

JULIANA LOTUMOLO

***EXCREÇÃO URINÁRIA DE PROTEÍNAS EM PACIENTES
HIPERTENSOS E SUA CORRELAÇÃO COM HIPERTROFIA
VENTRICULAR ESQUERDA E MONITORAMENTO
AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL***

CAMPINAS

2001

JULIANA LOTUMOLO

***EXCREÇÃO URINÁRIA DE PROTEÍNAS EM PACIENTES
HIPERTENSOS E SUA CORRELAÇÃO COM HIPERTROFIA
VENTRICULAR ESQUERDA E MONITORAMENTO
AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Ciências Médicas, área de Ciências Biomédicas.*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. CÉLIA REGINA GARLIPP

CO-ORIENTADORA: PROFA DRA. PAULA VIRGÍNIA BOTTINI

CAMPINAS

2001

IDE BP
 AMADA T/UNICAMP
 L 918e
 EX
 48093
 16-837/02
 R\$ 11,00

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
 BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
 UNICAMP**

100165792-3

235712

~~D916e~~
 L918e

Lotumolo, Juliana

Excreção de proteínas urinárias em pacientes hipertensos e sua correlação com hipertrofia ventricular esquerda e monitoramento ambulatorial da pressão arterial / Juliana Lotumolo. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientadores : Célia Regina Garlipp, Paula Virgínio Bottini
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas.

1. Albuminúria. 2. Hipertensão. 3. Ecocardiografia. I. Célia Regina Garlipp. II. Paula Virgínio Bottini. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

UNICAMP
 BIBLIOTECA CENTRAL
 SEÇÃO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Célia Regina Garlipp

Membros:

1. Prof. Dr. Cidagmar Andriolo
2. Prof. Dr. Otávio Rizzo Coelho
3. Profa. Dra. Célia Regina Garlipp

Curso de pós-graduação em Ciências Biomédicas, Área de Concentração em Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 14/12/01

000214500

DEDICATÓRIA

*A meus pais Reginaldo e Teresa e a meus irmãos
Regis e Mariana pelo estímulo, confiança, paciência e
pelas palavras amigas nos momentos que precisei.*

AGRADECIMENTOS

A Profa Dra. Célia Regina Garlipp, pela constante dedicação, paciência, apoio e sabedoria.

A Profa Dra. Paula Virginia Bottini, que em momentos de dúvidas esteve sempre presente auxiliando na parte técnica e escrita deste trabalho.

Aos colegas Marco Antonio Moda, pela realização técnica das dosagens e a todos os meus amigos do Laboratório de Líquidos Biológicos, pelo constante apoio e compreensão, principalmente as minhas amigas Valéria Eleonora e Suzy Helena Afaz pelo seu incentivo e auxílio na separação e armazenamento das amostras e realização técnica.

A todos os colegas da Divisão de Patologia Clínica que contribuíram para a realização deste trabalho.

A Profa Dra Nelcy Fenalti Höehr pelas sugestões para meu crescimento acadêmico e a todos os professores do Departamento de Patologia Clínica que, direta ou indiretamente, contribuíram para minha formação.

Ao Departamento de Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas, principalmente aos funcionários Cleide e Helymar, pela realização da parte estatística do trabalho.

Ao Dr. Cid de Abreu Leme Junior do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Cardiologia, Serviço de Ecografia, pela atenção e realização das ecografias e pelo esclarecimento a respeito deste assunto.

Ao Dr. João Carlos Rocha do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Cardiologia, Serviço de Hipertensão pelo incentivo e auxílio além da permissão para a realização deste trabalho junto ao Ambulatório de Hipertensão.

Em especial a enfermeira Ana Maria Grespan do Ambulatório de Hipertensão pelo auxílio, paciência e muita dedicação.

A FAEP (auxílio 0898/98) pelo suporte financeiro para realização deste trabalho.

“A GRANDEZA

A grandeza e o sucesso surgem do comum, de coisas que muitas vezes sequer damos valor e de coisas materiais que não precisam ser especiais.

Uma mansão magnífica é construída com materiais comuns, os mesmos empregados em qualquer outra edificação.

Uma obra literária, por mais genial que seja, é impressa em papel comum, como em qualquer outro livro.

Uma sinfonia maravilhosa é criada tocando-se instrumentos que também são utilizados em outras músicas, instrumentos comuns

A grandeza não depende do material que se tem, mas sim de como este é empregado, no que se faz com ele.

O sucesso é conquistado não pelo que temos, mas como resultado contínuo das nossas ações.

Embora a grandeza seja por definição rara, ela está ao alcance de qualquer um

A maioria dos sucessos começaram de maneira comum, ordinária.

Seja você quem for, onde estiver; o sucesso e a grandeza estarão esperando que você os faça acontecer.”

(Autor desconhecido)

	<i>PÁG.</i>
RESUMO.....	<i>xi</i>
I. INTRODUÇÃO.....	13
II. OBJETIVOS.....	25
III. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
IV. RESULTADOS.....	32
V. DISCUSSÃO.....	40
VI. CONCLUSÕES.....	50
VII. SUMMARY.....	52
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
IX. ANEXOS.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

A1M	ALFA ₁ -MICROGLOBULINA
A1M/CREA	ALFA ₁ -MICROGLOBULINA / CREATININA (mg/l/mg/dl)
CPD	CARGA PRESSÓRICA DIASTÓLICA
CPS	CARGA PRESSÓRICA SISTÓLICA
DIVE	DIMENSÃO INTERNA DO VENTRÍCULO ESQUERDO
ECA	ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA
EPP	ESPESSURA DA PAREDE POSTERIOR
EPS	ESPESSURA DA PAREDE SEPTAL
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
HVE	HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA
IMVE	ÍNDICE DE MASSA VENTRICULAR ESQUERDA
KAPPA/CREA	KAPPA / CREATININA (mg/l/mg/dl)
LAMBDA/CREA	LAMBDA / CREATININA (mg/l/mg/dl)
MA/CREA	MICROALBIMINÚRIA / CREATININA (mg/l/mg/dl)
MAPA	MONITORAMENTO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL
MVE	MASSA VENTRICULAR ESQUERDA (g)
NAG	N-ACETIL-β-D-GLUCOSAMINIDASE
PA	PRESSÃO ARTERIAL
PAD	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
PAS	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
PROT/CREA	PROTEÍNA TOTAL / CREATININA (mg/dl/mg/dl)
RBP	PROTEÍNA CARREADORA DO RETINOL

	PÁG.
Tabela I: Valores obtidos para as proteínas urinárias de origem glomerular (MA/CREA) e tubular (A1M/CREA) nos grupos estudados.....	34
Tabela II: Características da pressão arterial e carga pressórica nos dois grupos estudados.....	36
Tabela III: Valores obtidos para massa ventricular esquerda (MVE) nos grupos estudados.....	37
Tabela IV: Características clínicas dos grupos estudados de acordo com o padrão obtido para massa ventricular esquerda.....	37
Tabela V: Valores obtidos para LDL colesterol e massa ventricular esquerdas (MVE) em pacientes do grupo I com e sem microalbuminúria.....	38
Tabela VI: Valores obtidos para média sistólica de 24 horas (MS 24H) e carga pressórica de 24 horas (CPS 24H) em pacientes sem tratamento, com e sem hipertrofia ventricular esquerda (HVE).....	39

LISTA DE FIGURA

	<i>PÁG.</i>
Figura I: Excreção de proteínas urinárias em pacientes hipertensos.....	35



RESUMO

O perfil de excreção urinária de proteínas e sua correlação com Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) e a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24h (MAPA) foi avaliado em 53 pacientes adultos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) divididos em Grupo I (HAS em uso de medicação, n=30) e Grupo II (HAS recém diagnosticada, sem medicação, n= 23). Amostras isoladas de sangue e urina foram coletadas e submetidas às determinações urinárias das relações proteína/creatinina (PROT/CREA); microalbumina/creatinina (MA/CREA) e alfa-1-microglobulina/creatinina (A1M/CREA) e às determinações séricas de colesterol (total e frações), triglicérides, glicose e creatinina. No Grupo I alterações qualitativas na excreção de proteínas urinárias foram observadas em 29% dos pacientes e em 17% dos pacientes do grupo II. A MA foi a principal proteína excretada (23% Grupo I e 13% Grupo II) e a A1M esteve presente em ambos os grupos (6% Grupo I e 4% Grupo II). Dislipidemia foi observada em 70% dos pacientes de ambos os grupos. A análise estatística revelou não haver diferença significativa entre os grupos em relação aos níveis de MA e de A1M. A prevalência da HVE foi de 66% no Grupo I e 29% no Grupo II. A pressão diastólica ambulatorial noturna e a carga pressórica diastólica foram maiores no Grupo I. Neste grupo observou-se também uma correlação positiva entre HVE e microalbuminúria e entre LDL-colesterol e microalbuminúria. No Grupo II, diferenças significativas foram observadas entre pacientes com e sem HVE na média sistólica das 24h e na carga pressórica sistólica também das 24h. Nossos dados confirmam observações anteriores quanto a relação entre microalbuminúria, HVE e pressão arterial. Em nosso meio, alterações qualitativas no perfil de excreção urinária de proteínas são freqüentes em indivíduos hipertensos com e sem tratamento. Microalbuminúria é um marcador de HVE independente da pressão sangüínea. A detecção precoce dessas proteínas permite um melhor acompanhamento do paciente, retardando o aparecimento da disfunção renal conseqüente à HAS.



INTRODUÇÃO

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma entidade clínica multifatorial que se conceitua como uma síndrome caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados, associados a alterações metabólicas e hormonais e a fenômenos tróficos (hipertrofias cardíaca e vascular). É definida como a presença de níveis pressóricos sistólicos superiores a 140mmHg e diastólicos acima de 90 mmHg, segundo o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial e o relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (III CBHA,1998, JNC-VI,1998).

Noventa e cinco por cento das hipertensões arteriais sistêmicas em pacientes adultos são de causas desconhecidas, sendo então denominadas *hipertensões essenciais*. As hipertensões decorrentes de doenças primárias tais como glomerulonefrites, pielonefrites, diabetes, tumores adrenais ou decorrentes do uso de anticoncepcionais orais, são responsáveis por praticamente todos os demais casos, sendo então denominadas *hipertensões secundárias* (PHILLIPS & MURRAY,1995).

A hipertensão arterial sistêmica ocorre em aproximadamente uma a cada cinco pessoas até o término de suas vidas, com maior prevalência na meia-idade e na velhice (GUYTON, 1992). Estima-se que, somente nos Estados Unidos, sessenta milhões de indivíduos são hipertensos (PEPINE,1998). No Brasil, avalia-se que cerca de 15% a 20% da população adulta possa ser rotulada como hipertensa (III CBHA,1998). Embora predomine na fase adulta, a prevalência da hipertensão arterial sistêmica em crianças e adolescentes não é desprezível (III CBHA,1998, JNC-VI,1998).

Os pacientes hipertensos, em sua maioria, não apresentam sintomas e, se não tratados, ao longo dos anos, podem sofrer sérias complicações tais como: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência renal. Uma hipertensão grave (níveis pressóricos acima de 240/140 mmHg) pode levar à cegueira, hemorragia cerebral ou insuficiência renal em um intervalo de dias ou semanas (PHILLIPS & MURRAY,1995).

A medida da pressão sangüínea arterial é imprescindível para o diagnóstico da Hipertensão Arterial Sistêmica. Este diagnóstico é basicamente estabelecido pelo encontro de níveis tensionais permanentemente elevados, acima dos limites de normalidade (140/90 mmHg), quando a pressão arterial (PA) é determinada por meio de métodos e condições apropriados. Existem dois métodos principais para a medida da pressão arterial:

- Método direto - realizado através da introdução de um catéter na artéria radial, acoplado a um transdutor que registra a pressão continuamente, batimento a batimento. O seu emprego é restrito por tratar-se de um método invasivo e não isento de riscos.

- Método indireto, sendo a medida da PA realizada de duas maneiras, a saber:

- *casual*, com técnica auscultória, registrada no braço, empregando esfigmomanômetro aneróide ou de coluna de mercúrio e estetoscópio, que é o método utilizado na prática clínica diária;
- *intermitente*, com técnica auscultória ou oscilométrica, registrada no braço, consistindo na monitorização ambulatorial da pressão arterial por 24 horas (MAPA).

A pressão arterial (PA) deve ser medida de modo padronizado e o seguinte procedimento é recomendado:

- O paciente deve estar sentado em uma cadeira com suas costas apoiadas e seus braços despidos e apoiados ao nível do coração. Os pacientes devem abster-se de fumar ou ingerir cafeína durante os 30 minutos que precedem a medição;

- A medição deve começar depois de pelo menos 5 minutos de repouso;

- Um manguito de tamanho apropriado deve ser usado para garantir a precisão da mensuração. A câmara dentro do manguito deve envolver pelo menos oitenta por cento do braço.

- As medições devem ser realizadas preferencialmente com um esfigmomanômetro de mercúrio. Por outro lado, um manômetro aneróide recentemente calibrado ou aparelhos eletrônicos validados podem ser usados;

- Ambas, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) devem ser registradas. O aparecimento do primeiro som é usado para definir a PAS. O desaparecimento do som é usado para definir a PAD;

- Deve-se calcular a média de duas ou mais medidas separadas por um intervalo de dois minutos. Se a primeira das duas leituras diferir em mais de cinco mmHg, leituras adicionais deverão ser obtidas e calculada a média (AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION,1992, PERLOFF et al,1993).

O estudo da PA, através de técnicas que permitem a sua aferição batimento a batimento, levou a avanços consideráveis no conhecimento dos fatores que a influenciam, durante as atividades diárias e no estabelecimento de uma medida da variabilidade da pressão (MANCIA & ZANCHETTI,1986).

Entre os pacientes com hipertensão, um amplo e consistente conjunto de evidências indica que a medida ambulatorial da pressão arterial se correlaciona melhor do que a pressão arterial de consultório, com uma variedade de medidas de lesão em órgão alvo, tais como lesões renais e hipertrofia ventricular esquerda (APPEL & STASON,1993).

A MAPA é um método automático de medida indireta e intermitente da pressão arterial, durante vinte e quatro horas, enquanto o paciente realiza suas atividades rotineiras, inclusive durante o sono. Na maioria dos indivíduos, a pressão arterial cai cerca de dez a vinte por cento durante o sono (STAESSEN & BULPITT,1991).

A análise das pressões obtidas pela MAPA deve incluir o cálculo de todas as variáveis (médias de vinte e quatro horas e subperíodos, carga pressórica, presença e magnitude da queda de PA durante o período de sono, desvio-padrão e coeficiente de variação) para que melhor se possa relacioná-las com as lesões dos órgãos alvo (coração, cérebro, rins e vasos) (GIACONI et al,1989).

Para se considerar um exame passível de boa interpretação, devem ser observadas oitenta leituras válidas (leituras registradas pelo aparelho) nas vinte e quatro horas com índice de deleções inferior a vinte por cento das leituras. Há prejuízo do exame quando ocorrer a ausência de medidas válidas em duas ou mais horas seguidas.

Baseado nos dados de STAESSEN & BULPITT,1991, para a queda noturna (repouso) da PA, sugere-se a adoção dos seguintes limites: reduções mínimas de oito por cento sobre a PA sistólica e de dez por cento sobre a PA diastólica. Segundo o I Consenso

Brasileiro para o Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial,1993, a ausência dessas quedas pode estar relacionada a causas secundárias de hipertensão e/ou lesão em órgãos alvo.

A carga pressórica é definida como o percentual de leituras que supera determinados limites. Com os dados disponíveis até o momento, para a MAPA, aceita-se como limites máximos para indivíduos adultos: durante o período de vigília, de vinte e cinco a cinquenta por cento de leituras maiores que 140/90mmHg e durante o período de sono, de vinte e cinco a cinquenta por cento de leituras maiores que 120/80mmHg. Convém ressaltar que esses limites devem ser ajustados para a idade e situações especiais como gravidez (WHITE,1991). Segundo SAMUELSSON,1985, a variabilidade da PA nas vinte e quatro horas e subperíodos pode ser estimada pelo desvio-padrão das medidas obtidas. Esta variabilidade tem mostrado associação positiva com lesões em órgãos alvo.

O espectro de adaptação geométrica do ventrículo esquerdo, em resposta a uma sobrecarga crônica de pressão é proporcional ao nível da pressão arterial. Estudos experimentais têm mostrado que o espessamento da parede pode ocorrer mesmo com leves aumentos na pressão arterial média e a magnitude desta hipertrofia pode, ocasionalmente, ser significativa. A prevalência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na hipertensão arterial crônica mostra-se relativamente elevada, ocorrendo em cerca de cinquenta por cento dos indivíduos com níveis pressóricos moderadamente elevados e em noventa por cento dos hipertensos graves (GANAU et al,1992). Estudos clínicos e epidemiológicos indicam que a hipertrofia ventricular esquerda acomete entre vinte e três e quarenta e oito por cento dos pacientes hipertensos (LEWY et al, 1990, LIEBSON et al,1993).

Para uma melhor avaliação do espectro de adaptação geométrica ventricular, além das medidas da espessura das paredes do ventrículo, a determinação da massa ventricular é de suma importância. A massa ventricular esquerda (MVE) é definida como o volume do miocárdio multiplicado pela sua gravidade específica e correlaciona-se mais com a dimensão da cavidade ventricular do que com a medida da pressão arterial (GIORGI,1996).

O aumento da massa ventricular esquerda representa um importante parâmetro preditivo da curva prognóstica dos pacientes hipertensos. Estes apresentam aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular, cursando com maior incidência de arritmias ventriculares, angina, morte súbita e eventos cérebro-vasculares. Além disso, nestes pacientes, um aumento da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo está relacionado a uma maior prevalência de comprometimento de órgãos alvo, especialmente retinopatia e insuficiência renal (GIORGI,1996).

Diversos métodos têm sido utilizados com o objetivo de se detectar e/ou quantificar a hipertrofia ventricular, com acurácias bastante variáveis. Classicamente, o ecocardiograma é o procedimento mais disponível e também o mais amplamente empregado por tratar-se de um método de natureza não invasiva (LEWY et al,1988).

Os parâmetros ecocardiográficos para a avaliação anatômica do miocárdio e a estimativa da MVE incluem a determinação objetiva da espessura das paredes do ventrículo esquerdo (septo interventricular e parede posterior) e do diâmetro intracavitário do ventrículo esquerdo durante a diástole. Segundo estudo de Framingham, os valores considerados anormais situam-se acima de 100 g/m² para mulheres e 131 g/m² para homens (LEWY et al,1990, MUKHERJEE & JAFFE, 1995).

