



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

---

**Days Oliveira de Andrade**

**Citocinas Inflamatórias e Fatores de  
Coagulação se  
Associam à Crise Hipertensiva**

**São José do Rio Preto**

**2015**

**Days Oliveira de Andrade**

**Citocinas Inflamatórias e Fatores de  
Coagulação se  
Associam à Crise Hipertensiva**

**Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto para  
obtenção do Título de Mestre no  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde, Eixo Temático:  
Medicina e Ciências Correlatas**

**Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin**

**São José do Rio Preto  
2015**

Andrade, Days Oliveira

Citocinas Inflamatórias e Fatores de Coagulação se Associam à  
Crise Hipertensiva

São José do Rio Preto, 2015

68p

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio  
Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

**Days Oliveira de Andrade**

**Citocinas Inflamatórias e Fatores de  
Coagulação se  
Associam à Crise Hipertensiva**

**BANCA EXAMINADORA**

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE**

**Presidente e Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin**

**2º Examinador:** \_\_\_\_\_

**3º Examinador:** \_\_\_\_\_

**Suplentes:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**São José do Rio Preto, \_\_/\_\_/\_\_.**

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos especiais.....	ii
Agradecimentos.....	v
Epígrafe.....	vi
LISTA DE FIGURAS .....	vii
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	x
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xvi
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Considerações gerais.....	01
1.2 Definição de crise hipertensiva.....	02
1.2.1 Epidemiologia da crise hipertensiva.....	03
1.2.2 Fisiopatologia da crise hipertensiva.....	04
1.3 Doenças cardiovasculares e inflamação vascular.....	05
1.4 Eventos agudos e inflamação.....	08
1.5 Objetivo geral.....	10
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	11
2.1 Casuística.....	11
2.2 Métodos.....	13
2.2.1 Análise bioquímica.....	13
2.2.1.1 ELISA.....	14
2.2.1.2 MULTIPLEX.....	17
2.3 Análise estatística.....	22
3. RESULTADOS.....	23
3.1 Perfil da casuística.....	23
3.2 Marcadores inflamatórios e fatores de coagulação.....	29
3.3 Correlação entre PAS, PAD e fatores inflamatórios.....	33
3.3.1 PAS.....	33
3.3.2 PAD.....	33
3.3.3 Citocinas.....	36

3.4 Regressão logística.....	38
3.4.1 Citocinas e fatores de coagulação.....	38
4. DISCUSSÃO.....	41
4.1 Comparação entre grupos.....	41
4.1.1 Aspectos epidemiológicos.....	41
4.1.2 Bioquímica.....	42
4.1.3 Marcadores inflamatórios e fatores de coagulação.....	44
4.2 Correlação entre os grupos.....	49
4.2.1 Correlação entre PAS, PAD e marcadores inflamatórios.....	49
4.2.2 Correlação entre marcadores inflamatórios.....	50
4.3 Regressão logística.....	52
5. CONCLUSÕES.....	53
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
7. ANEXOS.....	67

---

***DEDICATÓRIA*****Dedico este trabalho**

Aos meus pais, Osvaldo e Márcia, minha avó Maria Rosa e minha irmã Dayonara, que sempre me apoiaram e incentivaram, e por continuarem acreditando em mim. São meu alicerce sem os quais eu não seria absolutamente nada. Mesmo distantes, estiveram presentes com todo amor e compreensão me ajudando nessa caminhada. Obrigada por todos os ensinamentos e pelo amor incondicional a mim devotado. Meu eterno amor e gratidão. Amo vocês!

---

*AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

À Deus, pelo dom da vida e por me oferecer tantas oportunidades e com elas obstáculos que foram matérias-primas de aprendizado. Por ter iluminado meus passos durante minha caminhada e por ter possibilitado encontrar pessoas maravilhosas com as quais aprendo dia-a-dia.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin, pelo incentivo, apoio e credibilidade. Agradeço por acreditar no meu trabalho e contribuir para meu desenvolvimento científico. Muito obrigada pela oportunidade.

À profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza, todo meu agradecimento e carinho. Sempre tão incentivadora, conselheira e carinhosa. Obrigada por todos os ensinamentos e apoio na minha vida científica e pessoal.

As minhas amigas irmãs, Marcela e Michele, que me acolheram e sempre me ajudaram em tudo. Vocês são verdadeiras pesquisadoras que estão sempre dispostas a ensinar o melhor. Agradeço por todo o companheirismo e amizade verdadeira, por me apoiarem nos momentos difíceis e por estarem presentes nos momentos de descontração. Quero vocês sempre em minha vida. Amo vocês!

A querida equipe de trabalho do NPBIM: Graciele Tenani, Rafael Fernandes, Sâmia Frahia, Tayanne Carmo, Elisa Takinaga, Sabrina Mayara, Denise Poltronieri, Maria Clara Calastri, Maria Eduarda e Victor Nogueira, vocês alegam meus dias. Muito obrigada pela parceria e amizade e por me aguentarem todos os dias.

---

*AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

A minha amiga Sara Patrícia, que tanto me ajudou nesse trabalho, não só na coleta das amostras e na tabulação dos dados, mas como uma fiel companheira.

Ao meu namorado Maykon, companheiro e amigo fiel, pelo amor, dedicação, incentivo e orgulho ao meu trabalho. Obrigada pela compreensão e por acreditar tanto em mim, me ensinando a ser melhor a cada dia. Amo você!

*“Quando eu dei por mim*

*Nem tentei fugir*

*Do visgo que me prendeu*

*Dentro do seu olhar*

*Quando eu mergulhei*

*No azul do mar*

*Sabia que era amor*

*E vinha pra ficar”*

*(Flávio Venturini)*

---

*AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

Aos meus familiares: minha querida avó e madrinha Maria Rosa, que mesmo sem entender meu trabalho, sempre rezou pelo meu sucesso. Sua fé e amor me mantêm forte diante de todas as dificuldades. E aos meus avôs Ilda e Ananias, que também estão sempre na torcida pelo meu sucesso e felicidade. Por todos os meus tios e tias e especialmente pela minha madrinha Margareth por todo o incentivo e amor. Amo vocês.

Ao Prof. e amigo Dr. Claudio Andre Barbosa de Lira, pela amizade, apoio e por todos os ensinamentos oferecidos durante a minha graduação. Um dos meus maiores incentivadores. Obrigada pela sua amizade!

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy, pela disposição em explicar os testes estatísticos e na análise dos meus dados. Obrigada por todos os ensinamentos, pela alegria e pela energia positiva que transmite sempre.

A todos os colegas da Sala 6: Flavia Valente, Andressa Aguera, Alessandra Balduino, Luiz Tadeu e Letícia Barufi... Agradeço a parceria e colaboração sempre presentes.

As minhas primas Patrícia Lopes e Thamires Oliveira, e as minhas amigas Wanessa Prado, Ana Carolina Porsani, Virgínia Capri, Carolina Leão, Thaissa Franco, Thamirys Oliveira, Fernanda Coelho, Tássya Porto, Sara Assunção, que sempre acreditaram em mim, me apoiando, em todos os momentos, mesmo algumas distantes fisicamente, nunca me deixaram sozinha quando precisei. Obrigada!

---

***AGRADECIMENTOS***

Aos pacientes, familiares e cuidadores que contribuíram para a realização deste trabalho. Obrigada por entenderem a importância deste estudo e colaborarem com a nossa pesquisa.

A Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP e Hospital de Base - HB e seus dirigentes, pela cooperação e apoio.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, pela oportunidade oferecida, atenção, eficiência e por todo o suporte necessário.

A Fundação de Amparo a pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a CAPES pelo apoio financeiro na execução deste trabalho.

Agradeço a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante meu mestrado na FAMERP, àqueles que a mim dedicaram seu tempo, amizade e ajuda, pelos conselhos que me engrandeceram, pelo carinho e apoio que me ajudaram a crescer e a entender melhor o mundo da ciência. Muito Obrigada a todos que de alguma forma vivenciaram comigo minha vida acadêmica na FAMERP.

---

*EPÍGRAFE*

*“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos”.*

*(Paulo Beleki)*

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.*

*(Marthin Luther King)*

---

*LISTA DE FIGURAS*

Figura 1.	Placa de Elisa com adição de amostras e padrões em cada poço específico antes da adição do substrato TMB.....	16
Figura 2.	Placa de Elisa com adição de amostras e padrões em cada poço específico depois da adição do substrato TMB.....	16
Figura 3.	Distribuição dos casos de emergência hipertensiva encontrados nos 78 indivíduos avaliados.....	28

---

*LISTA DE TABELAS E QUADROS*

Quadro 1.	Valores de referência para variáveis bioquímicas.....	14
Quadro 2.	Marcadores inflamatórios, anti-inflamatórios e fatores de coagulação.....	18

---

*LISTA DE TABELAS E QUADROS*

Tabela 1.	Perfil epidemiológico e fatores metabólicos de indivíduos normotensos (NT), hipertensos controlados (HC) e crise hipertensiva (CH).....	26
Tabela 2.	Perfil epidemiológico e fatores metabólicos de indivíduos normotensos (NT), hipertensos controlados (HC), urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH).....	27
Tabela 3.	Uso de medicação nos indivíduos hipertensos controlados (HC), urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH).....	28
Tabela 4.	Dosagem de citocinas e fatores de coagulação de indivíduos normotensos (NT), hipertensos controlados (HC) e crise hipertensiva (CH).....	31
Tabela 5.	Dosagem de citocinas e fatores de coagulação de indivíduos normotensos (NT), hipertensos controlados (HC), urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH).....	32
Tabela 6.	Correlação entre PAS e marcadores inflamatórios.....	34
Tabela 7.	Correlação entre PAD e marcadores inflamatórios.....	35
Tabela 8.	Correlação entre citocinas e fatores de coagulação.....	37
Tabela 9.	Análise de regressão logística para marcadores inflamatórios.....	40

---

*LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS*

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
RPM	Rotação por minuto
°C	Graus Celsius
mg/dl	Miligramas por decilitro
Nm	Nanômetro
μL	Microlitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
G	Gramma
LOA	Lesão de órgão-alvo
IL	Interleucina
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
PCR	Proteína C-reativa
NF- $\kappa$ B	Fator nuclear kappa B
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
SRA	Sistema renina-angiotensina
Ang II	Angiotensina II
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio

---

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

ECA 2	Enzima conversora de angiotensina II
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IAM	Infarto agudo do miocárdio
HB	Hospital de Base
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
NT	Normotensos
HC	Hipertensos controlados
CT	Colesterol
HDL-c	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
LDL-c	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
TG	Triglicerídeos
HbA1c	Hemoglobina glicada
HRP	Avidina conjugada com peroxidase de rábano
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent Assay</i>
SA-PE	espreptavidina-ficoeritrina
IMC	Índice de massa corporal
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
BCC	Bloqueador do canal de cálcio
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
DM	Diabetes mellito
AP	Antecedentes pessoais

---

*LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS*

EAP	Edema agudo de pulmão
TMB	tetrametilbenzidina
NS	Não significante
R	Coefficiente de correlação
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1
MMP	Metaloproteinases

## RESUMO

**Introdução** - Evidências recentes sugerem que existe um processo inflamatório subjacente à doença vascular associada à hipertensão arterial crônica e que a inflamação desempenha papel importante na fisiopatogenia da elevação da pressão arterial (PA). No entanto, são raros os estudos que avaliaram a participação do processo inflamatório no entendimento da fisiopatogenia da elevação aguda da PA. **Objetivos** - Analisar níveis séricos de citocinas inflamatórias, marcadores de disfunção endotelial e de coagulação em indivíduos com crise hipertensiva (CH) e identificar perfil clínico-metabólico na CH. **Metodologia** - Foram estudados 274 indivíduos: 74 indivíduos normotensos (NT), 74 hipertensos controlados (HC), 50 com urgência hipertensiva (UH) e 78 com emergência hipertensiva (EH). As dosagens séricas de citocinas foram realizadas pela técnica MULTIPLEX e ELISA. Aplicou-se análise de variância para estudo comparativo entre os grupos, admitindo-se nível de significância para valor- $P < 0,05$ . **Resultados** - Indivíduos do grupo EH apresentaram idade mais avançada (64,5 anos) em relação aos indivíduos do grupo NT (53,5 anos;  $p < 0,0001$ ) e UH (58 anos;  $p = 0,0264$ ). Os níveis de PAS, PAD e de frequência cardíaca foram maiores no grupo CH (198,5mmHg; 120mmHg e 85 bpm; respectivamente) em relação ao grupo NT (117mmHg; 75mmHg e 68 bpm; respectivamente) e HC (113,5mmHg; 71mmHg e 71bpm; respectivamente;  $p < 0,0001$  para todos). Glicemia foi significativamente menor no grupo NT (91mg/dL) em relação aos grupos HC, UH e EH (98mg/dL; 109mg/dL e 113mg/dL respectivamente;  $p = 0,0016$ ,  $p < 0,0001$  e  $p < 0,0001$ ; respectivamente). Colesterol total foi mais elevado no grupo UH (207mg/dL) em relação aos grupos HC e EH (171mg/dL e 185mg/dL; respectivamente;  $p = 0,0027$  e  $p = 0,0269$  respectivamente) e o HDL-c foi significativamente menor no grupo EH (44mg/dL) em relação ao grupo NT

(50mg/dL;  $p=0,0088$ ). Níveis de potássio foram menores no grupo EH (4,2mEq/l) em comparação aos 3 grupos NT, HC e UH (4,5mEq/L; 4,4mEq/l e 4,4mEq/L respectivamente;  $p=0,0118$ ,  $p=0,036$  e  $p=0,036$ ; respectivamente). IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$  foram significativamente mais elevadas nos indivíduos com CH (0,22pg/mL; 5,7pg/mL; 21,7pg/mL; 4,8pg/mL e 20,6pg/mL respectivamente) em comparação aos grupos NT (0,07pg/mL; 0,63pg/mL; 11,4pg/mL; 2,28pg/mL e 14,27pg/mL respectivamente;  $p<0,0001$  para todos) e HC (0,05pg/mL; 0,67pg/mL; 9,7pg/mL; 1,15pg/mL e 12,42pg/mL, respectivamente;  $p<0,0001$  para todos). IL-18 também apresentou-se mais elevada no grupo CH (20,7pg/mL) em comparação aos NT (16,95pg/mL;  $p=0,0012$ ) e HC (10,3pg/mL;  $p<0,0001$ ). Proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio foram mais elevados no grupo CH (0,66ug/mL e 0,05ug/mL respectivamente) em comparação aos NT (0,19 ug/mL e 0,01 ug/mL respectivamente;  $p<0,0001$  para todos) e em relação aos HC (0,14ug/mL e 0,01ug/mL respectivamente;  $p<0,0001$  para todos). A análise de regressão logística mostrou que a chance de pertencer ao grupo CH foi maior na presença das variáveis IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , PCR e fibrinogênio. **Conclusão** - Os níveis de citocinas inflamatórias, anti-inflamatórias e de fatores de coagulação estão mais elevados nos grupos UH e EH em relação aos grupos NT e HC. Isso evidencia o papel dos marcadores inflamatórios, de disfunção endotelial e de fatores de coagulação na fisiopatogenia do evento agudo hipertensivo.

**Palavras-Chave:** Crise hipertensiva, Pressão arterial, Marcadores inflamatórios, Disfunção endotelial, Fator de coagulação.

## ABSTRACT

**Introduction** - Recent evidence suggests that there is an inflammatory process underlying the vascular disease associated with chronic hypertension and that inflammation plays an important role in the pathogenesis of the elevation of blood pressure (BP). However, there are few studies that have evaluated the role of the inflammatory process in understanding the pathogenesis of acute elevation of BP.

**Objectives** - To assess the involvement of inflammatory cytokines, endothelial dysfunction and coagulation markers, in individuals with hypertensive crisis (HC) and identify clinical profile and metabolic presentation of HC. **Methods** - We studied 274

individuals: 74 normotensive (NT), 74 controlled hypertensive (CH), 50 with hypertensive urgency (HU) and 78 with hypertensive emergencies (HE). The serum levels of cytokines were performed by MULTIPLEX technique and ELISA. We applied analysis of variance for a comparative study between the groups, considering significance level for P-value <0.05. **Results** - Individuals of HE group were older than individuals from the other groups (65.5 years) in comparison with individuals NT (53,5 years;  $p < 0.0001$ ) and HU (58 years;  $p = 0.0264$ ). The levels of blood pressure and heart rate were higher in the HC group (198.5 mmHg; 120 mmHg and 85 bpm, respectively) in relation to NT group (117 mmHg, 75 mmHg and 68 bpm, respectively) and CH (113.5 mmHg, 71 mmHg and 71 bpm, respectively;  $p < 0.001$  for all). Blood glucose level was significantly lower in the NT group (91 mg/dL) in relation to the groups CH, HU and HE (98 mg/dL, 109 mg/dL and 113 mg/dL, respectively;  $p = 0.0016$ ,  $p < 0.0001$  and  $p < 0.0001$ , respectively). Total cholesterol was higher in the group HU (207 mg/dL) in comparison to CH and HE (171 mg/dL and 185 mg/dL, respectively;  $p = 0.0027$  and  $p = 0.0269$ , respectively) and HDL-c was significantly lower in the group

HE (44 mg/dL) in relation to the NT group (50 mg/dL;  $p= 0.0088$ ). Potassium levels were lower in group HE (4.2 mEq/L) compared to the other 3 groups NT, CH and HU (4.5 mEq/L, 4.4 mEq/L and 4.4 mEq/L, respectively;  $p=0.0118$ ,  $p=0.036$  and  $p= 0.036$ ; respectively). IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$  levels were significantly higher in patients with HC (0.22pg/mL; 5.7pg/mL; 21.7pg/mL; 4.8pg/mL and 20.6pg/mL respectively) in comparison to NT group (0.07pg/mL; 0.63pg/mL; 11.4pg/mL; 2.28pg/mL e 14.27pg/mL respectively;  $p<0.0001$  for all) and CH (0.05pg/mL; 0.67pg/mL; 9.7pg/mL; 1.15pg/mL and 12.42 pg/mL respectively;  $p<0.0001$  for all). IL-18 levels were also higher in HC group (20.7pg/mL) in relation with NT (16.95pg/mL;  $p=0.0012$ ) and CH (10.3pg/mL;  $p<0.0001$ ). C-reactive protein (CRP) and fibrinogen levels were higher in HC group (0.66ug/mL and 0.05ug/mL respectively,  $p<0.0001$  for all) in comparison to NT group (0.19 ug/mL and 0.01 ug/mL respectively,  $p.0001$  for all) and in relation to CH (0.14ug/mL and 0.01ug/mL respectively,  $p<0.0001$  for all). The logistic regression analysis showed that the chance to belong to HC group was higher in the presence of variables IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , CRP and fibrinogen. **Conclusion** - The levels of inflammatory cytokines, anti-inflammatory and coagulation factors are higher in groups HU and HE in relation to groups NT and CH. This highlights the role of inflammatory markers, endothelial dysfunction and coagulation factors in the physiopathogenesis of the acute event hypertensive.

