

ARTIGO ORIGINAL

Marcadores de Inflamação, Microalbuminúria e Controle de Pressão Arterial em Cuidados de Saúde Primários

Inflammation Markers, Microalbuminuria and Blood Pressure Control in Primary Health Care

Guilherme Brasil Grezzana¹, Bruna Eibel¹, Airton Tetelbom Stein², Lúcia Campos Pellanda^{1,2}

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC¹; Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA / Complexo Hospitalar da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)², Canoas, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma causa importante de morbidade e mortalidade cardiovascular. Apesar da eficácia do tratamento, um alto número de pacientes não obtém controle de pressão arterial (PA), um fato que implica a necessidade de investigar o papel de outros fatores adicionais, como marcadores de inflamação e microalbuminúria, especialmente em ambientes de saúde.

Objetivos: Avaliar a associação entre os níveis de fibrinogênio sérico, Proteína C-reativa ultrasensível (PCR) e microalbuminúria, com medidas de pressão arterial (PA) avaliadas através de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em pacientes hipertensos, em ambiente de cuidados de saúde primários.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal com pacientes hipertensos que foram atendidos em centros de cuidados de saúde primários. Uma avaliação de PA foi efetuada pelo médico de cuidados primários, e este procedimento foi seguido por um teste de referência de 24 horas (MAPA), realizado por um profissional independente. Adicionalmente, a coleta de sangue periférico foi realizada para análise futura de marcadores bioquímicos.

Resultados: 143 pacientes foram incluídos. Havia uma tendência para associação entre a variável independente (PA alterada por MAPA de 24 horas) e variável dependente (PCR), havia uma associação entre os valores > 3 mg/dL e MAPA alterada de 24 horas. A razão de prevalência (RP) foi de 1,36 (CI 95% 0,90 – 2,06); p=0,18. A respeito dos achados de microalbuminúria e fibrinogênio, foi observada RP 1,03 (CI 95% 0,41 – 2,57); p=1 e RP 1,19 (CI 95% 0,96 – 1,46); p=0,019, respectivamente, e ambas não foram significantes para PA alterada por MAPA de 24 horas.

Conclusões: Há uma tendência para a associação entre PCR e a PA avaliada através da MAPA de 24 horas no contexto dos cuidados primários. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(4):295-302)

Palavras-chave: Biomarcadores, Inflamação, Proteína C-reativa, Albuminúria, Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial.

Abstract

Background: Systemic arterial hypertension (SAH) is an important cause of cardiovascular morbidity and mortality. In spite of the effectiveness of the treatment, a high number of patients do not obtain blood pressure (BP) control, a fact that implies the need for investigating the role of other additional factors, such as inflammation markers and microalbuminuria, especially in health care environments.

Objectives: To evaluate the association between serum fibrinogen levels, ultra-sensitive C-reactive protein (CRP) and microalbuminuria, with blood pressure (BP) averages evaluated by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in hypertensive patients in primary health care setting.

Correspondência: Guilherme Brasil Grezzana

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia
Avenida Princesa Isabel, 370, 3º andar. CEP: 99620-000, Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: gbgrezzana@yahoo.com.br

Methods: A cross-sectional study with hypertensive patients who were seen in primary health care centers was performed. A BP evaluation was carried out by the primary care doctor, and this procedure was followed by a reference test 24-hour ABPM, performed by an independent professional. Moreover, the peripheral blood collect was performed for future biochemical markers analysis.

Results: 143 patients were included. There was a trend for association between the independent variable (altered BP by 24-hour ABPM) and the dependent variable (CRP), there was an association between the values > 3 mg/dL and altered 24-hour ABPM. The prevalence ratio (PR) was of 1.36 (CI 95% 0.90 – 2.06); $p=0.18$. Regarding microalbuminuria and fibrinogen findings, a 1.03 (CI 95% 0.41 – 2.57) PR was seen; $p=1$ and 1.19 (CI 95% 0.96 – 1.46) PR; $p=0.019$, respectively, and both were not significant for altered BP by 24-hour ABPM.