A associação entre proteinúria e hipertensão essencial vem sendo observada há várias décadas. Estudos mais recentes sobre o papel do rim como um órgão alvo da hipertensão tem despertado grande interesse em virtude de dois grandes fatores, a saber:

1- Proteinúria é um poderoso marcador de eventos cardiovasculares essencial (RAMBAUSEK et al,1992);

2- Nefropatia isquêmica é uma causa reconhecida de insuficiência renal crônica conseqüente a hipertensão essencial. Cerca de quinze por cento dos pacientes com idade superior a cinquenta e cinco anos, encaminhados para programas de transplantes renais na Alemanha, apresentavam nefropatia isquêmica como conseqüência tardia da hipertensão essencial (RAMBAUSEK et al,1992). Na verdade, o recente aumento na proporção de pacientes com este diagnóstico pode ter sido favorecido pelo fato de que, além de uma

maior expectativa de vida para a população em geral, pacientes idosos com hipertensão essencial também apresentam maior sobrevida em função da diminuição dos eventos cardiovasculares a que estavam sujeitos e por conseguinte, aumentam as chances do aparecimento e/ou diagnóstico de complicações renais tardias (RAMBAUSEK et al,1992).

A excreção urinária aumentada de albumina é freqüentemente encontrada em pacientes hipertensos, estando associada a um aumento da morbidade e da mortalidade (KANNEL et al,1984, PARVING et al,1974, SAMUELSSON,1988). A taxa aumentada da excreção urinária de albumina, na hipertensão arterial, pode ser induzida por vários fatores tais como: alterações na hemodinâmica renal, na permeabilidade e/ou seletividade do filtro glomerular e alterações estruturais das arteríolas e glomérulos em função da nefroesclerose. Com isso, tem-se uma saturação da capacidade de absorção tubular causada pelo aumento da filtração glomerular de albumina, resultando em albuminúria (REDON et al,1994, SAHN et al,1978).

Estudos iniciais sobre a relação entre aumento de excreção urinária de albumina e morbidade foram desenvolvidos em pacientes diabéticos insulino-dependentes. Tais estudos revelaram que nestes pacientes, albuminúria encontra-se associada a um maior risco de danos renais e cardíacos e morte precoce. A mortalidade relativa em diferentes grupos etários de pacientes diabéticos com albuminúria é quarenta vezes maior do que em pacientes diabéticos sem albuminúria. Além disso, pacientes diabéticos com albuminúria persistente, nos quais outras doenças renais de origem não diabética, infecções urinárias e insuficiência cardíaca foram excluídas, mostraram aumento da pressão arterial e diminuição da taxa de filtração glomerular (DECKERT et al,1992, FELDT-RASMUSSEN,1989, ROWE et al,1990).

A excreção urinária normal de albumina situa-se em valores de até vinte $\mu\text{g}/\text{min}$. Excreções urinárias de albumina entre vinte e duzentos $\mu\text{g}/\text{min}$ (quantidades insuficientes para serem detectadas pelos métodos usuais de dosagem) são definidas como microalbuminúria. Considera-se albuminúria a excreção dessa proteína acima de duzentos $\mu\text{g}/\text{min}$ (MOGENSEN et al, 1986, RAMBAUSEK et al,1992, VIBERTI et al,1982, VIBERTI & KEEN,1984, VIBERTI & WISEMAN,1986).

A microalbuminúria está associada a um conjunto de fatores de risco metabólicos e não-metabólicos, sugerindo a presença de doença microvascular generalizada em pacientes com hipertensão essencial (PONTREMOLI et al,1998). O aumento da excreção urinária de albumina ocorre em aproximadamente trinta por cento dos pacientes hipertensos, sendo que alguns autores têm encontrado prevalência ainda maior (MCKENNA et al, 1991, SAMUELSSON et al,1985). Em pacientes com hipertensão moderada, esta porcentagem pode variar consideravelmente de zero a quarenta por cento (BIGAZZI et al, 1992, GIACONI et al, 1989).

Microalbuminúria tem recebido atenção especial em pacientes hipertensos não diabéticos, por ser um importante marcador para hipertrofia do ventrículo esquerdo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e retinopatia, independentemente da pressão sangüínea (LUFT,1997).

Estudos de SCHMIEDER et al, 1990, mostram que pacientes hipertensos com baixa taxa de excreção de proteínas tendem a apresentar menor massa ventricular esquerda e menor área muscular transversal pelo ecocardiograma. AGRAWAL et al, 1996, observaram níveis significativamente maiores de microalbuminúria em pacientes hipertensos não diabéticos com complicações como doença arterial coronariana, hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica, do que os níveis observados nos pacientes que não apresentavam tais complicações. Por outro lado, PALATINI et al, 1996, estudando hipertensos com até quarenta e cinco anos de idade, não observaram correlação significativa entre excreção urinária de albumina e massa ventricular esquerda, sugerindo que nos estágios iniciais da hipertensão, lesão cardiovascular e renal podem não ocorrer paralelamente. Mais recentemente, POST et al, 2000, mostraram que a excreção elevada da relação albumina/creatinina (medida em amostra isolada de urina) é um marcador de massa ventricular esquerda aumentada, independente da pressão sangüínea, em indivíduos afro-americanos hipertensos jovens e do sexo masculino. Segundo os autores, tal resultado pode colaborar na definição do tipo de tratamento anti-hipertensivo para esse grupo de alto risco.

Além disso, alguns autores têm demonstrado que a taxa de excreção de albumina na urina é mais elevada nos indivíduos hipertensos obesos e com níveis mais elevados de trigliceridemias do que nos hipertensos não obesos (CHIVERS et al,1997, CRUZ et al,1997).

OPSAHL et al, 1988, demonstraram uma correlação positiva entre pressão arterial e excreção sub-clínica de albumina (trinta e trezentos mg/dia) que diminui com terapia anti-hipertensiva adequada. Alguns estudos têm demonstrado que drogas anti-hipertensivas de diferentes classes apresentam efeitos semelhantes sobre a excreção urinária de albumina (ERLEY et al, 1993, LAVILLE et al,1990, HARTFORD et al, 1988, LJUNGMAN et al, 1993) sugerindo que o aumento na pressão sangüínea é o único e principal fator determinante do aumento na excreção dessa proteína embora outros autores não observaram este efeito (PERSSON et al,1992, RUILOPE et al, 1994, KRUSELL et al, 1986). Por outro lado, vários estudos mostram uma correlação positiva dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) sobre a redução da excreção de albumina urinária quando comparados com outros agentes anti-hipertensivos como diuréticos, alfa e beta bloqueadores, antagonistas do canal de cálcio ou ativadores do canal de potássio (BIANCHI et al,1991, BIANCHI et al,1992, BIGAZZI et al,1993, HERMANS et al,1992, REAMS et al,1993, PUIG et al, 1994, DOMINGUEZ et al,1995).

A causa da relação entre albuminúria e eventos cardiovasculares ainda não está bem estabelecida (RAMBAUSEK et al,1992). Sabe-se que proteinúria (e mais especificamente albuminúria) pode refletir uma lesão hipertensiva da microcirculação do rim. Alternativamente (ou em adição), a albuminúria pode ser um indicador generalizado de disfunção de barreira endotelial.

A proteinúria tubular é causada pela diminuição na reabsorção tubular de proteínas de baixo peso molecular (inferior a quarenta e cinquenta mil daltons) que são normalmente filtradas pelos glomérulos (BUTLER & FLYNN,1958). Dessa forma, caracteriza-se pela excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, com excreção de albumina em concentrações normais (HARDWICKE,1975). Sabe-se que aproximadamente um grama de albumina é reabsorvido por dia nos túbulos proximais (KUSANO et al, 1985) e o fato de sua excreção estar normal ou apenas discretamente

aumentada, nos casos de proteinúria tubular, sugere que o mecanismo de reabsorção tubular de albumina e das proteínas de baixo peso molecular sejam diferentes (BEETHAM & CATTELL,1993).

Até o momento, foram identificadas cerca de cinquenta diferentes proteínas na urina em casos de proteinúria tubular (WALLER et al,1989). Entre elas destacam-se a beta₂-microglobulina, a proteína carreadora do retinol (RBP), a *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), a alfa₁-microglobulina (A1M) e as cadeias leves livres kappa e lambda.

Na literatura, beta₂-microglobulina e RBP são amplamente aplicadas como marcadores de proteinúria tubular. De todas as proteínas tubulares, sem dúvida a beta₂-microglobulina é a mais estudada. Entretanto, existem alguns problemas para seu uso como marcador de lesão tubular: rápida deterioração em urina ácida e sua concentração sérica encontra-se aumentada em uma série de outras patologias, tais como doenças linfoproliferativas, auto-imunes, hepáticas, virais e alguns tumores. Por outro lado, a RBP apresenta dificuldades metodológicas relacionadas a padronização para seu uso rotineiro, uma vez que encontra-se presente em concentrações muito baixas (inferior a 1 mg/l) na urina de indivíduos normais (HOEKMAN et al,1985, KARLSSON et al,1980, GUY & McMURRAY,1993).

Poucos trabalhos correlacionam excreção de proteínas de baixo peso molecular com hipertensão arterial. Estudo de BANG et al,1996, demonstra uma excreção aumentada da proteína carreadora de retinol (RBP) em pacientes hipertensos quando comparados com pacientes com hipertensão do avental branco. ABRAHAM et al,1994, mostraram que a excreção urinária da NAG (marcador de disfunção tubular proximal), apresentou níveis semelhantes em indivíduos normotensos ou hipertensos leves e não se correlacionou com a pressão sangüínea ou com o declínio desta, através de terapia, sugerindo que esta possa não refletir os efeitos renais da hipertensão leve. Por outro lado, alguns trabalhos têm relacionado a excreção urinária de NAG à uma ampla variação da pressão sangüínea, embora não conseguindo discriminar hipertensos leves de normotensos (ALDERMAN et al,1983, MUKHERJEE & JAFFE,1995).

A α_1 -microglobulina é uma glicoproteína com carga heterogênea (peso molecular igual a pouco mais de vinte mil daltons), produzida pelo fígado e que não se altera nos processos inflamatórios não sendo portanto, considerada como uma proteína de fase aguda. Circula no plasma sob três formas: livre, ligada à albumina e ligada à IgA. As formas complexadas da α_1 -microglobulina não aparecem na urina de indivíduos normais e apenas raramente em urinas patológicas (BERNIER et al,1980, DEMARS et al,1989, EKSTROM & BERGGARD,1977, SEON & PRESSMAN,1978, SVENSSON & RAVNSKOV,1976, TEJLER & GRUBB,1976). A forma livre é amplamente filtrada pelos glomérulos e quase totalmente reabsorvida e catabolizada pelas células dos túbulos proximais. Seus níveis plasmáticos encontram-se marcadamente elevados naquelas situações em que ocorre diminuição da taxa de filtração glomerular, parecendo ser um indicador mais sensível que a creatinina (MENDEZ et al,1986).

A alta sensibilidade do aumento da excreção urinária de α_1 -microglobulina livre como marcador de todos os tipos de alterações de túbulos proximais, aliada a alta estabilidade na urina, independência dos níveis séricos e elevada concentração em urinas normais, tornam a dosagem desta proteína o instrumento ideal para diagnóstico e monitoramento das disfunções tubulares proximais (GRUBB,1992, WALLER et al,1989).

Bottini e colaboradores (dados ainda não publicados), em estudo comparando utilização da A1M com a RBP como marcador de disfunção tubular, observaram que, apesar de altamente específica e do seu alto valor preditivo positivo, a RBP apresenta baixas sensibilidade, valor preditivo negativo e eficiência diagnóstica. Estes dados refletem um menor poder discriminatório da RBP, possivelmente devido à pequena concentração urinária desta proteína. Esta constatação levou-nos a optar pelo uso da A1M como marcador tubular.

As cadeias leves livres kappa e lambda das imunoglobulinas são moléculas com peso molecular de vinte e dois mil daltons, podendo aparecer na urina (relação de um para três) na forma de monômeros e dímeros (peso molecular de quarenta e quatro mil) e encontram-se com sua excreção urinária aumentada nos casos de alteração de reabsorção tubular. Nestes casos, não se observa elevação correspondente no soro, como é observado nos mielomas múltiplos e a excreção urinária das duas proteínas mantém a relação normal

de um para três. A estabilidade dessas proteínas na urina é muito grande, tornando-as, ao lado da alfa₁-microglobulina, excelentes marcadores de função tubular (MENDEZ et al,1986). A maior dificuldade na sua aplicação rotineira como marcadores de proteinúria tubular reside no fato de os métodos disponíveis de dosagem ainda não apresentarem sensibilidade adequada.

O diagnóstico de uma patologia renal pode ser bastante simplificado pela correlação do quadro clínico com o padrão, composição e quantidade da proteinúria, sendo que a diferenciação entre proteinúria glomerular e tubular pode ser feita, através da determinação das diferentes proteínas presentes na urina, em cada uma destas situações (MORGAN,1982). Tal fato reveste-se de grande importância, uma vez que pode-se evitar a realização de procedimentos mais invasivos, bem como definir mais rapidamente a conduta terapêutica, que difere na dependência da origem da proteína.

Tradicionalmente, tiras reagentes para urinálises e dosagens bioquímicas têm sido utilizadas para análise da proteinúria. Entretanto, tais métodos não possuem sensibilidade para detectar pequenas concentrações de proteínas na urina ou alterações qualitativas que permitiriam estabelecer um diagnóstico precoce e preciso da doença renal. Métodos laboratoriais que utilizam anticorpos monoclonais contra proteínas específicas podem oferecer sensibilidade e especificidade adequadas. Dentre estes métodos, destacam-se a imunodifusão radial, enzimaímunoensaio (ELISA), radioímunoensaio e nefelometria, sendo que apenas este último é automatizado, oferecendo ao lado de uma grande sensibilidade, rapidez e facilidade de execução.

O diagnóstico das anormalidades renais e cardíacas, na hipertensão, pode ser melhorado se as lesões passarem a ser reconhecidas mais precocemente (quando ainda são potencialmente reversíveis) através de métodos não invasivos. Estudos, em larga escala com pacientes hipertensos, têm demonstrado que o tratamento adequado desta condição reduz os riscos de complicações



OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo geral, contribuir para o protocolo de monitoramento da hipertensão essencial em nosso meio, através da investigação qualitativa da excreção de proteínas urinárias, em pacientes hipertensos e sua relação com massa ventricular esquerda (MVE) e monitoramento ambulatorial de pressão arterial (MAPA).

De uma maneira mais específica, os objetivos foram:

- avaliar o perfil da excreção urinária de proteínas (de origem glomerular e tubular), em pacientes com hipertensão recém diagnosticada e não fazendo uso de medicação anti-hipertensiva;
- avaliar o perfil da excreção urinária de proteínas (de origem glomerular e tubular), em pacientes com hipertensão diagnosticada e fazendo uso de medicação anti-hipertensiva;
- avaliar a relação entre as proteínas excretadas e massa ventricular esquerda;
- avaliar a relação entre as proteínas excretadas e o monitoramento ambulatorial da pressão arterial;
- avaliar a prevalência da hipertrofia ventricular esquerda em nosso meio.



***MATERIAS E
MÉTODOS***

O presente estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da UNICAMP, junto ao Serviço de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica e ao Ambulatório de Hipertensão.

Os pacientes selecionados não apresentavam história e/ou evidência clínica de doença renal de outras etiologias e somente aceitaram participar deste estudo após tomarem ciência de seus objetivos e assinarem o termo de consentimento (ANEXO I) para sua inclusão no projeto. Pacientes com proteinúria não foram incluídos neste estudo. Os critérios de seleção dos pacientes estão estabelecidos no ANEXO II.

Foram estudados cinquenta e três indivíduos adultos, de ambos os sexos, com idades inferiores a sessenta anos, portadores de hipertensão essencial, provenientes do Ambulatório de Hipertensão e de avaliações da pressão arterial realizadas nos dias vinte e seis de abril de 1999 e vinte e seis de maio de 2000, durante a realização do Dia Nacional de Prevenção e Combate a Hipertensão.

A avaliação da pressão arterial foi realizada através de método indireto com técnica auscultatória, utilizando-se esfigmomanômetro e estetoscópio. As medidas ocorreram com o paciente sentado em uma cadeira com suas costas apoiadas e seus braços despidos e apoiados ao nível do coração, após cinco minutos de repouso.

Os pacientes foram divididos em dois grupos a saber:

Grupo I: trinta pacientes com hipertensão diagnosticada e fazendo uso de medicação anti-hipertensiva, étnicamente miscigenados, com idades de 48 ± 8 anos (Média $\pm$ Desvio Padrão) sendo dezenove mulheres e onze homens. Vinte e um pacientes faziam uso da associação anlodipina (antagonista de canais de Ca) mais enalapril (inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina - ECA), quatro pacientes utilizavam ramiprila (inibidor da ECA) e cinco pacientes em uso de lecanidipina (antagonista de canais de Ca);

Grupo II: vinte e três pacientes com hipertensão recém diagnosticada e não fazendo uso de medicação anti-hipertensiva, étnicamente miscigenados, com idades de 45 ± 9 anos (Média $\pm$ Desvio Padrão) sendo nove mulheres e quatorze homens.

O diagnóstico de hipertensão arterial essencial foi estabelecido segundo critérios clínicos e laboratoriais definidos pelo Ambulatório de Hipertensão de acordo com o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (III CBHA,1998), baseado no mais recente relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI,1998).

O protocolo de estudo desses pacientes incluiu monitoramento ambulatorial da pressão arterial durante vinte e quatro horas (MAPA), ecocardiografia e análises laboratoriais em sangue e urina.

Os pacientes foram submetidos à MAPA, com monitores automáticos Spacelabs® unidade 90207. Durante esse período, o paciente fez suas atividades habituais e o aparelho foi programado para leituras a intervalos de quinze minutos, durante o período de vigília (6:01 às 22: 00 horas) e a cada trinta minutos no período de sono (22:01 às 6:00 horas). Com a MAPA obtém-se as médias e as cargas pressóricas diurnas, noturnas e durante as vinte e quatro horas. Média da pressão diastólica maior que noventa mmHg e/ou média da pressão sistólica maior que cento e quarenta mmHg caracteriza hipertensão arterial sistêmica.

