

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**JORGE ALEXANDRE ARAÚJO PERES**

**MARCADORES DA PRÉ-HIPERTENSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA  
LITERATURA**

**São Paulo  
2020**

**Jorge Alexandre Araújo Peres**

**MARCADORES DA PRÉ-HIPERTENSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA  
LITERATURA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Medicina,  
da Universidade Nove de Julho – UNINOVE,  
como requisito parcial para obtenção do grau  
de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Silva Queiroz

**São Paulo  
2020**

Peres, Jorge Alexandre de Araujo.

Marcadores da pré-hipertensão. Revisão sistemática da literatura. /  
Jorge Alexandre de Araujo Peres. 2020.  
60 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho -  
UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Silva Queiroz.

1. Medicina. 2. Diagnóstico. 3. Biomarcadores. 4. Hipertensão  
arterial.

I. Queiroz, Márcia Silva.

II. Título.

CDU 616



São Paulo 17 de dezembro de 2020

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Aluno: JORGE ALEXANDRE DE ARAÚJO PERES

Título da dissertação: MARCADORES DE PRÉ-HIPERTENÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Presidente: PROFA. DRA. MÁRCIA SILVA QUEIROZ Márcia Queiroz

Membro: PROFA. DRA. ROSILENE MOTTA ELIAS Rosilene Motta Elias

Membro: PROF. DR. MARCELÔ ARRUDA NAKAZONE Marcelô Arruda Nakazone

## AGRADECIMENTOS

À minha família, meus pais Sérgio Pinto Peres (*in memoriam*) e Maria da Conceição de Araujo Peres, pelos valores passados a mim desde a minha infância, e que continuaram sendo passados ao longo da minha vida. Agradeço imensamente o incentivo e o encorajamento a sempre alcançar meus objetivos. Obrigado por não medirem esforços na minha educação e de meu irmão. A meu irmão, cunhada e sobrinhas pelo incentivo incondicional a tudo em que planejo para minha vida.

À minha orientadora Prof. Dra. Marcia Silva Queiroz pela paciência, dedicação, inteligência, carinho e apoio durante toda essa jornada. Nos momentos em que fraquejei, a senhora foi fundamental para me reerguer. Meus sinceros agradecimentos.

À Força Aérea Brasileira na figura do meu diretor Cel Médico Sidney Dionizio Toledo que me permitiu realizar esse sonho bem como aos amigos Major Médica Isabela Caldas e Ten Cel Médico Alexandre Cardoso pelo eterno incentivo e apoio.

À minha amiga-irmã Profa. Dra Renata Corrêa, por ter me incentivado, e por torcer por mim a todo momento. Suas palavras têm um valor que nem você imagina.

Ao meu esposo Eder Genuíno dos Santos, pelo apoio na formatação do texto e por sua destreza em lidar com a informática, além de suportar meus momentos de tensão e estresse.

A Deus minha eterna gratidão, por me dar saúde e a oportunidade de continuar estudando e realizando sonhos.

## RESUMO

**Introdução:** A identificação de biomarcadores ligados à etiopatogenia da pré-hipertensão, com valor preditivo adequado e boa relação custo-benefício, traria uma provável contribuição para o diagnóstico precoce e prevenção de formas mais graves da hipertensão, envolvendo desfechos cardiovasculares. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura buscando identificar as principais evidências clínicas relacionadas a utilização de biomarcadores para auxiliar no diagnóstico do estágio de pré-hipertensão em adultos. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática na base de dados PUBMED, utilizando a seguinte estratégia: *(prehypertension[majr] OR "pre-hypertension"[majr] OR "(pre)hypertension"[majr] OR "(pre-)hypertension"[majr]) AND (biomarkers OR markers) AND blood NOT (diet OR intake)*. A revisão foi conduzida segundo o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). **Resultados:** A busca, realizada no dia 30 de junho de 2020, retornou 71 trabalhos. Após a leitura dos títulos e resumos, 31 artigos foram eliminados por não preencherem os critérios de elegibilidade, especialmente por não discutirem efetivamente a utilização de marcadores para diagnóstico de pré-hipertensão em adultos, por avaliarem apenas indivíduos hipertensos e não pré-hipertensos, por utilizarem amostras com intervalo de idade diferente do estabelecido para o presente trabalho, ou mesmo por não realizarem uma divisão clara entre pacientes portadores ou não de pré-hipertensão. Os 40 trabalhos restantes, considerados para revisão, totalizaram 70.967 pacientes. **Conclusão:** O marcador de pré-hipertensão mais promissor e fidedigno é o ácido úrico sérico, seguido da gama-glutamilttransferase sérica. Com base nestes resultados, entende-se que a avaliação destes marcadores, especialmente do ácido úrico, pode ser utilizada para complementar o processo de triagem de pacientes pré-hipertensos.

**Palavras-chave:** Medicina, Diagnóstico, Biomarcadores, Hipertensão Arterial.

## ABSTRACT

**Introduction:** The identification of biomarkers linked to the etiopathogenesis of prehypertension, with adequate predictive value and good cost-benefit ratio, would contribute to the early diagnosis and prevention of more severe forms of hypertension, involving cardiovascular outcomes. Therefore, the aim of this study was to carry out a systematic literature review, to identify the main clinical evidence related to the use of biomarkers for the prehypertension stage diagnosis in adults. **Methods:** A systematic search was performed in the PUBMED database, using the following strategy: (prehypertension [majr] OR "pre-hypertension" [majr] OR "(pre) hypertension" [majr] OR "(pre-) hypertension" [majr]) AND (biomarkers OR markers) AND blood NOT (diet OR intake). The review was conducted according to the PRISMA protocol (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyzes). **Results:** The search, carried out on June 30, 2020, returned 71 papers. After reading the titles and abstracts, 31 articles were eliminated according to eligibility criteria, especially for not effectively discussing the use of markers for prehypertension diagnosing in adults, that discusses only hypertensive individuals, for using samples with a different age range than that established for the present study, or even for not shown a clear division between patients with or without prehypertension. The remaining 40 studies, considered for review, totalized 70,967 patients. **Conclusion:** The most promising and reliable marker of prehypertension is serum uric acid, followed by serum gamma-glutamyltransferase. Based on these results, the evaluation of these markers, especially uric acid, can be used to complement the screening process of pre-hypertensive patients.

