil Fernando Salles e Katia Vergetti Bloch são os maiores incentivadores desse trabalho, a quem agradeço o apoio inestimável que recebi.

Bianca Viegas, Fernanda Oliveira e Valeria Braga são em grande parte responsáveis pelo sucesso do PROHART do Serviço de Clínica Médica do HUCFF. Esse trabalho teria sido impossível sem a sua participação e apoio.

À Teresa Gouda, um agradecimento especial pela paciência e dedicação na Pós-Graduação da Clínica Médica.

Agradeço aos amigos do Serviço de Epidemiologia e Avaliação do HUCFF pelo profissionalismo e dedicação ao longo dos últimos 10 anos.

À Maria Stella de Castro Lobo, exemplo de amizade e profissionalismo.

À Wilma Alves, o reconhecimento da qualidade e dedicação profissional. Esse trabalho não teria sido possível sem a sua ajuda.

Agradeço aos membros da banca pela dedicação e empenho na avaliação desse trabalho.

Aos pacientes acompanhados no PROHART do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

RESUMO

PREVALENCIA DA ELEVAÇÃO DA PROTEÍNA C REATIVA EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE E SUAS ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

Roberto Fiszman

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Katia Vergetti Bloch

Resumo da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Estudo seccional foi realizado para estimar a prevalência do aumento da Proteína C Reativa em pacientes com Hipertensão Arterial Resistente, e suas associações clínicas. Aproximadamente 53% (IC 95%: 49 - 58,7%) dos indivíduos estudados apresentava níveis de Proteína C Reativa acima de 3 mg/L, considerados de alto risco para eventos cardiovasculares. Avaliando níveis acima de 1mg/L, a prevalência do aumento do marcador inflamatório passa a ser de 88%. A prevalência foi mais elevada em mulheres, indivíduos mais jovens, obesos, e com circunferência da cintura elevada. Hipertensos resistentes verdadeiros e sedentários também tiveram prevalências mais elevadas, sendo que para sedentarismo a diferença foi maior para homens, e para hipertensão resistente verdadeira houve diferença apenas para as mulheres. A associação inversa entre níveis de PCR e idade encontrada difere de outros estudos e pode sugerir um viés de sobrevivência. Foi observada associação entre HVE e PCR que é modificada pela presença de MAU. Essa interação deve ser interpretada com cautela pelo desenho do estudo, podendo representar novamente viés de sobrevivência (associação entre HVE e PCR só nos indivíduos com MAU normal). Estudo com desenho longitudinal poderá avaliar adequadamente as relações temporais entre os desfechos sub-clínicos estudados.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Resistente; Proteína C Reativa; Inflamação; Aterosclerose; Estudo Seccional

Rio de Janeiro
Março 2010

ABSTRACT

PREVALENCE OF CRP ELEVATION IN RESISTANT HYPERTENSION PATIENTS, AND THEIR CLINICAL ASSOCIATIONS

Roberto Fiszman

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Katia Vergetti Bloch

Abstract da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

A cross-sectional study was conducted to estimate the prevalence of increased C-reactive protein (CRP) in patients with resistant arterial hypertension and its clinical associations. Approximately 53% (95% CI: 49 - 58,7%) of subjects studied had levels of CRP above 3 mg/L, considered high risk for cardiovascular events. Assessing levels above 1 mg/L, the prevalence of increased inflammatory marker is increased to 88%. The prevalence was higher in women, younger individuals, obese, and in those with high waist circumference. Patients with true resistant hypertension and those with sedentary lifestyle also had higher prevalence rates. Among sedentary patients, the difference was greater only for men, and among the ones with true resistant hypertension, only for women. The inverse association between CRP levels and age found differs from other studies and may suggest a survival bias. Association was found between the presence of left ventricular hypertrophy (LVH) and PCR that was modified by the presence of microalbuminuria (MAU). This interaction should be interpreted with caution. In this study design, it may again represent survival bias (the association between LVH and CRP only in individuals with normal MAU). A longitudinal study could properly assess the temporal relationships between the sub-clinical outcomes studied.

Key-words: Resistant Hypertension, CRP, Inflammation, Atherosclerosis, Sectional Study

Rio de Janeiro
Março 2010

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
LISTA DE ILUSTRAÇÕES, DE QUADROS E DE TABELAS	X
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
3 REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 Hipertensão Arterial Resistente.....	4
3.2 Hipertrofia Ventricular Esquerda.....	7
3.3 Microalbuminúria	8
3.4 Proteína C Reativa	9
4 MATERIAIS E MÉTODOS	13
4.1 População do Estudo	13
4.2 Variáveis	14
4.2.1 <i>Medidas de Pressão</i>	15
4.2.2 <i>Função renal, microalbuminúria e proteinúria</i>	18
4.2.3 <i>Hipertrofia ventricular esquerda</i>	18
4.2.4 <i>Síndrome Metabólica</i>	19
4.2.5 <i>Proteína C Reativa</i>	19
4.3 Análises estatísticas.....	20
5 RESULTADOS	22
5.1 Determinação da prevalência do aumento da PCR e suas associações clínicas.....	22
5.1.1 <i>Prevalência do aumento da PCR</i>	22
5.1.2 <i>Associação entre PCR e características clínicas</i>	26
5.2 Hipertrofia Ventricular Esquerda, Inflamação Sistêmica e Injúria Vascular na Hipertensão Arterial Resistente.....	29
6 DISCUSSÃO	34
7 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS.....	48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
HA	Hipertensão Arterial
HAR	Hipertensão Arterial Resistente
HARJB	Hipertensão Arterial Resistente do Jaleco Branco
HARV	Hipertensão Arterial Resistente Verdadeira
HDL	High Density Lipoprotein
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Low Density Lipoprotein
LOA	Lesões de Órgãos-Alvo
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MAU	Microalbuminúria
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Distólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PP	Pressão de Pulso
PROHART	Programa de Hipertensão Arterial
SM	Síndrome Metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

LISTA DE ILUSTRAÇÕES, DE QUADROS E DE TABELAS

Figura 1	Média de PCR por número de fatores da SM:	26
Figura 2	Média de PCR por número de fatores da SM por gênero:	27
Quadro 1	Variáveis Sócio-Demográficas, Fatores de Risco Cardiovascular e Lesões de Órgãos-Alvo	15
Quadro 2	Valores normais da PA de Vigília na MAPA.....	18
Tabela 1	Distribuição do uso de medicamentos anti-hipertensivos.....	17
Tabela 2	Distribuição do número de medicamentos anti-hipertensivos	17
Tabela 3	Médias (desvio padrão) das variáveis contínuas, e proporções (intervalo de confiança 95%) de variáveis categóricas (%) dos participantes do estudo, por gênero	23
Tabela 4	Prevalência de PCR elevada por gênero e associações clínicas:	25
Tabela 5	Coefficientes de correlação de Spearman (r) entre PCR e fatores de risco cardiovascular.....	27
Tabela 6	Coefficientes de correlação de Spearman (r) entre PCR e parâmetros da MAPA e PA de consultório	28
Tabela 7	Características basais dos pacientes com hipertensão arterial resistente em relação à HVE.....	30
Tabela 8	Parâmetros da Regressão Logística para associação entre HVE e MAU	31
Tabela 9	Parâmetros da regressão logística para associação entre HVE e PCR.....	32
Tabela 10	Parâmetros da regressão logística para a associação da HVE e PCR, de acordo com diferentes níveis de MAU	32

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam as causas mais frequentes de mortalidade no Rio de Janeiro (32,7%), no Brasil (32,1%), e em grande parte dos países industrializados (Wolf-Maier *et al.*, 2003; DATASUS, 2007)

Cerca de 40% das mortes por acidente vascular encefálico e aproximadamente 25% das mortes por doença arterial coronariana podem ser atribuídas à Hipertensão Arterial (HA) (Staessen *et al.*, 2003). Frequentemente assintomática na sua fase inicial, a HA só é diagnosticada nesses casos quando suas complicações se manifestam clinicamente.

Os custos para a sociedade são elevados, porque a doença atinge em grande parte a população economicamente ativa, e também porque, na presença de Lesões de Órgãos-Alvo (LOA), cuidados terciários são necessários. Pela sua elevada prevalência na população brasileira, entre 20 e 40% em diferentes estudos (Neder e Borges, 2006), e considerando sua influência na morbidade e na mortalidade cardiovascular, a HA é um importante problema de Saúde Pública.

Nos últimos anos, têm sido destacadas as relações da HA e o desenvolvimento de Aterosclerose com processos inflamatórios (Ross, 1999). O marcador mais utilizado nos estudos para avaliar a presença de inflamação sistêmica é a da Proteína C Reativa (PCR) (Smith *et al.*, 2004), pela facilidade, reprodutibilidade, e padronização do exame, tradicionalmente utilizado no monitoramento de doenças inflamatórias. Níveis elevados da PCR estão associados com a incidência de HA em populações gerais (Sesso *et al.*, 2003), assim como a incidência de LOA em indivíduos com HA (Blake *et al.*, 2003), e na mortalidade em

estudos populacionais (Mendall *et al.*, 2000; Laaksonen *et al.*, 2005).

Os portadores de Hipertensão Arterial Resistente (HAR) representam um grupo específico de hipertensos que se caracterizam por uma alta morbimortalidade cardiovascular. Trata-se de um quadro grave, onde os níveis tensionais elevados cronicamente levam à rápida evolução para LOA. Paradoxalmente, esse grupo de indivíduos é pouco estudado na literatura médica. Em 2008 foi publicado pela American Heart Association (AHA) o primeiro conjunto de diretrizes para diagnóstico, avaliação e tratamento da HAR (Calhoun *et al.*, 2008).

Diante da inexistência de estudos desenhados para a avaliação dos níveis de PCR nesses indivíduos, o objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência da elevação do marcador inflamatório em pacientes com HAR, e suas associações com variáveis sócio-demográficas e clínicas.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário do estudo 1 (anexo 1) foi determinar a prevalência do aumento dos níveis da PCR em indivíduos com HAR.

Os objetivos secundários foram:

1. Investigar a correlação entre a PCR e variáveis clínicas e demográficas
2. Estimar a prevalência de níveis elevados de PCR em subgrupos

O objetivo do estudo 2 (anexo 2) foi explorar a associação da elevação desse marcador inflamatório com a presença de Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE), verificando se a injúria vascular representada pela presença de Microalbuminúria (MAU) modifica essa associação, em hipertensos resistentes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Hipertensão Arterial Resistente

A HAR é definida clinicamente por níveis de pressão arterial (PA) de consultório maiores ou iguais a 140 X 90 mmHg, apesar do uso de 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos, com diferentes mecanismos de ação, em doses adequadas, incluindo um diurético, e por níveis de pressão controlados no consultório em uso de pelo menos 4 medicamentos anti-hipertensivos (Calhoun *et al.*, 2008).

Hipertensos resistentes apresentam três características principais: níveis tensionais mais elevados no momento do diagnóstico, maior prevalência e incidência de LOA, e maior prevalência de HA secundária (Haq *et al.*, 1995).

A prevalência populacional da HAR é desconhecida. Os dados disponíveis são estimados de ensaios clínicos para estudo de intervenções específicas, e as informações daí retiradas devem ser interpretadas com cautela. O mais importante desses estudos foi o Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), com grande número de participantes e seguimento de 5 anos (Cushman *et al.*, 2002). Nessas publicações, o grupo de pacientes com critérios de HAR correspondeu à uma proporção de 30% de todos os participantes. A prevalência de HAR na população em geral poderia ser então estimada em 9%, para uma prevalência populacional de HA aproximada de 30%. É importante registrar que estes valores estão subestimados, considerando que o ALLHAT tinha como critério de exclusão a história de HA de difícil controle. Esses dados podem

ser comparados com outras publicações, cujas estimativas variam entre 12 a 29% (McAlister *et al.*, 1996; 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, 2003; Chobanian *et al.*, 2003; Muxfeldt *et al.*, 2004). A prevalência populacional elevada da HAR não facilita a definição do seu diagnóstico clínico, e é importante destacar que a sua interpretação não é simples (Garg *et al.*, 2005).

Em primeiro lugar, existem questões relacionadas às medidas, seja pela técnica utilizada, ou pelo equipamento empregado (2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, 2003; Chobanian *et al.*, 2003). Além disso, a adesão terapêutica deve ser comprovada, para que seja possível atribuir a resistência ao tratamento ao quadro clínico, e não ao comportamento do indivíduo, quando não consegue adotar as medidas básicas para o seu tratamento. As principais causas de resistência individual estão relacionadas à obesidade (Alper e Calhoun, 1999), e uso abusivo de sal e álcool (Chobanian *et al.*, 2003; Mancia *et al.*, 2007).

Medir a adesão é uma tarefa difícil (Haq *et al.*, 1995; Vidt, 2000), assim como é árduo o desenvolvimento de ações que permitam uma melhor adaptação ao tratamento proposto. Estudo realizado no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (Muxfeldt *et al.*, 2004) definiu 45% dos pacientes como não aderentes ao tratamento segundo a avaliação dos seus médicos assistentes. Para a avaliação de adesão na coorte do Programa de Hipertensão Arterial (PROHART) foi utilizado o questionário de Morisky (Morisky *et al.*, 1986) traduzido para o português, associado à uma auto-avaliação realizada pelo paciente, e uma avaliação do médico assistente. Os resultados sugerem que a resistência do controle da PA nesses

pacientes não pode ser simplesmente atribuída à má adesão, ainda que esteja presente em aproximadamente 12% dos casos (Bloch *et al.*, 2008).

Além da falta de adesão, outros fatores que sugerem confusão com o diagnóstico de HAR estão relacionados à conduta médica. As medidas básicas do tratamento, como dieta e exercícios, não são suficientemente enfatizadas pelos médicos. Com frequência, os medicamentos são utilizados de forma inadequada, em especial os diuréticos, ou são desconsiderados os efeitos de outros medicamentos que dificultam o controle da PA (Haq *et al.*, 1995; McAlister *et al.*, 1996; Alper e Calhoun, 1999; Garg *et al.*, 2005).

Má técnica da medida da PA, não adesão do indivíduo ao tratamento, ou a conduta médica inadequada, são situações que inviabilizam o diagnóstico clínico de HAR, sendo então considerada a pseudo-resistência (Calhoun *et al.*, 2008). Além disso, segundo as diretrizes de HAR da AHA (Calhoun *et al.*, 2008) o efeito do jaleco branco é considerado uma forma de pseudo-resistência.

A variabilidade da PA e a importância do fenômeno do jaleco branco, presente em todos os grupos de indivíduos, mas de maior magnitude entre os hipertensos resistentes (Muxfeldt *et al.*, 2005), tornam a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) imprescindível no diagnóstico e tratamento desses pacientes (Chobanian *et al.*, 2003; Mancia *et al.*, 2007).

Para o grupo de indivíduos com Hipertensão Arterial Resistente Verdadeira (HARV), os pacientes com PA não controlada na MAPA ($\geq 135/85$ mmHg durante a vigília), a MAPA permite a identificação mais precisa das demandas de investigação para o diagnóstico de hipertensão secundária, assim como um melhor controle da PA (Mezzetti *et al.*, 1997; Hernandez-del-Rey *et al.*, 1998; Veglio *et al.*, 2001). Para o grupo de indivíduos com Hipertensão Arterial Resistente do Jaleco Branco (HARJB),

os pacientes com PA controlada na MAPA (<135/85 mmHg durante a vigília), um número menor de consultas é necessário, assim como um menor número de intervenções. Eventuais efeitos colaterais de medicamentos adicionais, desnecessários porque a PA está de fato controlada, são evitados.

A HAR é caracterizada com alta prevalência e incidência de LOA (Hernandez-del-Rey *et al.*, 1998; Cuspidi *et al.*, 2001; Muxfeldt e Salles, 2008). A HVE representa desfecho sub-clínico relevante para a predição de eventos clínicos. Segundo essa revisão de literatura, não há estudo publicado relacionando a elevação da PCR com a HVE e a MAU em pacientes hipertensos resistentes.

3.2 Hipertrofia Ventricular Esquerda

A hipertrofia concêntrica, o aumento da espessura relativa da parede e a disfunção diastólica associada caracterizam a HVE na HA. Métodos e critérios para a definição de HVE, eletrocardiográficos (Okin *et al.*, 1995; Pewsner *et al.*, 2007) e ecocardiográficos (Devereux e Reichek, 1977), têm sido utilizados para determinar prognóstico relacionado à mortalidade cardiovascular (Levy *et al.*, 1990; Sundstrom *et al.*, 2001; Hsieh *et al.*, 2005; Ishikawa *et al.*, 2009). Em relação à HAR, estudos seccionais sugerem que os indivíduos com HARV têm maior prevalência de HVE do que os indivíduos com HARJB (Haider *et al.*, 1998; Hernandez-del-Rey *et al.*, 1998; Veglio *et al.*, 2001; Muxfeldt *et al.*, 2005).