**Keywords:** Hypertensive crisis, blood pressure, inflammatory markers, endothelial dysfunction, coagulation factor.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Considerações Gerais

As doenças cardiovasculares (DCV) representam grande problema de saúde em todo o mundo, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a mais prevalente delas. O risco cardiovascular é contínuo em pacientes com hipertensão, podendo causar insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença renal.<sup>(1)</sup> A HAS, doença crônica não transmissível, de natureza multifatorial, assintomática (na maioria dos casos) que compromete fundamentalmente o equilíbrio dos mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores, isso acarreta aumento da tensão sanguínea nos vasos, capaz de afetar a irrigação tecidual e provocar danos aos órgãos.<sup>(2)</sup>

Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da pressão arterial (PA), sendo 54% por acidente vascular cerebral (AVC).<sup>(2,3)</sup> No Brasil, DCV é responsável por mais de 300 mil mortes/ano e destas mais de 100 mil são por AVC e acima de 104 mil por doença arterial coronariana (DAC).<sup>(4)</sup> Cerca de 80% dos casos de AVC e 40 a 60% dos casos de DAC têm como causa a HAS, confirmando sua importância no contexto de DCV.<sup>(4,5)</sup> Considerando os valores entre 140-159e/ou 90-94 mmHg, cerca de 36 milhões de indivíduos no Brasil tem HAS e 17 milhões destes não sabem que são hipertensos.<sup>(5,6)</sup>

Na avaliação da HAS, além dos níveis tensionais, devem ser considerados presença de fatores de risco, comorbidades e lesões em órgãos-alvo. Na maioria dos casos a HAS é assintomática e determinada por diversos fatores genéticos (raça e história familiar) e de risco associados (idade, sexo, tabagismo, obesidade, etilismo,

sedentarismo, estresse e excesso de sal).<sup>(7)</sup> Uma das formas de apresentação da HAS é a elevação aguda da PA conhecida por crise hipertensiva (CH).

## 1.2 Definição de Crise Hipertensiva

A CH é caracterizada por elevação rápida e sintomática da PA com ou sem risco de deterioração de órgãos-alvo (rins, coração, cérebro e artérias), provocando risco imediato ou potencial de vida.<sup>(8)</sup> Não há um valor de corte de PA estabelecido para hipertensos com urgência no Sétimo Relatório do Comitê Nacional para Prevenção, Detecção, Avaliação, e Tratamento da Hipertensão Arterial (JNC 7), provavelmente pelo fato de que "a elevação da pressão arterial grave" é relativo, dependendo da PA de cada paciente. Na literatura, a CH é arbitrariamente definida como PA diastólica (PAD)  $\geq 120$  mmHg ou PA sistólica (PAS)  $\geq 200$ -210 mmHg, por vezes sem ter em conta a sintomatologia.<sup>(9)</sup>

A CH é classificada em urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH), caracterizadas, respectivamente, por ausência e presença de lesões em órgãos-alvo (LOA). Contudo, em casos de instalação recente, como nas glomerulopatias agudas e na toxemia gravídica, a crise pode ocorrer com níveis de PA diastólica em torno de 100 a 110 mmHg.<sup>(10-12)</sup> Nos casos de UH, o aumento da PA não representa risco imediato de vida e de LOA, podendo seu controle ser feito mais lentamente, em até 24h. Por outro lado, EH se constitui em risco iminente de vida e requer internação hospitalar.<sup>(13,14)</sup>

Independente de fatores associados à CH, possíveis causas devem ser investigadas, especialmente nos pacientes previamente hipertensos e em acompanhamento por uma equipe multiprofissional.<sup>(13,15)</sup> É comum em serviços de

saúde a falta de padronização do diagnóstico da CH e essa situação é agravada pela falha no diagnóstico quando ocorre outra situação clínica simultânea, dificultando a avaliação verídica da prevalência da CH.<sup>(16,17)</sup>

### **1.2.1 Epidemiologia da crise hipertensiva**

Estima-se que cerca de 1% dos hipertensos podem apresentar CH e que mais de 500.000 norte-americanos têm um evento de CH por ano.<sup>(16,18)</sup> Um estudo que analisou a prevalência de CH em um hospital universitário de referência regional em São José do Rio Preto-SP durante o ano de 2006, mostrou que a prevalência correspondente a 0,45% de todas as emergências e 2,0% das emergências clínicas. Ao todo, 362 casos preencheram os critérios de inclusão da CH, com 231 casos de EH (63,8%) e 131 (36,2%) de UH. Em estudo espanhol foi observada prevalência para CH de 0,6% do total de atendimentos de emergências clínicas também em hospital universitário.<sup>(19)</sup>

Um estudo realizado em pacientes internados com diagnóstico de EH mostrou diagnóstico prévio de HAS como principal fator de risco para esse episódio sendo que apenas 17,3% eram aderentes à terapia no momento da admissão. O AVC hemorrágico foi a forma mais comum de apresentação,<sup>(20)</sup> diferente do estudo de Martin et al. com maior frequência de AVC isquêmico, seguido pelo hemorrágico e lesões cardiovasculares (insuficiência ventricular esquerda com edema agudo de pulmão e doença coronariana isquêmica aguda).<sup>(16)</sup>

Um grande estudo multicêntrico italiano realizado por mais de um ano mostrou evidências de que a CH envolveu quase 5 de 1.000 pacientes internados nos serviços de emergências. As emergências hipertensivas representaram um quarto dos pacientes internados nas crises hipertensivas, com um risco 34% maior em homens do que em mulheres da mesma idade, diferente do estudo de Martin et al,<sup>(16)</sup> em que mulheres

apresentaram maior frequência de CH do que os homens, principalmente as urgências hipertensivas, refletindo provavelmente maior número de mulheres na população hipertensa. Nesse mesmo estudo italiano, a frequência de pacientes com hipertensão desconhecida foi alta, tanto em pacientes com emergências hipertensivas e naqueles com urgência hipertensiva, mostrando que a presença de pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão que relataram não usar medicamento anti-hipertensivo foi de quase 10%.<sup>(21)</sup>

Alguns estudos mostram ainda que a incidência de CH parece estar aumentando e as emergências hipertensivas ocorrem mais frequentemente em pacientes previamente diagnosticados com hipertensão primária e que não adotam um tratamento adequado.<sup>(16,21)</sup>

### **1.2.2 Fisiopatogenia da crise hipertensiva**

A CH decorre de um desequilíbrio entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Conseqüentemente, um aumento desproporcional no volume intravascular ou na resistência vascular periférica, ou ambos, deve estar presente, refletindo na ruptura da curva pressão-natriurese normal. De forma geral, esses princípios aplicam-se a hipertensão crônica não complicada e às emergências hipertensivas. Em circunstâncias normais, o sistema renina-angiotensina-aldosterona exerce papel central na regulação da PA. Na CH, aumento agudo na resistência vascular sistêmica, decorrente de vasoconstritores liberados na circulação, cursa com elevação acentuada da PA, ocasionando lesão endotelial. O endotélio detecta estímulos mecânicos (*shear stress*) e hormonais, tais como substâncias vasoativas. Em resposta a estes estímulos, libera agentes vasomotores e inflamatórios, que afetam a homeostase

vascular. A limitação funcional do endotélio vascular é encontrada em todas as formas de doença cardiovascular.<sup>(16,22,23)</sup>

Vários estudos têm demonstrado alterações inflamatórias envolvidas na gênese da HAS e nos fatores de risco relacionados, contribuindo para a remodelação vascular, crescimento celular, extravasamento de leucócitos, aumento do estresse oxidativo, produção de citocinas, ativação de células imunes e pró-inflamatórias e vias de sinalização.<sup>(22,23,24)</sup> Além disso, a lesão vascular acarreta a deposição de plaquetas e fibrina e quebra da auto-regulação normal do fluxo sanguíneo. A isquemia resultante estimula a liberação de substâncias vasoativas, gerando um círculo vicioso.<sup>(25)</sup>

### **1.3 Doenças Cardiovasculares e Inflamação Vascular**

Alterações pró-inflamatórias parecem envolvidas no desenvolvimento da HAS, além de outras situações, como envelhecimento, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo e obesidade.<sup>(26,27)</sup> Essas alterações são caracterizadas por uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas e essencialmente inflamatórias, que estimulam reação inflamatória e promovem lesão endotelial.

Fatores ambientais como o sal e o estresse psicossocial, podem contribuir para a ativação de sistemas que participam na fisiopatogênese da HAS. Os sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona têm papel importante nesse sentido, havendo correlação entre ativação desses sistemas e aumento da atividade inflamatória em hipertensos e pré-hipertensos, de modo que a hipertensão tem sido vista como uma desordem inflamatória.<sup>(27)</sup> O processo inflamatório caracteriza-se pelo infiltrado de macrófagos e linfócitos T no endotélio. Os macrófagos e linfócitos ativados liberam uma variedade de mediadores inflamatórios como as citocinas, moléculas de adesão e

metaloproteinases, resultando em maior recrutamento de células inflamatórias, migração e proliferação de células endoteliais, agregação plaquetária e liberação de radicais livres.<sup>(28)</sup> Esse processo se inicia por situações que promovem lesões no endotélio, como hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, obesidade e outros fatores de risco que danificam o endotélio e estimulam uma reação inflamatória/proliferativa na parede vascular causando uma disfunção endotelial.<sup>(29)</sup>

Vários marcadores inflamatórios podem ser encontrados, tais como citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL18), o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) por parte de monócitos ativados, bem como a expressão de ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) pelas células endoteliais<sup>(17,28,30)</sup> e proteína C-reativa (PCR). A PCR tem sido amplamente investigada em modelos animais de HAS, por ser importante marcador da atividade inflamatória. Estudos recentes mostram que o risco cardiovascular com PCR elevada é duas vezes maior do que em pacientes com valor menor. A PCR também tem efeitos na superfície endotelial, aumentando a adesão e migração de monócitos, determinando a síntese de fatores quimiotáticos e induzindo a secreção de outros fatores pró-inflamatórios como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8.<sup>(27,31)</sup>

Além das citocinas pró-inflamatórias, também há citocinas com atividade anti-inflamatória. A IL-10 desempenha um papel fundamental na regulação das respostas imune e inflamatória, incluindo inibição do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), o que resulta na redução de citocinas pró-inflamatórias, como: IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ . Evidências indiretas indicam que a IL-10 tem efeito protetor sobre a função endotelial no diabetes e na hipertensão.<sup>(32,33)</sup> Alguns estudos identificaram células T reguladoras CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> e IL-10, como novos alvos para o tratamento da disfunção endotelial na HAS. Foi observado que a IL-10, liberada pelas células T, reduz a atividade da

nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase (NADPH oxidase), aumenta a atividade do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e, posteriormente, melhora o relaxamento microvascular do endotélio em artérias de resistência de ratos hipertensos.<sup>(34)</sup>

A disfunção endotelial vascular promove inflamação, por meio da indução da produção de agentes vasoconstritores, moléculas de adesão e fatores de crescimento incluindo angiotensina II (Ang II). Ang II, um dos produtos finais do sistema renina-angiotensina (SRA), está ativamente envolvida na fisiopatogênese e fisiopatologia da HAS. Pode desencadear a disfunção endotelial e a inflamação vascular, induzindo o estresse oxidativo, o que resulta na liberação de mediadores inflamatórios e indução do crescimento celular.<sup>(24,35)</sup> Alguns estudos demonstram que a Ang II aumenta a expressão de IL-6, IL-8, IL-18 e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), que é o principal regulador do recrutamento de leucócitos para a parede vascular. Além disso, a Ang II estimula a expressão de ICAM-1 e a infiltração de macrófagos independente da elevação da PA.<sup>(30,35)</sup>

O papel da Ang II como mediador pró-inflamatório em lesão vascular é apoiado pelos efeitos anti-inflamatórios protetores dos inibidores do SRA. Entre seus efeitos pleiotrópicos e anti-inflamatórios, os inibidores do SRA demonstram propriedades que resultam em ações antitrombóticas e fibrinolíticas. O estado trombogênico resulta principalmente de elevada concentração de inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1), que leva a acúmulo excessivo de fibrina dentro dos vasos, contribuindo para eventos vasculares.<sup>(29)</sup> O PAI-1 é considerado como um elemento regulador da trombogênese, podendo aumentar o risco de eventos aterotrombóticos e promover a progressão da doença vascular.<sup>(36)</sup>

O fibrinogênio, uma proteína de fase aguda, assim como as citocinas, também está diretamente relacionado à doença vascular.<sup>(33)</sup> Estudos prospectivos com indivíduos saudáveis demonstraram associação independente entre os níveis de fibrinogênio plasmático e o risco de eventos coronarianos, de mortalidade total e cardiovascular.<sup>(34)</sup>

Como mencionado, a inflamação vascular e o estresse oxidativo desempenham papel crucial na patogênese da lesão vascular mediada por Ang II. Recentemente, a enzima conversora de angiotensina II (ECA2) foi identificada como responsável pela degradação pleiotrópica da Ang II para neutralizar os efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes da Ang II via seus receptores. Curiosamente, o bloqueador dos receptores tipo 1 de Ang II pode aumentar a expressão e atividade da ECA 2, com atenuação de danos cardiovasculares e oxidativos.<sup>(32)</sup>

#### **1.4 Eventos Agudos e Inflamação**

O risco cardiovascular é contínuo em pacientes com HAS, acarretando maior risco de eventos agudos, tais como insuficiência cardíaca congestiva (ICC), infarto agudo do miocárdio (IAM), AVC e doença renal.<sup>(14)</sup>

Evidências crescentes indicam que a lesão vascular induzida pela HAS envolve processo inflamatório de baixo grau e esse processo parece ter influência na fisiopatogênese da elevação da PA e de suas complicações. Apesar da importância da lesão vascular e inflamatória na HAS, estudos escassos demonstram o papel inflamatório em eventos agudos hipertensivos.<sup>(35)</sup>

Recentemente, demonstrou-se que na hipertensão induzida por Ang II ocorre ativação plaquetária, mediada pela P-selectina e que os níveis de PCR ultra-sensível (PCRus) estavam aumentados durante o evento agudo (CH) e diminuíram após a

resolução da CH. Também, houve aumento de leucometria e fibrinogênio, refletindo aumento da atividade inflamatória. Pacientes com aumento dos níveis de PCR têm vasodilatação prejudicada, o que pode contribuir para EH.<sup>(37)</sup>

van den Born et al. também comprovaram aumento da atividade fibrinolítica, ativação plaquetária e geração de trombina em pacientes com CH na presença ou ausência de retinopatia hipertensiva associada com disfunção endotelial. Eles observaram aumento de P-selectina nos indivíduos com e sem complicações de isquemia, sugerindo que a ativação plaquetária é encontrada na CH.<sup>(10)</sup>

As variações temporais de citocinas pró-inflamatórias em situação de estresse agudo foi o principal objetivo de um estudo japonês que mostrou elevação transitória da IL-1 $\beta$  periférica logo após 20 minutos do início do episódio de estresse agudo. A IL-1 $\beta$  é produzida principalmente por monócitos e macrófagos; portanto, sua migração para a circulação pode resultar em aumento dos seus níveis circulantes. Os autores concluíram que o estresse psicológico agudo induzido causou elevação transitória do número de células do sistema imunológico pela ativação do sistema nervoso simpático.<sup>(29)</sup>

Assim, evidências recentes sugerem que existe um processo inflamatório subjacente à doença vascular associada à hipertensão arterial crônica e que a inflamação desempenha papel importante na fisiopatogenia da elevação da pressão arterial. Como discutido, o processo inflamatório consiste de um complexo sistema de interações entre células inflamatórias, que levam à expressão aumentada de moléculas de adesão, citocinas, metaloproteinases e fatores de crescimento. Ativação do sistema renina angiotensina e elevação da produção local de angiotensina II têm sido implicadas nesse processo. No entanto, são raros os estudos que avaliaram a participação do processo

inflamatório no entendimento da fisiopatogenia dos eventos que cursam com elevação aguda da pressão arterial.

### **1.5 Objetivo Geral**

Avaliar os casos de CH na emergência de um hospital universitário e a presença de citocinas pró-inflamatórias: IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$  e PCR e anti-inflamatória IL-10, além de outros parâmetros como PAI-1, ICAM-1 e fibrinogênio.