Para a obtenção da massa ventricular esquerda (MVE), quarenta e nove pacientes (vinte e oito do Grupo I e vinte e um do Grupo II), em decúbito lateral, foram submetidos a ecocardiografia utilizando-se um aparelho ultrassonográfico APOGEE CX 200 com transdutor de 3,0 MHZ. De acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAHN et al,1978) a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é calculada em gramas usando-se a dimensão interna do ventrículo esquerdo (DIVE) e as espessuras das paredes septal e posterior (EPS e EPP), aplicando-se a seguinte fórmula: $MVE = 1.04 \times (DIVE + EPS + EPP)^3 - DIVE^3 - 13.6$. A massa ventricular esquerda é corrigida pela superfície corpórea para se obter o índice da massa ventricular esquerda (IMVE, em gramas/m²). Índices de MVE superiores ou iguais a 125g/m² ou MVE superior a 215g definem a hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

De cada paciente, foram coletadas uma amostra isolada de urina e uma amostra de sangue dividida em dois tubos (um tubo seco sem anticoagulante contendo 8,5ml de sangue e outro tubo com fluoreto-oxalato, contendo 3,0ml de sangue). Todas as amostras foram submetidas à seguinte rotina laboratorial:

Amostras de Urina – Em um prazo de até 2 horas após a coleta, realizou-se o exame físico-químico e triagem para presença de proteinúria. A seguir, 10 ml de urina foram centrifugados a 1500 rpm durante 10 minutos. O sobrenadante foi então separado para dosagens de proteína e creatinina (0,5 ml), sendo o restante congelado em freezer a -20°C para posterior dosagem de proteínas específicas. Com o sedimento obtido procedeu-se a realização do sedimento urinário e pesquisa de dismorfismo eritrocitário.

O exame físico químico, incluindo a triagem para presença de proteínas, foi realizado através de tiras reagentes para urinálises (Combur 10 ® - Roche) com leitura automatizada (Supertron ® - Roche). As determinações de proteinúria total (método enzimático-colorimétrico automatizado com vermelho de pirogallol) e de creatinina (Reação de Jaffé modificada automatizada) foram realizadas em analisador bioquímico automatizado (Cobas Mira Plus ® - Roche). As dosagens de creatinina foram posteriormente utilizadas para o estabelecimento das relações proteínas específicas/creatinina.

A análise do sedimento urinário foi realizada em microscopia de campo claro, colocando-se cinquenta microlitros (50µl) do sedimento entre lâmina e lamínula, com os resultados obtidos expressos em número de células por campo (aumento de quatrocentas vezes). A pesquisa de dismorfismo eritrocitário foi realizada analisando-se a mesma preparação sob microscopia de contraste de fase.

Dentro de um período máximo de quinze dias, as amostras de urina mantidas no freezer foram descongeladas e, após atingirem a temperatura ambiente, foram homogeneizadas em vortex e novamente centrifugadas a 1500 rpm durante 10 minutos. A seguir procedeu-se às dosagens de microalbuminúria (avaliação de proteinúria glomerular), alfa₁-microglobulina e das cadeias leves livres Kappa e Lambda das imunoglobulinas (avaliação da proteinúria tubular), através de técnicas de nefelometria com anticorpos monoclonais (Array System® - Beckman).

Amostras de Sangue – processadas no mesmo dia da coleta, sendo realizadas dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos e creatinina séricos (reação colorimétrica-enzimática automatizada - Mega® - Bayer) e de glicose plasmática (reação da glicose-oxidase automatizada - Mega® - Bayer).

As frações LDL-colesterol (LDL= Low Density Lipoproteins) e VLDL-colesterol (VLDL= Very Low Density Lipoproteins) foram calculadas a partir dos valores obtidos para colesterol total e triglicerídeos respectivamente.

O processamento e conservação das amostras para cada uma das reações realizadas seguiu as normas constantes dos Procedimentos Operacionais Padrão da Divisão de Patologia Clínica /HC/UNICAMP.

O controle de qualidade foi realizado, através de pools caseiros, para as tiras reagentes e dosagem de proteinúria e, através de controles comerciais para todas as demais análises.

O ANEXO III traz o modelo da ficha de controle dos pacientes.

Análise Estatística - Todos os dados foram expressos em Média $\pm$ DP. Para comparar proporções entre grupos foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando necessário. Na comparação de medidas contínuas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Como medida de correlação linear foi utilizado o coeficiente de Spearman. O nível de significância adotado foi de cinco por cento. (ANEXO IV).



RESULTADOS

Características individuais como idade, sexo e origem racial, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos analisados. Todos os pacientes apresentavam glicemia e função renal dentro dos limites de referência para os métodos utilizados.

O ANEXO IV mostra as características individuais de cada paciente e os resultados obtidos nos exames realizados.

De acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP,2001) dislipidemia (colesterol total > 200 mg/dl e/ou triglicerídeos > 150 mg/dl) foi observada em 76,7% dos pacientes do Grupo I e em 69,6% dos pacientes do Grupo II.

Todas as amostras de urina apresentaram-se dentro dos valores de normalidade para sedimento urinário, dismorfismo eritrocitário e análise físico-química.

A triagem para proteinúria total revelou que todos os pacientes apresentavam a relação PROT/CREA < 0,20 mg/dl/mg/dl. Os valores obtidos das relações MA/CREA, A1M/CREA nos grupos estudados encontram-se na Tabela I. Os valores de referência para as dosagens de proteínas específicas foram previamente estabelecidos em nosso laboratório como PROT/CREA $\leq$ 0,20 mg/dl/mg/dl; MA/CREA $\leq$ 0,14mg/l/mg/dl; A1M/CREA $\leq$ 0,15 mg/l/mg/dl; KAPPA/CREA $\leq$ 5,0 mg/l/mg/dl e LAMBDA/CREA $\leq$ 1,85 mg/l/mg/dl.

Os valores obtidos na determinação das cadeias leves livres Kappa e Lambda ficaram abaixo do limite de detecção e portanto não foram utilizados nas análises estatísticas posteriores.

A análise estatística revelou não haver diferença significativa nos níveis de MA/CREA e A1M/CREA ($p>0,05$), entre os dois grupos estudados.

Tabela I: VALORES OBTIDOS PARA AS PROTEÍNAS URINÁRIAS DE ORIGEM GLOMERULAR (MA/CREA) E TUBULAR (A1M/CREA) NOS GRUPOS ESTUDADOS

	GRUPO I		GRUPO II	
	n=30		n=23	
	MA/CREA(mg/l/mg/dl)	A1M/CREA (mg/l/mg/dl)	MA/CREA (mg/l/mg/dl)	A1M/CREA (mg/l/mg/dl)
Média	0,15	0,07	0,14	0,06
Desvio Padrão	0,22	0,05	0,21	0,04
Mediana	0,10	0,06	0,07	0,05
Mínimo	0,02	0,02	0,01	0,01
Máximo	1,21	0,18	0,88	0,18

No Grupo I (n=30), embora a excreção de proteínas totais fosse normal para todos os pacientes, alterações qualitativas na excreção de proteínas urinárias foram observadas em 30% deles (MA/CREA isolada = 24%; A1M/CREA isolada = 3%; MA/CREA + A1M/CREA = 3%), enquanto que no Grupo II (n=23), a avaliação da excreção de proteínas revelou alterações qualitativas em 17% dos pacientes (MA/CREA = 13%; MA/CREA + A1M/CREA = 4%). (FIGURA I)

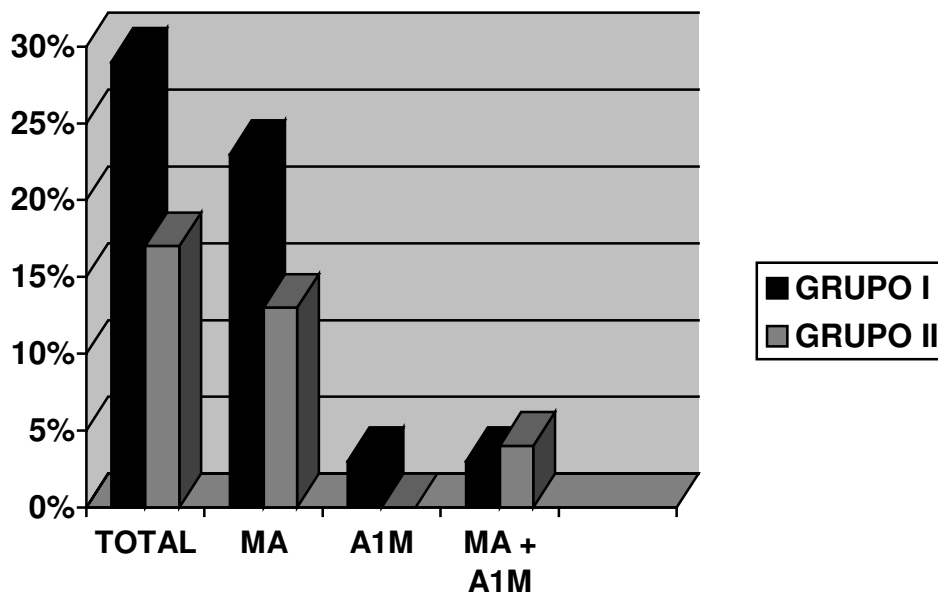
Em relação a monitorização da pressão arterial (MAPA), todos os pacientes obtiveram um rendimento maior ou igual a 80% nas leituras com a MAPA. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos para os valores de pressão arterial durante os períodos diurno e de 24 horas. Considerando apenas o período noturno, observou-se diferença significativa ($p < 0,05$) nos níveis diastólicos da média da PA e na carga pressórica, que foram mais elevados no Grupo I.

A Tabela II mostra as características da pressão arterial obtidas na MAPA de ambos os grupos.

Em relação a Massa Ventricular Esquerda (MVE), observou-se hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em 66% dos pacientes em tratamento e, em 29% dos hipertensos recém diagnosticados ($p < 0,05$). A Tabela III mostra os valores máximos e mínimos, os desvios-padrão, as médias e as medianas obtidos por ecocardiografia para a MVE, nos dois grupos estudados.

A tabela IV mostra as características clínicas dos grupos estudados de acordo com o padrão obtido para MVE.

Aplicando-se em ambos os grupos, o coeficiente de correlação linear de Spearman para avaliação da dispersão das medidas de MVE em função da relação MA/CREA, observou-se no grupo I, uma correlação fraca com um p-valor igual a 0,0158. Entretanto no grupo II, mesmo com um p-valor igual a 0,0166, essa correlação não foi observada provavelmente em função da casuística ($n=21$).



(a): $A1M/CREA > 0.15$

(b): $MALB/CREA > 0.14$

(c): $A1M/CREA > 0.15$ e $MALB/CREA > 0.14$

FIGURA I: EXCREÇÃO DE PROTEÍNAS URINÁRIAS EM PACIENTES HIPERTENSOS

Tabela II: CARACTERÍSTICAS DA PRESSÃO ARTERIAL E CARGA PRESSÓRICA NOS DOIS GRUPOS ESTUDADOS

	GRUPO I	GRUPO II
	n=30	n=23
Pressão Arterial (PA) - Média $\pm$ DP – mm Hg		
PA sistólica 24 h	139 $\pm$ 11	141 $\pm$ 9
PA diastólica 24 h	92 $\pm$ 9	88 $\pm$ 7
PA sistólica diurna	142 $\pm$ 11	146 $\pm$ 8
PA diastólica diurna	95 $\pm$ 10	93 $\pm$ 7
PA sistólica noturna	131 $\pm$ 12	128 $\pm$ 9
PA diastólica noturna	83 $\pm$ 9	78 $\pm$ 7
Pressão arterial (PA) - Carga pressórica $\pm$ DP - %		
PA sistólica 24 h	57 $\pm$ 28	67 $\pm$ 21
PA diastólica 24 h	60 $\pm$ 28	54 $\pm$ 23
PA sistólica diurna	51 $\pm$ 32	65 $\pm$ 21
PA diastólica diurna	60 $\pm$ 29	58 $\pm$ 25
PA sistólica noturna	77 $\pm$ 26	76 $\pm$ 23
PA diastólica noturna	59 $\pm$ 31	41 $\pm$ 27

Tabela III: VALORES OBTIDOS PARA MASSA VENTRICULAR ESQUERDA (MVE) NOS GRUPOS ESTUDADOS

MVE	GRUPO I	GRUPO II
(g)	n = 28	n = 21
Média	242,6	227,8
Desvio Padrão (DP)	56,41	56,07
Mediana	252,6	205,7
Mínimo	92,71	145,2
Máximo	355,1	366,1

Tabela IV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS DE ACORDO COM O PADRÃO OBTIDO PARA MASSA VENTRICULAR ESQUERDA

CARACTERÍSTICAS	GRUPO I		GRUPO II	
	n = 28		n = 21	
HVE	SIM	NÃO	SIM	NÃO
	n = 20	n = 8	n = 9	n = 12
Idade	49 ± 7	47 ± 12	46 ± 8	45 ± 11
PA sistólica (mmHg)	139 ± 12	135 ± 6	145 ± 10	137 ± 7
PA Diastólica (mm Hg)	93 ± 9	89 ± 8	92 ± 7	86 ± 5
Creatinina Sérica (mg/dl)	0,76 ± 0,1	0,74 ± 0,21	0,85 ± 0,18	0,86 ± 0,15
MA/CREA (mg/l/mg/dl)	0,19 ± 0,26	0,09 ± 0,06	0,07 ± 0,07	0,22 ± 0,29
A1M/CREA (mg/l/mg/dl)	0,07 ± 0,05	0,06 ± 0,05	0,06 ± 0,04	0,07 ± 0,05

– VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA ± DESVIO PADRÃO

Não foi observada correlação entre microalbuminúria e níveis séricos de colesterol total ($p=0,44$) ou de triglicerídeos ($p=0,14$). Entretanto, ao subdividimos o Grupo I (pacientes em tratamento) em pacientes com microalbuminúria ($MA \geq 0,14$) e sem microalbuminúria ($MA < 0,14$) e, usando-se o teste de Mann-Whitney, nota-se uma diferença significativa, entre esses subgrupos, nas variáveis LDL colesterol ($p < 0,01$) e Massa Ventricular Esquerda ($p < 0,05$). (TABELA V)

Em relação aos níveis de MVE e pressão arterial, os grupos estudados foram subdivididos quanto à presença ou não de HVE. Comparando-se os pacientes com HVE ($MVE > 215g$) e sem HVE ($MVE < 215g$), nota-se uma diferença significativa entre as médias das pressões sistólicas das 24 horas e nas cargas pressóricas sistólicas das 24 horas ($p < 0,05$) entre os pacientes do Grupo II (sem tratamento). (TABELA VI)

Tabela V: VALORES OBTIDOS PARA LDL COLESTEROL E MASSA VENTRICULAR ESQUERDAS (MVE) EM PACIENTES DO GRUPO I COM E SEM MICROALBUMINÚRIA

Variáveis	Microalbuminúria	Normoalbuminúria
LDL col* (mg/dl)	170,9 $\pm$ 33	136,6 $\pm$ 31
MVE ** (g)	271,7 $\pm$ 42	228,8 $\pm$ 58
n	09	21

* $p < 0,01$

** $p < 0,05$

– VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA $\pm$ DESVIO PADRÃO

Tabela VI: VALORES OBTIDOS PARA MÉDIA SISTÓLICA DE 24 HORAS (MS 24H) E CARGA PRESSÓRIA DE 24 HORAS (CPS 24H) EM PACIENTES SEM TRATAMENTO, COM E SEM HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA (HVE)

Variáveis	Com <i>HVE</i>	Sem <i>HVE</i>
MS 24 h * (mmHg)	145 ± 10	137 ± 7
CPS 24 h** (%)	76 ± 19	56 ± 20
n	09	12

•(p<0,05)

** (p<0,05)

- VALORES EXPRESSOS EM MÉDIA ± DESVIO PADRÃO



DISCUSSÃO

Pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresentam prevalência de proteinúria, detectada por métodos rotineiros de análise, de cerca de quatro por cento a dezesseis por cento (KANNEL et al,1984, LEWIN et al,1985).

A disponibilidade de métodos que quantificam pequenas quantidades de albumina urinária tem permitido o reconhecimento precoce de doença renal em indivíduos diabéticos e na hipertensão arterial sistêmica. O termo microalbuminúria refere-se a excreção de albumina na urina em quantidades insuficientes para serem detectadas pelos métodos usuais de dosagem de proteinúria. É considerada um marcador precoce de dano glomerular o qual pode levar a glomeruloesclerose ou glomerulonefrite. É causada por um aumento da permeabilidade glomerular conseqüente a uma alteração de carga elétrica dos poros da membrana glomerular ou por aumento da pressão hidrostática glomerular. Esse fenômeno leva a passagem da albumina pela membrana (COTRAN & RENNKE,1983).

Microalbuminúria apresenta valor preditivo para eventos cardiovasculares e lesão renal precoce em pacientes com hipertensão essencial (HAFFNER, 1990; SAMUELSSON et al, 1985). Tal fato reveste-se de grande importância dado ao número elevado de pacientes hipertensos que evoluem para doença renal crônica. A prevalência de microalbuminúria varia de cinco por cento a trinta e sete por cento nos diferentes estudos (GERBER et al,1992, PARVING et al,1974, PEDERSEN et al,1976, BIGAZZI et al,1992, REDON et al,1994, SPRANGLER et al,1997, GIACONI et al,1989). A análise de 11.300 indivíduos hipertensos não diabéticos e com idade média de cinquenta e sete anos, mostrou que microalbuminúria estava presente em trinta e dois por cento dos homens e em vinte e oito por cento das mulheres, aumentando com a idade, severidade e duração da hipertensão (AGRAWAL et al,1996). Em nosso estudo, microalbuminúria foi observada em vinte e sete por cento dos pacientes do Grupo I e em treze por cento dos pacientes do Grupo II. Uma das possíveis explicações para a presença de microalbuminúria em indivíduos hipertensos recém diagnosticados baseia-se no fato que, uma vez que a HAS é freqüentemente assintomática, não é possível definir-se o tempo de evolução da doença antes do seu diagnóstico.

Vários estudos têm mostrado que em pacientes com hipertensão essencial ocorre uma correlação significativa entre excreção urinária de albumina e valores da medida da pressão arterial em consultório (WEST et al,1991, PARVING et al,1974, PEDERSEN et al,1976, JAMES et al,1995). Entretanto outros estudos falharam em demonstrar tal correlação (BIGAZZI et al,1992, OPSAHL et al,1988). O mesmo foi observado em indivíduos normotensos sadios (WINOCOUR et al,1992, JENSEN et al,1995, GOSLING & BEEVERS,1989). Uma melhor correlação entre níveis de pressão sanguínea e de excreção urinária de albumina é encontrada quando a pressão sanguínea é monitorada continuamente ao invés de medidas isoladas em consultório (GIACONI et al,1989).