Conclusions: It is a trend for association between CRP with BP evaluated by 24-hour ABPM in the primary care setting. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(4):295-302)

Keywords: Biomarkers; Inflammation; C-Reactive Protein; Albuminuria; Blood Pressure Monitoring, Ambulatory.

(Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>)

Introdução

Apesar de a relação entre alto risco cardiovascular e hipertensão arterial ser bem definida, são poucos os pacientes que aderem aos medicamentos para pressão arterial (PA), e a proporção deles que possui a PA controlada é ainda menor.¹ No Brasil, 39% dos pacientes hipertensos possui sua PA controlada ($< 140/90$ mmHg) a um nível de cuidados primários de saúde, e 33% destes pacientes foram classificados como estágios 2 ou 3 de hipertensão (PS $> 160/110$ mmHg).²

A microalbuminúria foi observada na hipertensão como um importante preditor de danos renais e doenças cardiovasculares.³ Os pacientes hipertensos com microalbuminúria de linha de base possuem um risco 55% mais alto para desfechos cardiovasculares em um período de acompanhamento de 5 anos.⁴ Assim, a avaliação de albuminúria em Doença Cardiovascular (DCV) foi recomendada por diretrizes clínicas internacionais.⁵

O fibrinogênio é um marcador inflamatório relacionado ao aumento da frequência de eventos vasculares,⁶ o que reflete um estado de hipercoagulação e contribui com o progresso da aterosclerose.⁷ Existe uma associação entre altos níveis de fibrinogênio e hipertensão essencial,⁸ risco de doença cardíaca coronária (DCH) e mortalidade por acidente vascular cerebral.⁷ A literatura também descreve uma associação entre hipertensão e PCR.⁹

Apesar de a associação entre inflamação, microalbuminúria e hipertensão ter sido avaliada, o uso destes marcadores juntos e a avaliação da pressão arterial em 24 horas não é uma rotina em centros de cuidados primários de saúde, sendo mais utilizado em pacientes com alto risco cardiovascular.⁵ O objetivo do

presente estudo foi avaliar a associação entre marcadores inflamatórios, microalbuminúria e hipertensão, o que foi avaliado através de MAPA de 24 horas em centros de cuidados primários de saúde.

Métodos

Participantes

Um estudo transversal foi realizado em Antonio Prado (RS), uma cidade no sul do Brasil. Os critérios de inclusão foram: pacientes hipertensos que buscaram atendimento em cuidados primários de saúde públicos entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010, com 18 anos de idade ou mais, que estivessem tomando medicamentos anti-hipertensivo nos últimos três meses para apresentar os sinais estáveis de acordo com suas próprias condições. Adicionalmente, os pacientes precisavam ser capazes de responder o questionário do estudo. Os critérios de exclusão foram: pacientes incapazes de responder o questionário e aqueles que viviam fora da área coberta pelos centros de saúde locais, mulheres grávidas, indivíduos que apresentaram eletrocardiogramas com ritmo não-sinusal e doença infecciosa ou inflamatória.

O tamanho da amostra necessária para avaliar a exatidão entre os dois métodos de mensuração de PA, presumimos uma probabilidade de 30% para MAPA e 10% para a mensuração de PA por médicos de cuidados primários de saúde. O intervalo de confiança foi de 95%, e o poder foi de 80%. O tamanho estimado de amostra foi de 142 pacientes. Antônio Prado (RS) é uma cidade no sul do Brasil que tem 12.837 habitantes,¹⁰ e duas unidades de cuidados primários de saúde; portanto, a amostragem de 143 pacientes hipertensos representa aqueles que

procuraram atendimento em ambas as unidades no período deste estudo.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento para participar do estudo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IC/FUC – 4278,08).