**Keywords:** Medicine, Diagnosis, Biomarkers, Hypertension.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 – Protocolo PRISMA.....  | 14 |
| Figura 2 – Fluxograma de seleção, avaliação e inclusão dos artigos para<br>revisão..... | 17 |



## LISTA DE TABELAS E QUADROS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 – Classificação da hipertensão arterial segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.....               | 4  |
| Tabela 2 – Resumo dos trabalhos selecionados para revisão.....  | 18 |
| Tabela 3 – Distribuição dos estudos conforme o marcador avaliado e caracterização do tamanho amostral para cada marcador..... | 20 |

## LISTA DE SIGLAS

AGTR1 - Receptor da Angiotensina II Tipo 1

ALDO - Concentração de Aldosterona Plasmática

ANSM - Atividade do Nervo Simpático Muscular

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AVE - Acidente Vascular Encefálico

baPWV - Velocidade da Onda de Pulso Braquial-Tornozelo

CAC - Calcificação da Artéria Coronária

CIMT - Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida Comum

DCV - Doença Cardiovascular

DM2 - *Diabetes Mellitus* tipo 2

DM - *Diabetes Mellitus*

EA - Estenose Aórtica

ELIZA - Ensaio de Imunoabsorção Ligado a Enzima

Endocan - *Endothelial Cell-Specific Molecule 1*

eNOS - Óxido Nítrico Sintetase Endotelial

ERBP - *Early Rest Blood Pressure*

EUA - Estados Unidos da América

FC - Frequência Cardíaca

FDA - *The Food and Drug Administration*

fLp-PLA2 - *Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*

GBD - *Global Burden of Disease*

GGT - Gama-Glutamiltransferase Sérica

GNB3 - *G Protein Subunit Beta 3*

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HCT - Hematócrito

H-FABP - *Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein*

HGB - Hemoglobina

hs-cTNT - *High-Sensitive Cardiac Troponin T*

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

ICAM-1 - *Intercellular Adhesion Molecule-1*

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL - *Low Density Lipoproteins*

LIGHT - *Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 14*

LOA - Lesão Orgão-Alvo

Lp-PLA2 - *Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*

LT $\beta$ R - Receptor da Superfamília de Receptores de Fator de Necrose Tumoral

*majr - Major Topic Headings Only*

MAPA - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

MCH - Hemoglobina Corpuscular Média

MRPA - Monitorização Residencial da Pressão Arterial

NADPH - Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

NLR - Relação Neutrófilos-Linfócitos

NO - Óxido Nítrico

Nox - Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina oxidases

ox-LDL - *Low Density Lipoproteins* Oxidado

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PA - Pressão Arterial

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PCR - Proteína C-Reativa

PLR - Razão Entre Plaquetas e Linfócitos

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*

RBC - Glóbulos Vermelhos

RBP4 - Proteína Ligadora de Retinol 4

RDW - *Red Cell Distribution Width*

RNL - Razão de Neutrófilos e Linfócitos

RPL - Relação Plaquetas / Linfócitos

SCA - Síndrome Coronariana Aguda

SICAM-1 - *Intercellular Adhesion Molecule-1* forma Solúvel

SLCAM-1 - *Soluble intercellular Adhesion Molecule-1*

SM - Síndrome Metabólica

SNC - Sistema Nervoso Central

SNPs - Polimorfismos de Nucleotídeo Único

SNS - Sistema Nervoso Simpático

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TGL - Triglicerídeos

TNF - *Tumoral Necrosis Factor*;

VOP - Velocidade da Onda de Pulso

YKL-40 - *Chitinase-3-Like Protein 1*

## SUMÁRIO

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2 OBJETIVO.....</b>    | <b>11</b> |
| <b>3 MÉTODO.....</b>      | <b>12</b> |
| <b>4 RESULTADOS.....</b>  | <b>16</b> |
| <b>5 DISCUSSÃO.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>6 CONCLUSÃO.....</b>   | <b>47</b> |
| <b>7 REFERÊNCIAS.....</b> | <b>48</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

### 1.1.1 Epidemiologia

Desde segunda metade do século XX tem-se observado mudanças na forma de adoecer e morrer, ou seja, com o avanço da medicina e maior acesso aos serviços de saúde, associado às transformações econômicas, sociais, nutricionais e demográficas, houve redução nas taxas de mortalidade por doenças infecciosas e desnutrição. Concomitantemente, as doenças cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico, tornaram-se as principais causas de morte na população ocidental (1). Dados publicados em 2017, pelo estudo *Global Burden of Disease* (GBD), mostram que a cardiopatia isquêmica e as doenças cerebrovasculares respondem por 27% do total de óbitos no mundo, principalmente em indivíduos acima dos 50 anos de idade (2). Valores não adequados da pressão arterial continuam sendo o maior fator de risco isolado contribuinte para doença cardiovascular e para o aumento de mortalidade (3).

A pressão arterial (PA) é conceituada como a força exercida pelo sangue por unidade de área da parede vascular, essa pressão é gerada pelo coração como a energia que origina o fluxo sanguíneo e, assim, a perfusão sanguínea, levando oxigênio e nutrientes aos órgãos e tecidos e retirando as escórias resultantes da atividade celular. A manutenção de valores adequados de pressão arterial depende de mecanismos regulatórios integrados dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino; bem como de fatores físicos, relacionados à força contrátil do coração e a elasticidade dos vasos sanguíneos (4).