GIACONI et al,1989, encontraram uma correlação significativa entre a pressão diastólica diurna e excreção urinária de albumina, enquanto que CERASOLA et al,1996, observaram uma correlação significativa entre valores sistólicos e diastólicos de vinte e quatro horas e a excreção urinária de albumina. Outro estudo mostra que em trinta e oito por cento dos pacientes não ocorreu decaimento normal da pressão arterial noturna e que estes pacientes apresentavam níveis mais elevados de excreção urinária de albumina quando comparados com aqueles que apresentavam decaimento normal. Estes autores observaram também uma correlação significativa entre pressões sistólicas e diastólicas noturnas, pressão sistólica de vinte e quatro horas e excreção urinária de albumina em pacientes hipertensos (BIANCHI et al, 1994).

Estes estudos indicam que pacientes hipertensos com microalbuminúria manifestam um ritmo circadiano alterado no que se refere a pressão arterial sistêmica. Maior excreção de albumina urinária sugere a presença de maior lesão renal entre os pacientes sem decaimento noturno da pressão arterial. Esta mesma associação tem sido demonstrada por outros autores em pacientes com hipertensão arterial e diabetes mellitus insulino-dependentes ou não (REDON et al,1994, BERRUT et al,1994, WEIGMANN et al,1990, ALMDAL et al,1994). Pacientes diabéticos insulino-dependentes ou não insulino-dependentes que apresentam valores mais elevados de pressão sistólica e diastólica de vinte e quatro horas tem maior tendência à progressão de normoalbuminúria para microalbuminúria (POULSEN et al,1994, HANSEN et al,1994, NIELSEN et al,1995).

Desta forma fica claro que níveis de pressão arterial medidos nas vinte e quatro horas correlacionam-se melhor com a excreção urinária de albumina do que medidas isoladas da pressão sanguínea em consultório.

No que se refere ao período noturno da monitorização ambulatorial da pressão arterial de vinte e quatro horas (MAPA), o presente estudo mostrou uma diferença significativa entre os grupos de pacientes hipertensos em tratamento e hipertensos recém-diagnosticados ($p < 0,05$), sendo que a média da PA e a carga pressórica diastólicas (CPD) foram mais elevadas entre os pacientes hipertensos em tratamento. Entre os pacientes do grupo em tratamento, aqueles com microalbuminúria mostraram uma carga pressórica diastólica noturna mais elevada do que os pacientes sem microalbuminúria, embora esta diferença não seja estatisticamente significativa ($p = 0,05$).

Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é considerada mais do que um mero marcador de hipertensão. De fato, a relação entre pressão arterial sistólica ou diastólica e massa ventricular esquerda nem sempre foi observada (SAVAGE et al,1979, HAMMOND et al,1988). A hipertrofia ventricular esquerda é um fator de risco independente para infarto do miocárdio e morte em homens e mulheres hipertensos (CASALE et al,1986, KOREN et al,1991) sendo que em indivíduos hipertensos esta é um fator de risco mais preponderante do que as leituras aleatórias da pressão arterial (CHAMBERS,1995).

Ecocardiografia é de cinco a dez vezes mais sensível do que o eletrocardiograma e detecta HVE em vinte e cinco a trinta e cinco por cento de todos os pacientes hipertensos (HAMMOND et al,1988). Em tais pacientes, infarto do miocárdio ou morte ocorrem em uma taxa de 4,6 eventos em cada cem pacientes por ano. Esta taxa é três vezes superior ao risco de pacientes com hipertensão e massa ventricular esquerda normal. (CASALE et al,1986). O mesmo é observado entre as mulheres (KOREN et al,1991). Mesmo em pacientes não hipertensos, o aumento da massa ventricular esquerda é um fator de risco para doença coronariana e morte de causa cardíaca (LEWY et al,1990).

Nestes estudos a análise multivariada mostra que, como um fator de risco, a HVE é independente das pressões sistólicas e diastólicas, do fumo e das concentrações de colesterol, embora nem sempre seja idade-independente (CASALE et al,1986, KOREN et al,1991, LEWY et al,1989, LEWY et al,1990).

A caracterização da HVE é variável e indivíduos normotensos podem apresentar uma incidência de HVE de 1,3 a 9,4 por cento, dependendo dos critérios utilizados (HAMMOND et al,1988). Os limites de normalidade podem variar dependendo de características populacionais tais como idade, origem racial e atividade física. Além disso, o uso de ecocardiografia bidimensional é mais acurada, particularmente quando a espessura do miocárdio não é uniforme (REICHEK et al,1983).

A MVE apresenta pequena correlação com a pressão arterial (sistólica e diastólica) em medida aleatória e se correlaciona melhor com a MAPA ou com uma história de longa evolução de hipertensão (SAVAGE et al,1979, HAMMOND et al,1988, ROWLANDS et al,1987, LAUER et al,1991) além de ser um marcador do efeito final em órgãos alvo na hipertensão de longo termo. A HVE também é determinada por outros fatores que potencialmente levam a um aumento do risco coronariano, tais como obesidade, idade, viscosidade sangüínea, ingestão de sal (SAVAGE et al,1979, HAMMOND et al,1988) além de vários outros fatores geneticamente determinados (EVANS et al,1994, CAMBIEN et al,1992).

Além de ser considerado um indicador da elevação da pressão arterial sistêmica, estima-se que a excreção urinária de albumina em pacientes hipertensos está relacionada com a geometria cardíaca (PARVING et al,1974). O interesse crescente no significado da microalbuminúria na hipertensão essencial deriva em grande parte do reconhecimento de que um aumento na excreção urinária de albumina está associado com uma incidência aumentada de complicações cardio-vasculares e eventos mórbidos tais como hipertrofia ventricular esquerda, isquemia do miocárdio e retinopatia hipertensiva. O valor preditivo da microalbuminúria persiste mesmo quando os dados são corrigidos para idade, sexo, massa corporal e níveis de pressão sangüínea (BIANCHI et al,1999).

De acordo com o JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE (JNC) VI, 1997, em pacientes hipertensos com lesão de órgão alvo tais como hipertrofia ventricular esquerda e/ou proteinúria está indicada uma terapia anti-hipertensiva mais agressiva. A avaliação recomendada do paciente hipertenso inclui eletrocardiograma e análise rotineira de urina.

Entretanto dosagem da microalbuminúria e realização de ecocardiografia têm sido considerados opcionais.

A associação entre microalbuminúria e massa ventricular esquerda em indivíduos com diferentes graus e origens de hipertensão, apesar de bastante estudada, ainda não apresenta sua prevalência bem definida em nosso meio. No presente estudo, a prevalência da Hipertrofia Ventricular Esquerda determinada por ecocardiografia foi de sessenta e seis por cento nos pacientes tratados e de vinte e nove nos pacientes recém diagnosticados. Outros estudos tem observado prevalências variando de quarenta e três a sessenta e quatro por cento, dependendo da idade da população selecionada e do tempo diagnosticado da doença (ARMARIO et al,1999).

Com relação a associação de HVE com microalbuminúria, embora apresentando uma grande dispersão dos dados, nosso estudo demonstrou a existência de uma correlação positiva entre elas no que se refere ao grupo que inclui os pacientes já em tratamento. A dispersão dos dados pode ser atribuída a nossa casuística. Provavelmente, se aumentássemos o número de indivíduos estudados esta dispersão de valores seria reduzida, aumentando assim a correlação entre as duas variáveis. Cumpre ressaltar que um único paciente pertencente ao grupo de hipertensos recém diagnosticados e sem HVE (TABELA IV) apresentou microalbuminúria e por se tratar de número pequeno de indivíduos (n=12), tal fato levou à observação, neste grupo, de valores de microalbuminúria superiores àqueles observados entre os pacientes do grupo em tratamento e com HVE.

Foi observado em nosso estudo que medidas da Pressão Arterial obtidas durante o período noturno (de sono) estão melhor relacionadas com a Hipertrofia Ventricular Esquerda que com as medidas obtidas durante todo o período ou durante o período de vigília. Estes resultados concordam com os resultados publicados por FAGARD et al,1997.

Hipertrofia ventricular esquerda é um importante marcador de eventos cardiovasculares adversos, porém seu diagnóstico, que depende de ecocardiografia, nem sempre é possível em pacientes ambulatoriais. Tanto a HVE como a albuminúria são consideradas manifestações de lesão de órgão alvo na hipertensão e são conhecidas por estarem relacionadas à severidade e duração da doença (ARMARIO et al,1999, LEWY et al,1988, POST et al,2000).

O papel real da pressão sangüínea, da massa corpórea, da obesidade e de outros fatores na hipertrofia ventricular esquerda ainda não está completamente estabelecido, sendo que alguns estudos sugerem a influência da pressão arterial sistólica como principal fator. Já outros acreditam que a variação da pressão arterial pode levar a uma maior sobrecarga do ventrículo esquerdo (BELSHA et al,1998). A média da pressão sistólica e a carga pressórica das vinte e quatro horas foi maior nos pacientes do Grupo II (recém diagnosticados) que apresentavam hipertrofia ventricular esquerda.

Em pacientes com hipertensão essencial a presença combinada de microalbuminúria e hiperlipidemia é freqüente e níveis aumentados de excreção de albumina urinária correlacionam-se significativamente com níveis séricos aumentados de triglicérides e apolipoproteína B e níveis séricos diminuídos de HDL colesterol (REDON et al,1994, NOSADINI et al,1992, PONTREMOLI et al, 1997). JENSEN et al,1995, descreveram níveis diminuídos de apolipoproteína(a) e HDL colesterol em indivíduos sadios com microalbuminúria. HAFFNER et al,1990, observaram níveis séricos aumentados de triglicérides e diminuídos de HDL colesterol em uma população não diabética com microalbuminúria quando comparados com indivíduos sem microalbuminúria. Estudo de CAMPESE et al,1999, também demonstrou níveis séricos aumentados de LDL colesterol e lipoproteína(a) e uma maior relação LDL/HDL em pacientes hipertensos com microalbuminúria quando comparados com aqueles sem microalbuminúria. O mesmo foi observado no presente estudo, quando obtivemos uma correlação positiva entre microalbuminúria e LDL colesterol em pacientes hipertensos na vigência de tratamento anti hipertensivo. Tal fato não foi observado naqueles pacientes com microalbuminúria na ausência de tratamento anti hipertensivo, embora dislipidemia (colesterol total > 200 mg/dl e/ou triglicérides > 150 mg/dl) estivesse presente em ambos os grupos analisados (76,7% dos pacientes do Grupo I e em 69,6% dos pacientes do Grupo II).

Uma possível causa para a associação entre microalbuminúria e hiperlipidemia poderia ser a ingestão anormal de lípides com a dieta. Em uma população não selecionada, METCALF et al,1993, observaram estreita correlação entre microalbuminúria e ingestão de colesterol. BASDEVANT et al,1994, em um estudo realizado em uma população de indivíduos normotensos, não diabéticos e obesos, mostraram uma associação significativa entre os níveis de microalbuminúria, colesterol sérico e apolipoproteína B.

Outra explicação para associação entre proteinúria e hiperlipidemia é que a perda urinária de proteína pode levar a um aumento sérico dos níveis de lipoproteínas. Tal fato é colaborado pela evidência de que perdas urinárias de grandes quantidades de proteínas podem levar a um aumento dos níveis séricos de colesterol total, LDL colesterol e lipoproteína(a) a exemplo do que ocorre nas síndromes nefróticas (KAYSEN,1991, KEANE et al,1992, NEWMARK et al,1975, THOMAS et al,1990, KARADI et al,1989). Em pacientes diabéticos, mesmo perdas de pequenas quantidades de albumina na urina podem estar associadas com alterações substanciais nos níveis de lipoproteínas séricas (JENKINS et al,1991, KAPELRUD et al,1991). Além disso, indivíduos normotensos com fatores genéticos para hipertensão e diabetes podem apresentar microalbuminuria (SEAQUIST et al,1989, FAUVEL et al,1991, GRUNFELD et al,1990).

Uma teoria alternativa indica que a associação entre microalbuminúria e hiperlipidemia pode ser decorrente de uma lesão renal causada pela própria hiperlipidemia com conseqüente aumento da excreção de albumina urinária (BIANCHI et al,1999).

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos deletérios dos lípides sobre os glomérulos, ainda não estão bem estabelecidos. O importante papel que as células vasculares dos músculos lisos exercem no processo de aterosclerose e sua semelhança com as células mesangiais glomerulares sugerem que o acúmulo de lípides nas células mesangiais pode causar ou acelerar a glomeruloesclerose. O acúmulo de lípides nas células mesangiais ou macrófagos glomerulares, junto com colágeno, laminina e fibronectina, sustentam as similaridades entre os processos de aterosclerose e glomeruloesclerose (ROVIN & TAN, 1993). KLAHR et al, 1988, sugeriram que células mesangiais expostas a quantidades aumentadas de lipoproteínas, podem incorporar lípides que, por sua vez, estimulariam a proliferação dessas células, resultando na deposição excessiva de lípides sobre a membrana basal glomerular com progressiva glomeruloesclerose. Vários investigadores,têm demonstrado a capacidade de lipoproteínas aterogênicas ativarem várias substâncias citoreguladoras nas células glomerulares, endoteliais e mesangiais consequentemente resultando em glomeruloesclerose (BIANCHI et al,1999). Por outro lado, também tem sido demonstrado que LDL pode induzir a aderência de monócitos às células endoteliais fator este, potencialmente importante na progressão da doença glomerular inflamatória (ALDERSON et al, 1986, PAI et al, 1995).

De acordo com o exposto, os trabalhos existentes na literatura até o presente momento referem-se à presença de microalbuminúria em indivíduos hipertensos. Poucas são as referências a outras proteínas excretadas, bem como, se haveria ou não excreção de proteínas tubulares nesta patologia.

Proteinúria tubular é causada por uma diminuição da reabsorção tubular das proteínas de baixo peso molecular (inferior à quarenta e cinquenta quilodaltons) as quais são normalmente filtradas pelo glomérulo (BUTLER & FLYNN,1958). Portanto, a excreção urinária de proteínas tubulares é caracterizada pela excreção de proteínas de baixo peso molecular com ou sem alteração na excreção de albumina (ITOH et al,1986).

Poucos trabalhos correlacionam excreção de proteínas de baixo peso molecular com hipertensão arterial. Estudo de BANG et al,1996, demonstra uma excreção aumentada da proteína carreadora de retinol (RBP) em pacientes hipertensos quando comparados com pacientes com hipertensão do avental branco. ABRAHAM et al,1994, mostraram que a excreção urinária da N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG, marcador de disfunção tubular proximal), apresentou níveis semelhantes em indivíduos normotensos ou hipertensos leves e não se correlacionou com a pressão sangüínea ou com o seu declínio através de terapia, sugerindo que esta enzima possa não refletir os efeitos renais da hipertensão leve. Outros trabalhos também têm relacionado a excreção urinária de N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) à uma ampla variação da pressão sangüínea, e, da mesma forma, não conseguindo discriminar hipertensos leves de normotensos (ALDERMAN et al,1983, MUKHERJEE & JAFFE,1995).

Nosso estudo mostrou alterações tubulares discretas reveladas pelo padrão de excreção de proteínas urinárias nesses pacientes. Observamos excreção de alfa1-microglobulina isolada em três por cento dos pacientes tratados e associada a microalbuminúria também em três por cento deles. Já entre os pacientes com hipertensão essencial recém diagnosticada, a associação entre MA e A1M esteve presente em quatro por cento deles. Neste último caso, não observamos alteração tubular isolada.

Não existe registro na literatura relatando o comportamento da alfa1-microglobulina na hipertensão arterial sistêmica. Entretanto sabe-se que a excreção urinária de RBP nesta patologia indica um defeito na sua reabsorção tubular proximal, podendo ser um fenômeno secundário a competição entre quantidades aumentadas de albumina no filtrado glomerular e RBP por um mecanismo de reabsorção comum nos túbulos proximais (BANG, 1996). O mesmo mecanismo pode ser sugerido para o aparecimento da A1M na urina destes pacientes. SAN-MARTIN e colaboradores (dados ainda não publicados) mostram que pacientes com mieloma múltiplo apresentam frequentemente excreção aumentada de albumina e A1M, associadas a excreção de cadeias leves livres do tipo kappa ou lambda. Com o tratamento e conseqüente redução na excreção urinária das cadeias leves livres ocorre uma redução concomitante na eliminação urinária de albumina e A1M, reforçando a teoria de um possível mecanismo de competição.

As cadeias leves livres kappa e lambda foram dosadas mas os resultados obtidos ficaram abaixo do limite mínimo de detecção. Uma vez que nenhum dos pacientes apresentava proteinúria, estes resultados confirmam a baixa sensibilidade dos métodos até então disponíveis e inviabilizam seu uso com método de triagem e/ou detecção precoce de disfunção tubular. Apenas há poucos meses surgiram os primeiros ensaios mais sensíveis para detecção de kappa e lambda na urina, o que pode permitir num futuro próximo uma maior aplicação clínica (BRADWELL et al, 2001).



CONCLUSÕES

Alterações qualitativas na excreção de proteínas urinárias são bastante freqüentes tanto em pacientes hipertensos em tratamento quanto naqueles recém diagnosticados.

Dada a freqüência da presença de microalbuminúria entre os indivíduos com hipertensão recém diagnosticada (dezessete por cento) ou em tratamento (vinte e sete por cento) esta dosagem deveria ser incluída, como um teste de triagem no protocolo de monitoramento da hipertensão essencial em nosso meio.

A excreção urinária de proteínas de origem tubular revelou alterações discretas em ambos os grupos estudados (seis por cento entre os pacientes em tratamento e quatro por cento para os pacientes recém diagnosticados) sugerindo que a utilidade clínica dos marcadores tubulares na hipertensão deva ser melhor estabelecida. Permanece a ser esclarecida, se a disfunção tubular proximal observada na HAS, reflete um estágio mais avançado do envolvimento renal e, se a excreção urinária de proteínas tubulares, da mesma forma que a albumina, possa servir como um índice do grau de acometimento renal.

Entre os pacientes hipertensos em tratamento, observou-se uma correlação positiva entre Massa Ventricular Esquerda e microalbuminúria.

Tanto em pacientes hipertensos em tratamento como naqueles com hipertensão recém diagnosticada, não foi observada correlação entre o monitoramento ambulatorial da pressão arterial e as proteínas urinárias excretadas.

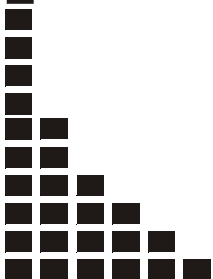
A prevalência da hipertrofia ventricular esquerda foi de sessenta e seis por cento nos pacientes hipertensos em tratamento e de vinte e nove por cento nos pacientes recém diagnosticados.