### **Objetivos Específicos**

- 1 - Avaliar perfil epidemiológico, fatores metabólicos associados e apresentação clínica de pacientes com UH ou EH.
- 2 - Analisar comparativamente a concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e fatores de coagulação em pacientes com CH, hipertensos controlados e normotensos.
- 3 - Avaliar a correlação entre os níveis séricos das citocinas inflamatórias e fatores de coagulação e a classificação dos pacientes em UH e EH.

## **2. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **2.1 Casuística**

Este estudo foi realizado em pacientes atendidos no Ambulatório de Hipertensão e na Emergência do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/HB-FAMERP. Trata-se de um hospital universitário de referência em atendimento secundário e terciário durante 24 horas, com livre acesso por procura direta ou encaminhamento de outros serviços médicos da cidade e da região.

Foram estudados 274 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos atendidos no referido serviço, no período de 2012 - 2014, desse modo o tamanho amostral foi realizado por conveniência. Os indivíduos foram distribuídos em quatro grupos:

- Grupo Normotenso (NT) - 74 indivíduos com PA nos valores normais.
- Grupo Hipertenso controlado (HC) – 74 pacientes em acompanhamento no ambulatório de hipertensão HB-FAMERP e com PA <130x80mmHg pela monitorização ambulatorial da pressão arterial.
- Grupo Urgência Hipertensiva (UH)-50 pacientes com elevação da PA diastólica  $\geq 120$  mmHg sem evidências clínicas de LOA aguda.
- Grupo Emergência Hipertensiva (EH) - 78 pacientes com elevação da PA diastólica  $\geq 120$  mmHg com LOA aguda.

Foram incluídos no estudo pacientes independente do sexo, com diagnóstico médico de CH (elevação súbita e sintomática da PA diastólica  $\geq 120$  mmHg), verificadas pela enfermagem após entrada e permanência de até 4 horas no serviço de emergência; conscientes e orientados quanto à aplicação do questionário e

procedimentos da coleta de sangue. O uso de fármacos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes ou de insulina não se constituiu fatores de exclusão.<sup>(37)</sup>

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição – CEP/FAMERP (Processo 3167/2005). Os critérios utilizados para definir CH, EH e UH foram os do Consenso Americano (*VI Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) e do Encontro Brasileiro sobre CH.<sup>(38)</sup> Foi considerado CH a situação em que o paciente apresentou pressão arterial diastólica  $\geq 120$  mmHg e sintomático e, emergência, quando houvesse lesão aguda de órgãos-alvo (LOA) (encefalopatia hipertensiva, AVC isquêmico, hemorragia intracerebral, edema agudo de pulmão, insuficiência aguda congestiva, dissecação de aorta, infarto agudo do miocárdio, angina de peito instável, insuficiência renal aguda progressiva), em evolução ou risco imediato de vida. A UH foi definida como a elevação da pressão arterial diastólica  $\geq 120$  mmHg sem evidências de lesão em órgãos-alvo aguda. Essas condições foram diagnosticadas por história clínica, exame físico e testes diagnósticos (bioquímica sangüínea e de urina, exame de fundo de olho, eletrocardiograma, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de crânio), quando necessários. Na ausência de LOA, todas as crises hipertensivas foram consideradas, por exclusão, UH.<sup>(16)</sup>

A PA de cada paciente foi medida de acordo com a técnica padrão preconizada, utilizando-se esfigmomanômetro automático digital. Por orientação do serviço, utilizou-se a média de, pelo menos, duas leituras consecutivas com intervalo de 1 minuto entre elas.

Foram excluídos os indivíduos com pseudocrise hipertensiva, identificados como sendo sujeitos com elevação da PA assintomáticos ou, se sintomáticos, por

apresentarem elevação importante da PA por dor intensa (decorrente de dor abdominal, enxaqueca), pós-crise convulsiva, por perda de entes queridos ou outros abalos emocionais. Também foram excluídos os indivíduos com doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide, lúpus, fibromialgia, neoplasias e outros.

O grupo controle foi constituído por indivíduos NT e HC, selecionados em Ambulatórios de Especialidades HB-FAMERP, ambos com PA < 140x90 mmHg em consultório e média de PA < 130 x 80 mmHg pela monitorização ambulatorial de 24horas.

Para as dosagens de mediadores inflamatórios e fatores de coagulação foram coletadas amostras de sangue periférico, em tubos secos, seguido de centrifugação a 3500 r.p.m. por 10 minutos. O plasma foi armazenado em tubos de congelamento em *freezer* à -70 °C.<sup>(29)</sup> Cerca de 20% das amostras foram dosadas em duplicata.

## 2.2 Métodos

### 2.2.1 Análise bioquímica

Foram realizadas as análises séricas de glicemia, colesterol total (CT), fração de colesterol de lipoproteína de alta (HDL-c) e baixa densidade (LDL-c), triglicérides (TG), creatinina e potássio. A dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c) foi obtida no sangue total hemolisado. Os respectivos valores de referência encontram-se no Quadro 1. As dosagens de glicemia, de CT, HDL-c e de TG foram realizadas por métodos colorimétricos enzimáticos,<sup>(39)</sup> enquanto as dosagens da HbA1c por imunensaio turbidimétrico. A fração LDL-c foi calculada utilizando-se a fórmula  $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$  (para TG < 400 mg/dL).<sup>(40,41)</sup> A dosagem de creatinina e potássio sérica foi realizada por teste bioquímico cinético-enzimático padronizado.<sup>(42,43)</sup>

Quadro 1 – Valores de referência para variáveis bioquímicas:

<b>Variáveis bioquímicas</b>	<b>Valor de referência</b>
Glicemia	≤126 mg/dL
HbA1c	<7%
Creatinina	< 1,4mg/dL
CT	<200 mg/dL
HDL-c	
Feminino	≥50 mg/dL
Masculino	≥40mg/dL
LDL-c	<130 mg/dL
TG	<150 mg/dL
Potássio	3,5 a 5,0 mmol / L

Fonte: Genuth et al., 2003; Friedewald et al., 1972; Lessa et al., 2004; Kochi et al., 2007; IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Doença Aterosclerótica, 2007. HbA1c=hemoglobina glicada; CT=colesterol total; HDL-c= colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c= colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TG= triglicérides.

### 2.2.1.1 ELISA

O princípio de aplicação do teste é imunoenzimático“sanduíche”. A placa de microtitulação fornecido no kit é pré-revestida com um anticorpo específico para cada kit. Padrões ou amostras são, então, adicionados aos poços adequados da placa de microtitulação com um anticorpo conjugado com biotina específico para a citocina específica. Em seguida, avidina conjugada com peroxidase de rábano (HRP) são adicionados a cada poço da microplaca e incubada. Após a adição do substrato TMB, apenas os poços que contêm a citocina a ser dosada, anticorpo conjugado com enzima e biotina-avidina conjugada apresentam uma mudança de cor como apresentado nas Figuras 1 e 2. A reação enzima-substrato termina com adição de solução de ácido sulfúrico e a alteração da cor é medida por espectrofotometricamente em comprimento de onda de 450 nm ± 10 nm. A concentração da citocina dosada nas amostras é então

determinada por comparação da densidade óptica das amostras com a curva padrão. O teste ELISA foi utilizado para dosagem de IL-18.

- **IL-18**

1. Foram utilizados os kits *Enzyme-linked immunosorbent Assay*– ELISA. Todos os reagentes, amostras e padrões foram preparados, com sete poços para padrão e um para branco.

2. Adicionaram-se 100µL de diluição padrão para cada poço. Para branco e para todas as amostras. Em seguida a placa foi coberta com selador e incubada por 2 horas a 37 °C.

3. A solução foi aspirada e adicionaram-se 100µL do reagente de detecção A. Em seguida foi incubado por 1 hora a 37 °C.

4. A solução foi aspirada e lavada por 3 vezes.

5. Adicionaram-se 100µL de reagente de detecção B e incubou-se por 30 minutos a 37°C.

6. A solução foi novamente aspirada e lavada por 5 vezes.

7. Adicionaram-se 90 µL da solução de substrato e incubou por 20 minutos a 37 °C.

8. Em seguida adicionaram-se 50 µL de solução de parada e leu imediatamente a 450nm.

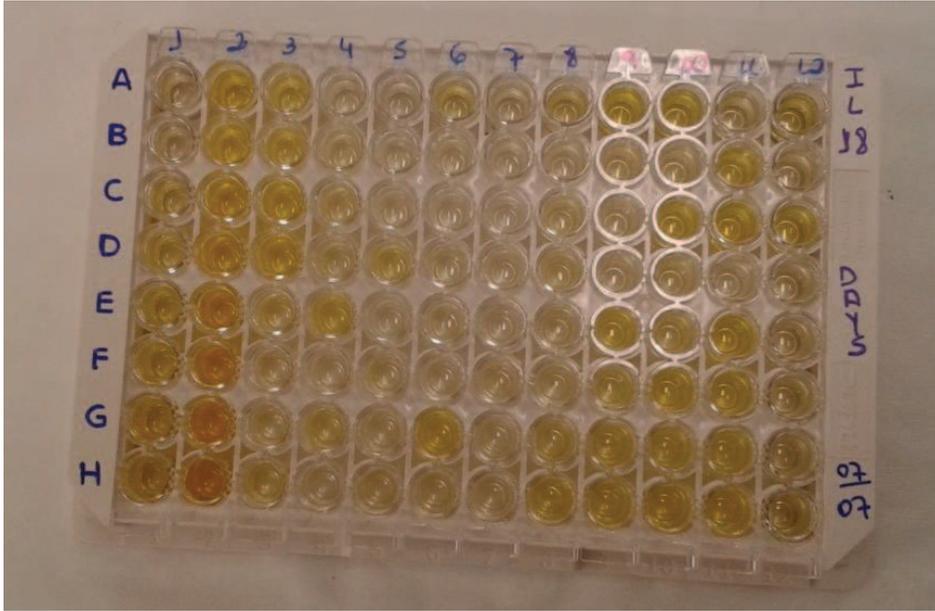


Figura 1: Placa de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) com adição de amostras e padrões em cada poço específico antes da adição do substrato tetrametilbenzidina (TMB).

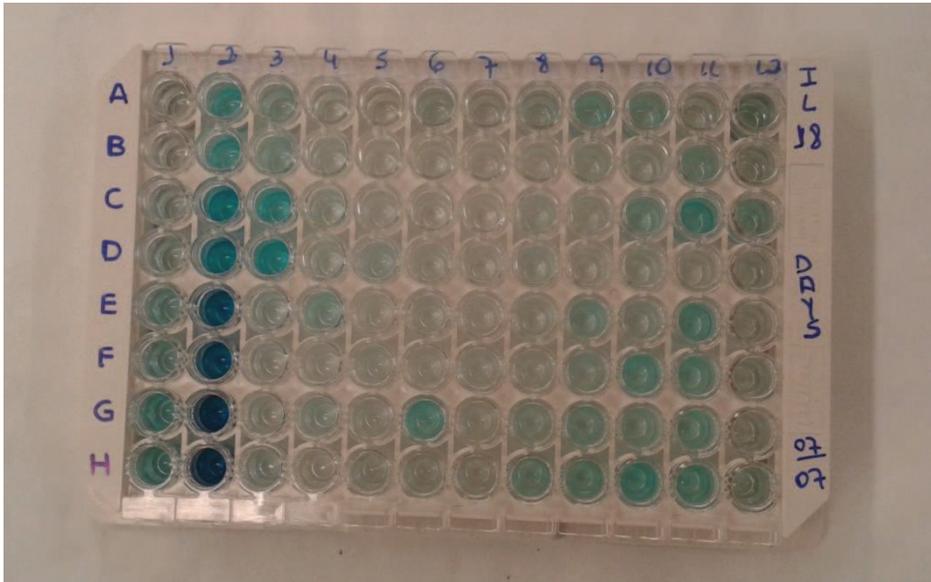


Figura 2: Placa de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) com adição de amostras e padrões em cada poço específico depois da adição do substrato tetrametilbenzidina (TMB).

### **2.2.1.2 MULTIPLEX**

Foram utilizados os kits MILLIPLEX® MAP, com biomarcadores multiplex, usando a plataforma Luminex® xMAO®. A técnica MULTIPLEX envolve um processo que cora internamente microesferas de poliestireno com dois fluorocromos. Existem mais de 100 conjuntos de esferas – cada um com sua “assinatura” baseada em “código de cor”. Cada esfera é conjugada a um anticorpo analito específico. Estas microesferas são então combinadas em um único poço de reação e podem dosar até 100 analitos simultaneamente.

Os ensaios se fundamentam na metodologia “sanduíche” convencional de dois sítios, onde o mix de microesferas é incubado com padrões e amostras em formato de placa de 96 poços. A próxima etapa é a adição do anticorpo de detecção biotilado. Esse anticorpo de detecção se liga ao analito específico. O resultado final é a amplificação através de incubação com o conjugado reporter estreptavidina-ficoeritrina.

A estreptavidina-ficoeritrina (SA-PE) se liga ao reporter biotilado e emite sinal fluorescente. As microesferas são lidas no equipamento Luminex através de sistema duplo de lasers que incide sob as microesferas, à medida que estas fluem através do fluxo celular. Um feixe de laser detecta a microesfera (o código de cor específico para o ensaio) e o outro laser quantifica o sinal de reporter em cada microesfera.

As microesferas passam através do fluxo celular Luminex, e cada microesfera é identificada e o sinal SA-PE associado a elas é quantificado. O teste MULTIPLEX foi utilizado para IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , PCR, fibrinogênio, ICAM-1 e PAI-1 (Quadro 2).

Quadro 2: Marcadores inflamatórios, anti-inflamatórios e fatores de coagulação

<b>Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial</b>	IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , PCR, fibrinogênio e ICAM-1
<b>Marcador anti-inflamatório</b>	IL-10
<b>Fatores de coagulação</b>	PAI-1 e fibrinogênio

IL-1  $\beta$ = interleucina 1  $\beta$ ; IL-6= interleucina 6; IL-8= interleucina 8; IL-10= interleucina 10, IL-18= interleucina 18; TNF- $\alpha$ = fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ICAM-1= molécula de adesão intercelular 1; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio 1; PCR= proteína C reativa.

• **IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$**

1. Adicionaram-se 200 $\mu$ L de tampão de lavagem em cada poço da placa. Selou e misturou num agitador de placas durante 10 minutos à temperatura ambiente.
2. Após a decantação do tampão de lavagem removeu-se a quantidade residual de todos os poços invertendo a placa e batendo-a em papéis toalhas absorventes.
3. Adicionaram-se 25 $\mu$ L de cada padrão ou controle nos poços apropriados.
4. Em seguida, adicionaram-se 25 $\mu$ L de tampão de ensaio aos poços das amostras.
5. Adicionaram-se 25 $\mu$ L de solução matriz apropriada aos poços de tampão, padrões e controle.
6. Foram então adicionados 25 $\mu$ L de amostras de soro.
7. Misturou-se no vortex 25 $\mu$ L de *Mixed* foram aplicados em cada poço.
8. Cobriu-se a placa com fita seladora, em seguida a placa foi envolvida com papel alumínio e incubada em agitador de placas *overnight* a 4°C por 2 horas à temperatura ambiente (20-25°C).
9. Retirou-se o conteúdo da placa que foi lavada duas vezes seguindo as instruções listadas na seção “lavagem da placa”.
10. Adicionaram-se 25 $\mu$ L de anticorpos de detecção em cada poço.

11. Cobriu-se novamente com fita seladora, envolvendo com papel alumínio a placa, seguindo de incubação com agitação, durante uma hora à temperatura ambiente.
12. Adicionaram-se 25µL de estreptavidina-ficoeritrina para cada poço contendo 25µL de anticorpos de detecção.
13. A placa foi selada com fita e envolvida com papel alumínio e novamente incubada para agitação por mais 30 minutos em temperatura ambiente.
14. Retirou-se o conteúdo da placa, que foi lavada duas vezes seguindo as instruções listadas na seção “lavagem da placa”.
15. Adicionaram-se 150µL de fluido de revestimento a todos os poços, sendo utilizado um agitador de placa durante 5 minutos para ressuspender as esferas.
16. Foi feita a leitura da placa no Luminex<sup>200TM</sup> software.
17. Foram analisados e salvos a intensidade de fluorescência média dos dados (MFI), utilizando um parâmetro de ajuste para o cálculo de concentrações em amostras de citocinas/quimiocinas.

- **PCR e Fibrinogênio**

1. Adicionaram-se 200µL de tampão de ensaio em cada poço da placa. Selou e misturou num agitador de placas durante 10 minutos à temperatura ambiente.
2. Após a decantação do tampão de lavagem removeu a quantidade residual de todos os poços invertendo a placa e batendo-a em papéis toalhas absorventes.
3. Adicionaram-se 25µL de cada padrão ou controle nos poços apropriados.
4. Em seguida, foi adicionado 25µL de tampão de ensaio aos poços das amostras.
5. Adicionaram-se 25µL de amostra dentro de cada poço apropriado.
6. Misturou no vortex e adicionaram 25µL de *Mixed* para cada poço.