A relação entre pressão sanguínea e risco cardiovascular tem seu aumento descrito como gradual e contínuo, iniciando com valores tão baixos quanto 115/75 mmHg, ainda dentro de padrões considerados normais. Em indivíduos de 40 a 69 anos idade, um acréscimo de 20 mmHg na PA sistólica (PAS) ou de 10 mmHg na PA diastólica (PAD) foi associado ao dobro de risco de mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) ou doença isquêmica cardíaca (5). Por outro lado, a redução de 5% na PAS diminuiu a mortalidade por AVC em torno de 14% e em 9% na mortalidade cardiovascular (5). Portanto, a prevenção bem-sucedida e o tratamento da hipertensão arterial são cruciais para a reduzir complicações e promover longevidade da população (6).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia conceitua a hipertensão arterial como uma condição multifatorial caracterizada por valores elevados e sustentados de PA, que está associada a alterações funcionais, estruturais e metabólicas de órgãos como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos, com consequente aumento de desfechos fatais e não fatais (7). A hipertensão arterial também é considerada um dos agravos em saúde pública mais importantes, pois consome um grande volume de recursos públicos, tanto para o seu tratamento, quanto por suas complicações, com grande impacto na morbimortalidade.

### **1.1.2 Classificação da Hipertensão Arterial**

Por ser uma doença de grande impacto social e elevados custos, tanto para o tratamento primário como para lesão secundária à órgãos-alvos, observa-se uma tendência de se considerar valores cada vez mais baixos de PA como normais. Dentro dessa conjuntura, o termo *pré-hipertensão*, que apesar de não significar uma condição de doença, tem sido adotado por muitas das sociedades de classe voltadas para o estudo da hipertensão arterial, como forma de alertar a comunidade médica, no intuito de promover

modificações de estilo de vida para indivíduos com alto risco de se tornarem hipertensos (Quadro 1) (8,9).

Segundo dados do GBD, existe um aumento em torno de 85% no número de indivíduos com PAS igual ou superior a 110-115 mmHg, e valores acima deste patamar foram relacionados a elevação da mortalidade por cardiopatia hipertensiva, doença renal crônica, AVC isquêmico e cardiopatia isquêmica (10). Cerca de um terço dos eventos cardiovasculares atribuídos à elevação da pressão arterial ocorrem em indivíduos com pré-hipertensão (11).

Para o diagnóstico e classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), deve ser considerada a metodologia adotada na aferição, pois diferentes métodos têm padrões distintos de normalidade. Desta forma, o diagnóstico em consultório será validado por medidas repetidas da PA, em duas ou mais ocasiões, e confirmado por medições fora do consultório pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou pela monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), exceto em pacientes com lesão órgão-alvo (LOA) confirmada. A Tabela 1 traz os valores considerados para classificação de indivíduos hipertensos e pré-hipertensos, pela aferição em ambiente de consultório, segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (12). No entanto, a Sociedade Brasileira de Cardiologia liberou uma nova diretriz, em novembro de 2020, com valores menores para classificação de indivíduos hipertensos, quando avaliada por MAPA ou MRPA, ou seja, 130 a 139 mmHg para PAS e de 85 a 89 mmHg para a PAD (13).



Tabela 1 - Classificação da hipertensão arterial segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.

| <b>Classificação</b>          | <b>PAS<br/>(mmHg)</b> | <b>PAD<br/>(mmHg)</b> |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Normal                        | ≤ 120                 | ≤ 80                  |
| Pré-hipertensão               | 121-139               | 81-89                 |
| HAS estágio 1                 | 140-159               | 90-99                 |
| HAS estágio 2                 | 160-179               | 100-109               |
| HAS estágio 3                 | ≥ 180                 | ≥ 110                 |
| Hipertensão sistólica isolada | ≥ 140                 | < 90                  |

Legenda: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ≤: menor ou igual; ≥: maior ou igual. Fonte: Adaptada de Malachias et al. (12).

## 1.2 PRÉ-HIPERTENSÃO

### 1.2.1 Conceito

O conceito de pré-hipertensão surgiu no final da década de 1930, diante da constatação do aumento de morte prematura por doença cardiovascular em indivíduos com pressão arterial sistólica entre 120 e 140 mmHg. Depois de mais de 60 anos e muitas pesquisas, o diagnóstico de pré-hipertensão, definido como 120–139 mmHg para PAS e, ou também, 80–89 mmHg para PAD, passou a integrar as diretrizes americanas de hipertensão. Valores pressóricos na faixa de pré-hipertensão são implicados no aumento de mais de duas vezes no risco relativo de doença cardiovascular (DCV) em comparação a medidas abaixo de 120/80 mmHg. Assim, a adoção do diagnóstico de pré-hipertensão tem o objetivo de identificar indivíduos nos quais a intervenção precoce, pela adoção de

estilo de vida saudável, poderia reduzir os valores pressóricos e retardar a progressão para HAS (14).

### **1.2.2. Fisiopatologia**

A pré-hipertensão isolada tem relação com a aterosclerose subclínica e diversas lesões em órgãos-alvo, e quando associada a outras doenças metabólicas, como por exemplo, a obesidade e o diabetes *mellitus* (DM), aumenta o risco de DCV, como a doença cardíaca isquêmica e o acidente vascular encefálico (AVE) (15). A PAS, a idade e o índice de massa corporal (IMC) são considerados fatores preditores significativos do estágio pré-hipertensivo. Tanto em mulheres quanto em homens, a incidência de pré-hipertensão é maior naqueles com IMC mais alto, com idade mais avançada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e resistência à insulina (15).