SUMMARY

The urinary protein excretion profile (UPE) and its relationship with left ventricular hypertrophy (LVH) and 24-hour Ambulatory Monitoring Blood Pressure (AMBP) was evaluated in fifty-three adult hypertensives patients divided in Group I: 30 subjects under therapy and Group II: 24 newly diagnosed individuals without therapy. Urinary creatinine ratios of microalbumin and alpha-1-microglobulin were determined in random urine samples. Serum lipids and creatinine were measured. Qualitative changes in the UPE profiles were observed in 29% of the patients of Group I and in 17% of Group II. Microalbumin was the major excreted protein (23% Group I vs. 13% Group II). Alpha-1-microglobulin was presented in both groups (6% vs. 4%). No difference between levels of microalbumin and alpha-1-microglobulin was observed within groups. Dislipidemia was seen in 70% of the patients but without correlating with microalbuminuria. Group I presented a correlation between LDL-cholesterol and microalbuminuria. LVH was higher in Group I, showing a correlation with microalbuminuria. In Group II significant differences within patients with and without HVE and the mean systolic 24 hour period or ambulatory systolic blood pressure load were seen. Group I showed higher nighttime ambulatory BP and nighttime BP load. No correlation between microalbuminuria and AMBP was observed in both Groups.

In conclusion, in our population, qualitative changes in the UPE profile are frequent in both treated and untreated hypertensives subjects. Microalbuminuria is a marker of LVH, independent of BP. The early detection of renal damage by non-invasive methods may permit a careful and non aggressive follow-up of these individuals.



***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- ABRAHAM,P.A.; MASCIOLI, S.R.; LAUNER, C.A.; FLACK, J.M.; LIEBSON, P.R.; SVENDSEN, K.H.; GRANDITS, G.A.; OPSAHL, J.Á.; SCHOENBERGER, J.Á.; GRIMM JR, R.H. - Urinary albumin and N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase excretions in mild hypertension. **Am J Hypertens**, 7:965-974, 1994.
- AGRAWAL, B.; BERGER, A.; WOLF, K.; LUFT, F.C. - Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. **J Hypertens**,14: 223-228, 1996.
- ALDERMAN, M.H.; MELCHER, L.; DRAYER, D.E.; REIDENBERG, M.M. - Increased excretion of urinary N-acetyl-B-D-glucosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. **N Engl J Med**, 309: 1213-1217, 1983.
- ALDERSON, L.M.; ENDEMANN, G.; LINDSEY, S.; PRONCZUK, ^a; HOOVER, R.L.; HAYES, K.C. – LDL enhances monocyte adhesion to endothelial cells in vitro. **Am J Pathol**, 123: 334-342,1986.
- ALMDAL, T.; NORGAARD, K.; FELT-RASMUSSEN, B.; DECKERT, T. - The predictive value of microalbuminuria in IDDM: A five-year follow-up study. **Diabetes Care**, 17: 120-125,1994.
- AMERICAN SOCIETY OF HYPERTENSION. - Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. **Am J Hypertens**, 5: 207-209, 1992.
- APPEL, L. & STASON, W.B. - Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension **Ann Intern Med**, 118: 867-882, 1993.
- ARMARIO, P.; DEL REY, R.H.; SANCHEZ, P.; BARANERA, M.M.; TORRES, G.; JULIA, J.; PARDELL, H. - Determination of left ventricular mass in untreated mildly hypertensive subjects. **Am J Hypertens**, 12:1084-1090,1999.
- BANG, E.L.; HOLM, J.; SVENDSEN, T.L. - New markers of renal function in essential hypertension and white coat hypertension. **Am J Hypertens**, 9: 1024-1028, 1996.

- BASDEVANT, A.; CASSUTO, D.; GIBAULT, T.; RAISON, J.; GUY-GRAND, B. - Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects. **Int J Obes Relat Metab Disord**, **18**: 806-811,1994.
- BEETHAM, R. & CATTELL, W.R. - Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice. **Ann Clin Biochem**, **30**: 425-434, 1993.
- BELSHA, C.W.; WELLS, T.G.; MCNIECE, K.L.; SEIB, P.M.; PLUMMER, J.K.; BERRY, P.L. - Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. **Am J Hypertens**, **11**: 410-417, 1998.
- BERNIER, I.; DAUTIGNY, A.; GLATTHAAR, B.E.; LERGIER, W.; JOLLÈS, J.; GILLESSEN, D.; JOLÈS, S. - Alfa₁-microglobulin from normal and pathological urines. **Biochem Biophys Acta**, **626**: 188-196, 1980.
- BERRUT, G.; HALLAB, M.; BOUHANICK, B.; CHAMEAU, A.M.; MARRE, M.; FRESSINAUD, P. - Value of ambulatory blood pressure monitoring in type I (insulin-dependent) diabetic patients with incipient diabetic nephropathy. **Am J Hypertens**, **7**: 222-227,1994.
- BIANCHI, S.; BIGAZZI, R.; BALDARI, G.; CAMPESE, V.M. - Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and of a calcium channel blocker. **Am J Hypertens**, **4**: 291-296,1991.
- BIANCHI, S.; BIGAZZI, R.; BALDARI, G.; CAMPESE, V.M. - Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Effects of several antihypertensive drugs. **Am J Med**, **93**: 525-528,1992.
- BIANCHI, S.; BIGAZZI, R.; BALDARI, G.; SGHERRI, G.P.; CAMPESE, V.M. - Diurnal variation of pressure and microalbuminuria in essential hypertension. **Am J Hypertens**, **7**: 23-29,1994.

- BIANCHI, S.; BIGAZZI, R.; CAMPESE, V.M. - Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. **Am J Kidney Dis**, **34(6)**: 973-995, 1999.
- BIGAZZI, R.; BIANCHI, S.; BALDARI, D.; SGHERRI, G.; BALDARI, G.; CAMPESE, V.M. - Long-term effects of a converting-enzyme inhibitor and a calcium channel blocker on urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. **Am J Hypertens**, **6**: 108-113, 1993.
- BIGAZZI, R.; BIANCHI, S.; CAMPESE, V.M.; BALDARI, G. - Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. **Nephron**, **61**: 94-97, 1992.
- BRADWELL, A.R.; CARR-SMITH, H.D.; MEAD, G.P.; TANG, L.X.; SHOWELL, P.J.; DRAYSON, M.T.; DREW, R. - Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. **Clin Chem** **47(4)**: 673-680, 2001.
- BUTLER, E.A. & FLYNN, F.V. - The proteinuria of renal tubular disorders. **Lancet II**: 978-980, 1958.
- CAMBIEN, F.; POIRIER, O.; LECERF, L.; EVANS, A.; CAMBOU, J.P.; ARVEILER, D. - Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is a potent risk factor for myocardial infarction. **Nature**, **359**: 641-644, 1992.
- CAMPESE, V.M.; BIANCHI, S.; BIGAZZI, R. - Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. **Kidney Int**, **56**: S10-S13, 1999.
- CASALE, P.N.; DEVEREUX, R.B.; MILNER, M.; ZULLO, G.; HARSHFIELD, G.A.; PICKERING, T. - Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. **Ann Intern Med**, **105**: 173-178, 1986.

- CERASOLA, G.; COTTONE, S.; MULE, G.; NARDI, E.; MANGANO, M.T.; ANDRONICO, G.; CONTORNO, A.; LI VECCHI, M.; GAGLIONE, P.; RENDA, F.; PIAZZA, G.; VOLPE, V.; LISI, A.; FERRARA, L.; PANEPINTO, N.; RICCOBENE, R. - Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. **J Hypertens**, **14**: 915-920,1996.
- CHAMBERS, J. - Left ventricular hypertrophy - An underappreciated coronary risk factor. **BMJ**, **311**: 273-274,1995.
- CHAUVERS, B.; DONAHUE, R.; PRINEAS, R.; SINAIKO, A. - Microalbuminuria is a marker for cardiovascular risk in young adults. **J Am Soc Nephrol**, **8**: 314A, 1997.
- COTRAN, R.S. & RENNKE, H.G. - Anionic sites and the mechanism of proteinuria. **N Engl J Med**, **309**: 1050-1052, 1983.
- CRUZ, H.M.; CRUZERA, A.B.; CRUZ, J. - Microalbuminuria in essential hypertensives in treatment for hypertension. **Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo**, **5**: 258-262, 1997.
- DECKERT, T.; KOFOED-ENEVOLDSEN, A.; NORGAARD, K.; BORCH-JOHNSEN, K.; FELDT-RASMUSSEN, B.; JENSEN, T. - Microalbuminuria. **Diabetes Care**, **15** (9): 1181-1191,1992.
- DEMARS, D.D.; KATZMANN, J.A.; KIMLINGER, T.K.; CALORE, J.D.; RUSSELL, P.T. - Simultaneous measurement of total and IgA-conjugated alfa₁-microglobulin by a combined immunoenzyme/immunoradiometric assay technique. **Clin Chem**, **179**: 766-772, 1989.
- DOMINGUEZ, L.J.; BARBAGALLO, M.; KATTAH, W.; GARCIA, D.; SOWERS, J. - Quinapril reduces microalbuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects. **Am J Hypertens**, **8**: 808-814,1995.
- EKSTRÖM, B. & BERGGARD, I. - Human alfa₁-microglobulin. Purification, procedure, chemical and physiochemical properties. **J Biol Chem**, **252**: 8048-8057, 1977.

- ERLEY, C.M.; HAEFELE, U.; HEYNE, N.; BRAUN, N.; RISLER, T. - Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. **Hypertension**, **21**: 810-815,1993.
- EVANS, A.E.; POIRIER, O.; KEE, F.; LECERF, L.; MCCRUM, E.; FALCONER, T. - Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who died from coronary heart disease. **Q J Med**, **87**: 211-214,1994.
- FAGARD, R.H.; STAESSEN, J.A.; THIJS, L. - Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. **Hypertension**, **29**: 22-29,1997.
- FAUVEL, J.P.; HADJ-AISSA, A.; LAVILLE, M.; FADAT, G.; LABEEUW, M.; ZECH, P.; POZET, N. - Microalbuminuria in normotensives with genetic risk of hypertension. **Nephron**, **57**: 375-376,1991.
- FELDT-RASMUSSEN, B. - Microalbuminúria and clinical nephropathy in type 1 (insulino-dependent) diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms and intervention studies. **Danish Med Bulletin**, **36(5)**: 405-415, 1989.
- GANAU, A.; DEVEREUX, R.B.; ROMAN, M.J.; SIMONE, G.; PICKERING, T.G.; SABA, P.S.; VARGIU, P.S.; LARAGH, J.H. - Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. **JAAC**, **19(17)**: 1550-1558, 1992.
- GERBER, L.M.; SHMUKLER, C.; ALDERMAN, M.H. - Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive white and nonwhite subjects. **Arch Intern Med**, **152**: 373-377,1992.
- GIACONI, S.; LEVANTI, C.; FOMMEI, E.; INNOCENTI, F.; SEGHERI, G.; PALLA, L.; PALOMBO, C.; GHIONE, S. - Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. **Am J Hypertens**, **2**: 259-261, 1989.
- GIORGI, D.M.A. - Monitorização ambulatorial da pressão arterial como método de avaliação do prognóstico em hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, **67(2)** , 1996.

- GOSLING, P. & BEEVERS, A. - Urinary albumin excretion and blood pressure in the general population. **Clin Sci**, **76**: 39-42,1989.
- GRUBB, A. - Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. **Clin Nephrol**, **38(1)**: 20-27, 1992.
- GRUNFELD, B.; PERELSTEIN, E.; SIMSOLO, R.; GIMENEZ, M.; ROMERO, J.C. - Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. **Hypertension**, **15**: 257-261,1990.
- GUY, J.M. & McMURRAY, J.R. - Urinary retinol binding protein: stability and pre-analytical handling of specimens for its measurement. **Ann Clin Biochem**, **30**: 77-82, 1993.
- GUYTON, A. **Tratado de Fisiologia Humana**. 8ª edição. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 191-192,1992.
- HAFFNER, S.M.; STERN, M.P.; GRUBER, K.K.; HAZUDA, H.P.; MITCHELL, B.D.; PATTERSON, J.K. - Microalbuminuria. A marker for increased cardiovascular risk factors in non diabetic subjects? **Arteriosclerosis**, **10**: 727-731,1990.
- HAMMOND, I.W.; DEVEREUX, R.B.; ALDERMAN, M.H.; LUTAS, E.M.; SPITZER, M.C.; CROWLEY, J.S. - The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. **J Am Coll Cardiol**, **7**: 639-650,1988.
- HANSEN, K.W.; POULSEN, P.L.; MOGENSEN, C.E. - Ambulatory blood pressure and abnormal albuminuria in type I diabetic patients. **Kidney Int Suppl**, **45**: S34-S40,1994.
- HARDWICKE, J. - Laboratory aspects of proteinuria in disease. **Clin Nephrol**, **3**: 37-41, 1975.

- HARTFORD, M.; WENDELHAG, I.; BERGLUND, G.; WALLENTIN, I.; LJUNGMAN, S.; WIKSTRAND, J. - Cardiovascular and renal effects of long-term antihypertensive treatment. **JAMA**, **259**: 2553-2557, 1988.
- HERMANS, M.P.; BRICHARD, S.M., COLIN, I.; BORGIES, P.; KETELSLEGERS, J.M.; LAMBERT, A.E. - Long-term reduction of microalbuminuria after 3 years of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. **Am J Med**, **92**: S102-107, 1992.
- HOEKMAN, K.; VAN NIEUWKOOP, J.A.; WILLEMZE, E. - The significance of beta₂-microglobulin in clinical medicine. **Netherl J Med**, **28**: 551-557, 1985.
- I Consenso brasileiro para o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial. **Arq Bras Cardiol** **60** (2):129-134, 1993.
- III CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL (III CBHA), Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia, 12-15/02/1998, Campos do Jordão, SP.
- ITOH, Y.; COOPER, E.H.; SAVLIENIC, A.; CVORISCEC, D. - Urinary alpha₁-microglobulin levels in surveys of Balkans endemic nephropathy. **Biomed Pharmacother**, **40**: 341-344, 1986.
- JAMES, A.; FOTHERBY, M.B.; POTTER, J.F. - Screening tests for microalbuminuria in non-diabetic elderly subjects and their relation to blood pressure. **Clin Sci**, **88**: 185-190, 1995.
- JENKINS, A.J.; STEEL, J.S.; JANUS, E.D.; EST, J.D. - Increased plasma *apoprotein(a)* levels in IDDM patients with microalbuminuria. **Diabetes**, **40**: 787-790, 1991.
- JENSEN, J.S.; BORCH JOHNSEN, K.; JENSEN, G.; FELT RASMUSSEN, B. - Atherosclerotic risk factors are increased in clinically healthy subjects with microalbuminuria. **Atherosclerosis**, **112**: 245-252, 1995.

- JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE: The sixth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. **Arch Intern Med**, **157**: 2413-2446, 1998.
- KANNEL, W.B.; STAMPFER, M.J.; CASTELLI, W.P.; VERTER, J. - The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. **Am HeartJ** **108**: 1347-1352, 1984.
- KAPELRUD, E.R.; BANGSTAD, H.J.; DAHL-JORGENSEN, K.; BERG, K.; HANSSEN, K.F. - Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. **BMJ**, **303**: 675-678, 1991.
- KARADI, I.; ROMICS, L.; PALOS, G.; DOMAN, J.; KASZAS, I.; HESZ, A.; KOSTNER, G.M. - Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. **Clin Chem**, **10**: 2121-2123, 1989.
- KARLSSON, F.A.; WIBELL, I.; EVRIN, P.E. - Beta₂-microglobulin in clinical medicine. **Scand J Clin Invest**, **40(154)**: 27-37, 1980.
- KAYSEN, G.A. - Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. **Kidney Int**, **3**: S8-S15, 1991.
- KEANE, G.A.; PETER, J.V.; KASISKE, B.L. - Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? **Kidney Int**, **42**: S134-S141, 1992.
- KLAHR, S.; SCHREINER, G.; ICHIKAWA, I.; - The progression of renal disease. **New Engl J Med**, **318**: 1657-1666, 1988.
- KOREN, M.J.; DEVEREUX, R.B.; CASALE, P.N.; SAVAGE, D.D.; LARAGH, J.H. - Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. **Ann Intern Med**, **114**: 345-352, 1991.
- KRUSELL, L.R.; CHRISTENSEN, C.K.; LEDERBALLE-PEDERSEN, O. - Renal effects of pinacidil in hypertensive patients on chronic beta-blocker therapy. **Eur J Clin Pharmacol**, **30**: 641-647, 1986.

- KUSANO, E.; SUZUKI, N.; ASANO, Y.; ITOH, Y.; TAKAGI, K.; KAWAI, T. - Human α_1 -microglobulin and its relationship to renal function. **Nephron**, **41**: 320-324, 1985.
- LAUER, M.S.; ANDERSON, K.M.; LEVY, D. - Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham heart study. **J Am Coll Cardiol**, **18**: 1287-1294, 1991.
- LAVILLE, M.; DOCHE, C.; FAUVEL, J.P.; POZET, N.; HADJ-AISSA, A.; ZECH, P. - Effect of Beta-blockade on albumin excretion rate in essential hypertension. **Nephron**, **54**: 183-184, 1990.
- LEWIN, A.; BLAUFOX, D.; CASTLE, H.; ENTWISLE, G.; LANGFORD, H. - Apparent prevalence of curable hypertension in the hypertension detection and follow-up program. **Arch Intern Med**, **145**: 424-427, 1985.
- LEWY, D.; GARRISON, R.J.; SAVAGE, D.D.; KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P. - Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. **N Engl J Med** **322**: 1561-1566, 1990.
- LEWY, D.; ANDERSON, K.M.; SAVAGE, D.D.; KANNEL, W.B.; CHRISTIANSEN, J.C.; CASTELLI, W.P. - Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. **Ann Intern Med**, **108**: 7-13, 1988.
- LEWY, D.; GARRISON, R.J.; SAVAGE, D.D.; KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P. - Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham study. **Ann Intern Med**, **110**: 101-107, 1989.
- LIEBSON, P.R.; GRANDITIS, G.; PRINEAS, R. - Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). **Circulation**, **87**: 476-486, 1993.
- LJUNGMAN, S.; WIKSTRAND, J.; HARTFORD, M.; AURELL, M.; LINDSTEDT, G.; BERGLUND, G. - Effects of long-term antihypertensive treatment and aging on renal function and albumin excretion in primary hypertension. **Am J Hypertens**, **6**: 554-563, 1993.