7. A placa foi coberta com fita seladora, em seguida foi envolvida com papel alumínio e incubou num agitador de placas *overnight* a 4°C e 2 horas à temperatura ambiente (20-25°C). Retirou-se o conteúdo da placa e lavou-a duas vezes seguindo as instruções listadas na seção “lavagem da placa”.
8. Retirou-se o conteúdo da placa e lavou-a três vezes seguindo as instruções listadas na seção “lavagem da placa”.
9. Adicionaram-se 50µL de anticorpos de detecção em cada poço.
10. Cobriu-se novamente a placa com fita seladora, envolveu com papel alumínio e incubou com agitação durante uma hora à temperatura ambiente.
11. Adicionaram-se 50µL de estreptavidina-ficoeritrina para cada poço contendo 50µL de anticorpos de detecção.
12. Em seguida a placa foi selada com fita, envolvida com papel alumínio e novamente incubada para agitação por mais 30 minutos em temperatura ambiente.
13. Retirou-se o conteúdo da placa e lavou-a três vezes seguindo as instruções listadas na seção “lavagem da placa”.
14. Adicionaram-se 100µL de fluido de revestimento a todos os poços. Utilizou-se um agitador de placa durante 5 minutos para ressuspender as esferas.
15. Foi feita a leitura da placa no Luminex<sup>200</sup>™ *software*.
16. Foram analisados e salvos a intensidade de fluorescência média dos dados (MFI), utilizando um parâmetro de ajuste para calcular as concentrações de analito em amostras.

- **ICAM-1 e PAI-1**

1. Adicionaram-se 200µL de tampão de ensaio em cada poço. A placa foi selada e colocada num agitador por 10 minutos à temperatura ambiente.

2. Após a decantação do tampão de lavagem removeu a quantidade residual de todos os poços invertendo a placa e batendo-a em papéis toalhas absorventes.
3. Adicionaram-se 25 $\mu$ L de cada padrão ou controle nos poços apropriados.
4. Em seguida, adicionaram-se 25 $\mu$ L de tampão de ensaio aos poços das amostras.
5. Adicionaram-se 25 $\mu$ L de solução matriz apropriada aos poços de tampão, padrões e controle.
6. Foi então adicionado 25 $\mu$ L de amostras de soro.
7. Misturou-se no vortex e adicionaram 25 $\mu$ L de *Mixed* para cada poço.
8. Cobriu-se a placa com fita seladora, em seguida envolveu a placa com papel alumínio e incubou com agitação num agitador de placas *overnight* a 4°C e 2 horas à temperatura ambiente (20-25°C).
9. Retirou-se o conteúdo da placa e lavou-a três vezes seguindo as instruções listadas na seção “lavagem da placa”.
10. Adicionaram-se 25 $\mu$ L de anticorpos de detecção em cada poço.
11. Cobriu-se novamente a placa com fita seladora, envolveu com papel alumínio e incubou com agitação durante uma hora à temperatura ambiente.
12. Adicionaram-se 25 $\mu$ L de estreptavidina-ficoeritrina para cada poço contendo 25 $\mu$ L de anticorpos de detecção.
13. A placa foi selada com fita, envolvida com papel alumínio e novamente incubada com agitação por mais 30 minutos em temperatura ambiente.
14. Retirou-se o conteúdo da placa e lavou-a três vezes seguindo as instruções listadas na seção “lavagem da placa”.
15. Adicionaram-se 100 $\mu$ L de fluido de revestimento a todos os poços. Utilizaram um agitador de placa durante 5 minutos para ressuspender as esferas.

16. Foi feita a leitura da placa no Luminex<sup>200TM</sup> software.
17. Foram analisados e salvos a intensidade de fluorescência média dos dados (MFI), utilizando um parâmetro de ajuste para calcular as concentrações de analito em amostras.

### **2.3 Análise estatística**

A análise descritiva das variáveis e os resultados foram apresentados como mediana, mínimo, máximo. No estudo comparativo entre os grupos aplicou-se o teste Kruskal Wallis e Mann-Whitney para distribuição não Gaussiana nas variáveis de perfil epidemiológico, fatores metabólicos e marcadores inflamatórios. A análise de correlação de Spearman foi realizada entre PAS, PAD e todos os marcadores inflamatórios e entre as citocinas e fatores de coagulação. A análise de regressão logística verificou a chance dos indivíduos terem o evento (crise hipertensiva) na presença de diferentes variáveis, utilizando teste de comparações múltiplas. Foi admitido erro alfa de 5%, com nível de significância para  $P < 0,05$ .

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1 Perfil da Casuística**

Os dados epidemiológicos, antropométricos e de níveis de PA, além de parâmetros bioquímicos estão apresentados nas Tabelas 1 e 2. O sexo feminino destacou-se nos grupos NT e HC (71 e 70%, respectivamente) enquanto o sexo masculino prevaleceu no grupo CH (52,4%; Tabela 1). Quando este grupo (CH) foi dividido em UH e EH, prevaleceu maior frequência do sexo masculino (54 e 51%, respectivamente; Tabela 2). Observou-se predominância de indivíduos brancos em todos os grupos estudados.

A idade dos indivíduos do grupo CH foi maior em relação aos indivíduos do grupo NT ( $p < 0,0001$ ; Tabela 1). Indivíduos do grupo EH apresentaram mais idade comparado a UH ( $p = 0,0264$ ; Tabela 2). O IMC foi maior no grupo HC em relação ao grupo CH ( $p = 0,0053$ ; Tabela 1) o mesmo ocorreu para IMC do grupo HC em relação aos grupos NT e EH ( $p = 0,0003$  e  $p = 0,0005$ , respectivamente; Tabela 2).

PAS, PAD e FC apresentaram valores maiores no grupo CH em relação aos outros dois grupos ( $p < 0,0001$ , para todos; Tabela 1). Os grupos UH e EH também apresentaram valores maiores em comparação a NT e HC ( $p < 0,0001$ ) e o grupo NT apresentou PAD maior em relação ao grupo HC ( $p = 0,0007$ ; Tabela 2).

Em relação à glicemia o grupo CH apresentou valores aumentados quando comparado aos grupos NT e HC ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,027$ , respectivamente; Tabela 1). Os grupos HC, UH e EH tiveram valores significativamente maiores em relação a NT ( $p = 0,0016$ ,  $p < 0,0001$  e  $p < 0,0001$ , respectivamente). A glicemia no grupo EH também

foi significativamente diferente do grupo HC ( $p=0,033$ ). A hemoglobina glicada foi maior em HC e EH, em relação ao grupo NT ( $p=0,0177$  e  $p=0,0056$ ; Tabela 2).

A creatinina se mostrou mais elevada na CH (Tabela 1). O grupo UH teve valores mais elevados de creatinina em comparação a NT e HC ( $p=0,0003$  e  $p=0,0165$ , respectivamente). A mesma relação de significância se observou entre EH versus NT e HC ( $p<0,0001$ , para ambos; Tabela 2). Não se observou diferença entre UH e EH para os níveis de creatinina (Tabela 2). O colesterol se apresentou elevado no grupo UH em relação a HC e EH ( $p=0,0027$  e  $p=0,0263$ , respectivamente). No entanto, o grupo NT apresentou valores de CT aumentados em relação ao grupo HC e EH ( $p=0,0017$  e  $p=0,0442$ ; Tabela 2). Os indivíduos do grupo CH apresentaram níveis reduzidos de HDL-c em relação aos outros dois grupos (Tabela 1), o mesmo ocorreu no grupo EH em relação ao grupo NT ( $p=0,0088$ ; Tabela 2).

Não houve diferença significativa entre os grupos para LDL-c e TG. Em relação a potássio, quando considerado o grupo CH não houve diferença significativa em relação aos outros dois grupos (Tabela 1). No entanto, notaram-se valores reduzidos de potássio no grupo EH em comparação a NT, HC e UH ( $p=0,0118$ ,  $p=0,0366$  e  $p=0,036$ , respectivamente; Tabela 2).

Na Tabela 2 há informações do conhecimento dos indivíduos sobre as doenças. No grupo HC todos os indivíduos tinham conhecimento sobre hipertensão arterial, diferente do grupo EH ( $p=0,0166$ ). Em relação à dislipidemia, a maioria dos indivíduos do grupo HC tinha conhecimento sobre a doença, em comparação aos indivíduos dos grupos UH e EH ( $p=0,0013$  e  $p=0,0319$ , respectivamente). Os indivíduos do grupo HC também tinham mais conhecimento sobre diabetes mellitus em comparação aos grupos UH e EH ( $p<0,0001$  e  $p=0,0002$ , respectivamente).

A Tabela 3 mostra as medicações usadas. O grupo HC tem o maior número de indivíduos em uso de diuréticos quando comparado com os grupos UH e EH ( $p=0,0002$  e  $p=0,0004$ , respectivamente). O uso de  $\beta$  bloqueadores foi maior nos indivíduos com EH e UH em comparação aos hipertensos controlados ( $p=0,0052$  e  $p<0,0001$ , respectivamente). Quanto ao uso do bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), o grupo HC destacou-se em comparação aos indivíduos com EH ( $p=0,0111$ ). O grupo UH fazia uso mais frequente de BRA, em relação ao grupo EH ( $p=0,0218$ ). Os indivíduos com EH foram os que mais utilizaram IECA, quando comparado aos grupos HC e UH ( $p<0,0001$  e  $p=0,0032$ , respectivamente). O uso de estatinas prevaleceu no grupo HC, comparado a indivíduos com UH ( $p=0,0031$ ), destacando-se também o grupo EH em relação aos indivíduos com UH ( $p=0,0479$ ). No caso do uso de antidiabéticos orais, os indivíduos do grupo HC faziam maior uso comparado com os grupos UH e EH ( $p<0,0001$ , para ambos). O uso de antiagregantes foi maior no grupo EH em relação a HC e UH ( $p=0,0003$  e  $p=0,011$ , respectivamente).

A Figura 3 mostra a distribuição dos casos de EH com relação a lesão de órgão-alvo, destacando-se edema agudo de pulmão e AVC isquêmico (N=24; 30,8% para ambos).

Tabela 1. Perfil epidemiológico e fatores metabólicos de indivíduos normotensos (NT), hipertensos controlados (HC) e crise hipertensiva (CH):

Variáveis	NT (a) (N=74)		HC (b) (N=74)		CH (c) (N=128)		Valor p*		
Gênero	N(%)		N(%)		N(%)				
Etnia							a x b	a x c	b x c
Feminino	50(71)		52(70)		61(47,6)				
Branco	69(93,2)		63(85,1)		104(81,25)				
Não branco	5(6,8)		11(14,9)		24(18,75)				
	Mediana	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx			
Idade (anos)	53,5	37-83	61	25-84	63	25-97	<b>0,0008*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	0,4319
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	26,8	18,9-36,9	29,7	21-47,9	27,3	17,5-47,4	<b>0,0004*</b>	0,2683	<b>0,0053*</b>
PAS (mmHg)	117	95-133	113,5	93-130	198,5	124-300	0,2008	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>
PAD (mmHg)	75	55-94	71	50-88	120	110-240	<b>0,0005*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>
FC (bpm/min)	68	55-90	71	42-108	85	53-150	0,1446	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>
<b>Bioquímica</b>									
Glicemia(mg/dl)	91	49-252	98	68-376	112	65-429	<b>0,0016*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	<b>0,027*</b>
HbA1c (%)	5,8	4,5-10	6,1	4,8-14,5	6,1	4,5-12,1	<b>0,0177*</b>	<b>0,0235*</b>	0,7083
Creatinina(mg/dl)	0,8	0,5-1,3	0,9	0,6-1,7	1,0	0,5-10,3	0,1284	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>
CT(mg/dl)	202	117-290	171	101-285	193	109-323	<b>0,0017*</b>	0,3259	<b>0,0239*</b>
HDL-c(mg/dl)	50	30-92	47	21-105	46	12-142	0,0524	<b>0,0075*</b>	0,5651
LDL-c(mg/dl)	108	27-178	105	45-183	112	35-215	NS	NS	NS
TG(mg/dl)	113,5	21-371	124,5	43-329	118	40-377	NS	NS	NS
Potássio(meq/l)	4,5	3,0-5,3	4,4	3,4-5,8	4,3	2,9-8	NS	NS	NS
TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	88	48-128	82	35-129	67	5-125	<b>0,0351*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	<b>0,0003*</b>

\*P=nível de significância <0,05; <sup>#</sup>P=nível de significância <0,001; Teste Kruskal Wallis e Mann-Whitney; N= número de indivíduos; Mín-Máx=Mínimo e Máximo; IMC=índice de massa corporal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; HbA1c=hemoglobina glicada; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade; TFG= Taxa de filtração glomerular; NS= Não significante.

Tabela 2. Perfil epidemiológico e fatores metabólicos de indivíduos normotensos (NT), hipertensos controlados (HC), urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH).

Variáveis	NT (a) (N=74)		HC (b) (N=74)		UH (c) (N=50)		EH (d) (N=78)		Valor P*					
Gênero	N(%)		N(%)		N(%)		N(%)							
Etnia	N(%)		N(%)		N(%)		N(%)		a x b	a x c	a x d	b x c	b x d	c x d
Feminino	50(71)		52(70)		23(46)		38(49)							
Branco	69(93,2)		63(85,1)		39(78)		65(83,3)							
Não branco	5(6,8)		11(14,9)		11(12)		13(16,7)							
	Mediana	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx						
Idade (anos)	53,5	37-83	61	25-84	58	32-92	64,5	25-97	<b>0,0008*</b>	0,0539	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	0,3291	0,059	<b>0,0264*</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,8	18,9-36,9	29,7	21-47,9	29,3	19,4-47,4	25,9	17,5-46,8	<b>0,0003*</b>	0,0822	0,9227	0,3121	<b>0,0005*</b>	0,1724
PAS (mmHg)	117	95-133	113,5	93-130	200	160-300	196,5	124-300	0,2183	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	0,8318
PAD (mmHg)	75	55-94	71	50-88	120	110-180	120	110-240	<b>0,0007*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	0,8956
FC (bpm/min)	68	55-90	71	42-108	81	55-150	87	53-141	0,1446	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	0,2097
<b>Bioquímica</b>														
Glicemia(mg/dl)	91	49-252	98	68-376	109	69-239	113	65-429	<b>0,0016*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	0,1269	<b>0,033*</b>	0,556
HbA1c (%)	5,8	4,5-10	6,1	4,8-14,5	6,0	4,5-11,9	6,1	4,8-12,1	<b>0,0177*</b>	0,5118	<b>0,0056*</b>	0,2604	0,8401	0,158
Creatinina(mg/dl)	0,8	0,5-1,3	0,9	0,6-1,7	1,0	0,6-10,3	1,0	0,5-8,1	0,1284	<b>0,0003*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	<b>0,0165*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	0,3723
CT(mg/dl)	202	117-290	171	101-285	207	118-299	185	109-323	<b>0,0017*</b>	0,3476	<b>0,0442*</b>	<b>0,0027*</b>	0,2244	<b>0,0269*</b>
HDL-c(mg/dl)	50	30-92	47	21-105	48,5	28-142	44	12-92	0,0524	0,0699	<b>0,0088*</b>	0,8434	0,4946	0,6513
LDL-c (mg/dl)	108	27-178	105	45-183	123,5	65-189	107	35-215	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TG(mg/dl)	113,5	21-371	124,5	43-329	123	48-377	113	40-353	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Potássio(meq/l)	4,5	3,0-5,3	4,4	3,4-5,8	4,4	3,5-7,7	4,2	2,9-8,0	0,2209	0,9859	<b>0,0118*</b>	0,4407	<b>0,0366*</b>	<b>0,036*</b>
TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	88	48-128	82	35-129	73	5-123	65	5-125	<b>0,0351*</b>	<b>0,0015*</b>	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	0,1025	< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	<b>0,1194</b>
<b>AP</b>			<b>N(%)</b>		<b>N(%)</b>		<b>N(%)</b>							
HA conhecida			74(100)		49(98)		72(92,3)					0,4032	<b>0,0166*</b>	0,2453
Dislipidemia			50(67,5)		19(38)		45(57,6)					<b>0,0013*</b>	0,2149	<b>0,0319*</b>
DM			33(44,5)		4(8)		13(16,6)					< <b>0,0001</b> <sup>#</sup>	<b>0,0002*</b>	0,1682

\*P=nível de significância <0,05; <sup>#</sup>P=nível de significância <0,001; Teste Kruskal Wallis, Mann-Whitney e Fisher; N= número de indivíduos; Mín-Máx=Mínimo e Máximo; IMC=índice de massa corporal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; HbA1c=hemoglobina glicada; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade; TFG= Taxa de filtração glomerular; NS= Não significante; AP=antecedentes pessoais; HA= hipertensão; DM=diabetes mellitus.

Tabela 3. Uso de medicação nos indivíduos hipertensos controlados (HC), urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH).

Variáveis	HC (a)	UH (b)	EH (c)	Valor de P*		
	(N=74)	(N=50)	(N=78)			
<b>Medicamentos</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>axb</b>	<b>Axc</b>	<b>bxc</b>
Diuréticos	62(83,7)	26(52)	44(56,4)	<b>0,0002*</b>	<b>0,0004*</b>	0,7165
β bloqueadores	22(29,7)	33(66)	41(52,5)	<b>&lt;0,0001#</b>	<b>0,0052*</b>	0,1465
BCC	23(31)	16(32)	26(33,3)	>0,9999	0,8625	>0,9999
BRA	34(45,9)	23(46)	20(25,6)	>0,9999	<b>0,0111*</b>	<b>0,0218*</b>
IECA	25(33,7)	21(42)	54(69,2)	0,4487	<b>&lt;0,0001#</b>	<b>0,0032*</b>
Outros	07(9,4)	12(24)	28(35,8)	<b>0,0407*</b>	<b>0,0001*</b>	0,1759
Estatinas	49(66,2)	19(38)	44(56,4)	<b>0,0031*</b>	0,2457	<b>0,0479*</b>
Fibratos	01(1,3)	-	01(1,2)	>0,9999	>0,9999	>0,9999
Antidiabéticos	33(44,5)	04(8)	11(14,1)	<b>&lt;0,0001#</b>	<b>&lt;0,0001#</b>	0,4018
Insulina	06(8,1)	01(2)	04(5,1)	0,2399	0,5305	0,6474
Antiagregante	26(35,1)	21(42)	51(65,3)	0,4566	<b>0,0003*</b>	<b>0,011*</b>
Anticoagulante	01(1,3)	04(8)	07(8,9)	0,1566	0,0639	>0,9999

\*P=nível de significância <0,05; #P=nível de significância <0,001; Teste de Fisher; N= número de indivíduos ; BCC= bloqueador do canal de cálcio; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina.