No estágio pré-hipertensivo, evidenciam-se algumas modificações relacionadas ao aumento da espessura íntima-média da artéria carótida, calcificação das artérias coronárias, anormalidades na morfologia ventricular esquerda e disfunção diastólica, elasticidade reduzida de grandes artérias e disfunção endotelial vascular, as quais influenciam significativamente o risco de morte cardiovascular. Apesar de sua etiopatogenia não ser completamente conhecida, a pré-hipertensão tem um padrão aterogênico definido, que contribui para danos vasculares e estruturais em órgãos e tecidos e, requer atenção por seu potencial malefício à saúde (14). Além da própria evolução dos valores pressóricos ser considerada um marcador para o desenvolvimento de HAS e de progressão de DCV, alguns parâmetros clínicos e laboratoriais podem contribuir na confirmação do diagnóstico de indivíduos com pré-hipertensão (16).

As primeiras modificações funcionais na pré-hipertensão e hipertensão, que antecedem as alterações vasculares, são provavelmente anormalidades do sistema nervoso autônomo, com hiperatividade simpática e redução da atividade parassimpática. Clinicamente, esse processo se manifesta por aumento da frequência cardíaca (FC) em repouso, muito mais perceptível do que as alterações hemodinâmicas associadas à pré-hipertensão, desencadeando discreto aumento do débito cardíaco e do volume, por incremento da FC e na contratilidade ventricular, respectivamente (17).

### **1.2.3. Prevalência**

Nos últimos anos tem crescido o número de publicações que avaliam a prevalência não apenas de HAS, mas também de pré-hipertensão. Na China, em regiões de grandes altitudes, o diagnóstico de pré-hipertensão foi 47% superior ao de HAS (41,5% versus 28,1%, respectivamente) e, por meio da análise de regressão multivariada, observou-se que idade, escolaridade, sobrepeso/obesidade, tabagismo e história familiar de HAS estavam entre os principais fatores associados à condição pré-hipertensiva (18). Também em Bangladesh, a prevalência de pré-hipertensão mostrou-se elevada, em torno de 43%, atingindo principalmente homens, faixas etárias mais altas, maior escolaridade, melhor *status* social e com IMC elevado (19). Nos Estados Unidos da América (EUA), os dados de 30.958 adultos que participaram de Pesquisas Nacionais de Saúde e Nutrição entre 1999 e 2012, e não utilizavam medicação anti-hipertensiva, foram revistos em relação ao diagnóstico de hipertensão, além da inclusão dos critérios para pré-hipertensão. Entre 1999-2000 e 2011-2012, a porcentagem de adultos com pré-hipertensão foi de 31,2% e 28,2%, respectivamente. Observou-se, entre os dois períodos analisados, aumento da incidência de pré-diabetes, DM, excesso de peso e obesidade

nos indivíduos com pré-hipertensão, mostrando a necessidade de políticas públicas direcionadas para diminuir fatores de risco, prevenir a hipertensão e doenças cardiovasculares (20). No Brasil, a prevalência de pré-hipertensão varia de e 36,1% (21) a 55% (22), e atinge, geralmente, homens, com baixa-renda, ascendência africana, menor escolaridade, com sobrepeso e obesidade. Da mesma forma, um estudo direcionado para avaliar o estado pré-hipertensivo, em mulheres do sul de Minas Gerais, apontou uma incidência de 20,5% e maior prevalência entre as com idade acima de 40 anos, negras, com sobrepeso ou obesidade e história familiar de HAS (23).

#### **1.2.4. Morbimortalidade da pré-hipertensão**

A ligação entre a pré-hipertensão e o AVE está bem estabelecida, como descrito na meta-análise de Lee et al. (24), que constatou um risco significativamente aumentado (1,5 vezes maior) de eventos vasculares encefálicos em indivíduos pré-hipertensos. Em somatória, a meta-análise conduzida por Huang et al. (25), que incluiu 19 coortes e mais de 750.000 participantes, concluiu que, em comparação aos indivíduos com pressão arterial ideal, aqueles com pré-hipertensão têm risco substancialmente elevado de acidente vascular encefálico (1,66 vezes maior). Essas duas metanálises mostraram, de forma semelhante, que o risco de AVE foi diretamente proporcional ao aumento pressórico. Segundo Huang et al. (25), o risco relativo de AVE foi de 1,44 para aqueles com hipertensão estágio 1 (descrita como PAS entre 130 e 139 mmHg, ou PAD entre 80 e 90 mmHg), e de 1,95 para o estágio 2 (caracterizada por PAD acima de 140 mmHg, e/ou PAS superior a 90 mmHg (26,27).

Vários estudos demonstraram relação comprovada entre pré-hipertensão e doença arterial coronariana (28), infarto agudo do miocárdio (29), insuficiência renal

crônica (30). Apesar da identificação do vínculo entre pré-hipertensão e risco DCV, em uma coorte prospectiva de indivíduos diagnosticados com pré-hipertensão acompanhada por 12 anos, observou-se que a pré-hipertensão não foi um fator independente para o aumento de mortalidade por todas as causas ou por DCV. Apesar das variáveis não ajustadas de mortalidade mostrarem-se elevadas na presença de pré-hipertensão, comparadas a indivíduos com pressão arterial normal, após o ajuste para sexo, etnia e qualquer outro fator de risco de DCV, não foi mantida a associação entre pré-hipertensão e aumento de mortalidade. Apenas entre aqueles na linha de base hipertensiva, ou seja, pressão arterial de 140/90 mmHg, houve elevação significativa no risco de mortalidade no período de acompanhamento (31). Assim, estudos voltados para diferenciar possíveis marcadores de risco relacionados à pré-hipertensão estão ganhando crescente interesse na identificação de indivíduos susceptíveis à DCV e maior potencial para evolução desfavorável.