Em nossa coorte de hipertensos resistentes a prevalência de HVE foi de 75% por critérios ecocardiográficos (Muxfeldt e Salles, 2008), sendo significativamente mais elevada nos pacientes com HARV (90,7%) dos que nos portadores de HARJB (79,3%).

3.3 Microalbuminuria

Definida como excreção urinária de albumina de 30-300 mg/24 horas, a MAU faz parte das diretrizes mundiais de HA como importante marcador de prognóstico, seja como fator de risco cardiovascular (Chobanian *et al.* 2003) ou como LOA (2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, 2003).

O primeiro estudo a registrar o aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos não diabéticos na presença de MAU foi publicado em 1988 (Yudkin *et al.*, 1988), e desde então, os achados foram confirmados em diversos estudos (Gerstein *et al.*, 2001; Wachtell *et al.*, 2003; Yuyun *et al.*, 2004).

A prevalência de MAU na HA varia muito nos estudos em grande parte pela seleção dos pacientes estudados, diferentes em relação à gravidade da HA e à frequência da associação com outros determinantes do aparecimento da MAU (Rosa e Palatini, 2000). O aparecimento de MAU na HA pode estar relacionada com hiperfiltração, alterações da membrana basal, disfunção endotelial ou nefroesclerose. Além das pressões arteriais, fatores genéticos, obesidade, gênero, idade e hiperinsulinemia, além de tabagismo, já foram identificados como associados à MAU (Redon e Pascual, 2006).

Na coorte de hipertensos resistentes do PROHART, a prevalência de MAU foi de 29.4%, e os fatores associados a sua presença foram a pressão arterial sistólica de 24hs na MAPA, a creatinina sérica, o colesterol High Density Lipoprotein (HDL), e a presença de diabetes (Nogueira *et al.*, 2007).

3.4 Proteína C Reativa

A PCR foi inicialmente descrita em pacientes com infecção bacteriana, cujo plasma reage com o polissacarídeo C do *Streptococcus pneumoniae* (Tillett e Francis Jr, 1930).

A proteína, com peso molecular de 115,135 Kd, pertence à família das pentraxinas, nome derivado do Grego, por sua aparência à microscopia eletrônica, como um conjunto de cinco pequenas frutas. Trata-se de um grupo de proteínas plasmáticas cálcio dependentes, compostas de cinco sub-unidades polipeptídicas idênticas, com 206 resíduos aminoácidos e peso molecular de 23,027 Kd cada. As sub-unidades são ligadas de forma não covalente numa configuração anular, estrutura conservada filogeneticamente por milhões de anos de evolução (Black *et al.*, 2004). Apesar disso, são grandes as diferenças funcionais da proteína entre as espécies (Baltz *et al.*, 1982).

Considerando antígenos próprios, a PCR humana tem grande afinidade por resíduos de fosfocolina, e também se liga a lipoproteínas naturais e modificadas, membranas celulares danificadas, fosfolipídeos, partículas de ribonucleoproteínas, e células apoptóticas. Isso sugere uma ação de auto-regulação relevante, que pode contribuir para a manutenção dos mecanismos imunitários fisiológicos (Gershov *et al.*, 2000).

Em relação aos antígenos externos, fosfolipídeos e outros constituintes de bactérias, fungos e parasitas, a PCR tem alta capacidade de ligação e ativação dos sistemas de defesa, através de opsonização, da ativação do complemento, e da mediação de processos inflamatórios (Black *et al.*, 2004).

A identificação da similaridade entre os sítios de ligações de anticorpos

naturais e os sítios de ligação da PCR no reconhecimento de antígenos sugere que essa função pode ser importante para a defesa do hospedeiro contra microorganismos invasores, e também na própria regulação dos processos fisiopatológicos de reparação, que é o objetivo primário da inflamação.

A denominação da medida da PCR como “ultra-sensível”, como descrita em várias publicações, é desnecessária quando sugere tratar-se de novidade. A proteína medida é a mesma, e o método já foi descrito há quase 30 anos (Pepys *et al.*, 1983).

Novidade foi o desenvolvimento de técnicas que permitem a detecção de níveis mais baixos de PCR através de métodos automatizados, de baixo custo, padronizados, reproduzíveis e facilmente disponíveis. Além disso, a informação de que a possível associação entre os níveis de PCR e a incidência de desfechos clínicos poderia ser relevante resultou na medida em massa de amostras de populações participantes de estudos clínicos, produzindo grande parte das evidências hoje disponíveis.

Além das questões relacionadas com as medidas, as características biológicas do marcador também influenciaram em muito a sua utilização como medida de inflamação crônica. Trata-se de um reagente de fase aguda, e a revelação de que se mantém cronicamente elevado em contextos clínicos associados à HA, e em estudos de processos fisiopatológicos de aterosclerose, definem atualmente a PCR como uma proteína essencial aos processos de aterosclerose. Sua ação é revelada pela ligação com a fosfocolina de lipoproteínas, indução da expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular, aumento da expressão e atividade do inibidor da ativação do plasminogênio, e inibição da síntese do óxido nítrico no endotélio vascular (Black *et al.*, 2004).

O conceito tradicional de que a aterosclerose é resultado da proliferação da musculatura lisa arterial, resultando em estenose ao redor de colesterol, hoje é entendido como um conjunto de processos dinâmicos, que fazem parte de uma nova disciplina, a Biologia Vascular. Nesse domínio, os vasos sanguíneos deixam de ser vistos como meros condutos arteriais, e se revelam como complexos sistemas de regulação, sofrendo influências de mediadores imunológicos (Gimbrone *et al.*, 1990), lipídicos (Steinberg, 2002) e do sistema renina-angiotensina (Kranzhofer *et al.*, 1999; Brasier *et al.*, 2002). As células endoteliais mudam sua estrutura e função de acordo com os estímulos recebidos, passam a ter propriedades de adesão e estímulo inflamatório local, interagem com o fígado com a produção de citocinas e reagentes de fase aguda, e transformam a visão hidráulica da obstrução arterial numa visão sistêmica de inflamação vascular (Buffon *et al.*, 2002; Spagnoli *et al.*, 2002).

A elevação da PCR já foi confirmada como um marcador para desfechos cardiovasculares em contextos clínicos diversos, como no Infarto Agudo do Miocárdio (Ridker *et al.*, 1997; Ridker *et al.*, 2002; Ballantyne *et al.*, 2004; Danesh *et al.*, 2004; Koenig *et al.*, 2004), arritmias cardíacas (Aviles *et al.*, 2003), morte súbita (Albert *et al.*, 2002), doença arterial periférica (Ridker *et al.*, 2001) e insuficiência cardíaca (Gottdiener *et al.*, 2000), assim como para a incidência de hipertensão em indivíduos normotensos (Sesso *et al.*, 2003)

Além dos desfechos cardiovasculares, a elevação da PCR em indivíduos também foi relacionada com a incidência de diabetes do tipo 2 (Pradhan *et al.*, 2001), embora a associação com a resistência à insulina e a presença da síndrome metabólica (SM) possam confundir essas inferências. No Women's Health Study a presença da elevação da PCR foi uma variável preditiva independente de desfechos cardiovasculares (Ridker *et al.*, 2003).

As evidências da relevância da medida da PCR no estudo das doenças cardiovasculares justificam a realização de estudos para avaliar os níveis de PCR em uma população ainda pouco estudada, a de indivíduos com HAR.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 População do Estudo

O PROHART do Serviço de Clínica Médica do HUCFF foi criado em 1999 a partir da demanda do Sistema Único de Saúde (SUS), para referência de pacientes hipertensos resistentes. A partir de sua organização, os médicos do HUCFF foram orientados a encaminharem os pacientes já tratados em seus ambulatórios através de pareceres para avaliação de HAR, e os pacientes em acompanhamento no SUS eram encaminhados através de marcação da Secretaria Municipal de Saúde na Central de Triagem.

Dessa forma, os pacientes em acompanhamento têm origem nas próprias especialidades do HUCFF e no SUS.

A partir da definição do diagnóstico clínico de HAR após avaliação no PROHART, os pacientes foram considerados elegíveis para o estudo.

Para estimar uma prevalência de elevação de PCR próxima de 50%, com uma precisão de 5% e um alfa de 0,05 foi calculado que seriam necessários 400 pacientes. A estimativa de 50% foi baseada em estudos que encontraram uma prevalência populacional entre 15% e 30% (Ford *et al.*, 2003; 2004)

Crítérios de inclusão: Pacientes de ambos os sexos em acompanhamento no PROHART, sem evidências de hipertensão secundária, que aceitaram participar no estudo, após assinarem o Termo de Consentimento Livre Informado (anexo 3).

Crítérios de exclusão: Presença de doença inflamatória crônica, definida com critérios clínicos, ou infecção aguda no momento da coleta. Foram excluídos,

por exemplo, pacientes com Asma Brônquica, Artrite Reumatóide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Hepatite Crônica B ou C, Doença Inflamatória Intestinal.

4.2 Variáveis

Informações sociodemográficas e clínicas foram obtidas de forma padronizada utilizando-se o formulário do PROHART (anexo 4). Na primeira consulta, o indivíduo era avaliado em termos de diagnóstico, adesão e adequação de medicamentos, para decidir sobre a realização de MAPA. Após a definição clínica de HAR eram solicitados exames complementares e a MAPA. As informações obtidas estão descritas no Quadro 1:

Quadro 1 Variáveis Sócio-Demográficas, Fatores de Risco Cardiovascular e Lesões de Órgãos-Alvo

Nome	Tipo	Definição
Sexo	Categorica	Gênero masculino ou feminino
Idade	Numérica, Categorica	Anos completos, e quando categorizada, o ponto de corte foi de 65 anos.
Raça	Categorica	Branca – Negra - Mulata - Outros
Peso	Numerica	Medida em kilogramas em balança
Altura	Numerica	Medida em centímetros com antropômetro
Circunferência abdominal	Numérica, Categorica	Medida em centímetros da posição média entre a crista ilíaca e a última costela, categorizada para os homens ≥ 102 cm e em mulheres ≥ 88 cm
Índice de Massa Corporal	Numérica, Categorica	Peso (kg) / Altura (m) ² , categorizada como Obesidade com IMC ≥ 30 kg/m ²
Diabetes	Categorica	Diagnóstico prévio, ou 2 glicemias de jejum ≥ 126 mg/dl
Dislipidemia	Categorica	Diagnóstico prévio, ou colesterol total ≥ 200 mg/dL, ou LDL colesterol ≥ 130 mg/dL, ou HDL colesterol ≤ 40 mg/dL (homens), HDL colesterol ≤ 50 mg/dL (mulheres), ou triglicerídeos ≥ 150 mg/dL
Tabagismo	Categorica	Fumante de pelo menos 1 cigarro/dia
Sedentarismo	Categorica	Não realizar atividade física regular por no mínimo 30 minutos em pelo menos 4 dias da semana
História familiar de doença coronariana precoce	Categorica	Homens < 55 anos e mulheres < 65 anos
Doença coronariana	Categorica	História de angina pectoris e/ou infarto agudo do miocárdio corroborado por exames complementares como teste de esforço, cintigrafia miocárdica e/ou cineangiografiografia
Insuficiência cardíaca congestiva	Categorica	Avaliação clínica e evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular sistólica
Retinopatia hipertensiva avançada	Categorica	Exame fundoscópico evidenciando retinopatia hipertensiva grau ≥ 2
Doença cerebrovascular	Categórica	História de acidente vascular encefálico confirmado pelo exame físico e/ou tomografia computadorizada cerebral.
Doença arterial periférica	Categorica	Sintomas de claudicação e diminuição dos pulsos periféricos.

IMC = Índice de Massa Corporal

4.2.1 Medidas de Pressão

Na avaliação inicial no PROHART, a Medida de PA no consultório foi realizada duas vezes por um médico treinado, com o paciente sentado, após 10 minutos de repouso, usando um esfigmomanômetro de mercúrio calibrado, com manguito adequado. O primeiro e o quinto sons de Korotkoff foram os critérios utilizados para definir Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Distólica (PAD) (2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension). A partir de 2004, nas avaliações foram utilizados monitores digitais OMRON, HEM-907 XL, com manguitos adequados, para as duas medidas. A pressão de pulso (PP) foi calculada (diferença entre PAS e PAD) (2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, 2003; Chobanian *et al.*, 2003).

A MAPA foi realizada usando um aparelho tipo DYNAMAPA, aprovado pela British Society of Hypertension (O'Brien *et al.*, 2002). O protocolo utilizado foi de realização de medidas a cada 15 minutos no período de vigília e a cada 30 minutos no período noturno. Os pacientes eram orientados a anotar em um diário as drogas utilizadas e o período de sono. Os parâmetros avaliados foram a média de PAS, PAD e PP de 24 horas, vigília e sono e descenso noturno sistólico e diastólico (Staessen *et al.*, 1995). Foram considerados válidos os exames nos quais foram obtidas pelo menos 70% das medidas realizadas. Os pacientes foram classificados como “Dipper” quando apresentaram descenso noturno sistólico e diastólico de 10%.

Em relação ao uso de medicamentos, a tabela abaixo descreve o número de indivíduos em uso de cada categoria de medicamentos anti-hipertensivos, e a

proporção da presença dos medicamentos nas prescrições:

Tabela 1 Distribuição do uso de medicamentos anti-hipertensivos

MEDICAMENTO	NUMERO DE PACIENTES	PROPORÇÃO (%)
Diurético	392	98,00
Beta-Bloqueador	312	78,00
IECAS	361	90,25
Bloq canais de cálcio	253	63,25
Bloq Alfa	85	21,25
Vasodilatador	131	32,75

A seguir, é apresentada na tabela abaixo a distribuição do número de medicamentos utilizados no grupo estudado:

Tabela 2 Distribuição do número de medicamentos anti-hipertensivos

Número de Medicamentos	Frequencia	Proporção
3	137	34,25
4	170	42,50
5	59	14,75
6	23	5,75

Após a MAPA os pacientes foram classificados nos dois grupos: HARV e HARJB, segundo os valores normais de médias da PA de vigília na MAPA:

O Quadro 2 revela as medidas de vigília consideradas para o diagnóstico de HARV segundo a MAPA.

Quadro 2 Valores normais da PA de Vigília na MAPA

MAPA	PA Sistólica	PA Diastólica
Vigília	< 135	< 85

4.2.2 Função renal, microalbuminúria e proteinúria

A MAU, proteinúria e creatinina foram avaliadas na urina estéril de 24 horas. MAU anormal foi considerada se ≥ 30 mg/24h e ≤ 300 mg/24h, e a nefropatia hipertensiva foi definida pela proteinúria $\geq 0,5$ g/24h e/ou clearance de creatinina ≤ 60 ml/min. No segundo estudo a MAU foi categorizada em normal baixa (<15 mg/24h), normal alta (15 a 29 mg/24h) e anormal (30 a 299 mg/24h). Os indivíduos com MAU ≥ 300 mg/24h e os com proteinúria ≥ 500 mg/24h foram excluídos da análise do segundo estudo.

4.2.3 Hipertrofia ventricular esquerda

Ecocardiograma bidimensional foi realizado por um observador experiente em um aparelho Siemens, Sonoline G60S. Foram feitas medidas das espessuras de septo interventricular, e da parede posterior de ventrículo esquerdo e diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo. A partir destes três parâmetros, a massa de ventrículo esquerdo foi calculada pela fórmula de Devereux e Reichek (1977) e indexada à área de superfície corporal para cálculo do índice de massa de ventrículo esquerdo. O diagnóstico de HVE foi estabelecido segundo: índice de massa de ventrículo esquerdo maior que 125 g/m^2 para homens e maior que 110 g/m^2 para mulheres (Hammond *et al.*, 1986).

4.2.4 Síndrome Metabólica

Síndrome metabólica foi classificada utilizando-se o critério do NCEP-ATP III: combinação de três ou mais dos seguintes componentes: deposição central de gordura (circunferência da cintura ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres), triglicérides elevados (≥ 150 mg/dl), baixos níveis de HDL colesterol (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres), PA elevada e glicemia em jejum elevada (≥ 100 mg/dl).

4.2.5 Proteína C Reativa

Os pacientes foram orientados a suspender o uso de aspirina e estatina quinze dias antes da coleta da amostra. As amostras foram coletadas pela manhã, em jejum. A confirmação da suspensão do uso dos medicamentos, assim como a exclusão do aparecimento de síndromes inflamatórias no período desde a última consulta foram realizados através de entrevista, com questionário padronizado no dia do exame (anexo 5)

As amostras foram analisadas através do método de ImunoNefelometria (limite inferior de detecção 0,1 mg/L, coeficientes de variação intra-ensaio de 3,1% a 4% e inter-ensaio de 2,5% a 3,8%). Os indivíduos com valores superiores a 10mg/L foram reavaliados em entrevistas, para identificação de possíveis causas para essa elevação, como processos inflamatórios agudos ou crônicos, não identificadas inicialmente. A identificação de uma causa excluiu o indivíduo do estudo. A não identificação de causa para a elevação do marcador indicou a repetição do exame. Os indivíduos que repetiram o exame, e mantiveram níveis iguais ou acima de 10 mg/dl foram excluídos da análise do primeiro estudo.