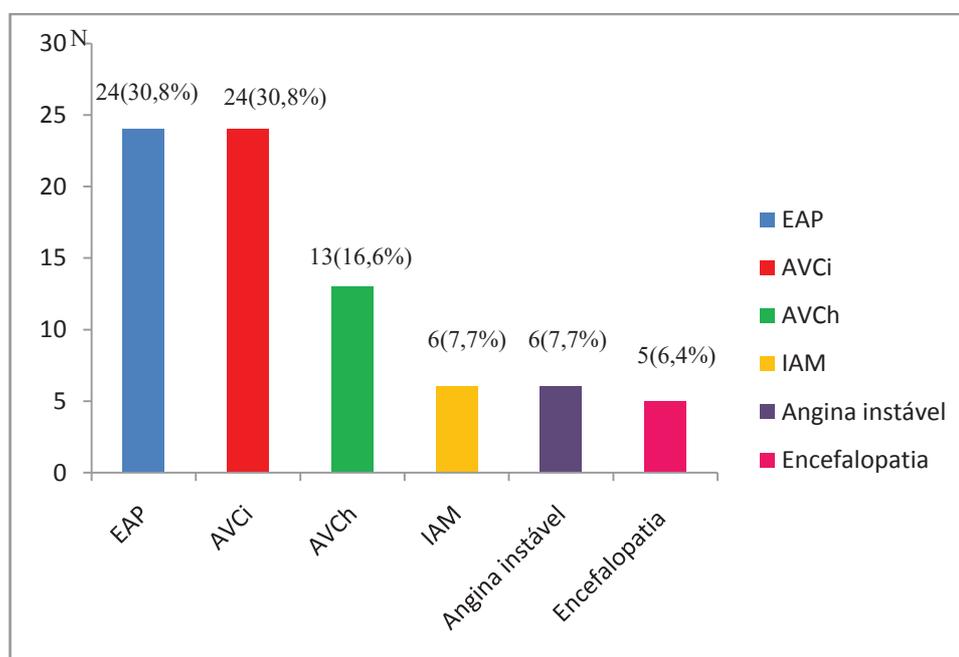


Figura 3: Distribuição dos casos de emergência hipertensiva encontrados nos 78 indivíduos avaliados. EAP= edema agudo de pulmão; AVCi= acidente vascular cerebral isquêmico; AVCh= acidente vascular hemorrágico; IAM= infarto agudo do miocárdio.

### 3.2 Marcadores inflamatórios e fatores de coagulação

Nas Tabelas 4 e 5 são apresentados os valores de mediana, mínimo, máximo na análise comparativa entre os grupos NT, HC e CH e entre UH e EH, respectivamente, considerando citocinas e fatores de coagulação. A IL-1 $\beta$  se mostrou aumentada no grupo CH em relação aos indivíduos NT e HC ( $p < 0,0001$ , para ambos; Tabela 4). Apresentou-se mais elevada nos indivíduos com EH, comparado a NT, HC e UH ( $p < 0,0001$ , para todos; Tabela 5).

A IL-6 teve valores aumentados em CH, comparado a indivíduos NT e HC ( $p < 0,0001$ , para ambos; Tabela 4). Do mesmo modo, apresentou níveis elevados em EH versus NT, HC e UH ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  e  $p = 0,0332$ , respectivamente). Ainda, em pacientes do grupo UH, os valores de IL-6 foram maiores comparado a NT e HC ( $p < 0,0001$ , para ambos; Tabela 5).

Em relação à IL-8, observaram-se níveis aumentados nos indivíduos com CH em relação aos indivíduos NT e HC ( $p < 0,0001$ , para ambos; Tabela 4). Indivíduos com UH e EH apresentaram acréscimo de IL-8 em relação a NT e HC ( $p < 0,0001$ , para todos; Tabela 5).

A IL-10 mostrou-se elevada nos indivíduos com CH em relação aos outros dois grupos ( $p < 0,0001$ , para ambos; Tabela 4), o mesmo ocorreu para EH comparado aos grupos NT e HC ( $p < 0,0001$ , para ambos) e UH ( $p = 0,0384$ ). Ainda em relação à IL-10 notaram-se valores aumentados nos indivíduos com UH versus NT e HC ( $p < 0,0001$ , para ambos) o mesmo ocorreu em indivíduos NT comparado a HC ( $p < 0,0001$ ; Tabela 5).

Em relação à IL-18, houve acréscimo no grupo CH versus NT e HC ( $p = 0,0012$  e  $p < 0,0001$ , respectivamente; Tabela 4). O mesmo ocorreu no grupo UH comparado a NT

e HC ( $p=0,0079$  e  $p<0,0001$ , respectivamente), e EH versus NT e HC ( $p=0,004$  e  $p<0,0001$ , respectivamente), assim como NT comparado ao grupo HC ( $p=0,0022$ ; Tabela 5).

Níveis séricos de TNF- $\alpha$  apresentaram-se mais elevados no grupo CH em relação aos outros dois grupos ( $p<0,0001$ , para ambos; Tabela 4). O mesmo ocorreu no grupo EH em relação ao grupo NT e HC ( $p<0,0001$ , para ambos) e no grupo UH versus NT e HC ( $p<0,0001$ , para ambos; Tabela 5).

Considerando-se ICAM-1, observaram-se níveis aumentados nos indivíduos NT em relação a HC e CH ( $p<0,0001$ , para ambos; Tabela 4). Assim como em indivíduos normotensos, comparados aos grupos HC e EH ( $p<0,0001$ , para ambos; Tabela 5).

Analisando-se os valores de PAI-1, não houve diferença significativa quando comparado os indivíduos dos grupos NT, HC e com CH (Tabela 4). Porém, níveis mais elevados de PAI-1 foram observados no grupo EH em relação a UH ( $p=0,0082$ ). Apesar de não ter diferença entre os grupos EH versus NT e EH versus HC, os valores aumentados de PAI-1 destacaram-se nos indivíduos com EH (Tabela 5).

O PCR e o fibrinogênio mostraram níveis elevados no grupo CH, comparado a NT e HC ( $p<0,0001$  para todos) (Tabela 4). O mesmo ocorreu para UH e EH em relação aos grupos NT e HC ( $p<0,0001$ , para todos os grupos em ambas as variáveis; Tabela 5).

Tabela 4. Dosagem de citocinas e fatores de coagulação de indivíduos normotensos (NT), hipertensos controlados (HC) e crise hipertensiva (CH).

Variáveis	NT (a) (N=74)		HC (b) (N=74)		CH (c) (N=128)		Valor p*		
	Mediana	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx	axb	axc	bxc
IL-1β(pg/mL)	0,07	0,00-5,54	0,05	0,00-14,4	0,22	0,02-81,3	0,2288	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>
IL-6(pg/mL)	0,63	0,00-51,5	0,67	0,00-22,6	5,7	0,27-386	0,9038	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>
IL-8(pg/mL)	11,4	1,07-63,7	9,7	2,7-49,9	21,7	1,6-5034	0,1714	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>
IL-10(pg/mL)	2,28	0,82-37,9	1,15	0,07-158	4,8	0,32-335	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>
IL-18(pg/mL)	16,95	0,3-93,7	10,3	1,17-210,7	20,7	1,1-129,5	<b>0,0033*</b>	<b>0,0012*</b>	<0,0001 <sup>#</sup>
TNF-α(pg/mL)	14,27	2,32-32,6	12,42	2,47-25	20,6	2,6-264	0,0901	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>
ICAM-1(pg/mL)	1,89	1,12-3,49	1,50	0,67-5,83	1,4	0,4-4,4	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	0,6034
PAI-1(pg/mL)	2,10	0,96-6,81	2,25	0,96-5,04	2,26	0,63-7,02	NS	NS	NS
PCR(ug/mL)	0,19	0,01-1,59	0,14	0,009-1,54	0,66	0,01-11,7	0,8121	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>
Fibrinogênio(ug/mL)	0,01	0,003-0,07	0,01	0,004-0,05	0,05	0,01-0,43	0,2026	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>

\*P=nível de significância <0,05; <sup>#</sup>P=nível de significância <0,001; Teste Kruskal Wallis e Mann-Whitney; N= número de indivíduos; Mín-Máx=Mínimo e Máximo; IL-1 β= interleucina 1 β; IL-6= interleucina 6; IL-8= interleucina 8; IL-10= interleucina 10, IL-18= interleucina 18; TNF-α= fator de necrose tumoral α; ICAM-1= molécula de adesão intercelular 1; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio 1; PCR= proteína C reativa.

Tabela 5. Dosagem de citocinas e fatores de coagulação de indivíduos normotensos (NT), hipertensos controlados (HC), urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH).

Variáveis	NT (a) (N=74)		HC (b) (N=74)		UH (c) (N=50)		EH (d) (N=78)		Valor p*					
	Mediana	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx	Median a	Mín-Máx	Mediana	Mín-Máx	a x b	a x c	a x d	b x c	b x d	c x d
IL-1β(pg/mL)	0,07	0,00-5,54	0,05	0,00-14,4	0,10	0,02-24,8	0,3	0,14-81,3	0,2288	0,0652	<0,0001 <sup>#</sup>	0,0049 <sup>*</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>
IL-6(pg/mL)	0,63	0,00-51,5	0,67	0,00-22,6	4,45	0,27-48,6	7,45	0,51-386	0,9038	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	0,0332 <sup>*</sup>
IL-8(pg/mL)	11,4	1,07-63,7	9,7	2,7-49,9	21,3	1,61-1174	21,7	4,03-5034	0,1714	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	0,963
IL-10(pg/mL)	2,28	0,82-37,9	1,15	0,07-158	4,19	0,32-335	6,3	0,36-213	<0,0001 <sup>#</sup>	0,0384 <sup>*</sup>				
IL-18(pg/mL)	16,95	0,3-93,7	10,3	1,17-210,7	22,05	4,1-129,5	20,1	1,13-80,5	0,0022 <sup>*</sup>	0,0079 <sup>*</sup>	0,004 <sup>*</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	0,8732
TNF-α(pg/mL)	14,27	2,32-32,6	12,42	2,47-25	20,8	9,3-101	20,3	2,6-264	0,0901	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	0,3547
ICAM-1(pg/mL)	1,89	1,12-3,49	1,50	0,67-5,83	1,67	0,88-3,48	1,35	0,4-4,43	<0,0001 <sup>#</sup>	0,0014	<0,0001 <sup>#</sup>	0,1661	0,0729	0,004
PAI-1(pg/mL)	2,10	0,96-6,81	2,25	0,96-5,04	2,09	0,63-3,76	2,46	1,05-7,02	0,2745	0,2942	0,0744	0,0564	0,435	0,0082 <sup>*</sup>
PCR(ug/mL)	0,19	0,01-1,59	0,14	0,009-1,54	0,47	0,001-2,35	0,75	0,01-11,79	0,8121	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	0,0718
Fibrinogênio(ug/mL)	0,01	0,003-0,07	0,01	0,004-0,05	0,05	0,01-0,43	0,04	0,01-0,34	0,2026	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	<0,0001 <sup>#</sup>	0,5359

\*P=nível de significância <0,05;<sup>#</sup>P=nível de significância <0,001;Teste Kruskal Wallis e Mann-Whitney; N= número de indivíduos;Mín-Máx=Mínimo e Máximo;IL-1 β= interleucina 1 β; IL-6= interleucina 6; IL-8= interleucina 8; IL-10= interleucina 10, IL-18= interleucina 18; TNF-α= fator de necrose tumoral α; ICAM-1= molécula de adesão intercelular 1; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio 1; PCR= proteína C reativa.

### 3.3 Correlação entre PAS, PAD e Fatores Inflamatórios

#### 3.3.1 PAS

A correlação entre a PAS e os marcadores inflamatórios e fatores de coagulação é apresentada na Tabela 6. As correlações entre PAS e a IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 e PCR não demonstraram significância. O mesmo ocorreu com os fatores de coagulação PAI-1 e fibrinogênio. O TNF- $\alpha$  mostrou correlação positiva no grupo NT ( $r=0,34$ ) ( $p=0,003$ ), enquanto ICAM-1 apresentou correlação positiva no grupo UH ( $r=0,40$ ) ( $p=0,0042$ ).

#### 3.3.2 PAD

A correlação entre a PAD e os fatores inflamatórios e marcadores de coagulação são apresentados na Tabela 7. As correlações entre PAD e a IL-1 $\beta$ , IL-18, PCR e ICAM-1 não mostraram significância. O mesmo foi observado para os fatores de coagulação PAI-1 e fibrinogênio. Houve correlação positiva entre PAD e IL-8( $r=0,23$ ) ( $p= 0,0427$ ) e TNF- $\alpha$  ( $r=0,26$ ) ( $p=0,0197$ ) no grupo EH e com IL-10 no grupo de pacientes com UH ( $r=0,34$ ) ( $p=0,015$ ).

Tabela 6. Correlação entre PAS e marcadores inflamatórios. Coeficiente de correlação (r)

PAS	NT	HC	UH	EH
IL-1 $\beta$	-0,01	-0,006	-0,13	-0,0054
IL-6	0,16	-0,09	0,04	-0,15
IL-8	0,15	0,006	0,12	0,14
IL-10	0,02	0,10	0,16	0,064
IL-18	-0,11	0,11	0,001	0,07
TNF- $\alpha$	<b>0,34*</b>	-0,05	-0,02	0,10
ICAM-1	0,003	-0,09	<b>0,40*</b>	<b>-0,29*</b>
PAI-1	0,18	-0,08	-0,02	-0,001
PCR	-0,02	-0,06	0,081	0,014
Fibrinogênio	-0,12	0,01	-0,016	0,20

\*P=nível de significância <0,05; Teste correlação de Spearman; NT=normotensos; HC=hipertensos controlados; UH=urgência hipertensiva; EH=emergência hipertensiva; IL-1 $\beta$ = interleucina-1 $\beta$ ; IL-6= interleucina-6; IL-8= interleucina-8; IL-10= interleucina-10; IL-18= interleucina-18; TNF-  $\alpha$ =fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio-1; PCR= proteína C-reativa.

Tabela 7. Correlação entre PAD e marcadores inflamatórios. Coeficiente de correlação (r)

PAD	NT	HC	UH	EH
IL-1 $\beta$	0,037	-0,06	-0,14	0,19
IL-6	0,03	<b>-0,27*</b>	0,13	0,18
IL-8	0,04	-0,11	0,19	<b>0,23*</b>
IL-10	-0,034	-0,11	<b>0,34*</b>	0,11
IL-18	0,06	0,11	-0,27	0,15
TNF- $\alpha$	0,21	-0,09	0,008	<b>0,26*</b>
ICAM-1	0,030	-0,013	0,11	0,015
PAI-1	0,039	-0,12	0,15	0,12
PCR	-0,038	-0,14	0,07	-0,012
Fibrinogênio	-0,09	-0,15	0,18	0,015

\*P=nível de significância <0,05; Teste correlação de Spearman; NT=normotensos; HC=hipertensos controlados; UH=urgência hipertensiva; EH=emergência hipertensiva; IL-1 $\beta$ = interleucina-1 $\beta$ ; IL-6= interleucina-6; IL-8= interleucina-8; IL-10= interleucina-10; IL-18= interleucina-18; TNF-  $\alpha$ =fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio-1; PCR= proteína C-reativa.

### 3.3.3 Citocinas

A Tabela 8 mostra a correlação entre citocinas e marcadores de coagulação. Houve correlação positiva entre IL-10 e IL-1 $\beta$  no grupo HC ( $r=0,25$ ). O mesmo ocorreu entre IL-10 e IL-6 em todos os grupos (NT, HC, UH e EH) com valores de  $r=0,45$ ;  $r=0,38$ ;  $r=0,49$  e  $r=0,52$ , respectivamente. A análise entre IL-10 e IL-8 demonstrou correlação significativa nos grupos HC e EH ( $r=0,22$  e  $r=0,43$ , respectivamente). Ainda a IL-10, correlacionou-se positivamente com TNF- $\alpha$  no grupo NT ( $r=0,27$ ), enquanto PAI-1 e PCR no grupo EH ( $r=0,28$  e  $r=0,29$ , respectivamente). O fibrinogênio mostrou correlação positiva com IL-10 nos grupos HC e EH ( $r=0,26$  e  $r=0,35$  respectivamente).

A IL-1 $\beta$ , mostrou correlação positiva com IL-6 no grupo HC ( $r=0,27$ ), com IL-8 no grupo UH e EH ( $r=0,35$  para ambos) e com TNF- $\alpha$  para o grupo UH ( $r=0,40$ ). A IL-1 $\beta$  também apresentou correlação com PCR no grupo HC ( $r=0,24$ ) com fibrinogênio no grupo EH ( $r=0,23$ ).

A IL-6 demonstrou correlação com IL-8 nos grupos NT e EH ( $r=0,25$  e  $r=0,48$  respectivamente) e também com PAI-1 em EH ( $r=0,23$ ). A análise do PCR mostrou correlação positiva com IL-6 em todos os grupos (NT, HC, UH e EH) com  $r=0,41$ ;  $r=0,43$ ;  $r=0,35$  e  $r=0,49$ , respectivamente. O fibrinogênio também teve correlação positiva com IL-6 nos grupos HC e EH ( $r=0,24$  e  $r=0,49$  respectivamente).