## **1.3 MARCADORES BIOLÓGICOS**

### **1.3.1 Definição**

Segundo a agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA, do inglês *The Food and Drug Administration*), define-se biomarcador como um indicador mensurável, potencialmente útil em todos os processos da doença; ou seja, diagnóstico, prognóstico, pesquisa e monitoramento de progressão; no desenvolvimento de novas terapias ou resposta ao tratamento (32). Em cardiologia, alguns biomarcadores têm sido incorporados na prática clínica, como uma ferramenta auxiliar no diagnóstico, resposta terapêutica, prognóstico, como marcador precoce de doença e na estratificação de riscos (33).

### **1.3.2 Utilidade dos biomarcadores e do perfil do indivíduo para auxiliar no diagnóstico da pré-hipertensão**

Segundo Fernandez et al. (17), alguns biomarcadores, assim como características relacionadas ao perfil individual, são mais comumente associados à pré-hipertensão como aumento da idade, frequência cardíaca, peso (consequentemente, IMC e obesidade), circunferência e adiposidade abdominal, dislipidemias, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, resistência à insulina, DM e do peptídeo natriurético cerebral. A norepinefrina plasmática também está aumentada nestes indivíduos, enquanto a obesidade, *per si*, tem efeito estimulatório na atividade do Sistema Nervoso Central (SNC). Além disso, as mudanças na resposta à insulina levam à vasoconstrição ao invés de vasodilatação e a ação do SNS estimula a liberação de renina, a partir das células justaglomerulares, resultando em aumento da angiotensina II e da aldosterona, que também refletem na perda do controle circadiano normal da pressão arterial com ausência de descenso noturno (17).

Outros biomarcadores, como a rarefação capilar e a rigidez das artérias de grande calibre, que afetam segmentos do sistema vascular distais e proximais às artérias de resistência, respectivamente, estão envolvidos diretamente nos mecanismos associados ao desenvolvimento do estágio pré-hipertensivo (34).

## **2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

A identificação de biomarcadores ligados a etiopatogenia da pré-hipertensão, com valor preditivo adequado e custo-efetivo, traria uma provável contribuição para o diagnóstico precoce e prevenção de formas mais graves de HAS, envolvidas nos desfechos cardiovasculares. Desta forma, revisões de literatura com a seleção dos principais artigos, abordando as evidências clínicas relacionadas a utilização de biomarcadores para auxiliar no diagnóstico da pré-hipertensão em adultos, adquire grande relevância, pois constituem auxílio importante no sentido de nortear pesquisas experimentais e viabilizar o emprego desses possíveis marcadores em mudanças mais precoces no estilo de vida e de terapias, que reduzam a progressão para HAS e de desfechos cardiovasculares.

### **3 OBJETIVO**

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre biomarcadores associados ao diagnóstico do estágio de pré-hipertensão em adultos e descrever as principais evidências relacionadas à sua utilização clínica.



## 4 MÉTODO

### 4.1 Estratégia de busca

Realizamos uma busca sistemática na base de dados PubMed, mantida pelo *National Institute of Health*, EUA, uma das mais importantes bases de dados para realização de pesquisas na área médica (35). O PubMed configura uma base internacional, atualizada semanalmente e de grande abrangência (36), com retorno do procedimento de busca de resultados de maior qualidade, abrangência e relevância (37).

No processo de seleção utilizamos palavras-chave em inglês e os operadores booleanos “OR”, “AND” e “NOT”. O operador “OR” indica que qualquer uma das palavras-chave localizadas entre ele, e sinônimos, se identificadas no texto, serviriam para selecionar o trabalho, enquanto “AND” determina que as palavras-chave localizadas entre ele devem aparecer em conjunto para que o artigo ser considerado elegível. Por fim, palavra-chave na sequência do operador “NOT” definiu a exclusão do artigo. Também, utilizamos o termo *[majr]* (*Major Topic Headings Only*) para indicar quais palavras-chave simbolizavam principais tópicos de seleção (36). Assim, estabelecemos a seguinte estratégia de busca: *(prehypertension[majr] OR "pre-hypertension"[majr] OR "(pre)hypertension"[majr] OR "(pre-)hypertension"[majr]) AND (biomarkers OR markers) AND blood NOT (diet OR intake).*

### 4.2 Critérios de seleção e coleta de dados

Todos os artigos pertinentes ao tema, ou seja, que discutissem a utilização de marcadores para diagnóstico de pré-hipertensão em adultos foram incluídos na amostra,

sem corte temporal. A seleção considerou apenas a população adulta, definida pela idade no intervalo de 18 a 60 anos, conforme determinação do Ministério da Saúde (38).

#### **4.3 Critérios de exclusão**

Após a leitura dos títulos e resumos, artigos que porventura sem foco no tema proposto, abrangessem outras faixas etárias, que não a dos adultos, ou publicados em idiomas diferentes do inglês foram excluídos. Também não foram considerados para revisão os relatos ou séries de casos com menos de 5 pacientes, além de outras revisões de literatura sobre o tema. Após a seleção inicial, os trabalhos restantes foram inseridos em uma biblioteca digital com a utilização do *software* livre Zotero (39,40)

#### **4.4 Seleção dos estudos**

A revisão foi conduzida segundo o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) (41), o qual consiste em uma lista de verificação de 27 itens (Figura 1), além de um diagrama de fluxo em quatro fases (Figura 2), e tem como objetivo central melhorar o relato de revisões sistemáticas e metanálises, principalmente pela seleção de estudos randomizados e de intervenção.