A metodologia empregada teve como objetivo primário o rigor com a determinação da prevalência da elevação da PCR, ao considerar apenas os níveis compatíveis com inflamação crônica e associados a um maior risco pela maioria dos estudos publicados (Ridker *et al.*, 1997; Koenig *et al.*, 1999; Danesh *et al.*, 2000; Laaksonen *et al.*, 2005; Boekholdt *et al.*, 2006), excluindo-se os níveis tradicionalmente considerados como de inflamação aguda de outra origem (Pepys, 1981).

4.3 Análises estatísticas

No primeiro estudo, para a determinação da prevalência da elevação da PCR, foram calculadas médias e desvios-padrão das medidas contínuas e proporções das variáveis categóricas e aplicados os testes estatísticos adequados à distribuição dos dados.

Foram estimadas as prevalências e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) de níveis elevados de PCR, e coeficientes de correlação de Spearman segundo as características clínicas e demográficas.

No segundo estudo, os dados contínuos foram descritos como médias e desvios padrão para as distribuições normais, e como medianas e intervalos interquartis para as distribuições assimétricas. Comparações bivariadas entre pacientes com e sem HVE foram realizadas por testes *t* não pareados em variáveis contínuas com distribuição normal, e por teste Mann-Whitney não paramétrico em variáveis contínuas com distribuição assimétrica. Dados de variáveis categóricas foram analisados através do χ^2 .

A associação da HVE com PCR e com MAU foi investigada através de

regressão logística, utilizando a HVE como variável dependente.

Para a análise multivariada, cada variável independente foi inicialmente testada separadamente, categorizadas segundo:

- 1- MAU - normal baixa (<15 mg/24h), normal alta (15 a 29 mg/24h) e anormal (30 a 299 mg/24h).
- 2- PCR - o valor da mediana, de 3,7 mg/L

Para análise inicial da associação entre HVE e PCR ajustou-se um modelo controlando-se por idade e sexo, e posteriormente ajustou-se um modelo controlando-se também por outras variáveis que poderiam influenciar a associação entre PCR e HVE: circunferência abdominal, IMC, presença de diabetes e doença coronariana, medicamentos utilizados, pressão sistólica de 24h, pressão de pulso, lipidograma e creatinina, MAU. Foi incluído termo de interação PCR + MAU no modelo e realizado teste de heterogeneidade de efeito.

5 RESULTADOS

5.1 Determinação da prevalência do aumento da PCR e suas associações clínicas

5.1.1 Prevalência do aumento da PCR

Foram convidados 565 pacientes a participarem do estudo. Desses, 81 não dosaram PCR (12 recusaram, 23 faltaram, 46 tiveram problemas para coleta). Dos 484 que fizeram a dosagem, 13 não tiveram seus critérios clínicos confirmados para HAR e 66 foram excluídos da análise por terem PCR ≥ 10 mg/L em duas dosagens. Foram considerados para a análise 405 pacientes encaminhados para MAPA. Foram classificados 341 pacientes (84,2%) com HARV, e 52 pacientes (12,8%) com HARJB; 12 pacientes (3,0%) tiveram problemas na realização da MAPA e não puderam ser classificados.

Na tabela 1 são apresentadas as características da população por sexo. A população é predominantemente do sexo feminino (70,6%).

Tabela 3 Médias (desvio padrão) das variáveis contínuas, e proporções (intervalo de confiança 95%) de variáveis categóricas (%) dos participantes do estudo, por gênero

Características	Homens n=119	Mulheres n=286
Idade (anos)	61,1 (9,3)	61,6 (11,4)
Raça não branca (%)	32,6 (24,5-40,7)	49,0 (43,6-54,3)
Tabagismo (%)	13,0 (7,1-18,8)	7,6 (4,7-10,5)
IMC (kg/m ²)	27,6 (5,4)	29,7 (5,7)
Circunferência Cintura (cm)	100,1(10,1)	98,6(12,2)
PAS consultório (mmHg)	163,9 (25,3)	167,9 (30,7)
PAD consultório (mmHg)	89,3 (18,1)	87,8 (20,3)
PAS 24h (mmHg)	134,1 (15,7)	136,4 (19,0)
PAD 24h (mmHg)	79,1 (11,1)	75,6 (12,3)
PP 24h (mmHg)	54,6 (10,7)	60,4 (12,9)
Glicose (mg/dl)	111,6 (37,1)	117,3(46,5)
Creatinina (mgdl)	1,2 (0,53)	0,94 (0,47)
Ácido Úrico (mgdl)	6,2 (1,7)	5,3 (1,5)
Colesterol total (mg/dl)	199,0 (39,3)	220,6 (45,3)
HDL colesterol (mg/dl)	42,5 (12,3)	48,7 (13,7)
Triglicerídeos (mg/dl)	156,5 (82,3)	151,1 (92,4)
Sedentarismo (%)	62,9 (54,0-71,1)	71,6 (66,5-76,4)
Diabetes (%)	34,8 (26,8-43,6)	38,6 (33,4-44,1)
Síndrome Metabólica (%)	59,7 (50,1-68,1)	72,7 (67,6-77,4)
Não Dipper (%)	44,6 (35,9-53,6)	44,8 (39,2-50,3)

A prevalência de obesidade é maior em mulheres (51,1% vs 26,5%, $p < 0,001$), indivíduos com menos de 65 anos (48,4% vs 38,6%, $p = 0,06$) e diabéticos (55,0 vs 41,7, $p = 0,006$). Entre indivíduos sedentários e não sedentários a diferença é menor (38,4% vs 47,1%, $p = 0,11$). Hipertensos resistentes verdadeiros também são mais obesos do que os resistentes do jaleco branco (48,15 vs 36,8, $p = 0,07$).

A prevalência de SM na população foi de 69% (IC 95% 64,8-73,2).

As prevalências de PCR elevada segundo características da população são apresentadas na tabela 2. A prevalência geral de PCR elevada ($> 3,0$ mg/L) no grupo total de pacientes com HAR foi de 53,8% (IC de 95%: 49,0 - 58,7%). A prevalência foi mais elevada em mulheres, indivíduos mais jovens, obesos, e com circunferência da cintura elevada. Hipertensos resistentes verdadeiros e sedentários também tiveram prevalências mais elevadas, sendo que para sedentarismo a diferença foi maior para homens e para HARV houve diferença apenas para as mulheres. Não houve associação estatisticamente significativa com diabetes; entre os homens a prevalência foi maior entre os não diabéticos, mas entre as mulheres a relação foi inversa.

Tabela 4 Prevalência de PCR elevada por gênero e associações clínicas:

Características	Homens % (IC95%)	Mulheres % (IC95%)	TOTAL % (IC95%)
Sexo			p=0,05
	46,2 (37,1-55,3)	57,0 (51,2-62,8)	53,8 (49,0-58,7)
Idade			p=0,02
< 65 anos	50,0 (38,3-61,7)	61,5 (53,8-68,9)	58,0 (51,5-64,2)
≥ 65 anos	35,0 (20,6-51,7)	50,0 (40,6-59,4)	46,2 (38,2-54,3)
IMC (kg/m²)			p <0,001
<20	41,4 (23,5-61,0)	38,9 (25,9-53,1)	39,8 (29,8-51,1)
20-24,9	49,1 (35,4-62,9)	48,8 (37,7-60,0)	48,9 (40,4-57,5)
25-29,9	32,0 (15,0-53,5)	62,8 (51,7-73,0)	55,9 (46,1-65,3)
≥30	75,0 (34,9-96,8)	76,3 (63,4-86,4)	76,1 (64,1-85,7)
Circ. Cintura			p =0,03
1º quartil	33,3 (17,3-52,8)	44,9 (32,9-57,4)	41,4 (31,6-51,8)
2º quartil	46,2 (26,6-66,6)	48,7 (37,0-60,4)	48,0 (38,0-58,2)
3º quartil	48,3 (29,5-67,5)	64,7 (52,2-75,9)	59,8 (49,3-69,6)
4º quartil	53,3 (34,3-71,7)	70,1 (57,7-80,7)	65,0 (54,6-74,3)
Sedentarismo			p =0,08
Sim	52,7 (40,8-64,4)	57,7 (50,6-64,3)	56,4 (50,3-62,3)
Não	32,6 (19,1-48,5)	54,2 (42,9-65,2)	46,8 (37,9-55,9)
Diabetes			p =0,72
Sim	38,1 (23,6-54,4)	61,3 (51,5-70,4)	54,9 (46,7-63,0)
Não	50,7 (38,9-62,4)	54,1 (46,3-61,7)	53,0 (46,6-59,4)
Hipertensão Resistente			p =0,04
Verdadeira	45,5 (35,6-55,8)	58,7 (52,1-65,0)	54,7 (49,2-60,1)
Jaleco Branco	46,2 (19,2-74,9)	36,8 (21,8-54,0)	39,2 (25,8-53,9)

*excluídos os 12 pacientes que não puderam ser classificados

Os hipertensos resistentes controlados com 4 ou mais drogas (31,8%) tem perfil de prevalência de PCR elevada intermediário (51,2%) entre HRV (56,9%) e HRJB (40,4%), com uma significância estatística limítrofe ($p=0,09$)

5.1.2 Associação entre PCR e características clínicas

Os níveis de PCR aumentam com a adição de fatores da SM presentes (Figura 1).

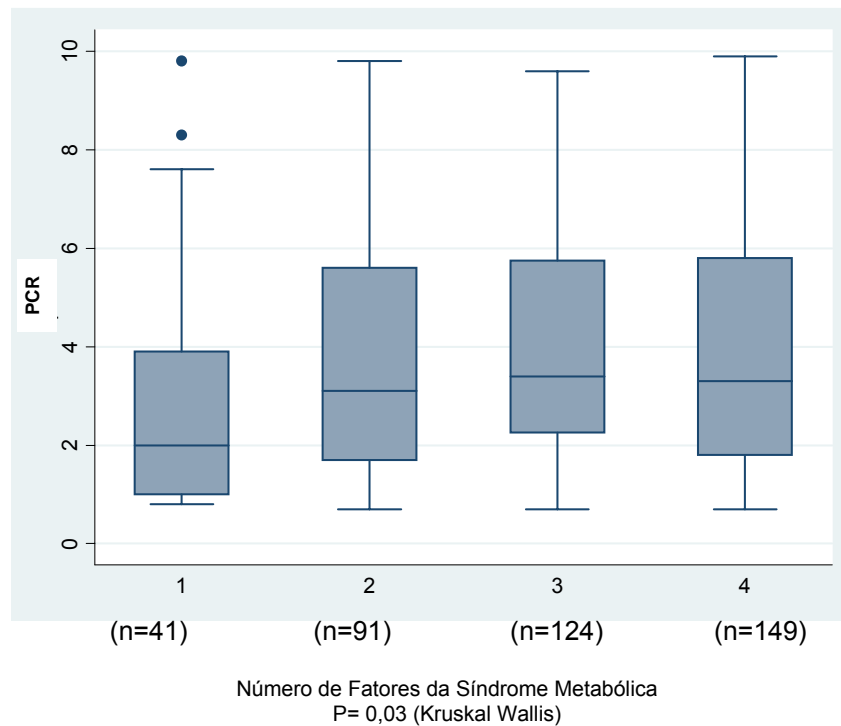


Figura 1 Média de PCR por número de fatores da SM:

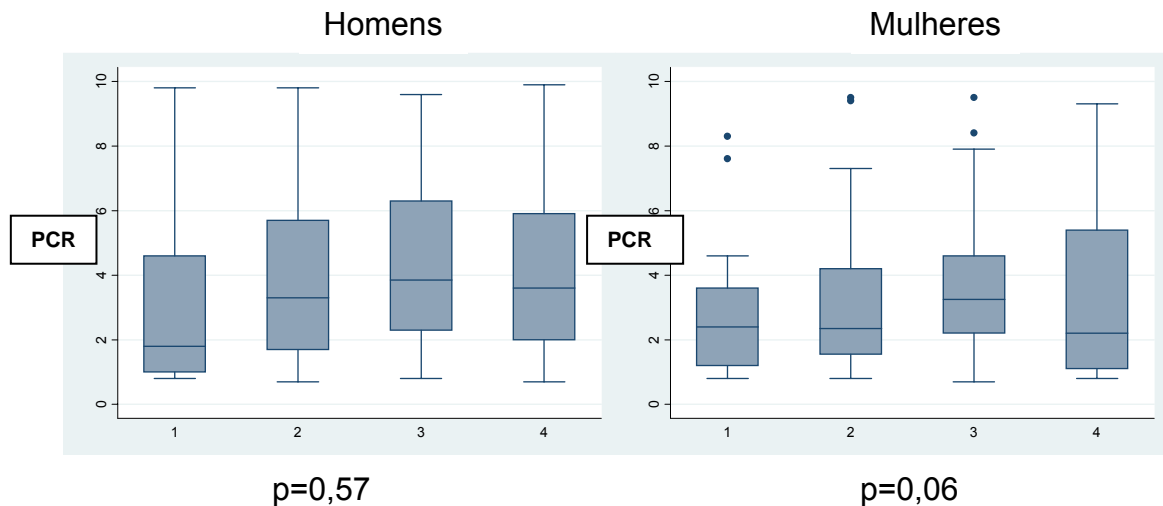


Figura 2 Média de PCR por número de fatores da SM por gênero:

Os coeficientes de correlação de Spearman da PCR com outros fatores de risco cardiovascular são apresentados na tabela 3. Para os homens houve correlação positiva da PCR apenas com colesterol enquanto para as mulheres houve correlação negativa com HDL colesterol e positiva com triglicerídeos, IMC e circunferência abdominal.

Tabela 5 Coeficientes de correlação de Spearman (r) entre PCR e fatores de risco cardiovascular

Fatores de risco	Homens r (p)	Mulheres r (p)	TOTAL r (p)
Glicose (mg/dl)	-0,07 (0,51)	0,04 (0,54)	0,02 (0,72)
Colesterol total (mg/dl)	0,19 (0,06)	0,02 (0,70)	0,10 (0,05)
HDL colesterol (mg/dl)	0,002 (0,99)	-0,16 (0,01)	-0,09 (0,08)
Triglicerídeos (mg/dl)	-0,06 (0,54)	0,12 (0,05)	0,07 (0,17)
Ácido Úrico (mg/dl)	-0,04 (0,72)	0,06 (0,30)	0,005 (0,93)
IMC (kg/m ²)	0,01 (0,89)	0,32(<0,001)	0,28 (<0,001)
Circunferência Abdominal	0,14 (0,17)	0,28(<0,001)	0,23 (<0,001)

HDL – high density lipoprotein, IMC- índice de massa corporal

Os coeficientes entre PCR e pressões arteriais e de pulso e descenso noturno na MAPA e PA de consultório são apresentados na tabela 4. Na análise conjunta de homens e mulheres observa-se correlação estatisticamente significativa com as pressões de 24h, de vigília e com a pressão de pulso.

Quando se analisa por gênero, entre os homens nenhum parâmetro teve correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Entre as mulheres houve correlação significativa com as pressões diastólica de 24h, sistólica e diastólica de vigília e com PAD de consultório.

Tabela 6 Coeficientes de correlação de Spearman (r) entre PCR e parâmetros da MAPA e PA de consultório

PRESSÕES (mmHg)	Homens r (p)	Mulheres r (p)	TOTAL r (p)
PAS 24h	0,12 (0,19)	0,10 (0,11)	0,11 (0,03)
PAD 24h	0,09 (0,33)	0,13 (0,03)	0,10 (0,05)
PAS vigília	0,14 (0,14)	0,12 (0,05)	0,13 (0,01)
PAD vigília	0,10 (0,30)	0,15 (0,01)	0,11 (0,03)
PAS sono	0,08 (0,39)	0,02 (0,79)	0,04 (0,42)
PAD sono	0,06 (0,54)	0,03 (0,60)	0,02 (0,67)
PP 24h	0,09 (0,32)	0,04 (0,50)	0,08 (0,12)
PP vigília	0,11 (0,25)	0,06 (0,30)	0,10 (0,05)
PP sono	0,10 (0,25)	-0,01 (0,81)	0,04 (0,47)
DN sistólico	0,02 (0,84)	0,11 (0,06)	0,09 (0,09)
DN diastólico	-0,03 (0,75)	0,11 (0,06)	0,08 (0,12)
PAS consultório	-0,03 (0,75)	0,03 (0,63)	0,02 (0,67)
PAD consultório	-0,01 (0,91)	0,12 (0,05)	0,08 (0,11)

PAS – pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, PP – pressão de pulso, DN – descenso noturno

5.2 Hipertrofia Ventricular Esquerda, Inflamação Sistêmica e Injúria Vascular na Hipertensão Arterial Resistente

Dentre 771 indivíduos em acompanhamento desde 1999, 64 foram excluídos por apresentarem proteinúria > 500 mg/24h. Desses 705 pacientes avaliados, a maioria teve o diagnóstico de HVE, (75,7%). Em relação à dosagem de MAU, esses indivíduos, foram classificados como: normal-baixa (43,4%), normal-alta (24,3%), e 228 com MAU anormal (32,3%).