Parâmetros Bioquímicos e Antropométricos

Para as quantificações de microalbuminúria, a amostra de urina foi obtida no período da manhã por uma única amostra através do método nefelométrico para a dosagem de proteína.¹¹ A amostra de urina foi processada no mesmo dia, e uma avaliação de microalbuminúria e creatinina foi realizada. A microalbuminúria foi definida como superior a 30 mg/g e inferior a 300 mg/g creatinina, considerando a taxa de albumina para creatinina.

Além disto, a coleta de sangue periférico foi realizada pela manhã, em jejum, para análise dos marcadores bioquímicos: fibrinogênio, colesterol total, HDL, triglicéride, LDL, creatinina, potássio, PCR, hemograma completo, hemoglobina glicada A1c e glicemia. Consideramos taxas acima de 400 mg/dL anormais a fibrinogênio (ensaio de Clauss), e taxas acima de 3 mg/dL anormais para PCR.

Adicionalmente, peso, altura, índice de massa corporal, relação cintura-quadril e o hábito de fumar e/ou consumir álcool foram avaliados.¹²

Medição convencional de PA e MAPA

Os médicos de cuidados primários de saúde realizaram três medidas de PA utilizando um esfigmomanômetro de mercúrio e um balonete de tamanho apropriado, com o paciente sentado e após 5 minutos de descanso. O método de medição de PA foi de acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia.¹³ O paciente havia respondido um questionário, e um eletrocardiograma de 12 derivações e a aplicação da MAPA foram realizados. A MAPA foi aplicada durante um dia regular de trabalho dos pacientes, e os resultados da mensuração de PA foram cegos.

Os monitores da MAPA foram validados de acordo com a Sociedade Britânica de Hipertensão.¹⁴ O gravador de MAPA utilizado neste estudo foi DMS Brasil, versão TM2430, e o esfigmomanômetro de mercúrio foi MDF 800. As medições de MAPA de 24 horas foram realizadas a cada quinze minutos durante o período de vigília, e a cada trinta minutos durante o período

de descenso noturno, e foram ajustadas de modo a corresponderem com os horários costumeiros dos pacientes para dormir e acordar. Os dados originados a partir de um mínimo de 70 registros ao longo de 24 horas, com, pelo menos, dois registros a cada hora durante a noite, foram considerados adequados. Os parâmetros avaliados pela MAPA foram: PA média sistólica e diastólica em 24 horas, PA sistólica e diastólica durante o período de vigília e durante a noite. A hipertensão através das medições convencionais com o uso de um esfigmomanômetro foi definida como tendo um valor igual ou superior a 140/90 mmHg. O critério de MAPA para hipertensão não-controlada foram os valores médios de PA de 24 horas acima de 130/80 mmHg. Acerca dos valores relacionados ao período de vigília, a PA não-controlada foi considerada uma média acima de 130/80 mmHg. A ausência de descenso noturno foi definida como uma redução de PA pela MAPA inferior ou igual a 10% em relação à média diurna. As diretrizes clínicas atuais não apresentam valores de cortes claros para critérios de definição de normalidade para PA de 24 horas; assim, os mesmos valores entre diabéticos e não-diabéticos foram considerados.

Métodos Estatísticos

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS 17,0. Realizamos estatísticas descritivas com variáveis contínuas (desvio médio e padrão) e categóricas. De modo a avaliar a associação entre as medidas de valores de fibrinogênio, microalbuminúria e PA (com base na MAPA), um teste do qui-quadrado, teste de Fisher e uma regressão logística com MAPA controlada e não-controlada como variável dependente foram realizados. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