| Seção/tópico                      | N. Item do checklist  |
|-----------------------------------|---|
| <b>TÍTULO</b>                     |   |
| Título                            | 1 Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.  |
| <b>RESUMO</b>                     |   |
| Resumo estruturado                | 2 Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática. |
| <b>INTRODUÇÃO</b>                 |   |
| Racional                          | 3 Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.  |
| Objetivos                         | 4 Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).   |
| <b>MÉTODOS</b>                    |   |
| Protocolo e registro              | 5 Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.  |
| Critérios de elegibilidade        | 6 Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.  |
| Fontes de informação              | 7 Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.   |
| Busca                             | 8 Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.  |
| Seleção dos estudos               | 9 Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).  |
| Processo de coleta de dados       | 10 Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.   |
| Lista dos dados                   | 11 Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.   |
| Risco de viés em cada estudo      | 12 Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.  |
| Medidas de sumarização            | 13 Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).   |
| Síntese dos resultados            | 14 Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.   |
| Risco de viés entre estudos       | 15 Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).   |
| Análises adicionais               | 16 Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.   |
| <b>RESULTADOS</b>                 |   |
| Seleção de estudos                | 17 Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.   |
| Características dos estudos       | 18 Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.  |
| Risco de viés em cada estudo      | 19 Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).   |
| Resultados de estudos individuais | 20 Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.  |
| Síntese dos resultados            | 21 Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.  |
| Risco de viés entre estudos       | 22 Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).   |
| Análises adicionais               | 23 Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).   |
| <b>DISCUSSÃO</b>                  |   |
| Sumário da evidência              | 24 Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).   |
| Limitações                        | 25 Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).  |
| Conclusões                        | 26 Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.  |
| <b>FINANCIAMENTO</b>              |   |
| Financiamento                     | 27 Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.  |

Figura 1 – Lista dos 27 itens avaliados no protocolo PRISMA.

Fonte: Galvão, Pansani e Harradi (42).

Após a seleção dos trabalhos, os títulos e resumos foram analisados individualmente por dois pesquisadores (JAP e MSQ), posteriormente mantidos ou eliminados da amostra, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. As possíveis discrepâncias foram discutidas, quando então se aplicou o senso em comum dos autores para manutenção ou exclusão dos trabalhos da lista. Constituída a lista de trabalhos para revisão identificou-se em cada artigo o tamanho da amostra, o tipo de estudo e os marcadores avaliados.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Resultados da busca**

A busca, realizada no dia 30 de junho de 2020, retornou 71 trabalhos. Após a leitura dos títulos e resumos, 31 artigos foram eliminados por não preencherem os critérios de elegibilidade, ou seja, por não discutir efetivamente a utilização do marcador para diagnóstico de pré-hipertensão, por incluir apenas indivíduos hipertensos, pelo intervalo de idade diferir do estabelecido, ou por não haver uma divisão clara entre pacientes portadores ou não de pré-hipertensão. Ao final foram selecionados 40 trabalhos, somando 70.967 participantes no total (Figura 2) e 32 marcadores. A Tabela 2 mostra os trabalhos incluídos na revisão com o número de participantes, tipo de estudo e marcador avaliado.

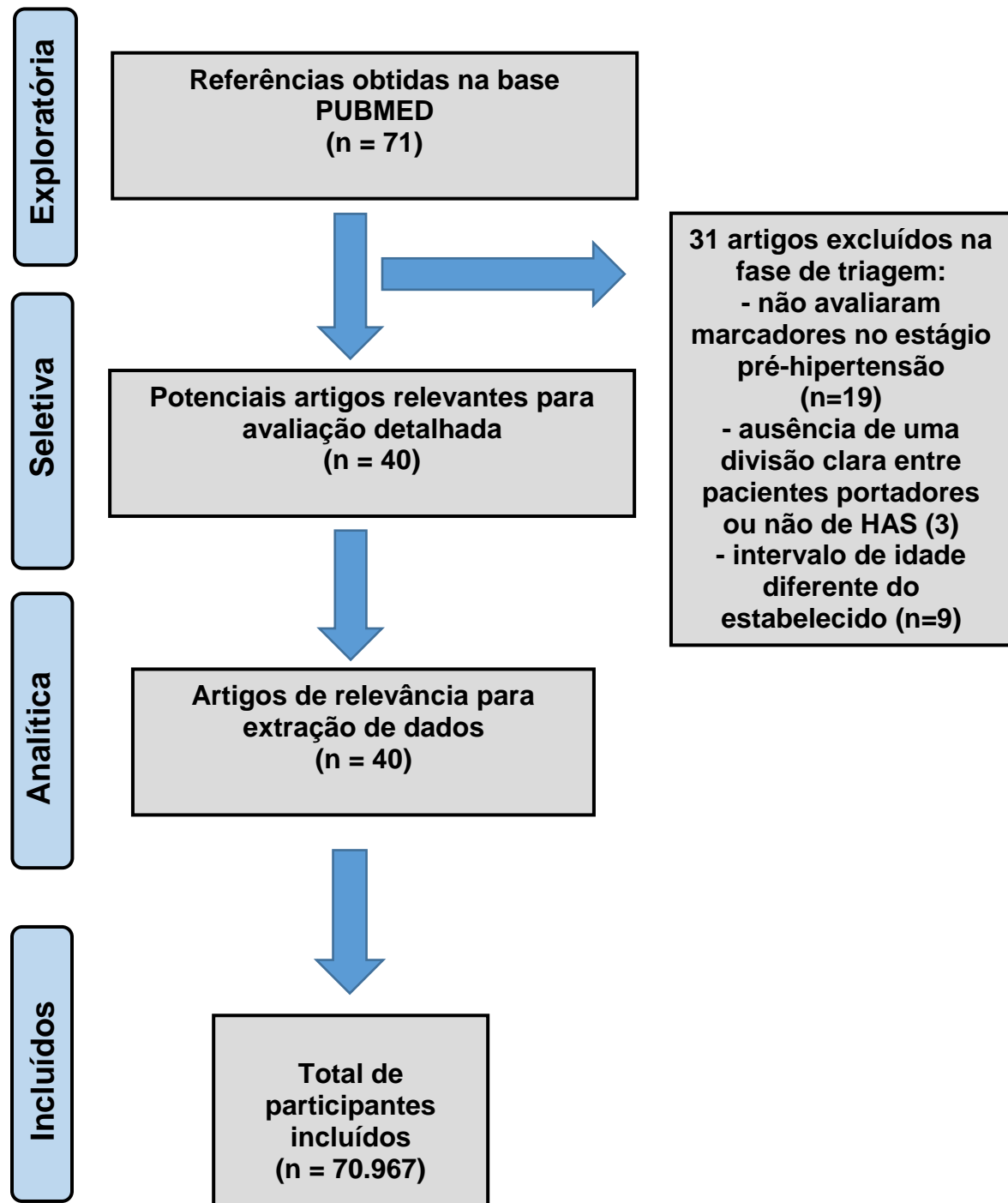


Figura 2 – Fluxograma de seleção, avaliação e inclusão de artigos para revisão.