A PCR foi determinada em 463 indivíduos ainda em acompanhamento no PROHART em 2005 e 2006. Os indivíduos com valores acima de 10 mg/L foram incluídos na análise.

A tabela 5 apresenta as características basais dos pacientes com HAR em relação à HVE

Indivíduos com HVE tinham um IMC mais alto, maior prevalência de doença arterial coronariana, pressões arteriais mais elevadas no consultório e na MAPA, e MAU e PCR mais elevadas que indivíduos com massa ventricular normal. Os pacientes que não tinham medidas de PCR tinham as mesmas distribuições de HVE (75,9% vs 75,5% respectivamente; $p=0,93$) e MAU anormal (34,3% vs 29,8% respectivamente; $p=0,12$) que os indivíduos que tiveram PCR analisada.

Tabela 7 Características basais dos pacientes com hipertensão arterial resistente em relação à HVE

Características basais	Índice de Massa Ventricular Esquerda Normal	Hipertrofia Ventricular Esquerda Ecocardiográfica	<i>p</i>
	n = 171 pacientes	n=534pacientes	
Gênero Masculino	28,7	27,5	0,85
Idade, anos	64,0 (10,6)	65,2 (11,1)	0,19
IMC, kg/m ²	29,3 (5,6)	30,1 (5,7)	0,08
Circunferência Abdominal, cm	99,1 (11,4)	100,6 (12,1)	0,17
Diabetes, %	43,9	39,4	0,32
Doença Coronariana, %	18,2	28,1	0,011
PA sistólica, consultório, mmHg	175,8 (28,3)	180,5 (29,2)	0,07
PA diastólica, consultorio, mmHg	96,8 (18,8)	97,3 (19,8)	0,79
PA sistólica 24h, mmHg	131,4 (16,3)	139,0 (19,7)	<0,001
PA diastólica 24h, mmHg	75,8 (11,7)	79,0 (13,4)	0,003
Pressão de Pulso 24h, mmHg	55,6 (12,1)	58,0 (13,0)	<0,001
Creatinina, mg/dl *	0,9 (0,80-1,09)	0,9 (0,80 -1,10)	0,52
Colesterol total, mg/dl	215,78 (49,89)	213,85 (48,34)	0,61
HDL colesterol, mg/dl	46,79 (11,98)	46,40 (13,53)	0,87
Triglicerídeos, mg/dl	162,1 (95,65)	156,8 (103,62)	0,50
Microalbuminúria (MAU), mg/24h	14,1 (7,3 a 27,9)	19,2 (9,9 a 59,2)	<0,001
MAU ≥15 e < 30 mg/24h %	22,2	24,9	0,09
MAU ≥ 30 mg/24h, %	24,6	34,8	0,003
CRP, mg/L*	3,1 (1,6 a 6,4)	4,2 (2,1 a 7,3)	0,05
CRP ≥3,7 mg/L, %	39,2	53,6	0,003

Valores são médias ou proporções, exceto onde assinalado com *, onde está registrada mediana e intervalo interquartil. IMC= índice de massa corporal, HDL colesterol, lipoproteína de alta densidade

A investigação da associação entre HVE e MAU identificou associação independente, mesmo incluindo-se como variável de confundimento a PCR. Os parâmetros dos modelos analisados são apresentados na tabela 6.

A tabela 6 apresenta os parâmetros do modelo para investigar a associação de MAU e HVE.

Tabela 8 Parâmetros da Regressão Logística para associação entre HVE e MAU

Variável Independente	Modelo A*			Modelo B†		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Etapa 1						
MAU						
<15 mg/24h	1			1		
≥15and <30mg/24h	1,52	0,98 a 2,35	0,06	1,46	0,92 a 2,31	0,10
≥ 30 mg/24h	2,01	1,32 a 3,06	0,001	1,81	1,14 a 2,89	0,013
Etapa 2						
MAU + PCR						
<15 mg/24h	1			1		
≥15and <30mg/24h	1,43	0,82 a 2,50	0,21	1,37	0,77 a 2,50	0,28
≥ 30 mg/24h	1,98	1,11 a 3,53	0,022	1,97	1,04 a 3,73	0,038

OR = odds ratio ou RC=razão de chances; * Modelo A ajustado para idade e sexo; † Modelo B ajustado para idade, sexo, circunferência abdominal, IMC, presença de diabetes e doença coronariana, medicamentos utilizados, pressão sistólica de 24h, pressão de pulso de 24h, lipidograma e creatinina.

A PCR se associou significativamente à HVE quando a associação foi controlada por um conjunto de variáveis de confundimento, incluindo a MAU, o que está apresentado na tabela 7:

Tabela 9 Parâmetros da regressão logística para associação entre HVE e PCR

Variáveis	Modelo A*			Modelo B†		
	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>
Etapa 1						
PCR						
< 3,7mg/L	1			1		
≥ 3,7mg/L	2,03	1,31 a 3,15	0,002	1,71	1,07 a 2,75	0,025
Etapa 2						
PCR + MAU						
< 3,7mg/L	1			1		
≥ 3,7mg/L	1,99	1,23 a 3,20	0,005	1,76	1,06 a 2,93	0,029

OR = razão de chances; * Modelo A ajustado para idade e sexo† Modelo B ajustado para idade, sexo, circunferência abdominal, IMC, presença de diabetes e doença coronariana, medicamentos utilizados, pressão sistólica de 24h, pressão de pulso de 24h, lipidograma e creatinina.

Investigando-se a possibilidade de interação de MAU e PCR foi obtido um valor de *p* para interação de significância estatística limítrofe (0,10), sugerindo a possibilidade de haver modificação de efeito dependendo do nível de MAU. Assim, foram ajustados modelos separadamente por categoria de diferentes níveis de MAU, e são apresentados os parâmetros dessa regressão logística na tabela 8. Nessa análise observa-se associação da PCR com HVE apenas para o grupo com MAU normal.

Tabela 10 Parâmetros da regressão logística para a associação da HVE e PCR, de acordo com diferentes níveis de MAU

Modelo	MAU < 30 mg/24h (n=352)			MAU ≥ 30 mg/24h (n=138)		
	OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>
A*	2,53	1,46 a 4,09	0,001	0,96	0,36 a 2,58	0,94
B†	2,43	1,36 a 4,35	0,003	0,45	0,12 a 1,63	0,22

OR = razão de chances; * Modelo A ajustado para idade e sexo; † Modelo B ajustado para idade, sexo, circunferência abdominal, IMC, presença de diabetes e doença coronariana, medicamentos utilizados, pressão sistólica de 24h, pressão de pulso de 24h, lipidograma e creatinina.

Nessa análise, a associação da PCR elevada foi significativa apenas para o grupo com MAU normal; a associação inversa observada no grupo de MAU anormal não foi significativa.

6 DISCUSSÃO

O principal resultado do estudo é que a prevalência do aumento da PCR em hipertensos resistentes é elevada: 53,8% (IC 95% 49-58,7%) dos indivíduos apresentaram medidas acima de 3,0 mg/L, considerados de alto risco para eventos cardiovasculares. Considerados níveis de PCR acima de 1 mg/L, ou seja, normal alto, 88% da população se encontra nesta faixa (IC 95% 85-91). Estudos populacionais nos Estados Unidos (Ford *et al.*, 2003; 2004) e no Brasil revelam uma elevação de PCR nesses níveis em 15 a 30% dos indivíduos, em comparação à prevalência superior à 50% encontrada nesse estudo. No Japão, um estudo populacional revelou que apenas 5,5% dos homens e 4 % das mulheres apresentaram níveis acima de 3 mg/L, o que pode representar influências multivariadas, genéticas e ambientais (Yamada *et al.*, 2001).

Entre as principais características da população estudada está a predominância do sexo feminino. A HAR é mais comum em mulheres pós-menopausa (Calhoun *et al.*, 2008). Além disso, outras razões podem explicar esse fato: a menor sobrevivência do sexo masculino, a maior procura das mulheres pelos serviços de saúde, e a ausência do terceiro turno no HUCFF, o que poderia facilitar o acesso dos homens. As associações do aumento da PCR com a idade, gênero feminino e IMC são descritas frequentemente (Pearson *et al.*, 2003). Nesse estudo foi revelada uma associação inversa entre níveis de PCR e idade, especialmente no sexo masculino. Isso poderia ser explicado pela menor sobrevivência dos indivíduos do sexo masculino com PCR elevada, o que resultaria na sua sub-representação num estudo seccional.

A associação entre hipertensão arterial resistente verdadeira e elevação da PCR foi um resultado significativo apenas para as mulheres. Isso pode ser atribuído em parte ao menor número de homens na população estudada, e também ao efeito do viés de sobrevivência já mencionado uma vez que níveis de PA persistentemente elevados estão associados à maior mortalidade que também ocorre no sexo masculino. É importante, no entanto, considerar que a obesidade pode ser vista como um fator pró-inflamatório importante, e mulheres, indivíduos mais jovens sedentários e hipertensos resistentes verdadeiros são mais obesos (Rocha e Libby, 2009).

Não encontramos outros estudos que descrevam a associação entre níveis de PCR e parâmetros de MAPA em hipertensos resistentes. Na análise conjunta da população foi encontrada uma correlação positiva entre as pressões sistólica e diastólica de 24h e de vigília, bem como a pressão de pulso, com os níveis de PCR.

No estudo para estimar a prevalência de PCR elevada foram utilizados os pontos de corte de PCR mais comumente utilizados na literatura, para fins comparativos com outros estudos. A partir da constatação de que a prevalência realmente é muito alta nesta população, optou-se por analisar a associação com HVE considerando-se a distribuição dos níveis de PCR na população estudada, utilizando-se como ponto de corte a mediana dessa distribuição. Optou-se também por não excluir os valores acima de 10 mg/L pois poderiam ser excluídos pacientes com inflamação crônica que circunstancialmente estivessem com níveis de inflamação aguda, já que a prevalência de inflamação crônica foi tão elevada.

Alguns autores sugerem que as medidas de PCR coletadas uma vez teriam validade limitada, considerando o potencial de variação do marcador (Kluft e de Maat, 2001). Isso não foi confirmado por outros estudos (Kayaba *et al.*, 2000; Koenig

et al., 2003). No estudo apresentado, 66 pacientes tiveram 2 dosagens de PTNC >10 mg/L e foram excluídos, mas 21 pacientes que tiveram PCR>10 mg/L na 1ª dosagem tiveram PCR<10 mg/L na 2ª e estão entre os 405 analisados no primeiro estudo.

A associação entre PCR e HVE mostrou-se heterogênea segundo os níveis de MAU. Os resultados encontrados sugerem que no presente estudo a duração do desfecho, HVE, não tenha sido semelhante entre expostos e não expostos: pacientes com HVE e PCR elevada provavelmente tiveram uma sobrevida menor, no subgrupo com MAU, indicando cautela na interpretação dos resultados. Outra dificuldade nessa discussão é a variação da prevalência de MAU na HA nos estudos publicados, e os diferentes mecanismos fisiopatológicos associados com o seu aparecimento. É provável que nesse grupo de pacientes predominem os mecanismos relacionados à injúria vascular da aterosclerose, o que justificaria uma alta prevalência de MAU.

Portanto, sendo o presente estudo seccional, é possível que os efeitos do tempo, em hipertensos resistentes, tenham tido influência nos resultados, assim como no primeiro estudo, onde os níveis maiores de PCR foram encontrados nos mais jovens, o que contraria a maioria dos estudos publicados.

Num estudo em diabéticos (Palmieri *et al.*, 2003), a associação entre a PCR e a HVE foi abolida com o ajuste para o IMC e MAU. Nos nossos resultados observou-se atenuação não significativa da associação com o ajuste para o IMC e circunferência abdominal. O já referido efeito modificador da MAU, provavelmente ocorreu por se tratar de população com hipertensão resistente, na qual indivíduos com acúmulo de fatores de risco como obesidade e MAU tenham menor sobrevida.

Pedrinelli e colaboradores (2004) estudaram 220 hipertensos não tratados e observaram uma prevalência significativamente maior de HVE em pacientes com níveis aumentados de PCR e MAU, sem que essas associações tenham sido estudadas com maior detalhe.

Alguns estudos prospectivos (Jager *et al.*, 2002; Stehouwer *et al.*, 2002) demonstraram que níveis elevados de PCR precederam o desenvolvimento de MAU.

Existe um gradiente para o efeito da MAU na HVE: pacientes com MAU normal alta (entre 15 e 29 mg/24 h), mesmo após ajuste para as potenciais variáveis de confundimento, apresentavam uma associação maior com HVE do que os que tinham MAU normal baixa (<15 mg/24 h), o que é consistente com os resultados de estudos que sugerem que mesmo os valores de MAU abaixo dos valores tradicionais de normalidade estão associados a risco cardiovascular maior (Árnlöv *et al.*, 2005; Klausen *et al.*, 2005; Redon, 2005).

A principal conclusão do segundo estudo é que a inflamação sistêmica, revelada pelos níveis aumentados de PCR, e a disfunção endotelial, refletida pela MAU, estão associadas à HVE em pacientes com HAR, de forma independente de outras variáveis importantes.

Algumas limitações desse estudo devem ser destacadas:

O desenho seccional não permite estabelecer uma relação temporal.

Vários resultados podem ser atribuídos a viés de sobrevivência. Os pacientes estudados pertencem a um grupo específico, hipertensos resistentes, com alta prevalência de HVE, e de outras LOA, ou seja, já são sobreviventes quando incluídos em estudos seccionais. Os portadores de condições mais graves (mais “expostos”) vivem menos tempo e tem menor chance de serem estudados.

Os resultados apresentados devem, portanto, ser interpretados com cautela

e só podem ser generalizados para populações semelhantes.

Em relação às medidas, a inclusão dos pacientes com PCR >10 mg/L para a investigação de associação entre PCR e HVE poderia ser considerado um erro de classificação, uma vez que pacientes com níveis compatíveis com inflamação aguda foram considerados como tendo inflamação crônica. Considerando-se a alta prevalência de PCR elevada nessa população (excluindo-se valores >10 mg/L), é possível que apenas uma pequena parcela desses pacientes tenha sido mal classificada (inflamação aguda apenas), e o impacto desse erro na associação encontrada seria de reduzir a magnitude desta associação.

Em relação à MAU, entretanto, poderiam ter sido realizadas três medidas para compensar erros de coleta ou flutuação da albuminúria, mas essa estratégia teria um custo operacional elevado pois seria necessário repetir a coleta de urina de 24h três vezes. Mais uma vez, como os erros de classificação não diferenciais tendem a enfraquecer as associações, caso tenham ocorrido, as associações verdadeiras seriam ainda mais fortes.

A homogeneidade da população estudada, com forte predomínio do gênero feminino e elevada prevalência de obesidade, representa uma limitação no sentido de dificultar comparações, principalmente pela sub-representação do sexo masculino.

Essa seria uma limitação para a investigação epidemiológica dos possíveis mecanismos causais dos desfechos de interesse. Por outro lado, este é o perfil encontrado na prática clínica no cenário atual, o que torna importante conhecer as características dessa população e investigar fatores prognósticos que contribuam para a formulação de estratégias de intervenção que levem ao aumento da sobrevivência, com qualidade desse grupo de indivíduos.

7 CONCLUSÃO

O estudo evidenciou perfil inflamatório em mais da metade dos pacientes hipertensos resistentes. A obesidade e o perfil metabólico desta população tem papel fundamental nesta configuração.

A investigação da associação da PCR com HVE, lesão de órgão-alvo de prevalência elevadíssima nessa população, requer estudo com desenho longitudinal para ser melhor compreendida.

A heterogeneidade dos grupos estudados, em especial quando analisados homens e mulheres separadamente, mostra a importância de se investigar as diferentes características desses subgrupos envolvidos no processo patológico. Estudos clínicos, com usuários de serviços de saúde podem dificultar essa investigação uma vez que determinantes de acesso atuam diferentemente em homens e mulheres.

Também foi observada heterogeneidade entre grupos com diferentes níveis de injúria vascular (MAU) em relação ao marcador inflamatório, o que indica a necessidade de estudo longitudinal para verificação dessa sequência temporal utilizando-se grupo de exposição adequado.

A relação inversa observada entre idade e níveis de PCR sugere que a mortalidade dos indivíduos com PCR elevada possa ser maior, mas isso também demanda um desenho longitudinal para confirmação.

Além de fornecer subsídios para a elaboração de futuras pesquisas nessa área, os resultados encontrados apontam para a importância do controle da obesidade em uma população de elevado risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 Jun; 21(6):1011-1053.
- Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002 Jun 4; 105(22):2595-2599.
- Alper AB, Jr., Calhoun DA. Contemporary management of refractory hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999 Oct; 1(5):402-407.
- Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, *et al.* Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005 Aug 16; 112(7):969-975.
- Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, *et al.* Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003 Dec 16; 108(24):3006-3010.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004 Feb 24; 109(7):837-842.
- Baltz ML, de Beer FC, Feinstein A, Munn EA, Milstein CP, Fletcher TC, *et al.* Phylogenetic aspects of C-reactive protein and related proteins. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:49-75.
- Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004 Nov 19; 279(47):48487-48490.
- Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003 Dec 16; 108(24):2993-2999.
- Bloch KV, Melo AN, Nogueira AR. [Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence]. *Cad Saude Publica*. 2008 Dec; 24(12):2979-2984.

- Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, *et al.* C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006 Aug; 187(2):415-422.
- Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Aug 1; 22(8):1257-1266.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002 Jul 4; 347(1):5-12
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008 Jun 24; 117(25):e510-526.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003 Dec; 42(6):1206-1252.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, *et al.* Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002 Nov-Dec; 4(6):393-404.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, *et al.* High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001 Nov; 19(11):2063-2070.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, *et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004 Apr 1; 350(14):1387-1397.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, *et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000 Jul 22; 321(7255):199-204.
- DATASUS, 2007; Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2008/matriz.htm?saude=http%3A%2F%2Ftabnet.datasus.gov.br%2Fcgi%2Fidb2008%2Fmatriz.htm&botao=OK&obj=http%3A%2F%2Ftabnet.datasus.gov.br%2Fcgi%2Fidb2008%2Fmatriz.htm#mort>
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977 Apr; 55(4):613-618.

- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. *Clin Chem* 2004 Mar; 50(3):574-581.
- Ford ES, Giles WH, Myers GL, Mannino DM. Population distribution of high-sensitivity C-reactive protein among US men: findings from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Clin Chem* 2003 Apr; 49(4):686-690.
- Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005 May; 18(5 Pt 1):619-626.
- Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000 Nov 6; 192(9):1353-1364.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001 Jul 25; 286(4):421-426.
- Gimbrone MA, Jr., Bevilacqua MP, Cybulsky MI. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte adhesion in inflammation and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 598:77-85.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, *et al.* Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000 May; 35(6):1628-1637.
- Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998 Nov; 32(5):1454-1459.
- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Lutas EM, Spitzer MC, Crowley JS, *et al.* The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986 Mar; 7(3):639-650.
- Haq IU, Chadwick IG, Yeo W, Jackson PR, Ramsay LE. Resistant Hypertension. In: Kendall MJ, Kaplan NM, Horton RC, editors. *Difficult Hypertension: practical management and decision making.* London: Martin Dunitz; 1995. p. 97-115.
- Hernandez-del-Rey R, Armario P, Martin-Baranera M, Sanchez P, Cardenas G, Pardell H. Target-organ damage and cardiovascular risk profile in resistant hypertension. Influence of the white-coat effect. *Blood Press Monit* 1998; 3(6):331-337.

- Hsieh BP, Pham MX, Froelicher VF. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2005 Jul; 150(1):161-167.
- Ishikawa J, Ishikawa S, Kabutoya T, Gotoh T, Kayaba K, Schwartz JE, *et al.* Cornell product left ventricular hypertrophy in electrocardiogram and the risk of stroke in a general population. *Hypertension* 2009 Jan; 53(1):28-34.
- Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, *et al.* C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Apr 1; 22(4):593-598
- Kayaba K, Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kajii E, Nakamura Y, *et al.* Five-year intra-individual variability in C-reactive protein levels in a Japanese population-based study: the Jichi Medical School Cohort Study at Yamato, 1993-1998. *Jpn Circ J* 2000 Apr; 64(4):303-308.
- Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005 Jul; 46(1):33-37.
- Kluft C, de Maat MP. Determination of the habitual low blood level of C-reactive protein in individuals. *Ital Heart J* 2001 Mar; 2(3):172-180
- Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004 Mar 23; 109(11):1349-1353.
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, *et al.* C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999 Jan 19; 99(2):237-242.
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, Lowel H, Hutchinson WL, Pepys MB. Refinement of the association of serum C-reactive protein concentration and coronary heart disease risk by correction for within-subject variation over time: the MONICA Augsburg studies, 1984 and 1987. *Am J Epidemiol* 2003 Aug 15; 158(4):357-364.
- Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Jul; 19(7):1623-1629.
- Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Salonen JT. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in

middle-aged men: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2005 Sep; 26(17):1783-1789.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990 May 31; 322(22):1561-1566.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al.* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-1762.

McAlister FA, Lewanczuk RZ, Teo KK. Resistant hypertension: an overview. *Can J Cardiol* 1996 Sep; 12(9):822-828.

Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, *et al.* C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000 Oct; 21(19):1584-1590.

Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, Bucci A, Di Gioacchino M, *et al.* White-coat resistant hypertension. *Am J Hypertens* 1997 Nov; 10(11):1302-1307.

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986 Jan; 24(1):67-74.

Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005 Dec; 18(12 Pt 1):1534-1540.

Muxfeldt ES, Nogueira AR, Salles GF, Bloch KV. Demographic and clinical characteristics of hypertensive patients in the internal medicine outpatient clinic of a university hospital in Rio de Janeiro. *Sao Paulo Med J* 2004 May 6; 122(3):87-93.

Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens* 2008 May; 26(5):878-884.

Neder MM, Borges AAN. Hipertensão Arterial Sistêmica no Brasil: o que avançamos no conhecimento de sua epidemiologia? / Systemic hypertension in Brazil: how much have we improved our knowledge? *Rev Bras Hipertens* 2006; 13(2):126-133.

Nogueira AR, Fernandes AS, Coutinho ES, Salles GF, Muxfeldt ES, Bloch KV. Factors associated with microalbuminuria in resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2007;121(1):86-87.

- O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, *et al.* Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit.* 2002 Feb; 7(1):3-17.
- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995 Feb; 25(2):417-423.
- Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN, *et al.* Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003 Oct; 26(10):2764-2769
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003 Jan 28; 107(3):499-511.
- Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S, *et al.* Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Dec; 24(12):2414-2419.
- Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007 Oct 6; 335(7622):711.
- Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet.* 1981 Mar 21; 1(8221):653-657.
- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983; 34:141-212
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001 Jul 18; 286(3):327-334.
- Redon J. Urinary albumin excretion: lowering the threshold of risk in hypertension. *Hypertension* 2005 Jul; 46(1):19-20.
- Redon J, Pascual JM. Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006 May; 8(2):171-177.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003 Jan 28; 107(3):391-397.

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997 Apr 3; 336(14):973-979.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002 Nov 14; 347(20):1557-1565
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001 May 16; 285(19):2481-2485.
- Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Jun; 6(6):399-409.
- Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000 Jun; 18(6):645-654.
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 Jan 14; 340(2):115-126.
- Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003 Dec 10; 290(22):2945-2951.
- Smith SC, Jr., Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Fadi YY, Koenig W, Libby P, *et al*. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation* 2004 Dec 21; 110(25):e550-553.
- Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, *et al*. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002 Nov 6; 40(9):1579-1588.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Amery A. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. The Fourth International Consensus Conference on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 1995 Dec; 26(6 Pt 1):912-918.
- Staessen JA, Kuznetsova T, Stolarz K. Hypertension prevalence and stroke mortality across populations. *JAMA* 2003 May 14; 289(18):2420-2422.
- Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002 Apr; 51(4):1157-1165.

- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002 Nov; 8(11):1211-1217.
- Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andren B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001 May 15; 103(19):2346-2351
- Tillett WS, Francis Jr T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561-585.
- Veglio F, Rabbia F, Riva P, Martini G, Genova GC, Milan A, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring and clinical characteristics of the true and white-coat resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001 Apr; 23(3):203-211.
- Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med* 2000 May 1; 107(5):57-60, 63-54, 67-58, 70.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, *et al.* Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003 Dec 2; 139(11):901-906.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, *et al.* Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003 May 14; 289(18):2363-2369.
- Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, *et al.* Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population : Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001 Jun 15; 153(12):1183-1190.
- Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988 Sep 3; 2(8610):530-533.
- Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, *et al.* A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004 Feb 1; 159(3):284-293.

Esse estudo foi financiado pela FINEP/PETROBRÁS

ANEXOS

Anexo 1 Estudo 1

15-Oct-2009

Dear Dr. Fiszman:

Your manuscript entitled "Prevalence of elevated in patients with resistant hypertension" by Fiszman, Roberto; Nogueira, Armando; Bloch, Katia, has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in The Journal of Clinical Hypertension.

Co-authors: Please contact the Editorial Office as soon as possible if you disagree with being listed as a co-author for this manuscript.

Your manuscript ID is Orig0144JC.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/clhtn> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/clhtn> .

Thank you for submitting your manuscript to The Journal of Clinical Hypertension.

Sincerely,
The Journal of Clinical Hypertension Editorial Office

Prevalence of elevated C-reactive protein in patients with resistant hypertension

Journal:	<i>The Journal of Clinical Hypertension</i>
Manuscript ID:	Orig0144JC
Wiley - Manuscript type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	14-Oct-2009
Complete List of Authors:	Fizman, Roberto; Universidade Federal do Rio de Janeiro Nogueira, Armando; Universidade Federal do Rio de Janeiro Bloch, Katia; Universidade Federal do Rio de Janeiro
Keywords:	Resistant Hypertension, Inflammation, C-Reactive Protein
Abstract:	<p>This cross-sectional study enrolled 405 patients with resistant hypertension followed up in a University hospital to estimate prevalence of elevated C-reactive protein (CRP) according to gender, age and clinical variables. Prevalence was higher among women, younger and obese patients, and patients with greater waist circumference (WC). For men, there was a positive correlation of CRP with cholesterol, whereas for women there was a negative correlation with HDL-cholesterol and a positive correlation with triglycerides, body mass index and WC. Among women, there was a positive correlation with several 24-h blood pressure (BP) parameters, whereas among men there was no correlation. Markers of resistance to insulin and BP are associated with CRP elevation in women with resistant hypertension. Over fifty percent of the patients with resistant hypertension had elevated CRP levels, which defined a group with high cardiovascular risk and important inflammatory activity, for whom treatment and monitoring should be intensified.</p>

Prevalence of elevated C-reactive protein in patients with resistant hypertension

Roberto Fiszman, MD, MSc¹; Armando Nogueira, MD, PHD²; Katia Vergetti Bloch, MD, PHD³

¹Hypertension Program of the University Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

²Hypertension Program of the University Hospital Clementino Fraga Filho, UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil.

³Lecturer. Medical School/ Institute of Community Health (IESC), UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil

Address for correspondence:

Roberto Fiszman, MD, MSc

Rua Calheiros Gomes 484 CEP 22611-280, Rio de Janeiro, Brazil

Phone:

e-mail: fiszman@hucff.ufrj.br

ABSTRACT

This cross-sectional study enrolled 405 patients with resistant hypertension followed up in a University hospital to estimate prevalence of elevated C-reactive protein (CRP) according to gender, age and clinical variables. Prevalence was higher among women, younger and obese patients, and patients with greater waist circumference (WC). For men, there was a positive correlation of CRP with cholesterol, whereas for women there was a negative correlation with HDL-cholesterol and a positive correlation with triglycerides, body mass index and WC. Among women, there was a positive correlation with several 24-h blood pressure (BP) parameters, whereas among men there was no correlation. Markers of resistance to insulin and BP are associated with CRP elevation in women with resistant hypertension. Over fifty percent of the patients with resistant hypertension had elevated CRP levels, which defined a group with high cardiovascular risk and important inflammatory activity, for whom treatment and monitoring should be intensified.

Key words: Resistant Hypertension, Inflammation, C-Reactive Protein

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases are the first cause of death in Rio de Janeiro (32.7%), in Brazil (32.2%), and in many industrialized countries.^{1,2}

About 40% of deaths due to stroke and 25% due to coronary heart disease may be assigned to hypertension (HT)³. Usually asymptomatic in its initial phase, hypertension is diagnosed only when complications become clinically evident.

Costs for society are high, because the disease affects a large group of the economically active population, and, in the presence of target-organ lesion, tertiary care is required.

Considering the high prevalence in the population, and its effect on cardiovascular morbidity and mortality, hypertension is an important public health problem.

One of the issues related to hypertension and atherosclerosis that has been frequently investigated is their association with inflammation.⁴ The levels of C-reactive protein (CRP), a marker that has been used for a long time to monitor inflammatory diseases, has been the focus of attention of investigators, who have found significant associations between the incidence and prevalence of hypertension and target-organ lesions.⁵⁻⁷

People with resistant hypertension (RH) form a specific group of patients with hypertension that has been understudied in the literature. RH is defined as values of office blood pressure equal to or greater than 140 X 90 mmHg despite use of three or more antihypertensive drugs with different action mechanism, at full doses, including one diuretic drug.⁸ It is a severe condition in which chronically elevated blood pressure leads to accelerated progression of target-organ lesions.⁹

To the best of our knowledge, no studies have measured CRP levels in these patients. Therefore, this study evaluated the prevalence of elevated CRP levels in patients with RH and their associations with sociodemographic and clinical variables.

METHODS

Setting and Ethical Considerations

This study was conducted in the Hypertension Program (ProHart) of the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) and was approved by the Ethics in Research Committee of HUCFF. All patients were consecutively invited to participate and received information about the study. Those that agreed to participate signed an informed consent term. Data privacy and full access to care were assured regardless of participation in the study.

Study Design

Cross-sectional study to estimate the prevalence of elevated C-reactive protein levels.

Patients

Inclusion Criteria

After clinical assessment of RH, patients were classified into two categories according to results of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM):

1. True resistant hypertension, defined as office BP \geq 140/90 mmHg and 24-h BP \geq 135/85 mmHg according to ABPM taking three or more antihypertensive drugs at optimal doses, or controlled BP according to office or ABPM measurements and taking 4 or more antihypertensive drugs at optimal doses, including one diuretic drug.
2. White-coat resistant hypertension, defined as office BP \geq 140/90 mmHg and 24-h BP $<$ 135/85 mmHg according to ABPM taking 3 antihypertensive drugs at optimal doses, including one diuretic drug.

Exclusion Criteria

Patients with chronic inflammatory diseases, neoplasia, or chronic infections that would explain elevated CRP levels were excluded. Patients that did not agree with the informed consent term were also excluded from the study.

Sample Size

Sample size was calculated as 400 patients to estimate the prevalence of CRP elevation close to 50%, with 5% precision and $\alpha = 0.05$.

Sample collection

Patients were told to stop taking aspirin and statin fifteen days before sample collection. The samples were collected in the morning after fasting. Medication interruption, as well as exclusion of inflammatory syndromes with onset during the interval since the last office visit, was confirmed using a standardized questionnaire applied on the examination day. After the interview, the sample was collected using standard procedures.

Clinical Evaluation

Blood pressure was measured twice, at intervals of at least 5 minutes, with the patient sitting and following the recommendations of the VII Joint National Committee. The second measurement was recorded as the office BP. Digital sphygmomanometers Omron HEM 907 XL were used to measure BP.

ABPM

Measurements were made using a DYNAMAPA device approved by the British Hypertension Society. BP was read every 10 minutes during the day and every 20 minutes during the night. Sleep time at night was adjusted after the examination according to records kept by the patient during ABPM. Exams were classified as valid if there were at least 70 measurements in the 24 hours and at least 2 records per hour during the night. The parameters studied were: systolic and diastolic BP in 24 hours, daytime and nighttime BP and nocturnal dipping (difference between daytime and nighttime BP). Patients with BP that dropped $\geq 10\%$ of day time BP during sleep were classified as dippers.

Biochemical parameters and anthropometric measurements

The following serum level measurements were made: creatinine, glucose, potassium, total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol.

The weight in kilograms and the height in centimeters were measured using medical balances with anthropometers, and the body mass index (BMI) was calculated using the equation $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m)}$. Waist circumference was measured at the midpoint between iliac crest and the outer face of the last rib. Individuals were classified as sedentary if their physical activity was less than 30 minutes per day at least four days per week.

Metabolic syndrome was classified using the NCEP-ATP III criteria as a combination of three or more of the following components: abdominal obesity (circumference ≥ 102 cm for men and ≥ 88 cm for women), elevated triglycerides (≥ 150 mg/dl), low HDL-cholesterol levels (< 40 mg/dl for men and < 50 mg/dl for women), elevated blood pressure and elevated fasting glucose (≥ 100 mg/dl).

Sample analysis

Nephelometry tests were used to analyze samples. CRP elevation was defined as a value higher than 3 mg/dL. Patients with values higher than 10 mg/dL were interviewed for reassessment of physical conditions and for possible causes of this elevation not detected at first. When there were clinical findings associated with this elevation, the participant was excluded from the study. If no clinical association was

found for the elevation, the test was repeated. Patients that repeated the test and whose levels remained equal or higher than 10 mg/dL were excluded from analysis.

Statistical analysis

Means and standard deviations were calculated for continuous variables and proportions of categorical variables; the statistical tests were selected according to data distribution.

Prevalence and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated for elevated CRP levels, and Spearman correlation coefficients were calculated according to clinical and demographic characteristics.