- LUFT, F.C. - Microalbuminuria and essential hypertension: renal and cardiovascular implications. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, **6**: 553-557, 1997.
- MANCIA, G. & ZANCHETTI, A. - Blood pressure variability. **Handbook of Hypertension**, **7**: 125-152, 1986.
- MCKENNA, M.J.; ARIAS, C.; FELDKAMP, C.S.; WHITEHOUSE, F.W. - Microalbuminuria in clinical practice. **Arch Intern Med**, **151**: 1745-1747, 1991.
- MENDEZ, E.; FERNANDEZ-LUNA, J.L.; GRUBB, A.; LEYVA-COBIAN, F. - Human protein HC and its IgA complex are inhibitors of neutrophil chemotaxis. **Proc Natl Acad Sci USA**, **83**: 1472-1475, 1986.
- METCALF, P.A.; BAKER, J.R.; SCRAGG, R.K.; DRYSON, E.; SCOTT, A.J.; WILD, C.J. - Dietary nutrient intake and microalbuminuria in people at least 40 years old. **Clin Chem**, **39**: 2191-298, 1993.
- MOGENSEN, C.E.; CHACHATI, A.; CHRISTENSEN, C.K.; CLOSE, C.F.; DECKERT, T.; HOMMEL, E.; KASTRUP, J.; LEFEBVRE, P.; MATHIESEN, E.R.; FELDT-RASMUSSEN, B.; SCHIMITZ, A.; VIBERTI, G.C. - Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. **Uremia Invest**, **9 (2)**: 85-95, 1986.
- MORGAN, D.B. - Assessment of renal tubular function and damage and their clinical significance. **Ann Clin Biochem**, **19**: 307-313, 1982.
- MUKHERJEE, S.K. & JAFFE, C.C. - Left ventricular mass estimation by echocardiography is it clinically useful? **Echocardiography**, **12(12)**: 185-193, 1995.
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). **JAMA**, **May 16**, **285(19)**: 2486-2497, 2001.
- NEWMARK, S.R.; ANDERSON, C.F.; DONADIO, J.V.; ELLEFSON, R.D. - Lipoprotein profiles in adult nephrotics. **Mayo Clin Proc**, **50**: 359-366, 1975.

- NIELSEN, S.; SCHIMITZ, A.; POULSEN, P.L.; HANSEN, K.W.; MOGENSEN, C.E. - Albuminuria and 24-h ambulatory blood pressure in normoalbuminuric and microalbuminuric NIDDM patients. A longitudinal study. **Diabetes Care**, **18**: 1434-1441,1995.
- NOSADINI, R.; CIPOLLINA, M.R.; SOLINI, A.; SAMBATARO, M.; MOROCUTTI, A.; DORIA, A.; FIORETTO, P.; BROCCO, E.; MUOLLO, B.; FRIGATO, F. - Close relationship between microalbuminuria and insulin resistance in essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Am Soc Nephrol**, **3**: S56-S63,1992.
- OPSAHL, J.Á.; ABRAHAN, P.A.; HALSTENSON, C.E.; KEANE, W.F. - Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretions in essential hypertension. **Am J Hypertens**, **3(3)**: 117S-120S,1988.
- PAI, R.; KIRSCHENBAUM, M.A.; KAMANNA, V.S. - Low-density lipoprotein stimulates the expression of macrophage colony-stimulating factor in glomerular mesangial cells. **Kidney Int**, **48**: 1254-1262, 1995.
- *PALATINI, P.; GRANIERO, G.R.; MORMINO, P.; MATTAREI, M.; SANZUOL, F.; CIGNACCO, G.B.; GREGORI, S.; GARAVELLI, G.; PEGORARO, F.; MARAGLINO, G.; BORTOLAZZI, A.; ACCURSO, V.; DORIGATTI, F.; GRANIERO, F.; GELISIO, R.; BUSINARO, R.; VRIZ, O.; Dal FALLO, M.; CAMAROTTO, A.; PESSINA, A.C. - Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage 1 hypertension. Results from the Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST study). **Am J Hypertens**, **9**: 334-341,1996.
- PARVING, H.H.; JENSEN, H.A.E.; MOGENSEN, C.E.; EVRIN, P.E. - Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. **Lancet** **1**: 1190-1192, 1974.

- PEDERSEN, E.B.; MOGENSEN, C.E. - Effect of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow in patients with essential hypertension. **Scand J Clin Lab Invest**, **36**: 231-237,1976.
- PEPINE, C.J. - Systemic hypertension and coronary artery disease. **Am J Cardiol**, **82(3a)**: 21H-24H, 1998.
- PERLOFF, D.; GRIM, C.; FLACK, J. - Human blood pressure determination by sphygmomanometry. **Circulation**, **88**: 2460-2467, 1993.
- PERSSON, B.; **ANDERSSON**, O.K.; WYSOCKI, M.; HEDNER,T.; KARLBERG, B. - Calcium antagonism in essential hypertension: Effect on renal hemodynamics and microalbuminuria. **J Intern Med**, **213**: 247-252,1992.
- PHILLIPS, J. & MURRAY, P. - Hypertension. **The Biol Dis**, **23**: 190-195, 1995.
- PONTREMOLI, R.; NICOLELLA, C.; VIAZZI, F.; SOFIA, A.; BERRUTI,V.; BEZANTE, G.P.; DEL SETTE, M.; MARTINOLI, C.; SACCHI, G.; DEFERRARI, G. - Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. **Am J Hypertens**, **4**: 430-438, 1998.
- PONTREMOLI, R.; SOFIA, A.; RAVERA, M.; NICOLETTA, C.; VIAZZI, F.; TIROTTA, A.; RUELLO, N.; TOMOLILLO, C.; CASTELLO, C.; GRILLO, G.; SACCHI, G.; DEFERRARI, G. - Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: The MAGIC study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on complications. **Hypertension**, **30**: 1135-1143,1997.
- POST, W.S.; BLUMENTHAL, R.S.; WEISS, J.L.; LEVINE, D.M.; THIEMANN, D.R.; GERSTENBLITH, G.; HILL, M.N. - Spot urinary albumin-creatinine ratio predicts left ventricular hypertrophy in young hypertensive african-american men. **Am J Hypertens**, **13**: 1168-1172, 2000.
- POULSEN, P.L.; HANSEN, K.W.; MOGENSEN, C.E. - Ambulatory blood pressure in the transition from normo to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. **Diabetes**, **43**: 1248-1253,1994.

- PUIG, J.G.; MATEOS, F.A.; RAMOS, T.H.; LAVILLA, M.P.; CAPITAN, M.C.; GIL, A. - Albumin excretion rate and metabolic modifications in patients with essential hypertension. Effects of two angiotensin converting enzyme inhibitors. **Am J Hypertens**, **7**: 46-51,1994.
- RAMBAUSEK, M.; FLISER, D.; RITZ, E. - Albuminuria of hypertensive patients. **Clin Nephrol**, **38(1)**: 40-45, 1992.
- REAMS, G.P.; LAU, A.; KNAUS, .; BAUER, J.H. - Short and long-term effects of spirapil on renal hemodynamics in patients with essential hypertension. **J Clin Pharmacol**, **33**: 348-353,1993.
- REDON, J.; LIAO, Y.; LOZANO, J.V.; MIRALLES, A.; BALDO, E. - Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. **Am J Hypertens**, **7**: 801-807,1994.
- REDON, J.; LIAO, Y.; LOZANO, J.V.; MIRALLES, A.; PASQUAL, A.; COOPER, R.S. - Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. **J Hypertens** **12**:947-953,1994.
- REICHEK, N.; HELAK, J.; PLAPPERT, T.; ST JOHN SUTTON, M.; WEBER, K.T. - Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. **Circulation**, **67**: 348-352,1983.
- ROVIN, B.H.; TAN, L.C. – LDL stimulates mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. **Kidney Int**, **43**: 218-225, 1993.
- ROWE, D.J.F.; DAVNAY, A.; WATTS, G.F. - Microalbuminúria in diabetes mellitus: review and recommendations for the measurement of albumin in urine. **Ann Clin Biochem**, **27**: 297-312, 1990.
- ROWLANDS, D.B.; GLOVER, D.R.; IRELAND, M.A.; MCLEAY, R.A.B.; STALLARD, T.J.; WATSON, R.D.S. - Assessment of left-ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. **Lancet i**: 467-470,1987.**

- RUILOPE, L.M.; LAHERA, V.; ALCAZAR, J.M.; PRAGA, M.; CAMPO, C.; RODICIO, J.L. - Randomly allocated study of the effects of standard therapy versus ACE inhibition on microalbuminuria in essential hypertension. **J Hypertens**, **12**: S59-S63,1994.
- SAHN, D.J.; DE MARIA, A.; KISSLO, J.; WEYMAN, A. - Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, **58**: 1072-1083,1978.
- SAMUELSSON, O. - Hypertension in middle-aged men: management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. **Acta Med Scand**, **702**: 1-79, 1985.
- SAMUELSSON, O. - Proteinuria as a prognostic factor during long term hypertensive care. **Drugs**, **35**: 48-54, 1988.
- SAMUELSSON, O.; WILHELMSSEN, L.; ELMFELDT, D.; PENNERT, K.; WEDEL, H.; WIKSTRAND, J.; BERGLUND, G. - Predictors of cardiovascular morbidity in **treated** hypertension: results from the primary preventive trial in **Göteborg**, Sweden. **J Hypertens**, **3**: 167-176, 1985.
- SAVAGE, D.D.; DRAYER, J.I.; HENRY, W.L.; MATTHEWS, E.C.; WARE, J.H.; GARDIN, J.M. - Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. **Circulation**, **64**: 623-631,1979.
- SCHMIEDER, R.; GRUBE, R.; RÜDDEL, H.; SCHLEBUSCH, H.; SCHULTE, W. - Bedeutung der mikroproteinurie zur früherkennung hypertoniebedingter endorganschädigungen. **Klin Wschr**, **68**: 256-262, 1990.
- SEAQUIST, E.R.; GOETZ, F.C.; RICH, S.; BARBOSA, J. - Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. **N Engl J Med**, **320**: 1161-1165,1989.

- SEON, D. & PRESSMAN, D. - Unique human glycoprotein alfa₁-microglobulin: isolation, from urine of a cancer patient and its characterization. **Biochemistry**, **17**: 2815-2821, 1978.
- SPRANGER, J.G.; BELL, R.A.; SUMMERSON, J.H.; KONEN, J.C. - Correlates of abnormal urinary albumin excretion rates among primary care patients with essential hypertension. **J Am Board Fam Pract**, **10**: 180-184, 1997.
- STAESSEN, J. & BULPITT, F. - Reference values for ambulatory blood pressure. A population study. **J Hypertens**, **9(6)**: 320-321, 1991.
- STERNBERG, H.; ROSENTHAL, T.; SHAMISS, A.; GREEN, M. - Altered circadian rhythm of blood pressures in shift workers. **J Hum Hypertens**, **9**: 349-353, 1995
- SVENSSON, L. & RAVNSKOV, U. - Alfa₁-microglobulin: a new molecular weight plasma protein. **Clin Chim Acta**, **73**: 415-422, 1976.
- TEJLER, L. & GRUBB, A. - A complex-forming glycoprotein heterogeneous in charge and present in human plasma, urine and cerebrospinal fluid. **Biochem Biophys Acta**, **439**: 82-94, 1976.
- THOMAS, M.E.; FREESTONE, A.L.; PERSAUD, J.W.; VARGHESE, Z.; MOORHEAD, J.F. - Raised lipoprotein(a) [Lp(a)] levels in proteinuric patients. **J Am Soc Nephrol**, **1**: 344A, 1990.
- VIBERTI, G.C. & KEEN, H. - The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. **Diabetes**, **33**: 686-692, 1984.
- VIBERTI, G.C. & WISEMAN, M.J. - The kidney in diabetes: significance of the early abnormalities. **Clin Endocrinol Metab**, **15**: 783-806, 1986.
- VIBERTI, G.C.; HILL, R.D.; JARRETT, R.J.; ARGYROPOULOS, A.; MAHMUD, U.; KEEN, H. - Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet**, **I**: 1430-1432, 1982.

- WALLER, K.V.; WARD, K.M.; MAHAN, J.D.; WISMATT, D.K. - Current concepts in proteinuria. **Clin Chem**, **35**: 755-765, 1989.
- WEIGMANN, T.B.; HERRON, K.G.; CHONKO, A.M.; MAC DOUGALL, M.I.; MOORE, W.V. - Recognition of hypertension and abnormal blood pressure burden with ambulatory blood pressure recordings in type I diabetic mellitus. **Diabetes**, **39**: 1556-1560, 1990.
- WEST, J.N.W.; GOSTING, P.; DIMMITT, S.B.; LITTLER, W.A. - Non-diabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture, exercise and blood pressure. **Clin Sci**, **81**: 373-377, 1991.
- WHITE, W.B. - Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. **J Hypertens**, **9(6)**: 39-41, 1991.
- WINOCOUR, P.H.; HARLAND, J.; MILLAR, J.P.; LAKER, M.F.; ALBERTI, K.G. - Microalbuminuria and associated risk factors in the community. **Atherosclerosis**, **93**: 71-81, 1992.



ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

Nome _____		
Idade _____	RG _____	HC _____
Endereço _____		

- Eu, abaixo assinado, aceito participar voluntariamente de um estudo para avaliação qualitativa da excreção urinária de proteínas. Estou ciente que para participar deste estudo deverei fornecer uma amostra de urina para dosagem de creatinina e de proteínas urinárias e uma amostra de sangue que será coletada em dois tubos. Um tubo seco (sem anticoagulante) com 8,5mL para dosagem de colesterol total e frações, triglicerídeos, potássio e creatinina; e outro de 3,0mL com Fluoreto e Oxalato para dosagem de glicose.

- Serei beneficiado com esses exames porque na minha doença é frequente haver eliminação de proteínas na urina, o que aumenta o risco de futuramente apresentar problemas renais e cardiovasculares e, a partir disto, esse problema poderá ser tratado com antecedência. Não terei prejuízo com a realização destes exames.

- Sei que posso sair do estudo a qualquer momento e isso não vai prejudicar meu tratamento na UNICAMP. Sei ainda que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador.

- Se tiver dúvidas sobre os exames poderei procurar a Profa. Dra. Célia Regina Garlipp no Laboratório de Patologia Clínica - HC da UNICAMP. Tel: 3788-8560 ou 3788-8221.

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo, e recebi esclarecimento sobre minhas dúvidas oralmente.

Campinas, ____/____/____.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador responsável

PROTOCOLO DO PROJETO DE PESQUISA

“Avaliação qualitativa da excreção urinária de proteínas em indivíduos hipertensos.”

RESPONSÁVEIS: Juliana Lotumolo – Tel.: 9771-6668

Prof. Dra. Célia Regina Garlipp – Tel.: 3788-8790

– Depto de Patologia Clínica – FCM – UNICAMP

Dra Paula Virginia Bottini – Tel.: 3788-7376

– Serviço de Líquidos Biológicos – HC – UNICAMP

O projeto está sendo desenvolvido no Departamento de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP - Serviço de Líquidos Biológicos, que possui todos os equipamentos necessários para as análises laboratoriais propostas e tem a colaboração do Ambulatório de Hipertensão do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo geral, contribuir para o protocolo de tratamento e monitoramento da hipertensão essencial através da investigação qualitativa da excreção de proteínas urinárias em pacientes hipertensos e sua relação com massa ventricular esquerda e monitoramento ambulatorial de pressão arterial (MAPA).

De uma maneira mais específica, os objetivos são:

- estabelecer um perfil da excreção urinária de proteínas (de origem glomerular e tubular) em pacientes com hipertensão recém-diagnosticada e não fazendo uso de medicação anti-hipertensiva;
- estabelecer a relação entre as proteínas excretadas e massa ventricular esquerda;
- estabelecer a relação entre as proteínas excretadas e a MAPA.

SELECIONAR PACIENTES HIPERTENSOS COM AS SEGUINTE

CARACTERÍSTICAS:

- PA > 140/90 < 180/110 mmHg
- Idade inferior à 60 anos
- Ambos os sexos

Os pacientes selecionados não deverão apresentar história e/ou evidência clínica de doença renal de outras etiologias e somente participarão deste estudo após tomarem ciência de seus objetivos e assinarem termo de consentimento para sua inclusão no projeto.

O diagnóstico de hipertensão arterial essencial será estabelecido segundo critérios clínicos e laboratoriais definidos pelo Ambulatório de Hipertensão. Exames subsidiários, ecografia e monitorização da pressão arterial ambulatorial serão realizados quando houver indicação clínica.

FICHA DE CONTROLE DO PACIENTE

Nome do paciente:
Idade:
HC ou Pré:
Medicamento usado:
Endereço e Tel:
Urina I:
Dismorfismo eritrocitário:
Proteinúria: Tira reagente: Concentração:
Microalbuminúria:
Proteína carreadora do retinol (RBP):
Kappa:
Lambda:
Alfa 1 microglobulina:
Creatinina sérica:
Creatinina urinária:
Colesterol Total: Frações: HDL LDL VLDL
Triglicérides:
Potássio sérico:
Glicose sérica:
MAPA:
ECO:

ANEXO IV

RELATÓRIO ESTATÍSTICO

OBJETIVOS

- Caracterizar os grupos estudados (semtrat, trat).
- Comparar as variáveis IDADE, SEXO, COR, K, GLICOSE, COLTOT, HDL, LDL, VLDL, TRIGL, MVE, PROTU, CREAS, CREAM, PROT/CREA, MA, MA/CREA, A1M, A1M/CREA, KAPPA, KAP/CREA e as variáveis do MAPA entre os grupos.
- Correlacionar, em cada grupo, as variáveis: PROT/CREA, MA/CREA, A1M/CREA e KAP/CREA com MVE, K, GLICOSE, COLTOT, HDL, LDL, VLDL, TRIGL e variáveis do MAPA.
- Para o grupo tratado verificar diferenças para as variáveis IDADE, SEXO, COR, COLTOT, HDL, LDL, VLDL, TRIGL, MVE e as variáveis do MAPA entre os grupos formados por $MACR \leq 0.14$ e $MACR > 0.14$.
- Comparar os grupos para a variável MVE classificada em hipertrofia (>215) e normal (≤ 215).
- Comparar em cada grupo as variáveis IDADE, MS24H, MSDIA, MSNOITE, MD24H, MDDIA, MDNOITE, CREAS, MACREA e A1MCREA entre os níveis de MVE.
- Apresentar graficamente as variáveis MVE e MA/CREA em cada grupo.