Tabela 2: Resumo dos trabalhos selecionados para revisão.

| <b>Autores</b>               | <b>Ano de publicação</b> | <b>Amostra de pré-hipertensos (n)</b> | <b>Tipo de estudo</b>             | <b>Marcador avaliado</b>              |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Côte et al. (43)             | 2010                     | 36                                    | Transversal                       | LDL, Angiotensina 2                   |
| El-Eshmawy et al. (44)       | 2011                     | 30                                    | Caso-controle                     | Elastase neutrofílica                 |
| Fung et al. (45)             | 2011                     | 242                                   | Coorte prospectiva                | Polimorfismo do AGTR1                 |
| Kim et al. (46)              | 2011                     | 4.177                                 | Coorte retrospectiva              | Homocisteína                          |
| Wang et al. (47)             | 2011                     | 994                                   | Caso-controle                     | Proteína C-reativa e SLCAM-1          |
| Erbel et al. (48)            | 2012                     | 1096                                  | Caso-controle                     | Calcificação das artérias coronárias  |
| Peng et al. (49)             | 2012                     | 771                                   | Caso-controle                     | Ácido úrico sérico e microalbuminúria |
| Tanindi et al. (50)          | 2012                     | 74                                    | Coorte retrospectiva              | Distribuição de eritrócitos           |
| Chun et al. (51)             | 2013                     | 7.867                                 | Coorte prospectiva                | $\gamma$ -glutamilttransferase sérica |
| Dimitrov et al. (52)         | 2013                     | 75                                    | Transversal                       | TNF                                   |
| Karasek et al. (53)          | 2013                     | 667                                   | Transversal                       | Espessura das camadas íntima e média  |
| Lee et al. (54)              | 2013                     | 4.278                                 | Transversal                       | Número de cistos renais               |
| Navarro-González et al. (55) | 2013                     | 65                                    | Transversal                       | Microalbuminúria                      |
| Sabanayagam et al. (56)      | 2013                     | 3.800                                 | Estudo populacional multicêntrico | Proteína C-reativa                    |
| Bao et al. (57)              | 2014                     | 11.199                                | Estudo transversal                | Ácido úrico sérico                    |
| Julius et al. (58)           | 2014                     | 772                                   | Multicêntrico randomizado         | Leucocitose                           |
| Maniotis et al. (59)         | 2014                     | 106                                   | Transversal                       | Polimorfismo do gene GNB3             |
| Zhu et al. (60)              | 2014                     | 12.040                                | Transversal                       | Gama-glutamilttransferase sérica      |

|                            |      |       |                      |   |
|----------------------------|------|-------|----------------------|---|
| Aydin et al. (61)          | 2015 | 33    | Transversal          | Razão entre neutrófilos e linfócitos  |
| Collier et al. (62)        | 2015 | 10    | Transversal          | Aldosterona plasmática  |
| Jiang et al. (63)          | 2015 | 4.615 | Transversal          | Ácido úrico sérico  |
| Sherstnev et al. (64)      | 2015 | 19    | Caso-controle        | Angiotensina II, peptídeo, endotelina e autoanticorpos  |
| Huang et al. (65)          | 2016 | 838   | Caso-controle        | Bilirrubina sérica  |
| Pal et al. (66)            | 2016 | 57    | Caso-controle        | Óxido nítrico   |
| Wu et al. (67)             | 2016 | 3.712 | Coorte retrospectiva | Ácido úrico sérico  |
| Kim et al. (68)            | 2017 | 254   | Transversal          | Atividade da Lp-PLA2  |
| Liu et al. (69)            | 2017 | 6.743 | Coorte prospectiva   | Ácido úrico sérico  |
| Thitiwuthikiat et al. (70) | 2017 | 65    | Coorte prospectiva   | Ácido úrico sérico  |
| Xu et al. (71)             | 2017 | 186   | Caso-controle        | YKL-40  |
| Zhang et al. (72)          | 2017 | 160   | Caso-controle        | Proteína ligadora de retinol  |
| Askin e Yesiltepe (73)     | 2018 | 50    | Caso-controle        | Troponina T   |
| Kuwabara et al. (74)       | 2018 | 3.584 | Transversal          | Ácido úrico sérico  |
| Liu et al. (75)            | 2018 | 287   | Caso-controle        | Homocisteína plasmática   |
| Lyu e Huang (76)           | 2018 | 219   | Transversal          | Bilirrubina sérica e espessura da artéria carótida  |
| Turgunova et al. (77)      | 2018 | 268   | Transversal          | LIGHT, hFABP e Endocan  |
| Wang et al. (78)           | 2018 | 622   | Caso-controle        | Microalbuminúria  |
| Bozduman et al. (79)       | 2019 | 210   | Caso-controle        | Gama-glutamilttransferase, razão entre neutrófilos e linfócitos, razão entre plaquetas e linfócitos |
| Fonkoue et al. (80)        | 2019 | 16    | Caso-controle        | Estimulação simpática e barorreflexo  |
| Tang et al. (81)           | 2019 | 691   | Transversal          | Bilirrubina sérica  |
| Wali et al. (82)           | 2019 | 39    | Caso-controle        | Cistatina C   |



Legenda: AGTR1: *Angiotensin II Receptor Type 1*; SLCAM-1: *Soluble intercellular adhesion molecule-1*; TNF: *tumoral necrosis factor*; GNB3: *G Protein Subunit Beta 3*; Lp-PLA2: *Lipoprotein-associated phospholipase A2*; YKL-40: *Chitinase-3-like protein 1*; LIGHT: *tumor necrosis factor superfamily member 14*; hFABP: *Heart-type fatty acid binding protein*; Endocan: *endothelial cell-specific molecule 1*.