RESULTS

Five hundred and sixty-five patients were invited to participate in the study. Of these, 81 did not have CRP measurements: 23 did not show up, and 46 had problems in collecting sample. Of the 484 that had their levels measured, 13 refused to participate in the study, and 66 were excluded from analysis because their CRP was ≥ 10 in two tests. Therefore, 405 patients were included for analysis and referred to ABPM. After that, 341 (84.2%) patients were classified as having true resistant hypertension, and 52 (12.8%) as having white coat resistant hypertension (pseudo-resistant). Twelve patients (3.2%) had problems with ABPM and were not classified.

Table 1 shows population characteristics according to sex. Most of the participants were women (70.6%).

The prevalence of elevated CRP levels according to population characteristics are shown in Table 2. Prevalence was higher among women, younger patients, obese patients, and patients with greater waist circumference. Patients with resistant hypertension and sedentary lifestyles also had elevated prevalence rates; the difference in sedentary lifestyle was greater for men, and there was a difference for women only in resistant hypertension. There was no statistically significant association with diabetes, although the prevalence for men was much greater among those without diabetes.

The prevalence of obesity was greater for women (51.1% vs. 26.5%, $p < 0.001$), patients younger than 65 year (48.4% vs. 38.6%, $p = 0.06$) and patients with diabetes (55.0 vs. 41.7, $p = 0.006$). Between patients with and without a sedentary lifestyle, the difference was smaller (38.4% vs. 47.1%, $p = 0.11$).

The prevalence of metabolic syndrome in the population was 69% (95% CI, 64.8-73.2). The CRP levels increased with the increase of number of MS factors (Figure 1) more markedly among men than women. (Figure 2).

The Spearman correlation coefficients for CRP and other cardiovascular risk factors are shown in Table 3. For men, there was a positive correlation of CRP with

cholesterol only, whereas for women there was a negative correlation with HDL-cholesterol and a positive correlation with triglycerides, BMI and waist circumference.

The coefficients between CRP levels and blood and pulse pressures, and ABPM nocturnal dipping and office BP are shown in Table 4. Among men, no variable had a statistically significant coefficient ($p < 0.10$). Among women, there was a significant correlation with 24-h diastolic, systolic and day time diastolic blood pressure, with systolic and diastolic nocturnal dipping and with office DBP. The combined analysis of men and women showed that the correlation with daytime pulse pressure was significant.

DISCUSSION

The values defined as low risk for cardiovascular disease are < 1 mg/dl, and those of intermediate risk, between 1 and 3 mg/dl.¹⁰ If we consider only the high risk values (>3 mg/dl) for the definition of CRP elevation and exclude those with CRP >10 mg/dl, the prevalence of elevated CRP was still high in the study population. Population studies in the United States^{11,12} and Brazil¹³ showed that there is an elevation in CRP levels in 15 and 30% of the population, whereas the prevalence found in this study was greater than 50%. In Japan, a population study revealed that only 5.5% of the men and 4% of the women had levels higher than 3 mg/dl, which may reflect multivariate genetic and environmental factors.¹⁴

The Women's Health Study¹⁵ suggested that, in healthy women, the presence of elevated CRP levels is an independent predictor for incidence of hypertension. Other studies also suggested the association between hypertension and elevated CRP levels.^{15,16}

The characteristics of the study population, in which there was a large number of women, partially explain the results. The predominance of female sex in the study population may reflect a shorter male survival and the fact that women seek medical care more often. The associations of elevated CRP levels with age, female sex, and BMI have often been described.¹⁷ This study revealed an inverse association between CRP levels and age, particularly among men. This may be explained by the shorter survival of men with elevated CRP levels, which might result in men, with this condition, being underrepresented in a cross-sectional study.

The association between resistant blood pressure and CRP elevation was a significant result only for women. They may be partly attributed to the lower number of men in the study population, and also to the effect of survival bias mentioned above. Our review of the literature did not yield any study describing the association between CRP levels and ABPM data in patients with resistant hypertension.

The definition of metabolic syndrome has problems and limitations,¹⁸ but, according to the definition used in this study, CRP increases with the increase in the number of MS factors, again only among women. There was a significant correlation with almost all factors, but not with glucose levels. For men, the only metabolic factor correlated with CRP elevation was cholesterol level.

CONCLUSIONS

General and central obesity, insulin-resistance markers, and blood pressure are associated with CRP elevation in women with resistant hypertension. There were differences between the study subgroups, which may be assigned to study design limitations and population characteristics. Over fifty percent of the patients with resistant hypertension have elevated levels of CRP, which defines a group with high cardiovascular risk and important inflammatory activity, for whom treatment and monitoring should be intensified.

STATEMENT OF FINANCIAL DISCLOSURE

The authors have no conflict of interests. This study was partially funded by FINEP/Petrobras/CNPq.

REFERENCES

1. DATASUS. Estatísticas vitais. <http://www.datasus.gov.br>. Accessed August 23, 2007.
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-2369.
3. McAlister FA, Lewanczuk RZ, Teo KK. Resistant hypertension: an overview. *Can J Cardiol*. 1996;12(9):822-828.
4. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
5. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EM. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144(6):537-547.
6. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103(13):1813-1818.
7. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32(11):2575-2579.
8. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-e526.
9. Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998;31:712-718.
10. Smith SC Jr, Anderson JL, Cannon RO 3rd, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation*. 2004;110(25):e550-e553.
11. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Mannino DM. Population distribution of high-sensitivity C-reactive protein among US men: findings from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Clin Chem*. 2003;49(4):686-690.
12. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein among adult US women. *Clin Chem*. 2004;50(3):574-581.

13. Araújo F, Pereira AC, Latorre Mdo R, Krieger JE, Mansur AJ. High-sensitivity C-reactive protein concentrations in a healthy Brazilian population. *Int J Cardiol.* 2004;97(3):433-438.
14. Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, et al Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2001;153(12):1183-1190.
15. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003;290(22):2945-2951.
16. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension.* 2001;38(3):399-403.
17. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.
18. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-237.

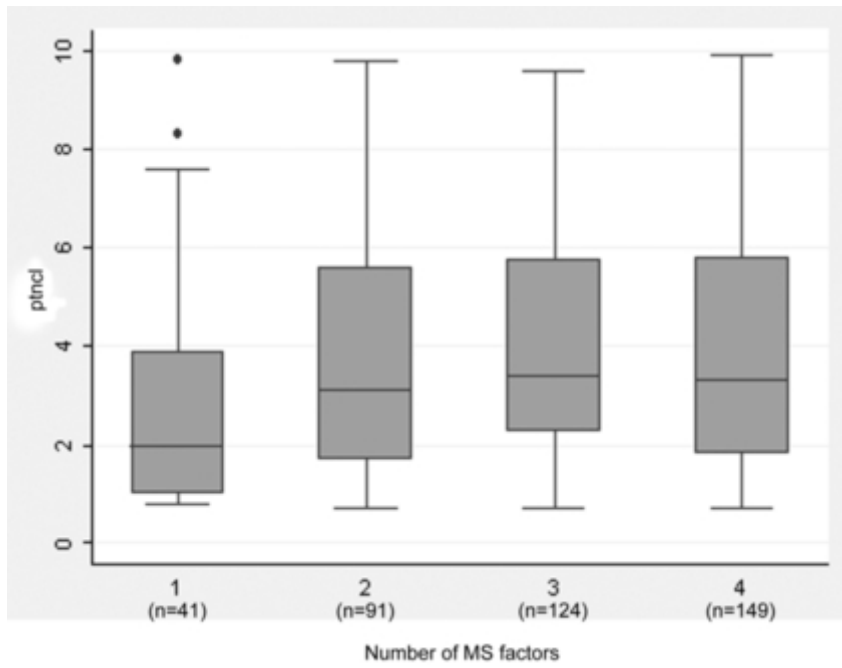


Figure 1 Mean CRP level according to MS factors

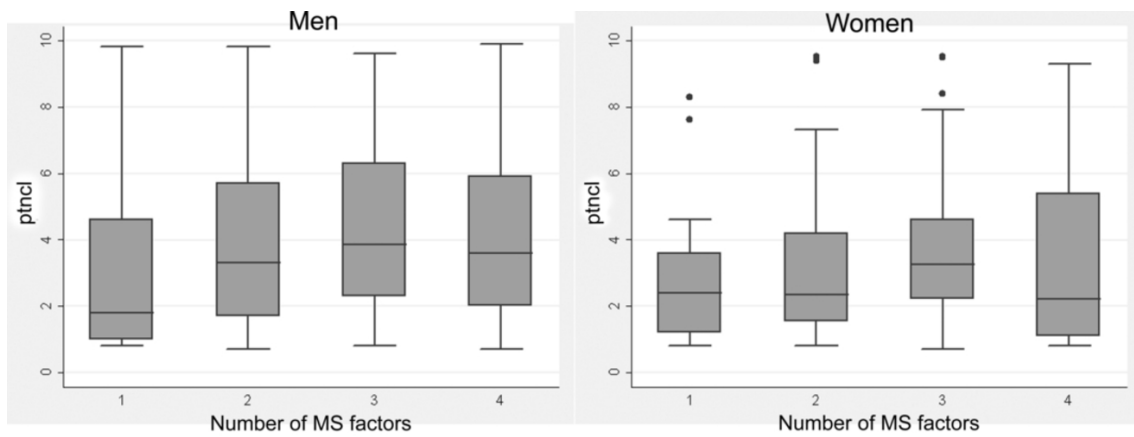


Figure 2. Mean CRP level according to MS factors and sex

Table 1 – Means (standard deviations) of continuous variables, and proportions (95% confidence interval) of categorical variables for study participants according to sex

Characteristics	Men (n=119)	Women (n=286)
Age (years)	61.1 (9.3)	61.6 (11.4)
Non Caucasian (%)	32.6 (24.5-40.7)	49.0 (43.6-54.3)
Smoker (%)	13.0 (7.1-18.8)	7.6 (4.7-10.5)
BMI (kg/m ²).	27.6 (5.4)	29.7 (5.7)
Waist circumference (cm)	100.1 (10.1)	98.6 (12.2)
Office SBP (mmHg)	163.9 (25.3)	167.9 (30.7)
Office DBP (mmHg)	89.3 (18.1)	87.8 (20.3)
24-h SBP (mmHg)	134.1 (15.7)	136.4 (19.0)
24- h DBP (mmHg)	79.1 (11.1)	75.6 (12.3)
24-h pulse pressure (mmHg)	54.6 (10.7)	60.4 (12.9)
Glucose (mg/dL)	111.6 (37.1)	117.34 (46.5)
Creatinine (mg/dL)	1.2 (0.53)	0.94 (0.47)
Uric acid (mg/dL)	6.2 (1.7)	5.3 (1.5)
Total cholesterol (mg/dL)	199.0 (39.3)	220.6 (45.3)
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.5 (12.3)	48.7 (13.7)
Triglycerides (mg/dL)	156.5 (82.3)	151.1 (92.4)
Sedentary (%)	62.9 (54.0-71.1)	71.6 (66.5-76.4)
Diabetes (%)	34.8 (26.8-43.6)	38.6 (33.4-44.1)
Metabolic syndrome (%)	59.7 (50.1-68.1)	72.7 (67.6-77.4)
Non dipper (%)	44.6 (35.9-53.6)	44.8 (39.2-50.3)

Table 2 – Prevalence of elevated CRP levels according to sex and clinical findings

Characteristics	Men % (95%CI)	Women % (95%CI)	TOTAL % (95%CI)	P value
Sex	46.2 (37.1-55.3)	57.0 (51.2-62.8)	53.8 (49.0-58.7)	0.05
Age				0.02
< 65 years	50.0 (38.3-61.7)	61.5 (53.8-68.9)	58.0 (51.5-64.2)	
≥ 65 years	35.0 (20.6-51.7)	50.0 (40.6-59.4)	46.2 (38.2-54.3)	
BMI				<0.001
<20 kg/m ²	41.4 (23.5-61.0)	38.9 (25.9-53.1)	39.8 (29.8-51.1)	
20-24.9 kg/m ²	49.1 (35.4-62.9)	48.8 (37.7-60.0)	48.9 (40.4-57.5)	
25-29.9 kg/m ²	32.0 (15.0-53.5)	62.8 (51.7-73.0)	55.9 (46.1-65.3)	
≥30 kg/m ²	75.0 (34.9-96.8)	76.3 (63.4-86.4)	76.1 (64.1-85.7)	
Waist Circumference				0.03
1 st quartile	33.3 (17.3-52.8)	44.9 (32.9-57.4)	41.4 (31.6-51.8)	
2nd quartile	46.2 (26.6-66.6)	48.7 (37.0-60.4)	48.0 (38.0-58.2)	
3rd quartile	48.3 (29.5-67.5)	64.7 (52.2-75.9)	59.8 (49.3-69.6)	
4th quartile	53.3 (34.3-71.7)	70.1 (57.7-80.7)	65.0 (54.6-74.3)	
Sedentary				0.08
Yes	52.7 (40.8-64.4)	57.7 (50.6-64.3)	56.4 (50.3-62.3)	
No	32.6 (19.1-48.5)	54.2 (42.9-65.2)	46.8 (37.9-55.9)	
Diabetes				0.72
Yes	38.1 (23.6-54.4)	61.3 (51.5-70.4)	54.9 (46.7-63.0)	
No	50.7 (38.9-62.4)	54.1 (46.3-61.7)	53.0 (46.6-59.4)	
Resistant Hypertension*				0.04
True	45.5 (35.6-55.8)	58.7 (52.1-65.0)	54.7 (49.2-60.1)	
White coat	46.2 (19.2-74.9)	36.8 (21.8-54.0)	39.2 (25.8-53.9)	

*13 patients were excluded because they could not be classified.

Table 3 – Spearman correlation coefficient (r) between CRP levels and cardiovascular risk factors

Risk factors	Men r (p value)	Women r (p value)	TOTAL r (p value)
Glucose	-0.07 (0.51)	0.04 (0.54)	0.02 (0.72)
Total cholesterol	0.19 (0.06)	0.02 (0.70)	0.10 (0.05)
HDL-cholesterol	0.002 (0.99)	-0.16 (0.01)	-0.09 (0.08)
Triglycerides	-0.06 (0.54)	0.12 (0.05)	0.07 (0.17)
Uric acid	-0.04 (0.72)	0.06 (0.30)	0.005 (0.93)
BMI	0.01 (0.89)	0.32(<0.001)	0.28 (<0.001)
Wais circumference	0.14 (0.17)	0.28(<0.001)	0.23 (<0.001)

HDL – high density lipoprotein; BMI – body mass index.

Table 4 – Spearman correlation coefficient (r) between CRP and ABPM parameter and office BP

BLOOD PRESSURE (mmHg)	Men r (p value)	Women r (p value)	TOTAL r (p value)
24-h SBP	0.12 (0.19)	0.10 (0.11)	0.11 (0.03)
24- h DBP	0.09 (0.33)	0.13 (0.03)	0.10 (0.05)
Daytime SBP	0.14 (0.14)	0.12 (0.05)	0.13 (0.01)
Daytime DBP	0.10 (0.30)	0.15 (0.01)	0.11 (0.03)
Nighttime SBP	0.08 (0.39)	0.02 (0.79)	0.04 (0.42)
Nighttime DBP	0.06 (0.54)	0.03 (0.60)	0.02 (0.67)
24-h PP	0.09 (0.32)	0.04 (0.50)	0.08 (0.12)
Daytime PP	0.11 (0.25)	0.06 (0.30)	0.10 (0.05)
Nighttime PP	0.10 (0.25)	-0.01 (0.81)	0.04 (0.47)
Systolic ND	0.02 (0.84)	0.11 (0.06)	0.09 (0.09)
Diastolic ND	-0.03 (0.75)	0.11 (0.06)	0.08 (0.12)
Office SBP	-0.03 (0.75)	0.03 (0.63)	0.02 (0.67)
Office DBP	-0.01 (0.91)	0.12 (0.05)	0.08 (0.11)

SBP – systolic blood pressure; DBP –diastolic blood pressure; PP – pulse pressure; ND – night decline.