METODOLOGIA ESTATÍSTICA

- Análise descritiva: tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão.
- Para comparar proporções entre grupos foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando necessário.
- Na comparação de medidas contínuas foi utilizado o teste de Mann-Whitney.
- Como medida de correlação linear foi utilizado o coeficiente de Spearman.
- Para comparar proporções entre grupos foi utilizado o teste Exato de Fisher.
- nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Quadro 1 - Análise descritiva por grupo

GRUPO = sem trat

COR	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
B	19	79.2	19	79.2
P	4	16.7	23	95.8
Pa	1	4.2	24	100.0

SEXO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
F	9	37.5	9	37.5
M	15	62.5	24	100.0

PROT/CR	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<=0.20	19	95.0	19	95.0
>0.20	1	5.0	20	100.0

Frequency Missing = 4

MA/CR	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<=0.14	18	81.8	18	81.8
>0.14	4	18.2	22	100.0

Frequency Missing = 2

AlM/CR	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<=0.17	21	95.5	21	95.5
>0.17	1	4.5	22	100.0

Frequency Missing = 2

GRUPO = trat

COR	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
B	18	60.0	18	60.0
P	6	20.0	24	80.0
Pa	6	20.0	30	100.0

SEXO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
F	19	63.3	19	63.3
M	11	36.7	30	100.0

TRAT	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
anlopril	15	88.2	15	88.2
lecanidipina	1	5.9	16	94.1
ramiprila 5mg	1	5.9	17	100.0

Frequency Missing = 13

PRT/CR	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<=0.20	30	100.0	30	100.0

MA/CR	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<=0.14	21	70.0	21	70.0
>0.14	9	30.0	30	100.0

AlM/CR	Frequency	Percent	Cumulative	Cumulative
			Frequency	Percent
<=0.17	28	93.3	28	93.3
>0.17	2	6.7	30	100.0

Quadro 2 - Medidas de posição e dispersão por grupo

GRUPO = semtrat						
Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
IDADE	24	45.0833	9.6003	43.5000	20.0000	60.0000
PROTU	18	8.1111	8.0432	7.0000	1.0000	37.0000
CREAS	24	0.8475	0.1579	0.8350	0.6000	1.1500
CREAU	22	165.8	112.4	151.5	29.7000	484.2
PROTCREA	16	0.0565	0.0618	0.0395	0.0117	0.2733
MALB	22	20.0209	26.6077	11.0350	2.0000	109.0
MACREA	22	0.1395	0.2085	0.0671	0.0114	0.8817
AlM	22	8.4595	7.2758	5.5200	0.4000	32.4000
AlMCREA	22	0.0601	0.0437	0.0488	0.0103	0.1843
KAPPA	22	2.4241	1.1499	1.8500	1.8500	5.7600
KAPCREA	22	0.0216	0.0156	0.0160	0.00511	0.0623
K	20	4.2450	0.2438	4.2500	3.8000	4.7000
GLICOSE	24	90.2500	9.1331	89.0000	75.0000	107.0
COLTOT	24	212.9	39.7572	222.5	137.0	274.0
HDL	24	50.4583	16.3068	47.5000	30.0000	90.0000
LDL	24	133.7	34.0851	139.0	71.0000	184.0
VLDL	24	28.7667	14.3206	31.5000	8.0000	58.0000
TRIGL	24	143.7	71.9025	156.5	39.0000	292.0
MVE	21	227.8	56.0744	205.7	145.2	366.1
MS24H	24	141.1	8.8579	139.5	129.0	165.0
MD24H	24	88.9583	6.6625	88.0000	78.0000	105.0
MSDIA	24	145.8	8.1200	144.0	134.0	165.0
MDDIA	24	93.1250	6.7264	92.5000	83.0000	111.0
MSNOITE	23	128.5	9.0798	128.0	109.0	145.0
MDNOITE	23	77.7391	6.6893	79.0000	69.0000	94.0000
CPS24H	24	67.3542	21.3883	65.8500	23.6000	100.0
CPD24H	24	53.7125	22.6330	53.7500	14.7000	94.8000
CPSDIA	24	64.8458	21.4925	63.3000	22.1000	100.0
CPDDIA	24	58.2542	24.6131	57.7000	12.1000	97.1000
CPSNOITE	23	76.8043	23.0926	83.3000	25.0000	100.0
CPDNOITE	23	41.3261	27.2595	42.9000	5.6000	100.0
GRUPO = trat						
Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
IDADE	30	48.4333	8.1014	48.0000	26.0000	60.0000
PROTU	30	5.9000	5.2480	4.5000	1.0000	25.0000
CREAS	30	0.7483	0.1356	0.7200	0.5800	1.2400
CREAU	30	156.3	86.8693	138.9	33.5000	445.6
PROTCREA	30	0.0443	0.0374	0.0331	0.00224	0.1806
MALB	30	22.2333	32.3497	11.7000	2.5900	167.0
MACREA	30	0.1520	0.2179	0.1034	0.0156	1.2066
AlM	30	9.1543	5.8261	6.3150	4.0000	23.5000
AlMCREA	30	0.0715	0.0488	0.0630	0.0156	0.1835
KAPPA	30	2.8173	2.0294	1.8500	1.8500	9.7200
KAPCREA	30	0.0228	0.0171	0.0151	0.00415	0.0615
K	30	4.1600	0.2978	4.1500	3.6000	4.7000
GLICOSE	30	96.9667	15.7666	95.0000	61.0000	149.0
COLTOT	30	225.4	40.0108	233.0	132.0	288.0
HDL	30	46.1667	9.9692	49.0000	24.0000	67.0000
LDL	30	146.9	35.1274	147.0	81.0000	219.0
VLDL	30	32.3200	14.8617	29.5000	10.0000	64.0000

TRIGL	30	161.7	74.3641	147.0	52.0000	320.0
MVE	28	242.6	56.4140	252.6	92.7100	355.1
MS24H	30	139.0	11.2387	138.5	122.0	165.0
MD24H	30	92.3667	9.3900	91.0000	79.0000	112.0
MSDIA	30	142.4	11.5779	142.0	123.0	168.0
MDDIA	30	95.3333	10.1449	94.5000	80.0000	116.0
MSNOITE	30	130.9	12.8914	128.5	105.0	162.0
MDNOITE	30	83.8667	9.4275	83.5000	67.0000	101.0
CPS24H	30	57.0433	27.6836	54.8000	10.3000	100.0
CPD24H	30	59.8067	28.1529	61.0500	12.2000	100.0
CPSDIA	30	50.6433	31.7467	45.1000	4.2000	100.0
CPDDIA	30	60.1933	29.3482	64.1000	13.8000	100.0
CPSNOITE	29	76.9966	26.1122	85.7000	23.5000	100.0
CPDNOITE	29	59.3552	31.5644	66.7000	4.8000	100.0

Tabela 1 – Distribuição da cor entre os grupos.

COR (COR)		GRUPO (GRUPO)			Statistic	Prob			
Frequency	Percent	semtrat	trat	Total					
Row Pct	Col Pct								
-----+-----+-----+-----									
B	19						18	37	
	35.19						33.33	68.52	
	51.35						48.65		
	79.17	60.00							
-----+-----+-----+-----									
P	4	6	10						
	7.41	11.11	18.52						
	40.00	60.00							
	16.67	20.00							
-----+-----+-----+-----									
Pa	1	6	7	Fisher's Exact Test (2-Tail)	0.202				
	1.85	11.11	12.96						
	14.29	85.71							
	4.17	20.00							
-----+-----+-----+-----									
Total	24	30	54						
	44.44	55.56	100.00						

Tabela 2 – Distribuição do sexo entre os grupos.

SEXO (SEXO)		GRUPO (GRUPO)			Statistic	DF	Value			
Frequency	Percent	semtrat	trat	Total						
Row Pct	Col Pct									
-----+-----+-----+										
F	9							19	28	
	16.67							35.19	51.85	
	32.14							67.86		
	37.50	63.33								
-----+-----+-----+										
M	15	11	26							
Prob										

Tabela 3 – Distribuição da relação PROT/CREA entre os grupos.

PRTCR Frequency Percent Row Pct Col Pct	GRUPO (GRUPO)			Total
	semtrat	trat		
<=0.20	19	30		49
	38.00	60.00		98.00
	38.78	61.22		
	95.00	100.00		
>0.20	1	0		1
	2.00	0.00		2.00
	100.00	0.00		
	5.00	0.00		
Total	20	30		50
	40.00	60.00		100.00
Frequency Missing = 4				
Statistic	DF		Value	Prob
Fisher's Exact Test (2-Tail)				0.400

Tabela 4 – Distribuição da relação MA/CREA entre os grupos.

MACR Frequency Percent Row Pct Col Pct	GRUPO (GRUPO)			Total
	semtrat	trat		
<=0.14	18	21		39
	34.62	40.38		75.00
	46.15	53.85		
	81.82	70.00		
>0.14	4	9		13
	7.69	17.31		25.00
	30.77	69.23		
	18.18	30.00		
Total	22	30		52
	42.31	57.69		100.00
Frequency Missing = 2				
Statistic	DF		Value	
Chi-Square	1		0.945	

Tabela 5 – Distribuição da relação A1M/CREA entre os grupos.

A1MCR Frequency Percent Row Pct Col Pct	GRUPO (GRUPO)		
	semtrat	trat	Total
	-----+-----+-----+		
	-----+-----+-----+		
<=0.17	21	28	49
	40.38	53.85	94.23
	42.86	57.14	
	95.45	93.33	
-----+-----+-----+			
>0.17	1	2	3
	1.92	3.85	5.77
	33.33	66.67	
	4.55	6.67	
-----+-----+-----+			
Total	22	30	52
	42.31	57.69	100.00
Frequency Missing = 2			
Statistic	DF	Value	Prob
-----+-----+-----+			
Fisher's Exact Test (2-Tail)			1.000

Tabela 6 – Níveis descritivos dos testes de Mann-Whitney para comparação das variáveis entre os grupos.

Variável	p-valor	Variável	p-valor
IDADE	0.1147	VLDL	0.3839
PROTU	0.1846	TRIGL	0.3888
CREAS	0.0124	MVE	0.1457
CREAU	0.9189	MS24H	0.3206
PROTCREA	0.3270	MD24H	0.2645
MALB	0.3495	MSDIA	0.1686
MACREA	0.2112	MDDIA	0.5891
A1M	0.4350	MSNOITE	0.6927
A1MCREA	0.4532	MDNOITE	0.0186
KAPPA	0.7283	CPS24H	0.1829
KAPCREA	0.7599	CPD24H	0.4283
K	0.3000	CPSDIA	0.0896
GLICOSE	0.0754	CPDDIA	0.6889
COLTOT	0.2330	CPSNOITE	0.8301
HDL	0.8344	CPDNOITE	0.0484
LDL	0.1690		

Quadro 3 - Coeficientes de correlação linear de Spearman, níveis de significância e número de observações utilizados nas correlações entre as variáveis de excreção urinária, em cada grupo.

GRUPO = semtrat				
	PROTCREA	MACREA	A1MCREA	KAPCREA
K	0.41557	0.12871	-0.02324	0.24580
K	0.1234	0.5995	0.9248	0.3104
	15	19	19	19
GLICOSE	-0.12960	0.11149	0.25920	-0.01528
GLICOSE	0.6324	0.6213	0.2441	0.9462
	16	22	22	22
COLTOT	-0.07353	-0.17340	-0.27280	-0.10957
COLTOT	0.7867	0.4403	0.2193	0.6274
	16	22	22	22
HDL	-0.06186	-0.22216	-0.14471	0.20803
HDL	0.8200	0.3204	0.5205	0.3529
	16	22	22	22
LDL	-0.08235	-0.02654	-0.23433	-0.21062
LDL	0.7617	0.9067	0.2939	0.3468
	16	22	22	22
VLDL	-0.06181	-0.32034	0.07684	0.04068
VLDL	0.8201	0.1461	0.7340	0.8574
	16	22	22	22
TRIGL	-0.05000	-0.31968	0.08472	0.04914
TRIGL	0.8541	0.1470	0.7078	0.8281
	16	22	22	22
MVE	-0.37184	-0.54170	-0.25198	-0.35997
MVE	0.1905	0.0166	0.2980	0.1301
	14	19	19	19
MS24H	-0.38733	0.05768	-0.14419	-0.36585
MS24H	0.1383	0.7988	0.5220	0.0940
	16	22	22	22
MD24H	0.17886	0.06076	0.02726	-0.08688
MD24H	0.5075	0.7882	0.9042	0.7006
	16	22	22	22
MSDIA	-0.41415	0.10351	-0.06391	-0.29808
MSDIA	0.1108	0.6467	0.7775	0.1779
	16	22	22	22
MDDIA	0.33161	0.09276	-0.04016	-0.00509
MDDIA	0.2096	0.6814	0.8592	0.9821
	16	22	22	22
MSNOITE	-0.50760	-0.13077	-0.36955	-0.43722
MSNOITE	0.0534	0.5721	0.0992	0.0475
	15	21	21	21
MDNOITE	-0.32015	-0.21245	-0.27045	-0.28870
MDNOITE	0.2447	0.3552	0.2357	0.2044
	15	21	21	21
CPS24H	-0.42647	-0.02993	-0.19255	-0.39695
CPS24H	0.0995	0.8948	0.3906	0.0674
	16	22	22	22
CPD24H	0.18690	0.06271	-0.07853	-0.10169
CPD24H	0.4882	0.7816	0.7283	0.6525
	16	22	22	22
CPSDIA	-0.40000	0.07284	-0.11237	-0.38114
CPSDIA	0.1248	0.7473	0.6186	0.0801
	16	22	22	22

	PROTCREA	MACREA	A1MCREA	KAPCREA
CPDDIA	0.38824	0.14399	0.01863	-0.01637
CPDDIA	0.1373	0.5226	0.9344	0.9423
	16	22	22	22
CPSNOITE	-0.35129	-0.00394	-0.17544	-0.41921
CPSNOITE	0.1992	0.9865	0.4469	0.0585
	15	21	21	21
CPDNOITE	0.03929	0.01689	-0.10328	-0.04547
CPDNOITE	0.8894	0.9421	0.6560	0.8448
	15	21	21	21
GRUPO = trat				
	PROTCREA	MACREA	A1MCREA	KAPCREA
K	-0.25361	-0.08703	-0.21007	-0.14609
K	0.1763	0.6475	0.2652	0.4411
	30	30	30	30
GLICOSE	-0.04097	0.17188	-0.14472	-0.15318
GLICOSE	0.8298	0.3638	0.4455	0.4190
	30	30	30	30
COLTOT	0.39564	0.32328	0.26010	0.26499
COLTOT	0.0305	0.0814	0.1651	0.1570
	30	30	30	30
HDL	0.22479	0.12146	0.24181	0.26766
HDL	0.2324	0.5226	0.1980	0.1527
	30	30	30	30
LDL	0.28673	0.34235	0.15047	0.18475
LDL	0.1245	0.0640	0.4274	0.3284
	30	30	30	30
VLDL	-0.00323	0.00200	0.03339	-0.14267
VLDL	0.9865	0.9916	0.8610	0.4520
	30	30	30	30
TRIGL	-0.00578	-0.00467	0.03493	-0.14216
TRIGL	0.9758	0.9805	0.8546	0.4536
	30	30	30	30
MVE	0.25517	0.45196	0.28388	0.07035
MVE	0.1900	0.0158	0.1432	0.7220
	28	28	28	28
MS24H	-0.06566	0.20196	-0.13130	-0.15091
MS24H	0.7303	0.2845	0.4892	0.4260
	30	30	30	30
MD24H	-0.01649	0.26741	-0.06841	-0.05237
MD24H	0.9311	0.1531	0.7194	0.7834
	30	30	30	30
MSDIA	-0.20236	0.02295	-0.21393	-0.26228
MSDIA	0.2835	0.9042	0.2563	0.1615
	30	30	30	30
MDDIA	-0.05344	0.21151	-0.11243	-0.15140
MDDIA	0.7791	0.2619	0.5542	0.4245
	30	30	30	30
MSNOITE	0.16778	0.28365	0.04230	0.18613
MSNOITE	0.3755	0.1288	0.8244	0.3247
	30	30	30	30

MDNOITE	0.21662	0.33474	0.09265	0.29287
MDNOITE	0.2502	0.0706	0.6263	0.1163
	30	30	30	30
CPS24H	-0.03427	0.20561	-0.10436	-0.10258
CPS24H	0.8573	0.2757	0.5831	0.5896
	30	30	30	30
	PROTCREA	MACREA	A1MCREA	KAPCREA
CPD24H	-0.02381	0.25145	-0.08634	-0.05051
CPD24H	0.9006	0.1801	0.6501	0.7909
	30	30	30	30
CPSDIA	-0.10282	0.12061	-0.15688	-0.19826
CPSDIA	0.5887	0.5255	0.4077	0.2936
	30	30	30	30
CPDDIA	-0.05497	0.17915	-0.13620	-0.14465
CPDDIA	0.7729	0.3435	0.4730	0.4457
	30	30	30	30
CPSNOITE	0.23696	0.30973	0.09407	0.17313
CPSNOITE	0.2159	0.1020	0.6274	0.3691
	29	29	29	29
CPDNOITE	0.24744	0.33424	0.16749	0.28179
CPDNOITE	0.1956	0.0764	0.3851	0.1386
	29	29	29	29

Quadro 4 – Correções

GRUPO = sem trat					
PRTCR	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent	
<=0.20	21	95.5	21	95.5	
>0.20	1	4.5	22	100.0	
Frequency Missing = 2					

GRUPO = semtrat						
Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
PROTU	22	6.6364	7.9135	6.0000	0	37.0000
PROTCREA	22	0.0426	0.0573	0.0308	0	0.2733

Tabela 7 – Distribuição da relação PROT/CREA entre os grupos.

PRTCR GRUPO (GRUPO)

	Frequency				
	Percent				
	Row Pct				
	Col Pct	semtrat	trat	Total	
	<=0.20	21	30	51	
		40.38	57.69	98.08	
		41.18	58.82		
		95.45	100.00		
	>0.20	1	0	1	Statistic
Prob		1.92	0.00	1.92	

		100.00	0.00		Fisher's Exact Test (2-Tail)
0.423		4.55	0.00		
	Total	22	30	52	
		42.31	57.69	100.00	
	Frequency Missing = 2				

Tabela 8 – Níveis descritivos dos testes de Mann-Whitney para comparação das variáveis entre os grupos.

Variável	p-valor
PROTU	0.9703
PROTCREA	0.5107

Quadro 5 - Coeficientes de correlação linear de Spearman, níveis de significância e número de observações utilizados nas correlações entre as variáveis de excreção urinária no grupo sem tratamento.

GRUPO = semtrat							
	K	GLICOSE	COLTOT	HDL	LDL	VLDL	TRIGL
PROTCREA	0.31070	-0.11805	-0.10309	-0.23299	-0.01925	-0.03881	-0.03427
	0.1954	0.6008	0.6480	0.2967	0.9322	0.8639	0.8797
	19	22	22	22	22	22	22
	MVE	MS24H	MD24H	MSDIA	MDDIA	MSNOITE	MDNOITE
PROTCREA	-0.38171	-0.13269	0.14066	-0.05786	0.29580	-0.27415	-0.35306
	0.1068	0.5561	0.5324	0.7981	0.1814	0.2291	0.1164
	19	22	22	22	22	21	21
	CPS24H	CPD24H	CPSDIA	CPDDIA	CPSNOITE	CPDNOITE	
PROTCREA	-0.10759	0.19433	0.01755	0.33239	-0.18260	-0.12024	
	0.6337	0.3862	0.9382	0.1307	0.4282	0.6037	
	22	22	22	22	21	21	

Quadro 6 - Medidas de posição e dispersão das variáveis para MA/CREA<=0.14 e MA/CREA>0.14, no grupo tratado.