Resultados

Entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010, 146 pacientes hipertensos foram incluídos. Três pacientes foram excluídos, pois não seguiram o protocolo. As principais classes de medicamentos anti-hipertensivos usadas foram inibidor de enzima conversora de angiotensina, diuréticos tiazídicos e bloqueadores beta. As características da amostragem estão descritas na Tabela 1 – mulheres (67%), brancas (79,6%), 59,8 anos de idade (DP 12,74), 21% com diabetes, 63,6% apresentavam altos níveis de colesterol, 9,2% eram fumantes, 16,1% bebiam regularmente e 32,6% eram obesas. Quando avaliados os resultados de fibrinogênio acima de 400 mg/dL

e alteração de MAPA de 24 horas, uma RP de 1,19 (CI 95% 0,96 - 1,46); $p=0,019$, foi encontrada. Ao considerar a PCR, a associação entre valores > 3 mg/dL e PA mais elevada do que é considerada alterada em uma MAPA de 24 horas, uma RP de 1,36 (CI 95% 0,90 - 2,06); $p=0,18$, foi observada. A associação entre microalbuminúria (30 mg/g a 300 mg/g) e PA considerada alterada em MAPA de 24 horas mostrou uma RP de 1,03 (CI 95%

0,41 - 2,57); $p=1$ (Tabela 2). A variável masculina foi 1,37 vezes mais provável de alterar na MAPA em comparação com o gênero feminino. Uma regressão logística foi realizada para cada uma das variáveis (PCR, fibrinogênio e microalbuminúria), ajustando gênero, idade, DM, IMC em relação à MAPA não-controlada. Os achados a respeito de microalbuminúria ($p=0,98$), PCR ($p=0,074$) e fibrinogênio ($p=0,304$) não foram significativos.

Tabela 1
Características descritivas da amostragem

Variáveis	Frequência em porcentagem e média
Variáveis demográficas	
N	143
Sexo, Feminino	96 (67%)
Idade	59,8 (29 – 89)
Branças	113 (79,6%)
Diabéticas	30 (21%)
Marcadores inflamatórios	
Hs-PCR > 3 (mg/dL)	59 (41,3%)
Fibrinogênio > 400 (mg/dL)	42 (29,37%)
Descritores metabólicos	
Hemoglobina glicada A1C	6,19 (4,4 – 13,14)
Glicemia de jejum, (mg/dL)	101 (53 – 282)
Microalbuminúria (mg/g creatinina)	91,9 (1,3 – 3471)
Variáveis lipídicas	
Colesterol total, (mg/dL)	212,55 (125 – 362)
HDL, (mg/dL)	49,15 (22 – 91)
LDL, (mg/dL)	130,7 (55 – 265)
Triglicérides, (mg/dL)	164,13 (50 – 626)
Dados antropométricos	
IMC, Kg/m ²	27,98 (19,8 – 47,9)
Normal	30,5%
Sobrepeso	36,9%
Obesidade	32,6%
Cintura / quadril	1,52
Estilo de vida	
Fumantes	13 (9,2%)
Uso de álcool > 5 bebidas por dia	23 (16,1%)

Tabela 2
Análise bivariada entre MAPA não-controlada e as variáveis do estudo

Variáveis	MAPA controlada*	MAPA alterada** N 143	valor p
Sexo, masculino	19 (44,2%)	28 (59,6%)	0,021
Diabéticos	57 (45,2%)	7 (41,2%)	0,955
Marcadores inflamatório			
Hs-PRC > 3 (mg/dL)***	37 (62,7%)	22 (37,3%)	0,18
Fibrinogênio > 400 (mg/dL)	19 (44,2%)	24 (55,8%)	0,019
Descritores metabólicos			
Microalbuminúria > 30 (mg/g creatinina)	12 (54,5%)	10 (45,5%)	1

* < 130/80 mmHg; ** > 130/80 mmHg; *** Proteína C-reativa ultrasensível.