Anexo 2 Estudio 2

Hypertension

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



*Learn and Live*SM

Relation of Left Ventricular Hypertrophy With Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant Hypertension

Gil F. Salles, Roberto Fiszman, Claudia R.L. Cardoso and Elizabeth S. Muxfeldt
Hypertension 2007;50;723-728; originally published online Jul 16, 2007;

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093120

Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214

Copyright © 2007 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/50/4/723>

Subscriptions: Information about subscribing to Hypertension is online at
<http://hyper.ahajournals.org/subscriptions/>

Permissions: Permissions & Rights Desk, Lippincott Williams & Wilkins, a division of Wolters Kluwer Health, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21202-2436. Phone: 410-528-4050. Fax: 410-528-8550. E-mail:
journalpermissions@lww.com

Reprints: Information about reprints can be found online at
<http://www.lww.com/reprints>

Relation of Left Ventricular Hypertrophy With Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant Hypertension

Gil F. Salles, Roberto Fiszman, Claudia R.L. Cardoso, Elizabeth S. Muxfeldt

Abstract—The relation between left ventricular hypertrophy (LVH) and unfavorable cardiovascular prognosis may involve systemic inflammation and endothelial dysfunction/damage. The aim of this study was to investigate in a cross-sectional design the relationships of LVH with C-reactive protein (CRP) levels (a marker of systemic low-grade inflammation) and with microalbuminuria (a marker of glomerular endothelial damage) in 705 patients with resistant hypertension. At baseline, all were submitted to a laboratory evaluation including 24-hour urinary albumin excretion, 2D echocardiogram, and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. A total of 463 patients also had high-sensitivity CRP levels determined. LVH was defined as an indexed left ventricular mass >110 g/m² in women and >125 g/m² in men. Microalbuminuria was evaluated in 3 categories: low normal (<15 mg/24 hours), high normal (between 15 and 29 mg/24 hours), and abnormal (between 30 and 299 mg/24 hours). CRP was dichotomized at the median value (3.7 mg/L). Associations with LVH were examined after adjustment for all of the potential confounders by multivariate logistic regression. A total of 534 patients (75.7%) had LVH. After full adjustment, both abnormal microalbuminuria (odds ratio: 1.97; 95% CI: 1.04 to 3.73) and high CRP (OR: 1.76; 95% CI: 1.06 to 2.93) were independently associated with LVH occurrence. The high-normal albuminuria was associated with a borderline significant 46% increased chance of having LVH. Furthermore, the association between high CRP and LVH was observed exclusively in the subgroup with normal albuminuria. In conclusion, both systemic inflammation and endothelial damage were associated with LVH occurrence. These relationships offer insight into the pathophysiological mechanisms linking LVH to atherosclerosis and to increased cardiovascular morbidity and mortality. (*Hypertension*. 2007;50:723-728.)

Key Words: cardiovascular risk ■ C-reactive protein ■ left ventricular hypertrophy ■ microalbuminuria

Left ventricular hypertrophy (LVH) is a hypertensive target organ damage strongly predictive of future cardiovascular morbidity and mortality.¹ However, the pathophysiologic mechanisms underlying the evolution from LVH to cardiovascular event development are still unclear, but they may involve accelerated atherosclerosis² because of systemic inflammation and endothelial dysfunction.³

C-reactive protein (CRP), a marker of chronic low-grade systemic inflammation, is a predictor of untoward cardiovascular prognosis, beyond traditional risk factors, in different populations.⁴ Also, its levels are generally elevated in patients with hypertension,⁵ and high CRP may even precede and predict the development of arterial hypertension.⁶

Similarly, microalbuminuria (MA), a slight elevation of urinary albumin excretion rate (UAER), reflects endothelial dysfunction/damage at the glomerulus and possibly also systemically⁷ and is a risk marker for renal damage and cardiovascular morbidity/mortality in diabetic patients,⁸ in hypertensive individuals,⁹ and in general populations.¹⁰ It is frequently associated with other hypertensive target organ damage,¹¹ particularly with LVH,¹² and with diffuse atherosclerotic vascular disease.⁷

Therefore, understanding the relationships between LVH and markers of low-grade systemic inflammation and endothelial dysfunction/damage is clinically and prognostically important. We hypothesized that the known association between LVH and MA may, at least in part, be mediated by systemic inflammation. So, the objective of this study was to evaluate in patients with resistant hypertension, a subgroup of general hypertensive subjects with a high cardiovascular risk profile, the relationships of the presence of LVH with CRP levels, a marker of systemic inflammation, and with MA and, particularly, to investigate whether MA, as reflecting endothelial damage, affects the association between LVH and inflammation.

Methods

This was a cross-sectional study within a cohort of resistant hypertensive patients enrolled from January 2000 to December 2006 in the hypertension outpatient clinic of our university hospital. All of the participants gave written informed consent and the local ethics committee had previously approved its protocol. The characteristics of this cohort, as well as its enrollment criteria, baseline protocol, and diagnostic definitions, have been detailed previously.^{13–15} In

Received April 27, 2007; first decision May 18, 2007; revision accepted June 22, 2007.

From the University Hospital Clementino Fraga Filho, Medical School, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Correspondence to Gil Salles, Rua Croton, 72, Jacarepagua, Rio de Janeiro - RJ, Brazil, 22750-240. E-mail gilsalles@hucff.ufrj.br

© 2007 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093120

Table 1. Baseline Characteristics of Resistant Hypertension Patients With and Without Echocardiographic LVH

Baseline Characteristics	Normal LVMI (n=171)	Echo-LVH (n=534)	P
Gender, male, %	28.7	27.5	0.85
Age, y	64.0 (10.6)	65.2 (11.1)	0.19
BMI, kg/m ²	29.3 (5.6)	30.1 (5.7)	0.08
Abdominal circumference, cm	99.1 (11.4)	100.6 (12.1)	0.17
Diabetes, %	43.9	39.4	0.32
Coronary heart disease, %	18.2	28.1	0.011
Office SBP, mm Hg	175.8 (28.3)	180.5 (29.2)	0.07
Office DBP, mm Hg	96.8 (18.8)	97.3 (19.8)	0.79
24-hour SBP, mm Hg	131.4 (16.3)	139.0 (19.7)	<0.001
24-hour DBP, mm Hg	75.8 (11.7)	79.0 (13.4)	0.003
24-hour PP, mm Hg	55.6 (12.1)	58.0 (13.0)	<0.001
Serum creatinine, μ mol/L*	80 (71–97)	80 (71–98)	0.52
Total cholesterol, mmol/L	5.58 (1.29)	5.53 (1.25)	0.61
HDL cholesterol, mmol/L	1.21 (0.31)	1.20 (0.35)	0.87
Triglycerides, mmol/L	1.83 (1.08)	1.77 (1.17)	0.50
Microalbuminuria, mg/24 h*	14.1 (7.3 to 27.9)	19.2 (9.9 to 59.2)	<0.001
Microalbuminuria \geq 15 and <30 mg/24 h, %	22.2	24.9	0.09
Microalbuminuria \geq 30 mg/24 h, %	24.6	34.8	0.003
CRP, mg/L*	3.1 (1.6 to 6.4)	4.2 (2.1 to 7.3)	0.05
CRP \geq 3.7 mg/L, %	39.2	53.6	0.003

Values are means (SD) or proportions, except * median (interquartile range). LVMI indicates left ventricular mass indexed to body surface area; Echo-LVH, echocardiographic LVH; PP, pulse pressure; HDL, high density lipoprotein.

brief, all of the referred subjects with resistant hypertension (defined by office blood pressure [BP] \geq 140/90 mm Hg using \geq 3 antihypertensive drugs in full dosages always including a diuretic) were submitted to a standard protocol that included a complete clinical examination, laboratory evaluation, 24-hour ambulatory BP monitoring, and 2D echocardiography. UAER (measured by nephelometry; lower detection limit: 0.2 mg/dL; intra-assay and interassay variation coefficients: 4.3% and 4.4%, respectively) and proteinuria were evaluated in a sterile 24-hour urine collection. Sixty-four patients were excluded because of presenting either macroalbuminuria (UAER \geq 300 mg/24 h) or gross proteinuria (\geq 500 mg/24 h) along with the remaining 705 patients (mean age: 64.9 years; SD: 11.0 years; 27.8% men) who compounded the study group for this report. For MA analyses, patients were divided into 3 subgroups¹⁶: low-normal MA (UAER <15 mg/24 h), 306 patients (43.4%); high-normal MA (UAER 15 to 29 mg/24 h), 171 patients (24.3%); and abnormal MA (UAER 30 to 299 mg/24 h), 228 patients (32.3%). A total of 463 patients also had CRP levels (measured by high-sensitivity immunonephelometry; lower detection limit: 0.1 mg/L; intra-assay and interassay variation coefficients: 3.1% to 4.0% and 2.5% to 3.8%, respectively) determined at baseline. Patients stopped statins and aspirin use 15 days before sampling. For CRP analyses, patients were divided into 2 groups (high and low CRP) according to median CRP value (3.7 mg/L).

Office BP was measured twice by a trained physician, with patients in the sitting position, using a calibrated mercury sphygmomanometer until 2004 and a digital oscillometric BP monitor (HEM-907 XL, Omron) afterward, both with a suitably sized cuff. First and fifth Korotkoff sounds were the criteria for auscultatory systolic (SBP) and diastolic BP (DBP), and BP considered was the mean between the 2 readings. Ambulatory BP monitoring was recorded using Mobil O Graph (version 12) equipment, approved by the British Society of Hypertension.¹⁷ All of the patients used their prescribed antihypertensive medications during ambulatory BP monitoring. A reading was taken every 15 minutes throughout the day and every 30 minutes at night. Parameters evaluated were average

24-hour SBP, DBP, and pulse pressure (PP), calculated as 24-hour SBP minus DBP. 2D transthoracic echocardiography (Siemens, Sonoline G60S) was performed by the same experienced observer. Its methods have been described previously.¹⁵ Left ventricular mass was calculated by the formula of Devereux and Reichek¹⁸ and indexed to body surface area. The diagnosis of LVH was defined by left ventricular mass indexed to body surface area $>$ 125 g/m² in men and $>$ 110 g/m² in women.

Statistical Analysis

Continuous data were described as means and SDs for those with normal distribution and as medians and interquartile ranges for asymmetrically distributed data. Bivariate comparisons between patients with and without LVH were performed by unpaired *t* tests in continuous normally distributed data, by nonparametric Mann-Whitney test in asymmetrically distributed data, or by χ^2 test in categorical data. Correlation between MA and CRP was assessed by nonparametric Spearman's rank coefficient of correlation. Associations of LVH with MA and CRP were investigated by multivariate logistic regression, with LVH as the dependent variable. First, each independent variable (MA: 3 categories, reference: the low-normal subgroup; and CRP: 2 categories, reference: the below the median subgroup) was tested isolated, adjusted for age and gender, and after full adjustment for all of the potential variables that could influence LVH (age, gender, waist circumference, body mass index [BMI], presence of diabetes and coronary heart disease at baseline, all anti-hypertensive drug treatment, 24-hour SBP and pulse pressure, serum lipids, and creatinine). Second, the logistic regression was repeated, entering both variables simultaneously into the model, again after initial adjustment for age and gender and then after full adjustment. Interaction terms between MA and CRP subgroups were tested and, because there was a borderline significant interaction between CRP and the abnormal MA subgroup, a subgroup analysis stratified by MA status was also undertaken. All of the statistics were performed by SPSS version 13.0, and a 2-tailed *P*<0.05 was regarded significant.

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis for the Associations Between Echocardiographic LVH (the Dependent Variable) and Isolated CRP and MA in Resistant Hypertensive Patients

Variables	Model A*			Model B†		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
CRP						
≥3.7 mg/L	2.03	1.31 to 3.15	0.002	1.71	1.07 to 2.75	0.025
MA						
<15 mg/24 h	1	1
≥15 and <30 mg/24 h	1.52	0.98 to 2.35	0.06	1.46	0.92 to 2.31	0.10
≥30 mg/24 h	2.01	1.32 to 3.06	0.001	1.81	1.14 to 2.89	0.013

OR indicates odds ratio.

*Model A was adjusted for age and gender.

†Model B was adjusted for age, gender, waist circumference, BMI, presence of diabetes and coronary heart disease at baseline, 24-hour systolic and pulse pressures, antihypertensive drug treatment, serum creatinine, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides.

Results

LVH was diagnosed in 534 patients (75.7%). Table 1 shows the baseline characteristics of patients with and without LVH. Patients with LVH had a slightly higher BMI, higher prevalence of coronary heart disease, higher office and 24-hour BPs, and higher UAER and CRP levels than patients without LVH. Patients without CRP measurement at baseline had characteristics identical to those who had CRP levels determined (data not shown), including the prevalences of LVH (75.9% versus 75.5%, respectively; *P*=0.93) and of abnormal MA (34.3% versus 29.8%, respectively; *P*=0.12).

Table 2 shows the isolated associations of CRP and MA with LVH. Both variables were independently associated with LVH. After full adjustment for other potential confounders, the high (above the median) CRP subgroup of patients had a 70% greater chance of having LVH than the low CRP group, whereas the abnormal MA subgroup showed an 80% increased chance of LVH occurrence in relation to the reference low-normal MA subgroup. Patients in the high-normal MA subgroup presented a borderline significant 50% higher risk of having LVH than the low-normal group. When entered concomitantly into the same logistic model analysis,

both variables, high CRP and abnormal MA, remained significantly associated with LVH, even after full adjustment (Table 3). In this analysis, the interaction term between the high CRP and abnormal MA subgroups was of borderline significance (*P*=0.10), suggesting the possibility of effect modification according to different categories of MA. Thus, a subgroup analysis was performed stratified by normal or abnormal MA status (Table 4). After full adjustment, a high CRP was strongly associated with LVH only in the subgroup of patients with normal MA (<30 mg/24 h), with an ≈2.5-fold greater chance of LVH in the high CRP group in comparison with the low CRP group. In the abnormal MA subgroup of patients, a nonsignificant inverse association between high CRP and LVH occurrence was found.

Discussion

The main finding of this study is that both low-grade chronic inflammation, estimated by high CRP levels, and endothelial dysfunction/damage, reflected by MA, are associated with LVH occurrence in patients with resistant hypertension, independent of several other important covariates, such as adipose tissue distribution (BMI and waist circumference),

Table 3. Multivariate Logistic Regression Analysis for the Associations Between Echocardiographic LVH (the Dependent Variable) and Simultaneously Entered CRP and MA in Resistant Hypertensive Patients

Variables	Model A*			Model B†		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
CRP						
≥3.7 mg/L	1.99	1.23 to 3.20	0.005	1.76	1.06 to 2.93	0.029
MA						
<15 mg/24 h	1	1
≥15 and <30 mg/24 h	1.43	0.82 to 2.50	0.21	1.37	0.77 to 2.50	0.28
≥30 mg/24 h	1.98	1.11 to 3.53	0.022	1.97	1.04 to 3.73	0.038

OR indicates odds ratio.

*Model A was adjusted for age and gender.

†Model B was adjusted for age, gender, waist circumference, BMI, presence of diabetes and coronary heart disease at baseline, 24-hour systolic and pulse pressures, antihypertensive drug treatment, serum creatinine, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides.

Table 4. Multivariate Logistic Regression for Associations Between Echocardiographic LVH (the Dependent Variable) and CRP According to Different Urinary Albumin Excretion Levels

Variable, CRP ≥ 3.7 mg/L	MA <30 mg/24 h (n=325)			MA ≥ 30 mg/24 h (n=138)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Model A*	2.53	1.46 to 4.09	0.001	0.96	0.36 to 2.58	0.94
Model B†	2.43	1.36 to 4.35	0.003	0.45	0.12 to 1.63	0.22

OR indicates odds ratio.

*Model A was adjusted for age and gender.

†Model B was adjusted for age, gender, waist circumference, BMI, presence of diabetes and coronary heart disease at baseline, 24-hour systolic and pulse pressures, antihypertensive drug treatment, serum creatinine, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides.

hemodynamic factors (24-hour BP levels on ambulatory BP monitoring), presence of diabetes and coronary heart disease, serum lipids, renal function, age, and gender. Furthermore, we demonstrate that the association between CRP and LVH is observed only in the subgroup with normal UAER. As far as we know, these findings are new and potentially important for understanding the pathophysiological mechanisms linking LVH to atherosclerosis and to increased cardiovascular morbidity and mortality.

LVH and MA represent well-known subclinical markers of increased incidence of cardiovascular events.^{1,8,9} Many authors believe that CRP levels may be yet another important marker for the development of cardiovascular disease,^{4,6,19} although others did not corroborate these findings.²⁰ The amount and quality of the available evidence indicate that CRP must have some importance, but the magnitude and the mechanisms of its effects are still unsettled. Several previous reports have established a consistent association between MA and LVH in hypertensive subjects,^{5,11,21,22} as well as in diabetic patients²³ and in general populations.^{12,24} Otherwise, only 2 previous cross-sectional studies^{5,23} have specifically assessed the relationships among LVH, MA, and CRP, with somewhat different findings. Palmieri et al,²³ in 1299 type 2 diabetic individuals, showed that the association of echocardiographic LVH with 2 markers of inflammation and atherothrombosis (CRP and fibrinogen) was abolished when the influence of BMI and MA was taken into account, suggesting that the association between LVH and inflammation was mainly mediated by microangiopathy/endothelial dysfunction and obesity. Our results oppose these findings in that only a small nonsignificant attenuation of the association between elevated CRP and LVH was observed after adjustment for body fat distribution (waist circumference to account for abdominal obesity in addition to BMI); odds rates changed from 1.99 to 1.85 (data not shown). The most plausible explanation is that obesity is a much more important confounding covariate in the relationships between LVH and inflammation in type 2 diabetes than it is in hypertensive patients. The second study,⁵ in 220 never-treated hypertensive nondiabetic men, in agreement with our results, observed a significantly higher prevalence of concentric LVH in the subgroup with both abnormal MA and elevated CRP, although the interrelations of CRP and MA with LVH were not further investigated.