MACR <=0.14

Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
IDADE	21	48.0952	8.2578	47.0000	26.0000	60.0000
PROTU	21	4.4762	2.2275	4.0000	2.0000	9.0000
CREAS	21	0.7514	0.1518	0.7200	0.5800	1.2400
CREAU	21	152.6	73.3266	139.3	45.6000	350.0
PROTCREA	21	0.0344	0.0206	0.0316	0.00988	0.0781
AlM	21	8.1657	5.7661	5.4600	4.0000	23.5000
AlMCREA	21	0.0626	0.0447	0.0572	0.0156	0.1835
KAPPA	21	2.2381	1.3825	1.8500	1.8500	8.1100
KAPCREA	21	0.0175	0.0108	0.0141	0.00529	0.0471
K	21	4.1524	0.2768	4.1000	3.7000	4.7000
GLICOSE	21	96.8095	17.9433	95.0000	61.0000	149.0
COLTOT	21	215.4	40.6799	216.0	132.0	275.0
HDL	21	45.9524	9.8766	50.0000	24.0000	58.0000
LDL	21	136.6	31.3807	139.0	81.0000	184.0
VLDL	21	32.8762	16.2152	32.0000	10.0000	64.0000
TRIGL	21	164.5	80.8199	160.0	52.0000	320.0
MVE	19	228.8	57.9480	243.6	92.7100	355.1
MS24H	21	137.3	10.5837	136.0	122.0	165.0
MD24H	21	90.3810	8.8683	90.0000	79.0000	112.0
MSDIA	21	141.2	10.9586	138.0	123.0	166.0
MDDIA	21	93.4762	9.5217	92.0000	80.0000	115.0
MSNOITE	21	128.9	13.1678	127.0	105.0	162.0
MDNOITE	21	82.0000	9.5656	79.0000	67.0000	100.0
CPS24H	21	52.9000	27.3520	42.4000	10.3000	100.0
CPD24H	21	54.1190	28.1630	57.5000	12.2000	100.0
CPSDIA	21	47.2429	30.8095	32.8000	7.4000	100.0
CPDDIA	21	55.7095	29.1213	54.7000	13.8000	100.0
CPSNOITE	20	70.9900	28.4977	85.7000	23.5000	100.0
CPDNOITE	20	51.1150	33.6578	43.2500	4.8000	100.0
MACR=>0.14						
Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
IDADE	9	49.2222	8.1513	49.0000	34.0000	60.0000
PROTU	9	9.2222	8.3483	6.0000	1.0000	25.0000
CREAS	9	0.7411	0.0947	0.7200	0.6100	0.9100
CREAU	9	165.0	117.4	138.4	33.5000	445.6
PROTCREA	9	0.0676	0.0560	0.0743	0.00224	0.1806
AlM	9	11.4611	5.6011	14.0000	4.0000	18.8000
AlMCREA	9	0.0922	0.0543	0.1012	0.0207	0.1772
KAPPA	9	4.1689	2.6861	4.1700	1.8500	9.7200
KAPCREA	9	0.0353	0.0229	0.0301	0.00415	0.0615
K	9	4.1778	0.3598	4.2000	3.6000	4.6000
GLICOSE	9	97.3333	9.7980	97.0000	80.0000	113.0
COLTOT	9	248.6	28.3157	254.0	188.0	288.0
HDL	9	46.6667	10.7703	48.0000	34.0000	67.0000
LDL	9	170.9	32.9457	175.0	116.0	219.0
VLDL	9	31.0222	11.8581	26.2000	17.0000	52.0000
TRIGL	9	155.1	60.3955	131.0	83.0000	262.0
MVE	9	271.7	42.2441	269.9	184.2	317.2
MS24H	9	142.9	12.3738	140.0	126.0	165.0
MD24H	9	97.0000	9.4074	93.0000	86.0000	111.0
MSDIA	9	145.2	13.1603	144.0	125.0	168.0
MDDIA	9	99.6667	10.7819	97.0000	86.0000	116.0
MSNOITE	9	135.4	11.6309	132.0	122.0	158.0
MDNOITE	9	88.2222	7.9338	85.0000	78.0000	101.0
CPS24H	9	66.7111	27.5245	70.1000	27.5000	98.6000
CPD24H	9	73.0778	24.6410	84.4000	40.6000	98.6000
CPSDIA	9	58.5778	34.3397	64.3000	4.2000	98.0000
CPDDIA	9	70.6556	28.7442	80.6000	29.2000	100.0
CPSNOITE	9	90.3444	12.9244	100.0	64.0000	100.0
CPDNOITE	9	77.6667	15.7987	76.2000	56.0000	100.0

Tabela 9 – Níveis descritivos dos testes de Mann-Whitney para comparação das variáveis entre MA/CREA≤0.14 e MA/CREA>0.14, no grupo tratado.

Variável	p-valor	Variável	p-valor
IDADE	0.6832	MSDIA	0.3767
COLTOT	0.0516	MDDIA	0.1350
HDL	0.8918	MSNOITE	0.2129
LDL	0.0092	MDNOITE	0.0811
VLDL	0.9459	CPS24H	0.2578
TRIGL	0.9279	CPD24H	0.0854
MVE	0.0411	CPSDIA	0.3653
MS24H	0.2384	CPDDIA	0.1744
MD24H	0.0850	CPSNOITE	0.0805
		CPDNOITE	0.0522

Tabela 10 – Distribuição do sexo entre MA/CREA $\leq$ 0.14 e MA/CREA $>$ 0.14, no grupo tratado.

SEXO (SEXO)		MACR		Total	
Frequency	Percent	Row Pct	Col Pct		
F	13	6		19	
	43.33	20.00		63.33	
	68.42	31.58			
	61.90	66.67			
M	8	3		11	Statistic
	26.67	10.00		36.67	
	72.73	27.27			Fisher's Exact Test (2-Tail)
	38.10	33.33			
Total	21	9		30	
	70.00	30.00		100.00	

Tabela 11 – Distribuição da cor entre MA/CREA $\leq$ 0.14 e MA/CREA $>$ 0.14, no grupo tratado.

COR (COR)		MACR		Total	
Frequency	Percent	Row Pct	Col Pct		
B	12	6		18	
	40.00	20.00		60.00	
	66.67	33.33			
	57.14	66.67			
P	4	2		6	
	13.33	6.67		20.00	
	66.67	33.33			
	19.05	22.22			
Pa	5	1		6	
	16.67	3.33		20.00	
	83.33	16.67			
	23.81	11.11			
Total	21	9		30	
	70.00	30.00		100.00	

Statistic	DF	Value	Prob
Fisher's Exact Test (2-Tail)			0.865

Figura 1 – Dispersão das medidas de MVE em função da MA/CREA no grupo tratado. Coeficiente de correlação linear de Spearman=0.452, p-valor=0.0158.

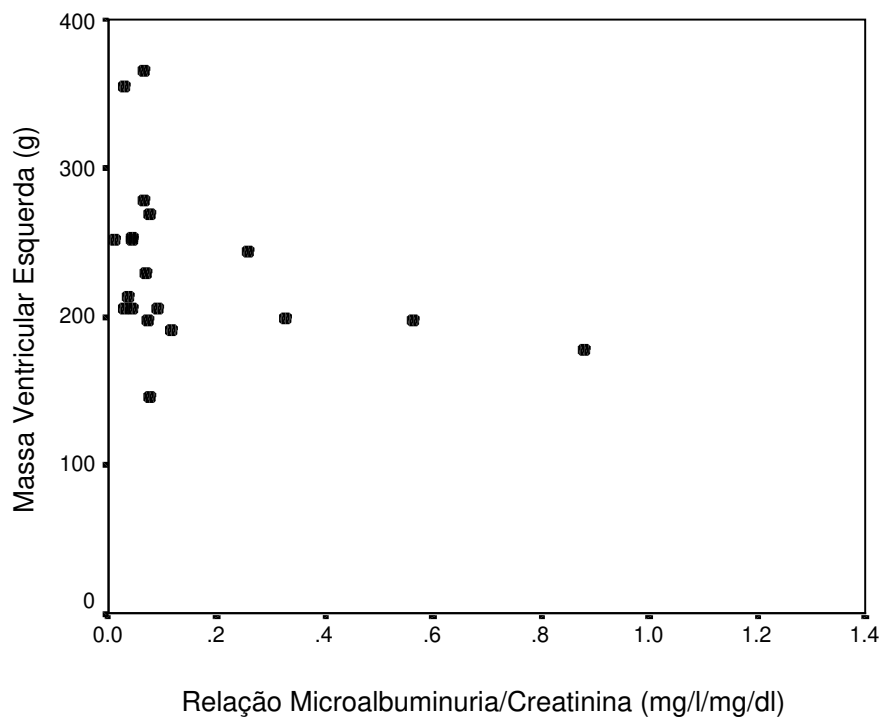


Figura 2 – Dispersão das medidas de MVE em função da MA/CREA no grupo sem tratamento. Coeficiente de correlação linear de Spearman=-0.542, p-valor=0.0166.

Tabela 12 -Comparação dos grupos em relação à MVE classificada em hipertrofia e normal.

GRUPO (GRUPO)		MVE_A	
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct	hipertrofia	normal	Total
semtrat	9	12	21
	18.37	24.49	42.86
	42.86	57.14	
	31.03	60.00	
trat	20	8	28
	40.82	16.33	57.14
	71.43	28.57	
	68.97	40.00	
Total	29	20	49
	59.18	40.82	100.00

Frequency Missing = 5

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	4.055	0.044

Tabela 13 - Medidas de posição e dispersão das variáveis em cada grupo segmentando pelos níveis de MVE.

----- GRUPO=semtrat MVE_A=hipertrofia -----

Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
IDADE	9	46.0000	8.0156	44.0000	34.0000	60.0000
CREAS	9	0.8522	0.1803	0.8100	0.6100	1.1500
A1MCREA	9	0.0566	0.0400	0.0479	0.0140	0.1347
MACREA	9	0.0735	0.0722	0.0643	0.0114	0.2579
MS24H	9	144.9	9.9303	142.0	134.0	165.0
MSDIA	9	149.1	9.4001	145.0	139.0	165.0
MSNOITE	8	130.6	7.7263	130.0	118.0	140.0
CPS24H	9	75.8889	18.5995	74.7000	48.9000	100.0
CPSDIA	9	71.7333	21.5701	68.7000	38.6000	100.0
CPSNOITE	9	85.0667	16.2126	90.5000	55.6000	100.0
MD24H	9	91.6667	7.2801	90.0000	81.0000	105.0000
MDDIA	9	95.6667	7.3824	95.0000	85.0000	111.0000
MDNOITE	8	80.0000	7.6532	80.0000	70.0000	94.0000

----- GRUPO=semtrat MVE_A=normal -----

Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
IDADE	12	44.7500	10.9638	43.5000	20.0000	60.0000
CREAS	12	0.8575	0.1452	0.8650	0.6000	1.0700
A1MCREA	10	0.0682	0.0533	0.0527	0.0103	0.1843
MACREA	10	0.2243	0.2863	0.0840	0.0292	0.8817
MS24H	12	136.7	6.6652	135.0	129.0	153.0
MSDIA	12	142.1	6.5012	140.0	134.0	157.0

MSNOITE	12	125.0	8.8831	125.5	109.0	143.0
CPS24H	12	56.0250	19.6827	57.6500	23.6000	92.4000
CPSDIA	12	54.5417	18.5725	49.7500	22.1000	89.7000
CPSNOITE	11	64.9273	25.0778	70.4000	25.0000	100.0
MD24H	12	85.8333	4.9696	87.0000	78.0000	93.0000
MDDIA	12	90.4167	5.6802	90.0000	83.0000	100.0000
MDNOITE	12	75.4167	5.7122	75.5000	69.0000	85.0000

----- GRUPO=trat MVE_A=hipertrofia -----

Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
IDADE	20	48.8000	6.9099	49.0000	34.0000	60.0000
CREAS	20	0.7570	0.1054	0.7250	0.6100	1.0200
AlMCREA	20	0.0740	0.0480	0.0694	0.0156	0.1835
MACREA	20	0.1869	0.2596	0.1317	0.0156	1.2066
MS24H	20	139.3	11.6613	139.5	122.0	165.0
MSDIA	20	142.2	12.0420	142.5	123.0	168.0
MSNOITE	20	130.6	12.7378	130.5	105.0	158.0
CPS24H	20	58.5300	29.7180	62.7500	10.3000	100.0
CPSDIA	20	52.9650	33.4097	54.0000	4.2000	100.0
CPSNOITE	19	77.5579	26.4952	85.7000	23.5000	100.0
MD24H	20	92.6000	9.3494	92.5000	79.0000	111.0000
MDDIA	20	95.7500	10.1974	96.0000	80.0000	116.0000
MDNOITE	20	83.9500	9.1449	84.5000	67.0000	101.0000

----- GRUPO=trat MVE_A=normal -----

Variável	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
IDADE	8	47.3750	11.8072	44.5000	26.0000	60.0000
CREAS	8	0.7413	0.2111	0.6900	0.5800	1.2400
AlMCREA	8	0.0614	0.0518	0.0437	0.0211	0.1772
MACREA	8	0.0874	0.0571	0.0793	0.0185	0.1871
MS24H	8	135.0	6.2564	132.0	130.0	148.0
MSDIA	8	140.6	8.7004	135.5	133.0	153.0
MSNOITE	8	126.5	8.7014	125.5	115.0	143.0
CPS24H	8	46.4250	18.9110	38.1000	30.5000	83.1000
CPSDIA	8	39.5250	25.1851	27.9000	22.4000	81.4000
CPSNOITE	8	69.9125	26.6994	72.6000	28.6000	100.0
MD24H	8	89.0000	7.6718	86.5000	79.0000	101.0000
MDDIA	8	92.0000	8.6850	88.5000	83.0000	108.0000
MDNOITE	8	80.0000	7.8921	79.0000	72.0000	97.0000

Tabela 14 - Níveis descritivos dos testes de Mann-Whitney para comparação das variáveis em cada grupo entre os níveis de MVE.

Variável	p-valor grupo tratado	p-valor grupo tratamento sem
IDADE	0.6650	0.8586
CREAS	0.2118	0.8311
AlMCREA	0.5250	0.9025
MACREA	0.2321	0.1309
MS24H	0.3457	0.0356
MSDIA	0.6103	0.0501
MSNOITE	0.4010	0.1887
CPS24H	0.3213	0.0360
CPSDIA	0.4013	0.0817
CPSNOITE	0.3765	0.0730

MD24H	0.2962	0.0637
MDDIA	0.4761	0.0873
MDNOITE	0.2628	0.1752

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Conover, W.J. (1971). *Practical Nonparametric Statistics*. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.

Fleiss, J.L. (1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2ª ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.

**PACIENTES SEM TRATAMENTO
GRUPO II**

	NOME	IDADE	COR	SEXO	CREA s	CREA u	PROT/CREA mg/dl/mg/dl	MALB	MA/CREA mg/l/mg/d	A1M	A1M/CREA mg/l/mg/dl	K	GLICOSE	COL total	HDL	LDL	VLDL	TRIG	MVE g
1	MP	42	B	M	0.75	175.2	0.04	2	0.01	4	0.02	4	95	222	46	137	39	197	252.22
2	MVS	35	B	M	0.94	171.9	0.04	12.2	0.07	21	0.12		96	251	58	143.6	49.4	247	198
3	RS	36	B	F	0.71	88.9	0.00	2.97	0.03	4	0.04	4.2	88	173	82	71	20	102	
4	EAG	41	P	M	0.77	80.3	0.10	70.8	0.88	14.8	0.18	4.7	90	178	36	121	21	106	177.4
5	CDC	60	B	M	0.86	193.4	0.08	109	0.56	10.4	0.05	4.3	88	223	39	138	46	230	198
6	LHS	40	B	F	0.69	129.1	0.02	4.9	0.04	6.66	0.05	4.3	75	181	49	95	37	184	213.1
7	FC	49	B	M	1	85.6	0.00	2.5	0.03	4	0.05		100	274	53	184	37	184	205.2
8	IML	60	B	F	0.74	205	0.04	15.5	0.08	11.3	0.06	4	107	260	46	181	33	167	268.6
9	MAS	50	B	F	0.61	168.3	0.05	43.4	0.26	17.3	0.10	4.6	95	144	47	82	15	76	244.1
10	MAO	44	B	F	0.74	69.3	0.00	4.64	0.07	4.84	0.07	4.3	99	229	35	151	43	213	277.8
11	APA	50	B	M	0.82	158.9	0.03	7.18	0.05	4.24	0.03	4.7	104	255	30	167	58	292	253
12	ESR	43	B	F	0.6	40.5	0.05	3.11	0.08	4	0.10	3.9	75	148	54	84	10	49	145.2
13	JCD	34	P	M	0.94	29.7	0.00	2	0.07	4	0.13	4.1	95	188	47	111	30	148	228.6
14	JG	57	B	M	0.66	144	0.03	9.87	0.07	7.15	0.05	4.3	103	205	34	140	31	154	
15	HBL	20	B	M	0.87	298.3	0.03	35.2	0.12	7.89	0.03	4.1	91	137	30	92	15	74	191.2
16	LAV	54	B	M	0.7	484.2	0.02	44.2	0.09	32.4	0.07	3.8	99	232	50	171	11	53	205.7
17	JRG	53	B	M	0.81	85.8	0.01	2.52	0.03	4.11	0.05	4.2	82	228	53	131	44	222	355.1
18	JHJ	38	P	M	1.01	217.9	0.03	13.9	0.06	7.79	0.04	4.1	80	219	48	158	13	66	252.1
19	LGF	59	B	F	1.03	38.9	0.05	12.8	0.33	0.4	0.01	4.3	86	273	86	175	12	59	198.4
20	ECP	43	P	M	1.11	362.1	0.02	23.3	0.06	5.07	0.01	4.3	79	255	51	170	34	169	366.1
21	LJM	42	B	M	1.07	284.2	0.01	12.6	0.04	5.97	0.02		82	208	90	110	8	39	205.2
22	AMC	44	Pa	F	0.91	21	0.43	2	0.10	4	0.19	4.2	88	178	66	97	15	75	191.1
23	JBR	50	B	F	0.85	60.9	0.10	3.81	0.06	5.04	0.08		86	223	38	148	37	183	157.9