Discussão

Este estudo mostrou uma tendência de associação entre o marcador inflamatório, PCR e PA não controlada considerada alterada em MAPA de 24 horas em pacientes hipertensos em cuidados primários de saúde, apesar de a microalbuminúria e fibrinogênio não terem sido associados. Os resultados obtidos através da utilização de MAPA de 24 horas mostraram 44,8% de pacientes hipertensos não-controlados (> 130/80 mmHg), 72% com ausência de descenso noturno de PA, e 41,9% sem controle de PA durante o período de vigilância (Tabela 3). Estas descobertas sugerem que, quando um método mais exato para avaliação de PA é utilizado, como a MAPA

de 24 horas, um grande número de pacientes hipertensos atendidos em ambulatórios de unidades de cuidados de saúde primários permanece com a PA não-controlada, apesar do tratamento anti-hipertensivo adotado.

Altos níveis de PCR em pacientes hipertensos são provavelmente causados por uma redução na produção de óxido nítrico em células endoteliais, e, conseqüentemente, por vasoconstrição arterial, indicando, assim uma correlação entre a disfunção endotelial e o sistema da renina-angiotensina.⁹ Adicionalmente, estudos prospectivos mostraram uma associação entre a inflamação e um aumento no risco de eventos de mortalidade cardiovascular, além do fato de que a condição inflamatória crônica pode ser um

Tabela 3
Medições de PA usando MAPA realizada em um consultório médico

MAPA	Frequência em porcentagem e média
Sistólica 24 horas (mmHg)	128 (96 – 166)
Diastólica 24 horas (mmHg)	75,8 (58 – 99)
Dipper	40 (28%)
Não-dipper	103 (72%)
Medições no consultório	
Sistólica (mmHg)	143,69 (90 – 220)
Diastólica (mmHg)	85,83 (60 – 120)

fator de risco independente para HAS.¹⁵ No presente estudo, observamos uma tendência de correlação entre valores de PCR > 3 mg/dL e uma alteração em MAPA de 24 horas. Além disto, dos 86 (60,1%) pacientes que tinham pressão arterial superior a 130/80 mmHg, 68 pacientes (61,8%) apresentaram valores de PRC acima de 1 mg/dL. Esta descoberta é consistente com os resultados dos estudos epidemiológicos que correlacionaram estado inflamatório latente e hipertensão.^{16,17}

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas tem diversas vantagens além de ser o teste referência para desfecho cardiovascular.¹⁸ A MAPA permite uma avaliação do padrão da PA noturna e sua relação com o dano dos órgãos alvo. Ela também ajuda a diagnosticar hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada.^{19,20} Dos 86 (60,1%) pacientes que tinham pressão arterial superior a 130/80 mmHg, 30 pacientes (69,8%) apresentaram fibrinogênio superior a 400 mg/dL. O fibrinogênio plasmático é um determinante chave da viscosidade do plasma e seus altos níveis podem estar associados com risco de acidente vascular.⁷ Este mesmo estudo descreve uma correlação entre alto fibrinogênio plasmático e PA avaliada através de MAPA de 24 horas, o que contribui com o prognóstico de lesões vasculares cerebrais silenciosas. Em outro estudo,²¹ a correlação entre a hipertensão mascarada e altos níveis séricos de fibrinogênio foi observada, em comparação com controles normotensos. Isto é uma descoberta importante para o acompanhamento de pacientes hipertensos, uma vez que, em nosso estudo, tivemos 12,58% de pacientes que apresentaram PA controlada no consultório médico, mas mostraram PA alterada na MAPA de 24 horas. Adicionalmente, fibrinogênio plasmático é um fator de risco para DCH e doença vascular periférica.⁸ A utilização de marcadores inflamatórios, como a dosagem de fibrinogênio e PCR em pacientes hipertensos em centros de cuidados primários de saúde pode ajudar a detectar pacientes com um controle inadequado de PA.