No attenuation of the strength of the association between LVH and MA was found after further adjustment for CRP

levels (this can be ascertained by the virtually unchanged odds ratios associated with abnormal MA from Table 2 to Table 3: 2.01 and 1.81 to 1.98 and 1.97). Otherwise, interaction between CRP and abnormal MA was revealed, and the major influence of systemic inflammation on LVH was observed exclusively in the subgroup of patients with normal UAER (Table 4). This finding contrasts with our initial hypothesis that at least part of the known association between MA and LVH might be mediated by systemic inflammation but raises some mechanistic possibilities for this lack of association between CRP and LVH in microalbuminuric patients. Although in cross-sectional studies no inferences on temporal or causal relationships can be made, the association between CRP and LVH, seen only in the subgroup with normal UAER, suggests that systemic low-grade inflammation might precede endothelial dysfunction/damage. At the initial stage of the atherosclerotic process, systemic inflammation would appear most importantly associated with subclinical cardiovascular disease development, such as LVH occurrence. Later in the course of atherosclerosis, when systemic endothelial damage has resulted, MA would become most strongly associated with cardiovascular disease and the importance of systemic inflammation on LVH occurrence would decrease. This pathophysiological sequence of events is supported by previous prospective studies demonstrating that high CRP levels preceded and were determinants of MA development and progression in type 2 diabetic patients²⁵ and in a population-based sample.²⁶ These speculations about the temporal and causal relationships among systemic inflammation, endothelial damage, and LVH occurrence and progression are clinically and prognostically relevant and should be addressed in future prospective longitudinal studies.

Patients in the high-normal MA subgroup (UAER between 15 and 29 mg/24 h) presented a borderline significant 50% increased risk of having LVH than patients in the low-normal MA range (<15 mg/24 h), after adjustment for all potential confounders (Table 2), corroborating with recent reports suggesting that UAER values below the traditional cutoff for abnormal MA are still associated with increased cardiovascular risk^{16,27,28} and with the risk of developing arterial hypertension.²⁹

We do not find any correlation between UAER and CRP levels. This lack of association has been reported by some^{5,23,30} but not by other investigations,^{31,32} and it has also been suggested³³ that their association may be influenced by BP levels, being positive only in hypertensive subjects (with

mean arterial pressure >90 mm Hg). Because CRP and MA are thought to reflect closely related components of the atherosclerotic process (the state of low-grade inflammation of the arterial vessel wall and the endothelial damage at the glomerulus and also systemically), this lack of association is unexpected but helps to explain their independent predictive values for future cardiovascular morbidity and mortality.^{23,26} Also, it has been demonstrated³⁴ that CRP and MA are independently associated with different domains of atherosclerotic vascular disease. These observations suggest that CRP and MA may reflect different pathophysiological mechanisms leading to subclinical cardiovascular disease, including LVH, and, finally, to morbid cardiovascular events.

Some limitations of this study are important to note. First, as pointed out previously, the cross-sectional design prevents the demonstration of the mechanisms by which LVH is related to albuminuria and inflammation. The temporal and causal inferences raised about the pathophysiological process underlying these relationships must be regarded as merely speculative. Second, the measurement of UAER was based on a single 24-hour urine collection. Although this method is considered preferred instead of urinary albumin/creatinine ratio in a morning spot, some misclassification of MA may have occurred because of incompletely collected samples or random albuminuria fluctuation. Three nonconsecutive 24-hour urine collections would have been the best method. However, misclassification is likely to weaken the demonstrated relationships, suggesting that true associations may, in fact, be stronger. Finally, this study evaluated patients with resistant hypertension, a common but somewhat understudied subgroup of general hypertensive subjects, with a high prevalence of LVH. So, our results may not be generalized to other less severe hypertensive subjects.

Perspectives

This study provides evidence that LVH is associated independently with chronic low-grade systemic inflammation, reflected by elevated CRP levels, and with endothelial dysfunction/damage, reflected by abnormal MA, in patients with resistant hypertension. Moreover, the impact of inflammation appears to reside mainly in patients with normal albuminuria. These relationships offer insight into the pathophysiologic mechanisms that link LVH occurrence with the atherosclerotic process and with cardiovascular morbidity and mortality. Prospective studies are necessary to answer important questions regarding the temporal and causal relations of LVH development and progression with markers of systemic inflammation and MA, as well as their independent roles in cardiovascular risk stratification.

Sources of Funding

G.F.S. and C.R.L.C. have research grants from the Brazilian National Research Council, and FINEP-PETROBRAS provided partial financial support.

Disclosures

None.

References

- Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001;141:334–441.
- Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:83–90.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813–1818.
- Pedrinelli R, Dell’Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S, Penno G. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2414–2419.
- Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290:2945–2951.
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2004;17:470–476.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421–426.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003;139:901–906.
- Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, Wareham J. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population. *Am J Epidemiol*. 2004;159:284–293.
- Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazzzi F, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Bezante GP, Del Sette M, Deferrari G, Pontremoli R. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16:399–404.
- Lieb W, Mayer B, Stritzke J, Doering A, Hense H-W, Loewel H, Erdmann J, Schunkert H. Association of low-grade albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2780–2787.
- Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens*. 2005;18:1534–1540.
- Salles G, Leocadio S, Bloch K, Nogueira AR, Muxfeldt E. Combined QT interval and voltage criteria improve left ventricular hypertrophy detection in resistant hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1207–1212.
- Salles G, Cardoso C, Nogueira AR, Bloch K, Muxfeldt E. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2006;48:437–442.
- Redon J. Urinary albumin excretion. Lowering the threshold of risk in hypertension. *Hypertension*. 2005;46:19–20.
- Jones CR, Taylor K, Chowienczyk P, Poston L, Shennan AH. A validation of the Mobil O Graph (version 12) ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit*. 2000;5:233–238.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613–618.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363–369.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D’Agostino RB, Vasani RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631–2639.
- Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Bella JN, Aalto T, Dahlof B, Gerds E, Wright JT, Papademetriou V, Mogensen CE, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Devereux RB. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Am Heart J*. 2002;143:319–326.

22. Dell’Omo G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men. *J Intern Med.* 2003;254:76–84.
23. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN, Robbins DC, Howard BV, Devereux RB. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2764–2769.
24. Kramer H, Jacobs DR, Bild D, Post W, Saad MF, Detrano R, Tracy R, Cooper R, Liu K. Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. *Hypertension.* 2005;46:38–43.
25. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. Progressive, interrelated and independently associated with risk of death. *Diabetes.* 2002;51:1157–1165.
26. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:593–598.
27. Árnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D’Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005;112:969–975.
28. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects. Association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension.* 2005;46:33–37.
29. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, D’Agostino RB, Levy D, Vasan RS. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation.* 2005;111:1370–1376.
30. Festa A, D’Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: the Insulin Resistant Atherosclerosis study. *Kidney Int.* 2000;58:1703–1710.
31. Messerli AW, Seshadri N, Pearce GL, Sachar R, Hoogwerf BJ, Sprecher DL. Relation of albumin/creatinine ratio to C-reactive protein and to metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;92:610–612.
32. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, Toutouzas P, Stefanadis C, Kallikazaros I. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein in men with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;96:946–951.
33. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, Burgerhof JG, de Jong PE, Gans RO, de Zeeuw D. C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension.* 2004;43:791–796.
34. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Asselbergs FW, de Jong PE, Gans RO, de Zeeuw D. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their associations with various domains of vascular disease. *Atherosclerosis.* 2004;172:107–114.

Anexo 3 Termo de Consentimento Livre Informado



Programa de Hipertensão Arterial – ProHArt
Serviço de Clínica Médica
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Sr(a) _____ gostaríamos de convidá-lo a participar do estudo “Hipertensão Arterial Resistente – Avaliação Diagnóstica e Indicadores de Prognóstico” que será desenvolvido no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho com os pacientes acompanhados no ambulatório de hipertensão arterial e que tenham realizado monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA). Sua participação é voluntária. A seguir serão fornecidas algumas informações sobre o estudo para seu esclarecimento.

O estudo vai investigar a frequência de algumas características que são importantes para melhor compreendermos as causas da hipertensão arterial e suas complicações. Essas características são: uma proteína, chamada de proteína C-reativa, que indica presença de processo inflamatório; e a presença no sangue de substâncias produzidas pela glândula supra-renal, a aldosterona e a renina. Acredita-se que cerca de 20% dos pacientes com hipertensão arterial de difícil controle podem ter alterações na supra-renal que levem a produção alterada dessas substâncias. Uma vez detectada essa alteração, ela pode ser tratada, ou com medicação específica ou com cirurgia, levando a um melhor controle da pressão arterial. Para a realização de algumas das dosagens sanguíneas poderá ser necessária a modificação temporária do seu tratamento e, quando necessário você receberá uma medicação substituta. Além das dosagens sanguíneas alguns pacientes necessitarão de tomografias do abdômen para investigação de lesões na supra-renal. O estudo investigará também o comportamento da pressão arterial através da MAPA, exame que vem sendo realizado para todos os pacientes que usam 3 ou mais drogas para hipertensão sem controle adequado, e da velocidade de onda de pulso, que requer a realização de exame simples, não invasivo, a ser realizado por médico do Programa de Hipertensão Arterial.

Outras informações a serem utilizadas no estudo são as colhidas rotineiramente na consulta, os exames laboratoriais também realizados rotineiramente – sangue e urina, eletrocardiograma e ecocardiograma.

A realização de todos esses exames possibilitará um melhor conhecimento da sua doença e adaptação da terapêutica existente às suas características.

Estamos interessados também em saber o que vem acontecendo com os pacientes que estão em acompanhamento no Programa de Hipertensão Arterial em relação ao controle da pressão e quanto à ocorrência de possíveis complicações. Essas informações serão obtidas nos seus prontuários e analisadas para sabermos quais são os pacientes com maior risco de ter complicações.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo estudo, que podem ser encontrados no Hospital Universitário, 9º andar, Serviço de Clínica Médica, telefone: 2598-2848, ou no 3º andar, Serviço de Métodos Especiais do Programa de Hipertensão Arterial, telefone: _____ ou Email _____ para esclarecimento de qualquer dúvida. Você pode ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF (CEP) – sala 01D-46, 1º andar, telefone, 2562-2480 – Email: ccp@hucff.ufrj.br.

Você tem liberdade de não querer participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As suas informações serão analisadas em conjunto com as informações de outros pacientes e não será divulgada a identificação de nenhum paciente. Os resultados dos seus exames e as informações obtidas nos prontuários serão do conhecimento apenas dos pesquisadores e profissionais envolvidos no estudo e na sua assistência, não sendo permitido acesso a outras pessoas.

Você receberá informações sobre os resultados do estudo a medida que eles sejam produzidos e nos comprometemos a divulgar esses resultados nos meios científicos para ampla utilização do conhecimento gerado.

Você não terá qualquer despesa pessoal com pagamento de consultas ou realização dos exames. Os exames serão agendados de forma a necessitar do menor número possível de vindas sua ao hospital e terão hora marcada.

Os riscos de problemas causados pelos exames a serem realizados são mínimos e, caso ocorram, você receberá no próprio HUCFF toda a atenção necessária.

Todo o material biológico coletado será utilizado nessa pesquisa não sendo armazenado para nenhum outro fim.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Dr(a)._____, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição.

_____ Data ____/____/____
Nome/assinatura do paciente

Nome/assinatura do representante legal quando necessário

_____ Data ____/____/____
Nome/assinatura do pesquisador

Anexo 4 Formulário do PROHART

CADASTRO DO AMBULATÓRIO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL – HUCFF – UFRJ

Ficha nº

Nome: _____ 1.
 Prontuário: (sem dígito verificador) _____
 2. Bairro: _____ Telefone: _____
 3. Data de Nascimento: _____
 4. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino
 5. Raça: 1. Branco 2. Negro 3. Mulato 4. Outros
 6. Escolaridade: 0. Sem escolaridade formal 1. <1º grau completo
 2. < 2º grau completo 3. <3º grau completo 4. 3º grau completo
 7. Estado Civil: 1. solteiro 2. casado (tem vida conjugal) 3. separado 4. viúvo
 8. Vínculo Empregatício (do qual obtém maior percentual de seus ganhos)
 1. empregado 2. desempregado 3. dona de casa
 4. aposentado 5. estudante 6. mercado informal
 9. Origem do Encaminhamento: 1. Parecer
 1.1. CM 1.2. Emergência 1.3. Especialidade _____
 2. 1ª vez 1. Un. Primária 2. Hosp. Público 3. Empresa 4. Clín Privada 5. Outros

1.

2.

3. / /

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10. Motivo do encaminhamento: 1. Sim 2. Não
 10.1. Hipertensão Resistente
 10.2. Investigação de HA secundária
 10.3. Outros

10.1

10.2

10.3

11. PA (mm Hg): 11.1 1ª tomada
 11.2 2ª tomada
 12 a Circunferência Cintura (cm)
 12. Circunferência do braço: (cm) 13. Pulso radial: (bpm)
 14. Peso: (kg) 15. Altura: (m)

11.1: /

11.2: /

12 a.

12. 13.

14. 15.

16. Fatores de risco cardiovascular 1. Sim 2. Não 3. Ignorado 4. Referido
 16.1. Diabetes 16.2. Sedentarismo
 16.3. Tabagismo atual 16.4. História familiar de HA
 16.4. Dislipidemia 16.6. História familiar de doença coronariana precoce

16.1 16.2

16.3 16.4

16.5 16.6

17. Lesões em órgãos-alvo
 17.1. Angina ou IAM 17.2. Doença arterial periférica
 17.3. Insuficiência cardíaca 17.4. Retinopatia hipertensiva 17.5. TIA ou AVC

17.1 17.2

17.3 17.4 17.5

18. Medicamentos que elevam a PA: 1. sim 2. não
 18.1. Quais? _____
 19. Anti-hipertensivos em uso (nome genérico): Dose (mg)
 19.1. _____

19.2. _____

19.3. _____

19.4. _____

19.5. _____

19.6. _____

18.

18.1.

19.1.

19.2.

19.3.

19.4.

19.5.

19.6.

20. Co-morbidades: (não incluir FR, LOA ou obesidade)
 20.1. _____
 20.2. _____

20.1.

20.2.

21. TERAPÊUTICA INSTITUÍDA:

Grupo farmacológico	Droga	Dose (mg)
() Diurético	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
() β-bloqueador	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
() IECA	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
() Inibidor de AT-2	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
() Bloqueador de cálcio	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
() α-adrenérgicos	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
() Vasodilatador direto	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
() Outros anti-hipertensivos	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

21.1.

21.2.

21.3.

21.4.

21.5.

21.6.

21.7.

21.8.

22.1. Nome do médico responsável pelo ambulatório (letra de forma): _____
 22.2. Data da consulta:
 22.3. Data do preenchimento da ficha:
 22.4. Destino: 1. Programa 2. Projeto HAR 3. Transferência interna 4. Outro

22.1.

22.2. / /

22.3. / /

22.4.

23. Avaliação Laboratorial (preencher se estiver disponível)

Sangue	Data:	Valores:
Glicose		
Creatinina		
Potássio		
Colesterol total		
HDL colesterol		
Triglicerídeos		
Ácido úrico		

Úrina

Microalbuminúria		
Proteinúria 24 h		
Creatinina urinária		
Volume urinário		
Clearance creatinina		
Volume urinário MAU		

DATA ECO:	___/___/___	1-Sim 2-Não 3-IGN	
LESÕES OROVALVULARES			
IM: 1 2 3	EM: 1 2 3	EA: 1 2 3	F.E.
SIV:	PP:	VED:	
Disfunção Diastólica	1- sim 2- não	Grau: 1 – 2 – 3	

Cintigrafia renal: _____	1. Realizada	2. Solicitada	3. Sem indicação
Data do Exame Basal: _____	___/___/___	Data do Exame Captopril: _____	___/___/___
Resultado: _____	1. Negativo	2. Sugestivo HA renovascular	3. Inconclusivo

24. OUTRAS TERAPÊUTICAS:

- () Ácido acetilsalicílico
- () Glibenclamida
- () Metformin
- () Outros hipoglicemiantes _____
- () Insulina
- () Estatinas _____
- () Fibratos _____
- () Nitratos

- 24.1.
- 24.2.
- 24.3.
- 24.4.
- 24.5.
- 24.6.
- 24.7.

OBS:

Anexo 5 Questionário padronizado no dia do exame

Dosagem de Proteína C reativa

1. Fará o exame: () Sim () Não

Se não, qual o motivo: _____

CID:

2. TERAPÊUTICA EM USO:

Grupo farmacológico:

Droga:

Dose (mg):

() AAS

5.i.

() Estatina

5.i.

() AINH

5.i.

() Corticosteróides

5.i.

() Anti-oxidantes/vitaminas

5.i.

() Anticoncepcional oral

5.i.

3. Doença inflamatória crônica associada: () sim () não

Qual? _____

4. Portador de doença coronariana: () sim () não

PREENCHER NA DATA DO EXAME

Suspendeu a medicação? () Sim () Não

Apresentou quadro infeccioso na última semana? () Sim () Não

Apresentou quadro alérgico na última semana? () Sim () Não

Obs: _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)