A IL-8 mostrou correlação positiva com a IL-18 no grupo UH ( $r=0,39$ ) e com TNF- $\alpha$  nos grupos HC, UH e EH ( $r=0,45$ ;  $r=0,38$  e  $r=0,60$ , respectivamente). O mesmo ocorreu para PCR e fibrinogênio no grupo EH ( $r=0,23$  e  $r=0,52$  respectivamente). A IL-18 também mostrou correlação positiva com TNF- $\alpha$  no grupo UH ( $r=0,32$ ). Em relação ao TNF- $\alpha$ , notou-se correlação positiva com ICAM-1 no grupo NT ( $r=0,29$ ) e com fibrinogênio na UH e EH ( $r=0,46$  e  $r=0,31$  respectivamente).

Tabela 8. Correlação entre citocinas e fatores de coagulação. Coeficiente de correlação (r).

IL-10 e	NT	HC	UH	EH
IL-1 $\beta$	0,06	<b>0,25*</b>	0,09	0,19
IL-6	<b>0,45<sup>#</sup></b>	<b>0,38*</b>	<b>0,49*</b>	<b>0,52<sup>#</sup></b>
IL-8	0,17	<b>0,22*</b>	0,24	<b>0,43<sup>#</sup></b>
IL-18	-0,19	-0,14	0,18	0,21
TNF- $\alpha$	<b>0,27*</b>	0,20	0,13	0,16
ICAM-1	0,22	0,08	0,10	-0,07
PAI-1	-0,06	-0,08	-0,18	<b>0,28*</b>
PCR	0,23	0,21	0,11	<b>0,29*</b>
Fibrinogênio	-0,15	<b>0,26*</b>	0,07	<b>0,35*</b>
<b>IL-1<math>\beta</math> e</b>				
IL-6	-0,14	<b>0,27*</b>	0,25	0,13
IL-8	-0,04	0,04	<b>0,35*</b>	<b>0,35*</b>
IL-18	-0,20	0,13	0,24	0,10
TNF- $\alpha$	-0,11	0,06	<b>0,40*</b>	0,13
ICAM-1	-0,07	0,06	0,02	0,01
PAI-1	0,0006	0,10	-0,27	-0,10
PCR	-0,10	<b>0,24*</b>	0,18	0,001
Fibrinogênio	0,01	0,16	0,12	<b>0,23*</b>
<b>IL-6 e</b>				
IL-8	<b>0,25*</b>	0,18	0,15	<b>0,48<sup>#</sup></b>
IL-18	0,09	0,11	0,10	0,11
TNF- $\alpha$	<b>0,40*</b>	<b>0,29*</b>	<b>0,30*</b>	<b>0,35*</b>
ICAM-1	0,14	0,04	0,07	-0,21
PAI-1	0,11	-0,04	-0,06	<b>0,23*</b>
PCR	<b>0,41*</b>	<b>0,43*</b>	<b>0,35*</b>	<b>0,49<sup>#</sup></b>
Fibrinogênio	-0,09	<b>0,24*</b>	0,18	<b>0,49<sup>#</sup></b>
<b>IL-8 e</b>				
IL-18	0,05	-0,02	<b>0,39*</b>	0,09
TNF- $\alpha$	0,12	<b>0,45<sup>#</sup></b>	<b>0,38*</b>	<b>0,60<sup>#</sup></b>
ICAM-1	0,13	0,22	-0,07	-0,16
PAI-1	-0,07	0,01	0,02	0,15
PCR	-0,10	0,03	0,26	<b>0,23*</b>
Fibrinogênio	-0,09	0,20	0,11	<b>0,52<sup>#</sup></b>
<b>IL-18 e</b>				
TNF- $\alpha$	0,19	-0,04	<b>0,32*</b>	0,11
ICAM-1	0,13	0,02	0,002	-0,01
PAI-1	0,04	0,06	-0,05	-0,06
PCR	-0,09	0,15	0,07	-0,10
Fibrinogênio	-0,19	-0,01	-0,04	0,11
<b>TNF-<math>\alpha</math> e</b>				
ICAM-1	<b>0,29*</b>	0,22	0,10	-0,008
PAI-1	0,22	0,04	-0,11	0,10
PCR	0,19	0,20	0,24	0,15
Fibrinogênio	0,01	0,21	<b>0,46*</b>	<b>0,31*</b>

\*P=nível de significância <0,05; <sup>#</sup>P=nível de significância <0,001. Teste correlação de Spearman; NT=normotensos; HC=hipertensos controlados; UH=urgência hipertensiva; EH=emergência hipertensiva; IL-1 $\beta$ = interleucina-1 $\beta$ ; IL-6= interleucina-6; IL-8= interleucina-8; IL-10= interleucina-10; IL-18= interleucina-18; TNF-  $\alpha$ =fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio-1; PCR= proteína C-reativa.

### 3.4 Regressão logística

#### 3.4.1 Citocinas e fatores de coagulação

A análise de regressão logística mostrou as variáveis independentes que podem determinar a chance de o indivíduo pertencer ao grupo CH. Os níveis de corte estabelecido foram estipulados acima do 1º tercil, acima do 2º tercil e acima do percentil 75. Quando estabelecido valor de corte para valores acima do 1º tercil, para as variáveis IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$ , as variáveis independentes significantes foram: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-10 ( $p=0,0002$ ;  $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$  e  $p=0,037$  respectivamente) e a equação da regressão logística para essa situação foi: (logit Y =  $-6,430664 + 0,757303$  [TNF- $\alpha$ ]  $+1,458448$  [IL-1]  $+3,116281$  [IL-8]  $+2,399986$  [IL-6]  $+0,916203$  [IL-10]). Quando estipulado o valor de corte para valores acima do 2º tercil, referente as mesmas variáveis, foram significantes: IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- $\alpha$  ( $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$ ;  $p=0,0012$  e  $p=0,0126$  respectivamente) e a equação da regressão logística gerada foi: (logit Y =  $-2,149991 + 1,235809$  [IL-10]  $+1,67896$  [IL-6]  $+1,997671$  [IL-8]  $+0,708223$  [IL-1 $\beta$ ]  $+0,958186$  [TNF- $\alpha$ ]). E quando o valor de corte estabelecido foi acima do percentil 75, as variáveis independentes significantes foram: IL-6, IL-8 e IL-10 e TNF- $\alpha$  ( $p=0,0005$ ;  $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$  e  $p=0,0099$  respectivamente) e a equação da regressão logística para essa situação foi: (logit Y =  $-1,758113 + 1,259096$  [IL-10]  $+1,51629$  [IL-6]  $+1,895006$  [IL-8]  $+0,48538$  [IL-1 $\beta$ ]  $+1,048179$  [TNF- $\alpha$ ]). Destacaram-se como preditores de chance IL-8 e IL-6 para 1º e 2º tercis e percentil 75.

Quando estipulado valor de corte para valores acima do 1º tercil, para as variáveis IL-18, ICAM-1, PAI-1, PCR e fibrinogênio as variáveis independentes significantes foram: IL-18, ICAM-1, PCR e fibrinogênio ( $p=0,0003$ ;  $p=0,0383$ ;  $p=0,0112$  e  $p<0,0001$  respectivamente) e a equação da regressão logística gerada foi:

(logit  $Y = -0,453715 + 1,350569$  [IL18]  $-0,747452$  [ICAM-1]  $-0,442827$  [PAI-1]  $+0,962058$  [PCR]  $+2,166707$  [fibrinogênio]). Quando estipulado o valor de corte para valores acima do 2º tercil, referente as mesmas variáveis, foram significantes: IL-18, ICAM-1, PCR e fibrinogênio ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0243$ ;  $p < 0,0001$  e  $p < 0,0001$  respectivamente) e a equação da regressão logística para essa situação foi a seguinte: (logit  $Y = -0,695253 - 1,716724$  [IL18]  $-1,218917$  [ICAM-1]  $-0,483105$  [PAI-1]  $+2,70027$  [PCR]  $+3,146935$  [fibrinogênio]). E quando o valor de corte estabelecido foi acima do percentil 75, as variáveis independentes significantes foram: IL-18, ICAM-1, PCR e fibrinogênio ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0107$ ;  $p < 0,0001$  e  $p < 0,0001$  respectivamente) e a equação da regressão logística gerada foi: (logit  $Y = -0,450723 + 1,820163$  [IL18]  $-1,376847$  [ICAM-1]  $-0,2079333$  [PAI-1]  $+2,201307$  [PCR]  $+2,713702$  [fibrinogênio]). Esses dados estão apresentados na Tabela 9.

A análise de regressão logística realizada para as variáveis PAS, PAD, glicemia, creatinina, CT, HDL-c, LDL-c e TG não mostrou significância estatística ( $P > 0,05$ ).

Tabela 9: Análise de regressão logística para marcadores inflamatórios

Variáveis	Razão de Chance (CI de 95%)	Valor P
<b>IL-1<math>\beta</math></b>		
Acima do percentil 75	1,62 (0,74 - 3,52)	0,2188
Acima do 1º tercil	4,29 (2,01 - 9,19)	<b>0,0002*</b>
Acima do 2º tercil	2,03 (0,93 - 4,38)	0,0717
<b>IL-6</b>		
Acima do percentil 75	4,55 (1,94 - 10,67)	<b>0,0005*</b>
Acima do 1º tercil	11,02 (3,98 - 30,45)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
Acima do 2º tercil	5,35 (2,51 - 11,42)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
<b>IL-8</b>		
Acima do percentil 75	6,65 (2,82 - 15,68)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
Acima do 1º tercil	22,56 (7,99 - 63,64)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
Acima do 2º tercil	7,37 (3,34 - 16,26)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
<b>IL-10</b>		
Acima do percentil 75	3,52 (1,85 - 6,68)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
Acima do 1º tercil	2,49 (1,05 - 5,91)	<b>0,037*</b>
Acima do 2º tercil	3,44 (1,63 - 7,26)	<b>0,0012*</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>		
Acima do percentil 75	2,85 (1,28 - 6,32)	<b>0,0099*</b>
Acima do 1º tercil	2,13 (0,93 - 4,88)	0,0733
Acima do 2º tercil	2,60 (1,22 - 5,53)	<b>0,0126*</b>
<b>IL-18</b>		
Acima do percentil 75	6,17 (2,50 - 15,20)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
Acima do 1º tercil	3,85 (1,85 - 8,02)	<b>0,0003*</b>
Acima do 2º tercil	5,56 (2,30 - 13,45)	<b>0,0001*</b>
<b>ICAM-1</b>		
Acima do percentil 75	0,25 (0,08 - 0,72)	<b>0,0107*</b>
Acima do 1º tercil	0,47 (0,23 - 0,96)	<b>0,0383*</b>
Acima do 2º tercil	0,29 (0,10 - 0,85)	<b>0,0243*</b>
<b>PAI-1</b>		
Acima do percentil 75	0,81 (0,33 - 1,98)	0,6475
Acima do 1º tercil	0,64 (0,30 - 1,35)	0,2442
Acima do 2º tercil	0,61 (0,24 - 1,55)	0,3042
<b>PCR</b>		
Acima do percentil 75	9,03 (3,07 - 26,60)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
Acima do 1º tercil	2,6 (1,24 - 5,50)	<b>0,0112*</b>
Acima do 2º tercil	14,88 (5,14 - 43,05)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
<b>Fibrinogênio</b>		
Acima do percentil 75	15,08 (4,22 - 53,81)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
Acima do 1º tercil	8,72 (4,07 - 18,68)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>
Acima do 2º tercil	23,26 (7,84 - 68,96)	<b>&lt;0,0001<sup>#</sup></b>

\*P=nível de significância <0,05; <sup>#</sup>P=nível de significância <0,001. Teste de Regressão Logística; IL-1 $\beta$ = interleucina-1 $\beta$ ; IL-6= interleucina-6; IL-8= interleucina-8; IL-10= interleucina-10; IL-18= interleucina-18; TNF-  $\alpha$ =fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio-1; PCR= proteína C-reativa.

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1 Comparação entre grupos

#### 4.1.1 Aspectos Epidemiológicos

O presente estudo evidencia o papel de alguns marcadores inflamatórios, de disfunção endotelial e de fatores de coagulação na fisiopatogenia em indivíduos com crise hipertensiva (urgência e emergência hipertensiva), comparado aos grupos normotensos e hipertensos controlados. Diversos mediadores inflamatórios, incluindo PCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , moléculas de adesão solúveis (sICAM, sVCAM, E-selectina, P-selectina), são "marcadores" de inflamação vascular associados com HAS e doenças cardiovasculares.<sup>(24,35,44)</sup> No entanto, são escassos estudos desses marcadores na crise hipertensiva, sendo o presente estudo inédito em casuística brasileira.

Neste estudo houve prevalência do gênero masculino nos indivíduos com CH, concordante com outros trabalhos.<sup>(20)</sup> Esse fato pode ser explicado pela melhor conscientização das mulheres em procurar com maior frequência cuidados de saúde primária, além do fato de que homens tendem a ter complicações mais graves relacionadas à hipertensão, como observado no maior número de casos de emergência hipertensiva.<sup>(16,19)</sup> Esses dados corroboram um estudo italiano que mostrou o risco de ter emergência hipertensiva 34% maior em homens do que em mulheres em idade semelhante.<sup>(21)</sup>

Em relação à etnia, houve maior número de indivíduos brancos, embora estudos norte-americanos tenham relatado maior prevalência e gravidade de hipertensão em indivíduos negros. É possível que a predominância de indivíduos de cor branca na população local ou o maior grau de miscigenação no Brasil tenham influenciado os resultados obtidos.<sup>(5,45)</sup>

Os indivíduos com EH foram os que apresentaram faixa etária mais avançada, assim como no estudo de Martin et al., em que houve maior número de casos de EH entre 41 e 70 anos,<sup>(16)</sup> provavelmente porque os sintomas da hipertensão são comumente detectados quando conduzem ao desenvolvimento de uma complicação, como a CH.<sup>(18,19)</sup>

O IMC foi maior no grupo de indivíduos com HC, confirmando que o sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para hipertensão. As pessoas com maiores valores de IMC consomem mais sódio e praticam menos atividade física. Além disso, as alterações na composição corporal e a distribuição da gordura corporal não são lineares com IMC e podem variar de acordo com o sexo.<sup>(5,46)</sup>

Assim como os resultados de Vilela-Martin et al., não houve diferença significativa nos valores da PA sistólica e diastólica e de FC entre os grupos UH e EH,<sup>(19)</sup> diferentemente do observado por Zampaglione et al. que encontraram diferença significativa entre esses dois grupos.<sup>(47)</sup>

#### **4.1.2 Bioquímica**

No presente estudo os níveis de glicemia e a hemoglobina glicada aumentaram de acordo com a elevação da PA, como no estudo de Ibáñez et al.<sup>(48)</sup> Silva et al. demonstraram que hipertensos tendem a ser resistentes à insulina.<sup>(49)</sup> O aumento da PA e da glicose são os maiores fatores de risco para morte e doenças associadas a eventos cardiovasculares. Embora a doença hipertensiva seja multifatorial, a ligação etiológica entre resistência à insulina e hipertensão arterial é crescente. Anormalidades metabólicas (hiperglicemia, hiperinsulinemia e dislipidemia) podem desempenhar importante papel na patogênese e nas complicações da hipertensão arterial, como observado no presente estudo.<sup>(50,51)</sup>

A creatinina foi mais elevada nos grupos UH e EH em relação aos normotensos e hipertensos controlados. Esses resultados mostram indivíduos que desenvolvem CH com maior disfunção renal. Reconhecidamente a hipertensão arterial e a função renal estão intimamente relacionadas e a associação dessas duas situações clínicas aumenta consideravelmente o risco cardiovascular, podendo a hipertensão ser tanto a causa como a consequência de uma doença renal.<sup>(52)</sup>

Neste trabalho, indivíduos dos grupos NT e UH mostraram acréscimo nos níveis de CT comparado com HC e EH. Isso pode ser explicado pela menor frequência do uso de estatinas nesse grupo. Fleetcroft et al. demonstraram aumento de indicações para prescrição de estatinas na prevenção primária de risco cardiovascular, uma vez que estatinas são eficazes em indivíduos de alto risco cardiovascular e na redução da morbidade e mortalidade em pacientes com DAC e com AVC respectivamente.<sup>(53)</sup> Níveis de HDL-c reduzidos no grupo EH em relação aos NT, pode ser explicado por Freitas et al., que mostraram o aumento do HDL-c como um dos principais fatores de proteção sobre o risco de hipertensão em uma população idosa inicialmente livre de DCV.<sup>(54)</sup> Outros estudos também mostraram que o nível de HDL-c teve efeito protetor em pacientes com DCV.<sup>(55,56,57)</sup>

Os níveis de potássio foram menores nos indivíduos com EH em relação aos outros três grupos. O íon potássio é importante na regulação da PA, sendo que um aumento de 1,8 a 1,9 g/dia na ingestão de potássio reduz, respectivamente, em cerca de 4 e 2,5 mmHg as pressões sistólica e diastólica em hipertensos.<sup>(58)</sup> Assim, menores níveis de potássio sérico poderiam levar a prejuízo do mecanismo de vasodilatação nesse grupo, com maiores níveis de PA como consequência. Outro fato a ser destacado é a presença da natriurese pressórica envolvida na fisiopatogênese das emergências

hipertensivas, que conduz ao aumento compensatório de Ang II e aldosterona. O potássio sérico menor encontrado no grupo EH pode ser explicado por esse mecanismo.<sup>(59,60)</sup>