A avaliação de microalbuminúria é um marcador de prognóstico de riscos cardiovasculares e renais para pacientes diabéticos e não-diabéticos;²² portanto, recomenda-se para o acompanhamento de pacientes hipertensos em tratamento farmacológico.¹² No estudo LIFE,²³ após um ano de tratamento anti-hipertensivo, a microalbuminúria foi mais importante como um preditor para desfechos cardiovasculares do que o Escore de Risco de Framingham. Nos estudos ONTARGET e TRANSCEND,²⁴ as taxas de mortalidade foram mais altas entre pacientes com albuminúria (RR 1,56) e mais baixas

em pacientes com uma diminuição na albumina urinária (RR 0,84). Entretanto, as descobertas de nosso estudo não foram significativas ($p=1$) quando comparamos os resultados para microalbuminúria e PA não-controlada pela MAPA de 24 horas. Estas descobertas estão provavelmente relacionadas ao tamanho da amostra e/ou a variabilidade no tempo de análise das amostras urinárias. A coleta de amostras deveria ser idealmente realizada em, pelo menos, duas amostras, que seriam obtidas com um intervalo entre elas. Não obstante, as descobertas do estudo ADVANCE²⁵ mostraram que o aumento ou redução do risco cardiovascular é independente dos valores de PA sistólica e diastólica quando a microalbuminúria é utilizada. Assim, isto reforça a exigência da medida de microalbuminúria para pacientes hipertensos em ambientes de cuidados primários de saúde.

Na análise bivariada, os homens eram 1,37 vezes mais propensos a alterações na MAPA de 24 horas em comparação com as mulheres ($p=0,021$). Entretanto, ao realizar uma análise multivariada para PCR ($p=0,074$), com a microalbuminúria ($p=0,98$) e o fibrinogênio ($p=0,304$) ajustados para sexo, idade, DM e IMC, nenhum marcador bioquímico foi significativo como preditor para controle de MAPA de 24 horas.

Uma limitação ao estudo atual foi a medição de PA apenas uma vez através da MAPA de 24 horas, o que poderia ter um efeito sobre a reprodutibilidade das medições, especialmente quando o período noturno da avaliação de PA é considerado. Como o descenso noturno e a vigília foram estabelecidas individualmente para cada paciente, pode existir um risco de viés, embora tenha sido realizado desta maneira de modo a apresentar as reais características das condições de vida. A amostra havia incluído todos os pacientes hipertensos na cidade, e pode ser considerada um estudo de base populacional. Este levantamento epidemiológico demonstrou uma avaliação de tecnologia de saúde através da análise bioquímica e medição de PA, e é essencial ter o espectro completo dos pacientes hipertensos em centros de cuidados primários de saúde. Acreditamos que, com um tamanho maior de amostragem, a associação entre marcadores inflamatórios e as alterações na MAPA de 24 horas seriam mais evidentes.

Conclusões

Os resultados do nosso estudo destacam a importância de se utilizar ferramentas complementares de diagnóstico

de modo a atingir um diagnóstico mais abrangente para hipertensão em ambientes de cuidados primários de saúde. A exatidão da mensuração de PA aumentou quando o perfil bioquímico de pacientes foi realizado. Assim, embora este estudo demonstre que as variáveis ajustadas não foram significativas para PA não-controlada pela MAPA, ele sugere que a utilização de marcadores bioquímicos pode ter contribuído para a confirmação da precisão diagnóstica para hipertensão não-controlada através da MAPA de 24 horas. O uso de marcadores bioquímicos inflamatórios pode contribuir com o diagnóstico de PA não-controlada em cuidados primários de saúde e deve ser recomendado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Grezzana GB, Eibel B, Stein AT, Pellanda LC. Obtenção de dados: Grezzana GB. Análise e interpretação dos dados: Grezzana GB, Eibel B,

Stein AT, Pellanda LC. Análise estatística: Grezzana GB, Eibel B, Stein AT, Pellanda LC. Obtenção de financiamento: Grezzana GB. Redação do manuscrito: Grezzana GB, Eibel B, Stein AT, Pellanda LC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Grezzana GB, Eibel B, Stein AT, Pellanda LC.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Guilherme Brasil Grezzana pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Referências

- Amar J. Patients with resistant hypertension. *J Hypertens Suppl.* 2007;25(1):S3-6.
- Baldissarotto J, Kopittke L, Nedel FB, Takeda SP, Mendonça CS, Sirena SA, et al. Socio-demographic characteristics and prevalence of risk factors in a hypertensive and diabetics population: a cross-sectional study in primary health care in Brazil. *BMC Public Health.* 2016;16:573.
- Poudel B, Yadav BK, Nepal AK, Jha B, Raut KB. Prevalence and association of microalbuminuria in essential hypertensive patients. *N Am J Med Sci.* 2012;4(8):331-5.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Züchner C, Venneklaas U, et al; MARPLE Study Group. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J Hypertens.* 2006;24(3):541-8.
- Abel N, Contino K, Jain N, Grewal N, Grand E, Hagans I, et al. Eighth Joint National Committee (JNC-8) Guidelines and the Outpatient Management of Hypertension in the African-American Population. *N Am J Med Sci.* 2015;7(10):438-45.
- Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE, Fernández JR, Mojón A, et al. Seasonal variation of fibrinogen in dipper and nondipper hypertensive patients. *Circulation.* 2003;108(9):1101-6.
- Aono Y, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Kondo T, Obara T, et al. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(4):963-8.
- Coban E, Ozdoğan M, Akçit F. Levels of plasma fibrinogen and D-dimer in subjects with white-coat hypertension. *J Hum Hypertens.* 2004;18(4):291-2.
- Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, Ridker PM, Buring JE, Gaziano JM. Plasma inflammatory markers and the risk of developing hypertension in men. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e001802.
- Ministério da Saúde. Datasus. SISHIPERDIA - Hiperdia. Sistema de Gestão Clínica de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus da Atenção Básica (on line). [Acesso em 2011 jan 11]. Disponível em: <http://hiperdia.datasus.gov.br>
- Prujm MT, Madeleine G, Riesen WF, Burnier M, Bovet P. Prevalence of microalbuminuria in the general population of Seychelles and strong association with diabetes and hypertension independent of renal markers. *J Hypertens.* 2008;26(5):871-7.
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
- Marques-Vidal P, Waeber G, Waeber B, Vollenweider P. Eligibility to treatment and economic effect of the implementation of the new U.S. or European Society of Hypertension/European Society of Cardiology hypertension guidelines. *J Hypertens.* 2015;33(4):868-73.
- Floyd CN. Hypertension - state of the art 2015. *Clin Med (Lond).* 2016;16(1):52-4.
- Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005;19(2):149-54.
- Kamel N, Gursoy A, Koseoglu O, Dincer J, Gullu S. Isolated office hypertension: association with target organ damage and cardiovascular risk indices. *J Natl Med Assoc.* 2006;98(4):601-6.
- Tosu AR, Demir S, Selcuk M, Kaya Y, Akyol A, Ozdemir M, et al. Comparison of inflammatory markers in non-dipper hypertension vs. dipper hypertension and in normotensive individuals: uric acid, C-reactive protein and red blood cell distribution width readings. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2014;10(2):98-103.
- Magdás A, Szilágyi L, Belényi B, Incze A. Ambulatory monitoring derived blood pressure variability and cardiovascular risk factors in elderly hypertensive patients. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(6):2563-9.
- Parati G, Ibsen H. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry. *J Hypertens.* 2007;25(5):929-33.
- Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Zanchetti A. Nocturnal non-dipping pattern in untreated hypertensives at different cardiovascular risk according to the 2003 ESH/ESC guidelines. *Blood Press.* 2006;15(1):37-44.

21. Papadopoulos DP, Thomopoulos C, Mourouzis I, Kotrotsou A, Sanidas E, Papazachou U, et al. Masked hypertension unfavourably affects haemostasis parameters. *Blood Press*. 2011;20(4):218-21.
22. Redon J, Martinez F. Microalbuminuria as surrogate endpoint in therapeutic trials. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(4):345-9.
23. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
24. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al; ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1353-64.
25. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813-21.