Em relação ao conhecimento prévio da HAS e tratamento, houve maior número de hipertensos diagnosticados e tratados no grupo HC, o que resultou em melhor controle da pressão arterial com menor índice de complicações. Assim, houve menor número de hipertensos que desconheciam a doença no grupo CH, fato que corrobora o estudo de Vilela-Martin, que demonstrou menos de um quarto da população de estudo sem conhecimento de ser portador da doença.<sup>(19)</sup> Em relação ao conhecimento de diabetes mellitus, somente 8% dos indivíduos com UH sabiam que tinham diabetes e no grupo EH somente 16,6% tinham conhecimento da doença. No estudo de Vilela-Martin et al. o diabetes se associou à CH em 1/5 dos pacientes.<sup>(19)</sup> Nos indivíduos com EH mais da metade destes tinham dislipidemia, diferente do grupo UH, fato que pode ser explicado pela importância que a dislipidemia e a hipertensão apresentam devido à sua associação como desenvolvimento subsequente de DCV e diabetes.<sup>(61)</sup>

Em nossa amostra, houve maior frequência de edema agudo pulmonar e AVC isquêmico, o que está de acordo com a maioria dos estudos.<sup>(16,37,47)</sup>

#### **4.1.3 Marcadores inflamatórios e fatores de coagulação**

Os níveis de IL-1 $\beta$  e IL-6 mostraram-se mais elevados nos indivíduos com EH, fato que corrobora vários estudos que detectaram maior risco de progressão de lesões ateroscleróticas e futuros eventos cardiovasculares associado aos referidos marcadores.<sup>(62)</sup> A IL-1 $\beta$  é uma proteína sintetizada por monócitos e macrófagos, mas também por outros tipos de células, tais como linfócitos T, células dendríticas, células

endoteliais e epiteliais, além de desempenhar papel central na ativação do sistema imune. Estudos recentes mostram que níveis elevados de IL-1 $\beta$  resultam na secreção de outras citocinas, aumenta a expressão de moléculas de adesão, causa ativação de células endoteliais e proliferação de células do músculo liso, ativação de macrófagos e aumento da permeabilidade vascular.<sup>(29,63,64,65,66)</sup> Além disso, essa citocina também atua no aumento da PA, da frequência cardíaca e da atividade do nervo simpático renal.<sup>(67)</sup> Vários estudos sugerem que o aumento dos níveis de IL-1 $\beta$  em pacientes com HAS indica que a elevação da PA causa danos arteriais e posterior liberação de antígenos vasculares, situação que confirma nossos resultado sem que os maiores níveis de IL-1 $\beta$  foram detectados no grupo com PA mais elevada, no caso na EH.<sup>(67,68,69)</sup>

A IL-6, também mais elevada no grupo EH, induz o estado protrombótico e tem papel na amplificação de um estado pró-inflamatório ao aumentar a produção de proteínas de fase aguda, como a PCR.<sup>(70)</sup> A PCR também mostrou níveis elevados nos grupos UH e EH em comparação aos indivíduos normotensos e hipertensos controlados. Existem fortes evidências de que a concentração de PCR apresenta associação contínua com o risco de doença coronariana, AVC isquêmico, mortalidade vascular e outras DCV.<sup>(44,70,71)</sup> Recentemente, Derhaschnig et al. demonstraram níveis de PCR elevados em indivíduos com crise hipertensiva, com redução após o evento agudo. Além disso, observaram o aumento da contagem de leucócitos e fibrinogênio em pacientes com EH, refletindo atividade inflamatória aumentada. Assim, indivíduos com níveis elevados de PCR têm vasoreatividade prejudicada, o que pode contribuir para EH.<sup>(37)</sup>

Como a PCR, o fibrinogênio também esteve elevado nos grupos UH e EH em comparação aos indivíduos normotensos e hipertensos controlados, assim como no trabalho de Derhaschnig et al. em que houve aumento da contagem de leucócitos e de

fibrinogênio em pacientes com EH, revelando processo inflamatório aumentado.<sup>(37)</sup> O fibrinogênio é a principal proteína de coagulação no sangue, sendo o precursor da fibrina e importante determinante da viscosidade sanguínea e agregação plaquetária.<sup>(72)</sup> Van den Born et al. observaram aumento da atividade fibrinolítica, ativação plaquetária e geração de trombina em pacientes com crise hipertensiva na presença ou ausência de retinopatia hipertensiva associada com disfunção endotelial.<sup>(10)</sup> A inflamação desempenha papel na aterotrombose e suas complicações clínicas já estabeleceram que os níveis circulantes de marcadores inflamatórios, como PCR, fibrinogênio e leucócitos estão associados a maior risco de DCV.<sup>(73)</sup>

Os níveis de IL-8 e IL-18 foram mais elevados nos grupos UH e EH. Não há descrição na literatura de dosagem dessas citocinas na CH, porém Nymo et al. demonstraram que ocorre envolvimento da IL-8 na resposta inflamatória em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica.<sup>(74)</sup> A IL-8, um quimioatraente potente para neutrófilos, é produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células endoteliais, monócitos, macrófagos e células musculares lisas vasculares. É considerada fator de crescimento celular endotelial potencial, que interage com receptores expressos por células endoteliais.<sup>(75)</sup> Desempenha papel importante na patogênese da aterosclerose e níveis elevados de IL-8 também estão associados com formação de placa na parede vascular de indivíduos hipertensos.<sup>(76)</sup>

Em relação à IL-18 suas ações pró-inflamatórias são obtidas por estimulação de seus receptores específicos da superfície celular. Esses receptores são encontrados em vários subconjuntos de leucócitos relevantes para a inflamação vascular renal e na hipertensão.<sup>(77)</sup> Estudos prospectivos têm mostrado associação dos níveis de IL-18 com as DCV, que vão desde a DAC à insuficiência cardíaca.<sup>(77-79)</sup> Evidências experimentais

indicam que a expressão de IL-18 pode ser induzida por catecolaminas ou angiotensina, dois fatores que estão envolvidos na fisiopatologia da hipertensão. Os elevados níveis de IL-18 estão associados a alterações vasculares na artéria carótida, incluindo aumento da espessura da camada íntima-média, que, por sua vez, é um preditor de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana estabelecida.<sup>(30)</sup> A IL-18 pode induzir TNF- $\alpha$  e IL-6, dois fatores relatados por Luan et al. que se associam com maior risco de fibrilação atrial. Além disso, a IL-18 também pode aumentar a expressão das metaloproteinases da matriz (MMPs), alterar a função endotelial ou induzir a migração de células do músculo liso vascular e/ou proliferação para produzir as alterações vasculares que ocorrem na hipertensão.<sup>(30,78,80)</sup>

Em nossa amostra os níveis de TNF- $\alpha$  estavam elevados nos grupos UH e EH quando comparados aos NT e HC. Sriramula et al. demonstraram que a inibição do TNF- $\alpha$  no cérebro baixa a PA, reduz a inflamação, diminui o estresse oxidativo, evidenciando a associação do TNF- $\alpha$  com a PA.<sup>(81)</sup> Pruijim et al. também demonstraram que os níveis de TNF- $\alpha$ , PCR e IL-6 se associaram positivamente com a elevação da PA.<sup>(82)</sup> O papel do TNF- $\alpha$  na progressão e remodelação da disfunção do ventrículo esquerdo em ratos foi objeto de estudo para Masiha et al., que observaram concentrações relevantes de TNF- $\alpha$  suficientes para promover as mudanças na estrutura e função do ventrículo esquerdo. A contínua infusão de TNF- $\alpha$  num determinado período de tempo levou à depressão da função do ventrículo esquerdo que foi evidente no ventrículo intacto bem como no próprio miócito cardíaco isolado.<sup>(83)</sup>

A IL-10 se mostrou elevada nos grupos UH e EH quando comparada aos grupos NT e HC. O aumento dos níveis de IL-10 auxilia na interrupção do processo inflamatório atuando como um mecanismo de compensação,<sup>(84)</sup> visto que a IL-10 é uma

citocina anti-inflamatória potente, que desempenha papel fundamental na regulação das respostas imunes e inflamatórias, resultando na redução de citocinas pró-inflamatórias, como: IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ .<sup>(85)</sup> No presente estudo, com delineamento transversal, foram encontradas elevações das citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, como a IL-10, ao mesmo tempo. É possível que, se esses marcadores fossem avaliados em tempos diferentes, houvesse diferenças em suas concentrações. Todavia, a elevação da IL-10 evidencia um fator de resposta endógena a maior atividade inflamatória desencadeada durante a crise hipertensiva. Evidências indiretas indicam que a IL-10 tem um efeito protetor sobre a função endotelial no diabetes e na hipertensão.<sup>(86)</sup> Kassan et al. identificaram células T reguladoras CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> e IL-10, como novos alvos para o tratamento da disfunção endotelial na hipertensão. Demonstraram que a IL-10, liberada pelas células T reduz a atividade da NADPH oxidase, aumenta a atividade do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e, posteriormente, melhora o relaxamento microvascular do endotélio em artérias de resistência de ratos hipertensos.<sup>(84)</sup>

O grupo EH apresentou maiores níveis de PAI-1 em comparação à UH. O PAI-1 é importante fator participante na modulação da homeostase, pois desempenha um papel na inibição da fibrinólise por inibir a ativação do plasminogênio.<sup>(24,87)</sup> Níveis sanguíneos elevados de PAI-1 têm sido associados à elevada recorrência de episódios de infarto agudo do miocárdio (IAM).<sup>(88)</sup> PAI -1 também tem mostrado correlação positiva com fatores de risco ateroscleróticos, tais como a obesidade, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia.<sup>(89)</sup> Assim, esses resultados com níveis elevados de PAI-1 na EH mostram maior atividade trombogênica, podendo desencadear lesões em órgãos-alvo.

As dosagens de ICAM-1 foram mais elevadas no grupo NT quando comparadas aos valores dos grupos HC e EH. Isso pode ser explicado pelo uso de anti-hipertensivos

nos últimos dois grupos. Bocchi et al. mostraram que o uso de carvedilol tem ação antiisquêmica na miocardiopatia isquêmica com redução da frequência cardíaca e da pós-carga, além de efeito antioxidante (inibindo formação de radicais livres derivados do oxigênio), diminuindo apoptose, e redução da expressão da ICAM-1.<sup>(90,91)</sup> Assim, o nível menor de ICAM-1 nos indivíduos com EH pode ser justificado pelo maior uso de  $\beta$  bloqueadores.

## **4.2 Correlação entre os grupos**

### **4.2.1 Correlação entre PAS, PAD e marcadores inflamatórios**

TNF- $\alpha$  se correlacionou positivamente com PAS no grupo NT, composto preferencialmente de mulheres (71%). Os achados de Pruijim et al. encontraram associações mais pronunciadas entre marcadores inflamatórios e PA no sexo feminino.<sup>(82)</sup> ICAM-1 correlacionou positivamente com PAS, enquanto IL-10 teve correlação positiva com PAD no grupo UH. Estudos mostram que ICAM-1 está associado com elevação da pressão nos casos de hipertensão pulmonar e em cardiopatias, sendo que a patogênese envolve dano endotelial e inflamação vascular.<sup>(83,92)</sup> O aumento da PA pode se associar à elevação concomitante de IL-10, pois essa citocina auxilia na interrupção do processo inflamatório causado pela hipertensão crônica. Assim, seu aumento parece atuar como mecanismo de compensação.<sup>(84)</sup> As outras análises de correlação mostraram apenas fracas correlações entre PAS, PAD e marcadores de inflamação nas urgências e emergências hipertensivas. Parece que a coagulação e ativação endotelial não dependem apenas dos níveis tensionais nas emergências hipertensivas, mas de uma série de fatores que envolvem

danos em órgãos-alvo, ativação plaquetária, uso de anti-hipertensivos, consumo de sódio e outros.<sup>(37)</sup>

#### 4.2.2 Correlação entre marcadores inflamatórios

Na correlação entre as citocinas, a IL-10 se correlacionou positivamente com a IL-6 em todos os grupos. A IL-1 $\beta$  teve fraca correlação positiva com IL-10 no grupo HC e a IL-8 se correlacionou positivamente com IL-10 no grupo HC e EH. O fibrinogênio também se correlacionou positivamente com IL-10 no grupo EH. Isso pode ser explicado pelo importante papel da IL-10 na regulação das respostas imune e inflamatória, resultando na redução de citocinas pró-inflamatórias, como: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , atuando como mecanismo de compensação;<sup>(85)</sup> assim, confirmando as correlações positivas do presente estudo. O TNF- $\alpha$ , PAI-1 e PCR se correlacionaram fracamente com a IL-10.

A IL-1 $\beta$  teve correlação positiva com IL-6 no grupo HC, com IL-8 no grupo UH e EH e com TNF- $\alpha$  no grupo UH, confirmando o achado de estudos recentes que mostraram níveis elevados de IL-1 $\beta$  resultaram na secreção de outras citocinas, (como IL-6, IL-8) e no aumento da expressão de moléculas de adesão.<sup>(29,65,66)</sup>

A IL-6 se correlacionou positivamente com TNF- $\alpha$  e PCR em todos os grupos. Esse resultado corrobora os achados que a IL-6 é produzida por linfócitos, monócitos e células endoteliais em resposta à IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Além disso, a IL-6 induz o estado protrombótico e tem papel na produção de proteínas de fase aguda, como PCR e fibrinogênio. Este último teve correlação positiva com IL-6 no grupo HC e EH, confirmando a relação da inflamação e ativação plaquetária.<sup>(83,70)</sup> A IL-6 também se correlacionou positivamente com IL-8 no grupo EH; porém, no grupo NT teve uma

fraca correlação. IL-6 e IL-8 são citocinas pró-inflamatórias produzidos predominantemente por monócitos, macrófagos e células endoteliais e estão intimamente relacionadas.<sup>(83,93)</sup>

Em relação à IL-8, houve correlação positiva com PCR e fibrinogênio no grupo EH e com TNF- $\alpha$  nos grupos HC, UH e EH. A IL-8 é considerada um importante fator de ativação do crescimento celular endotelial, que interage com receptores expressos por células endoteliais e tem ação no estado protrombótico, confirmando a correlação do estudo.<sup>(76)</sup> A IL-8 também se correlacionou positivamente com IL-18 no grupo UH. Assim, como Kim et al. demonstraram que a elevação da IL-8 está associada com a HAS<sup>(76)</sup> outros autores têm demonstrado que a IL-18 é um forte preditor de eventos cardiovasculares, tanto em indivíduos com DAC quanto em indivíduos de meia-idade inicialmente saudáveis, comprovando assim a relação dessas duas citocinas nas DCV.<sup>(94,95)</sup>

No que se refere ao TNF- $\alpha$ , houve correlação positiva com IL-18 no grupo UH, com ICAM-1 no grupo NT e com fibrinogênio nos grupos UH e EH. Alguns estudos já demonstraram que a IL-18 pode induzir liberação de TNF- $\alpha$  e IL-6, fatores que estão associados com maior risco de fibrilação atrial, hipertrofia ventricular esquerda e alterações da função endotelial.<sup>(30,78)</sup> O processo inflamatório está diretamente relacionado com ativação plaquetária, liberação de mediadores da coagulação, moléculas de adesão e ativação do sistema imune. Assim, durante esse processo os níveis circulantes de vários marcadores inflamatórios, como PCR, TNF- $\alpha$ , fibrinogênio e leucócitos estão elevados e se associam a maior risco de DCV.<sup>(83,45,73,96)</sup>

### **4.3 Regressão logística**

Neste estudo a regressão logística mostrou maior chance dos indivíduos pertencer ao grupo CH na presença das variáveis IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , PCR e fibrinogênio. Esses dados confirmam estudos previamente citados. Portanto, as referidas variáveis podem ser consideradas como possíveis preditores para pertencer ao grupo CH. <sup>(29,45,82,84,96)</sup>

### **Limitações do estudo**

O estudo realizado apresentou limitações quanto ao n amostral do grupo UH. O número de pacientes nesse grupo foi menor em comparação aos outros grupos devido ao fato do Hospital de Base ser um hospital de referência terciária, com grande número de atendimento de casos complexos. Por isso, houve dificuldade na seleção de pacientes com urgência hipertensiva. Contudo, de acordo com nossos resultados isso não inviabilizou o achado de diferenças entre os grupos estudados. Outra limitação que poderia ser discutida é o momento de coleta do sangue para dosagem das citocinas e dos fatores de coagulação. Toda a coleta foi realizada em um período de até 4 horas do atendimento hospitalar. Assim, não realizamos uma curva de variação dos níveis de citocinas em um dado período de tempo. Mas, para um estudo transversal, os resultados obtidos mostraram diferenças significantes nos marcadores de inflamação, de disfunção endotelial e de fatores de coagulação entre os grupos estudados.

## 5. CONCLUSÕES

Este estudo permite concluir:

- 1- A elevação aguda da pressão arterial, representada como crise hipertensiva, ocorre em indivíduos com idade mais avançada e se associa com elevados níveis de glicemia, hemoglobina glicada, colesterol total e creatinina e baixos níveis de HDL-c. O nível de potássio sérico é menor no grupo EH em comparação aos outros grupos.
- 2- O acréscimo nos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , PCR e fibrinogênio nos grupos UH e EH e PAI-1 no grupo EH evidencia o papel dos marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial no evento agudo hipertensivo.
- 3- PA se correlaciona positivamente com IL-10 e ICAM-1 no grupo UH, e com IL-8 e TNF- $\alpha$  no grupo EH, assim como as citocinas se correlacionam entre elas demonstrando associação dos fatores inflamatórios na fisiopatogenia da crise hipertensiva. As variáveis IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , PCR e fibrinogênio determinam maior chance do indivíduo pertencer ao grupo crise hipertensiva.

## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Carey RM. Overview of Endocrine Systems in Primary Hypertension. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2011;40:265–277.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:1-51.
3. Fernandes T, Nakamuta JS, Magalhães FC, Roque FR, Lavini-Ramos C, Schettert IT et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis. *J Hypertens* 2012;30:2133-43.
4. Ministério da Saúde. DATASUS. Information about health: mortality. Accessed 2014 July 02. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def>
5. Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cação JC, Loureiro AA et al. Hypertension Prevalence and Risk Factors in a Brazilian Urban Population. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:519-26.
6. Ministério da Saúde. Portal da Hipertensão. Acesso em 22 de setembro de 2014. Disponível em: [www.sbh.org.br](http://www.sbh.org.br)
7. V Diretrizes Brasileiras e Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:e24-79.
8. Souza ACC, Moreira TMM, Silva MRF, Almeida PC. Acesso ao serviço de emergência pelos usuários com crise hipertensiva em um hospital de Fortaleza, CE, Brasil. *Rev Bras Enferm* 2009;62:535-539.

9. Bender SR, Fong MW, Heitz S, Bisognano JD. Characteristics and Management of Patients Presenting to the Emergency Department With Hypertensive Urgency. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:12-18.
10. van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CAJM, Gooijer A, van den Meiracker AH, Kroon AA. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision. *Neth J Med* 2011;69:248-255.
11. Praxedes JN, Santello JL, Amodeo C, Giorgi DMA, Machado CA, Jabur P. Encontro multicêntrico sobre crises hipertensivas – relatório e recomendações. *J Bras de Nefrol* 2001;23:1-20.
12. Franco RJS. Crise hipertensiva: definição, epidemiologia e abordagem diagnóstica. *Rev Bras Hipertens* 2002;9:340-345.
13. Nobre F, Chauchar F, Viana MJ, Pereira GJV, Lima NKC. Avaliação do atendimento do hipertenso em serviço de urgência e em ambulatório de hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:156-158.
14. Gasques JCP, Roland DMS, Cesarino CB. Caracterização da crise hipertensiva em pacientes de grupo de hipertensão de um ambulatório-escola. *R Enferm UERJ* 2008;16:46-50.
15. Guedes NG, Costa FBC, Moreira RP, Moreira TF, Chaves ES, Araújo TL. Crises hipertensivas em portadores de hipertensão arterial em tratamento ambulatorial. *Rev Esc Enferm USP* 2005;39:181-189
16. Martin JFV, Higashiyama É, Garcia E, Luizon RM, Cipullo JP. Perfil de crise hipertensiva. Prevalência e apresentação clínica. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:125-130.

17. Monteiro FC Jr, Anunciação FAC, Filho NS, Silva MA, Barbosa JB, Silva WS Jr, et al. Prevalência de verdadeiras crises hipertensivas e adequação da conduta médica em pacientes atendidos em um pronto-socorro geral com pressão arterial elevada. *Arq Bras Cardiol.* 2007;90:269-273.
18. Salkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuca F, Brkic S. Clinical presentation of hypertensive crises in emergency medical services. *Mater Sociomed* 2014;26:12-6.
19. Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, Abdo AN, Yugar-Toledo JC. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res* 2010;34:367-71.
20. Garcia GM, Miúdo V, Lopes CGAM, Gomes JV. Characterization of patients aged 45 or under admitted with hypertensive emergencies in the Hospital do Prenda. *Rev Port Cardiol* 2014;33:19-25.
21. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One* 2014;9(4):e93542.
22. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1983–1992.
23. Yasunaga T, Ikeda S, Koga S, Koga S, Nakata T, Yoshida T, Masuda N, et al. Plasma Pentraxin 3 is a More Potent Predictor of Endothelial Dysfunction than High-Sensitive C-Reactive Protein. *Int Heart J* 2014;55: 160-164.
24. Savoia C, Sada L, Zezza L, Pucci L, Lauri FM, Befani A, et al. Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction in Experimental Hypertension. *International J Hypertens* 2011;2011:1-8.

25. Ozkan G, Ulusoy S, Menteşe A, S. Caner Karahan SC, Cansiz M. New Marker of Platelet Activation, SCUBE1, is Elevated in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 2013;26:748-753.
26. Melo SESFC, Toledo JCY, Coca AP, Moreno H Jr. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. *Rev Bras Hipertens* 2007;14:234-238.
27. Lopes HF. Marcadores inflamatórios e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2005;12:112-113.
28. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq Bras Cardiol* 2009;94:273-279.
29. Yamakawa K, Matsunaga M, Isowa T, Kimura K, Kasugai K, Yoneda M, et al. Transient responses of inflammatory cytokines in acute stress. *Biol Psychol* 2009;82:25–32.
30. Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:192-199.
31. Balanescu S, Calmac L, Constantinescu D, Marinescu M, Onut R, Dorobantu M. Systemic inflammation and early atheroma formation: are they related? *A Journal of Clinical Medicine* 2010; 5: 292-301.
32. Jin HY, Song B, Oudit GY, Davidge ST, Yu HM, Jiang YY, et al. ACE2 Deficiency Enhances Angiotensin II-Mediated Aortic Profilin-1 Expression, Inflammation and Peroxynitrite Production. *PLoS One* 2012;7:1-10.

33. Dumer CD, Thomé FS, Veronese FS. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53:446-50.
34. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Marcadores inflamatórios da Doença Cardiovascular em idosos. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92: 233-240.
35. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin–angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29:367-374.
36. Tretjakovs P, Jurka A, Bormane I, Mikelsons I, Elksne K, Krievina G, et al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. *Clin Chim Acta* 2012;413:25-29.
37. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Aschauer S, Wolzt M, Jilma B. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis . *J Hum Hypertens* 2012;27:1-6.
38. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of health and human services. 2004;04-5230: 1-86.
39. Genuth S, Alberti KG, Bennett P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
40. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

41. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Doença Aterosclerótica. Sociedade brasileira de cardiologia. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. 2007; 88: 2-19.
42. Lessa I. Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. Rev Bras Epidemiol 2004;7:176-186.
43. Kochi AC, Martins AS, Balbi AL, Moraes e Silva MA, Lima MCP, Martin LC, et al. Fatores de risco pré-operatórios para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda em cirurgia cardíaca. Braz J Cardiovasc Surg 2007;22:33-40.
44. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation 2003;108:2993-9.
45. Eirin A, Zhu XY, Woollard JR, Herrmann SM, Gloviczki ML, Saad A, et al. Increased circulating inflammatory endothelial cells in blacks with essential hypertension. Hypertension 2013;62:585-91.
46. Kaufman JS, Asuzu MC, Mufunda J, Forrester T, Wilks R, Luke A, et al. Relationship between blood pressure and body mass index in lean populations. Hypertension. 1997; 30: 1511-6.
47. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. Hypertension 1996;27:144-147.
48. Ibáñez L, Sanzana R, Salas C, Navarrete C, Cartes-Velásquez R, Rainqueo A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Mapuche individuals living in urban and rural environment in Chile. Rev Med Chil 2014;142:953-60.

49. Silva EA, Flexa F, Zanella MT. Abdominal obesity, insulin resistance and hypertension: impact on left ventricular mass and function in women. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:77-82, 86-92.
50. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
51. Lin A, Zhang G, Liu Z, Gu J, Chen W, Luo F. Community-Based lifestyle intervention for reducing blood pressure and glucose among middle-aged and older adults in China: A pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:11645-63.
52. Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Rev Bras Hipertens* 2008;15:152-155.
53. Fleetcroft R, Schofield P, Ashworth M. Variations in statin prescribing for primary cardiovascular disease prevention: cross-sectional analysis. *BMC Health Serv Res* 2014;20:14:414.
54. Freitas MP, Loyola Filho AI, Lima-Costa MF. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in a population of community-dwelling Brazilian elderly: the Bambuí Cohort Study of Aging. *Cad Saude Publica* 2011;27:S351-9.
55. Bilhorn KR, Luo Y, Lee BT, Wong ND. High-density lipoprotein cholesterol, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular disease in United States adults. *Am J Cardiol* 2012;110:1464-7.

56. Bordalo AD, Nobre AL, Dantas M, Cravino J. Elevated HDL is the main negative risk factor for coronary artery disease in the elderly patient with calcific aortic valve disease. *Rev Port Cardiol* 2012;31:415-24.
57. Lima SCVC, Arrais RF, Almeida MG, Souza ZM, Pedrosa LFC. Perfil lipídico e peroxidação de lipídeos no plasma em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Jornal de Pediatria* 2004;80:23-28.
58. Santos AC, Abreu-Lima C. Hipertensão de difícil controle: impacto do estilo de vida. *Rev Bras Hipertens* 2009;16:S5-S6.
59. Bisi Molina Mdel C, Cunha Rde S, Herkenhoff LF, Mill JG. Hypertension and salt intake in an urban population. *Rev Saude Publica* 2003;37:743-50.
60. Oliveira EP, Camargo KF, Castanho GK, Nicola M, Portero-McLellan KC, Burini RC. Dietary variety is a protective factor for elevated systolic blood pressure. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:338-43.
61. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *Jornal de Pediatria* 2007;83:1-3.
62. Moubarak M, Jabbour H, Smayra V, Chouery E, Saliba Y, Jebara V, Fares N. Cardiorenal syndrome in hypertensive rats: microalbuminuria, inflammation and ventricular hypertrophy. *Physiol Res* 2012;61:13-24.
63. Beaulieu LM, Lin E, Mick E, Koupenova M, Weinberg EO, Kramer CD, et al. Interleukin 1 receptor 1 and interleukin 1 $\beta$  regulate megakaryocyte maturation, platelet activation, and transcript profile during inflammation in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:552-64.

64. Li X, Zhang Y, Xia M, Gulbins E, Boini KM, Li PL. Activation of Nlrp3 inflammasomes enhances macrophage lipid deposition and migration: implication of a novel role of imflammasome in atherogenesis. *PLoS One* 2014;9:e87552.
65. Fearon WF, Fearon DT. Inflammation and cardiovascular disease: role of the interleukin-1 receptor antagonist. *Circulation* 2008;117:2577-9.
66. Peeters AC, Netea MG, Janssen MC, Kullberg BJ, Van der Meer JW, Thien T. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2001;31:31-6
67. Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension* 2013;62:118-25.
68. Dalekos GN, Elisaf MS, Papagalanis N, Tzallas C, Siamopoulos KC. Elevated interleukin-1 beta in the circulation of patients with essential hypertension before any drug therapy: a pilot study. *Eur J Clin Invest* 1996;26:936-9.
69. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *J Lab Clin Med* 1997;129:300-8.
70. Rothenbacher D, Kleiner A, Koenig W, Primatesta P, Breitling LP, Brenner H. Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. *PLoS One* 2012;7:e45907.

71. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
72. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294:1799-809.
73. Lowe G, Woodward M, Hillis G, Rumley A, Li Q, Harrap S, et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study. *Diabetes* 2014;63:1115-23.
74. Nymo SH, Hulthe J, Ueland T, McMurray J, Wikstrand J, Askevold ET, et al. Inflammatory cytokines in chronic heart failure: interleukin-8 is associated with adverse outcome. Results from CORONA. *Eur J Heart Fail* 2014;16:68-75.
75. Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol* 2003;170:3369-76.
76. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008;60:470-512.

77. Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, Mansell A, Drummond GR. IL-1 $\beta$  and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? *Br J Pharmacol* 2014;171:5589-602.
78. Luan Y, Guo Y, Li S, Yu B, Zhu S, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace* 2010;12:1713-8.
79. Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Nough H, Nemati M, Rezayati MT. Serum levels of interleukin (IL)-13, IL-17 and IL-18 in patients with ischemic heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:75-83.
80. Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, Su MS, Dinarello CA. Interleukin-18 (IFN $\gamma$  inducing factor) induces IL-8 and IL-1 $\beta$  via TNF $\alpha$  production from non-CD14 $^{+}$  human blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1998;101:711-21.
81. Sriramula S, Cardinale JP, Francis J. Inhibition of TNF in the brain reverses alterations in RAS components and attenuates angiotensin II-induced hypertension. *PLoS One* 2013;8:e63847.
82. Pruijm M, Vollenweider P, Mooser V, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, et al. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the CoLaus Study. *J Hum Hypertens* 2013;27:169-75.
83. Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens* 2013;27:13-7.

84. Kassan M, Wecker A, Kadowitz P, Trebak M, Matrougui K. CD4+ CD25+ Foxp3 regulatory T cells and vascular dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1939-43.
85. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:364-76.
86. Tinsley JH, South S, Chiasson VL, Mitchell BM. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R713-9.
87. Cale JM, Lawrence DA. Structure-function relationships of plasminogen activator inhibitor-1 and its potential as a therapeutic agent. *Curr Drug Targets* 2007;8:971-81.
88. Panahloo A, Mohamed-Ali V, Gray RP, Humphries SE, Yudkin JS. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity post myocardial infarction: the role of acute phase reactants, insulin-like molecules and promoter (4G/5G) polymorphism in the PAI-1 gene. *Atherosclerosis* 2003;168:297-304.
89. Abu-Farha M, Behbehani K, Elkum N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:76
90. Bocchi EA, Bacal F, Bellotti G, Carrara D, Ramires JAF. Efeitos do Carvedilol (Bloqueador  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ ) na Insuficiência Cardíaca Refratária. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:169-173.
91. Yue TL, Wang X, Gu JL, Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ. Carvedilol, a new vasodilating beta-adrenoceptor blocker, inhibits oxidation of low-density lipoproteins

by vascular smooth muscle cells and prevents leukocyte adhesion to smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;273:1442-9.

92. Oguz MM, Oguz AD, Sanli C, Cevik A. Serum levels of soluble ICAM-1 in children with pulmonary artery hypertension. *Tex Heart Inst J* 2014;41:159-64.

93. Barug D, Goorden S, Herruer M, Müller M, Brohet R, de Winter P. Reference values for interleukin-6 and interleukin-8 in Cord blood of healthy term neonates and their association with stress-related perinatal factors. *PLoS One* 2014;9:e114109.

94. Hulthe J, McPheat W, Samnegård A, Tornvall P, Hamsten A, Eriksson P. Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6. *Atherosclerosis* 2006;188:450-4.

95. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24-30.

96. Alman AC, Kinney GL, Tracy RP, Maahs DM, Hokanson JE, Rewers MJ, et al. Prospective association between inflammatory markers and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:1967-73.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa denominada **CRISE HIPERTENSIVA: ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS E GENÉTICOS**. Este projeto é coordenado pelo Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin. Sua participação consiste em aceitar responder um questionário sobre dados pessoais e hábitos de vida. Você será atendido na emergência do hospital se apresentar uma elevação importante da pressão arterial e todas as medidas necessárias para o seu diagnóstico e tratamento serão realizadas, independentemente da pesquisa. Sua Pressão Arterial (PA) será medida, assim como seu peso e cintura abdominal. Será colhido sangue da veia do braço para dosagem de glicemia, colesterol, função dos rins e de enzimas do coração e outros parâmetros bioquímicos (metaloproteinases, marcadores de atividade inflamatória e de lesão celular), sendo que estes exames serão colhidos independentemente da pesquisa. Além desses, colheremos sangue para avaliar seu perfil genético. Os riscos são mínimos e conhecidos, como discreta dor de picada de agulha e, às vezes, uma mancha arroxeadada que desaparece em poucos dias. Além dos exames laboratoriais serão realizados exames para verificar suas características genéticas em relação à Hipertensão Arterial e Lipídeos (gorduras). No caso de anormalidades nos exames você será comunicado e orientado para tratamento, se necessário.

Queremos deixar claro que o seu nome nunca será divulgado, nem a origem das informações que você nos fornecer. Durante a pesquisa você poderá tirar qualquer dúvida a respeito do trabalho e se necessário, entrar em contato com o coordenador Dr. José Fernando Vilela Martin, no telefone (17) 3201-5727, na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Você não terá nenhuma despesa com a pesquisa. Caso tenha questões sobre esse acordo ou alguma dúvida sobre seus direitos, você poderá ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, pelo telefone (17) 3201.5813, com o Prof. Dr. Fernando Batigália.

Nome do Sujeito da Pesquisa: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



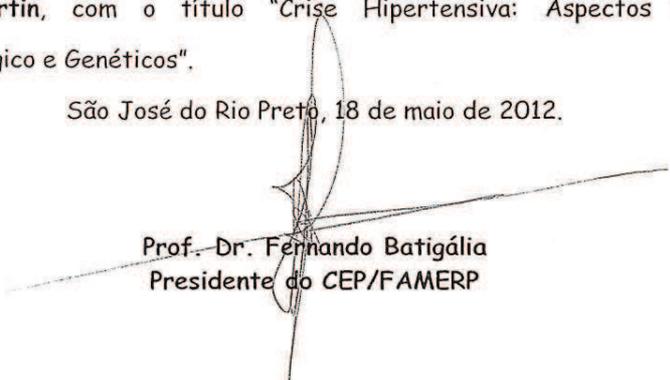
## FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94

### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto está ciente da extensão do projeto de pesquisa, conforme solicitação datada de 16 de maio de 2012, referente ao Protocolo CEP nº 3167/2005 sob a responsabilidade de José Fernando Vilela Martin, com o título "Crise Hipertensiva: Aspectos Clínico-Epidemiológico e Genéticos".

São José do Rio Preto, 18 de maio de 2012.

  
Prof. Dr. Fernando Batigália  
Presidente do CEP/FAMERP