Após a primeira análise, os artigos foram agrupados conforme o marcador avaliado e o número de participantes foi somado em cada grupo (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos estudos conforme o marcador avaliado e caracterização do tamanho amostral para cada marcador.

| <b>Marcador avaliado</b>             | <b>Trabalhos</b>  | <b>Amostra total somada</b> |
|--------------------------------------|---|-----------------------------|
| Ácido úrico sérico                   | Peng et al. (49), Bao et al. (57), Jiang et al. (63), Wu et al. (67), Liu et al. (69), Thitiwuthikiat et al. (70), Kuwabara et al. (74) | 30.689                      |
| Gama-glutamilttransferase sérica     | Chun et al. (51), Zhu et al. (60), Bozduman et al. (79)   | 20.120                      |
| Proteína C-reativa                   | Wang et al. (47), Sabanayagam et al. (56)   | 4.794                       |
| Número de cistos renais              | Lee et al. (54)   | 4.278                       |
| Homocisteína plasmática              | Kim et al. (46)   | 4.177                       |
| Microalbuminúria                     | Peng et al. (49), Navarro-González et al. (55), Wang et al. (78)  | 2.058                       |
| Bilirrubina sérica                   | Huang et al. (65), Lyu e Huang (76), Tang et al. (81)   | 1.751                       |
| Espessura das camadas arteriais      | Karasek et al. (53), Liu et al. (75), Lyu e Huang (76)  | 1.173                       |
| Calcificação das artérias coronárias | Erbel et al. (48)   | 1.096                       |
| SLCAM-1                              | Wang et al. (47)  | 994                         |
| Leucocitose                          | Julius et al. (58)  | 772                         |

|                                      |   |     |
|--------------------------------------|---|-----|
| Estimulação simpática e barorreflexo | Fonkoue et al. (80)                     | 691 |
| LDL                                  | Côte et al. (43), Turgunova et al. (77) | 304 |
| Light                                | Turgunova et al. (77)                   | 268 |
| HFABP                                | Turgunova et al. (77)                   | 268 |
| Endocan                              | Turgunova et al. (77)                   | 268 |
| Atividade da LP-PLA2                 | Kim et al. (68)                         | 254 |
| Razão entre neutrófilos e linfócitos | Aydin et al. (61), Bozduman et al. (79) | 243 |
| Polimorfismo do AGTR1                | Fung et al. (45)                        | 242 |
| Razão entre plaquetas e linfócitos   | Bozduman et al. (79)                    | 210 |
| YKL-40                               | Xu et al. (71)                          | 186 |
| Proteína ligadora de retinol         | Zhang et al. (72)                       | 160 |
| Polimorfismo do gene GNB3            | Maniotis et al. (59)                    | 106 |
| TNF                                  | Dimitrov et al. (52)                    | 75  |
| Distribuição de eritrócitos          | Tanindi et al. (50)                     | 74  |
| Óxido nítrico                        | Pal et al. (66)                         | 57  |
| Angiotensina 2                       | Côte et al. (43), Sherstnev et al. (64) | 55  |
| Troponina T                          | Askin e Yesiltepe (73)                  | 50  |
| Cistatina C                          | Wali et al. (82)                        | 39  |
| Elastase neutrofílica                | El-Eshmawy et al. (44)                  | 30  |
| Endotelina                           | Sherstnev et al. (64)                   | 19  |
| Autoanticorpos                       | Sherstnev et al. (64)                   | 19  |
| Aldosterona plasmática               | Collier et al. (62)                     | 10  |

Legenda: AGTR1: *Angiotensin II Receptor Type 1*; SLCAM-1: *Soluble intercellular adhesion molecule-1*; TNF: *tumoral necrosis factor*; GNB3: *G Protein Subunit Beta 3*; Lp-PLA2: *Lipoprotein-associated phospholipase A2*; YKL-40: *Chitinase-3-like protein 1*; LIGHT: *tumor necrosis factor superfamily member 14*; hFABP: *Heart-type fatty acid binding protein*; Endocan: *endothelial cell-specific molecule 1*.

Em seguida à leitura na íntegra de todos os artigos, as principais características de cada um dos 32 marcadores foram compiladas e apresentadas a seguir, em ordem decrescente de número de participantes envolvidos nos estudos.

## **5.2 Apresentação dos marcadores e sua relação com a pré-hipertensão**

### **5.2.1 Ácido úrico sérico**

Sete estudos (49,57,63,67,69,70,74) avaliaram a possível relação entre a concentração sérica de ácido úrico e pré-hipertensão. Três trabalhos identificaram relação entre o aumento da PAS, bem como da PAD, e os valores de ácido úrico, sugerindo que a hiperuricemia, dentre outros fatores, está independentemente associada à pré-hipertensão especialmente em mulheres (49,83), mesmo após o ajuste para idade, consumo de álcool, tabagismo, índice de massa corporal, diabetes, colesterol total, triglicerídeos (TGL) e creatinina sérica (57). Também, demonstraram que a incidência cumulativa de hipertensão em indivíduos com hiperuricemia é significativamente maior do que nos normouricêmicos e está relacionada principalmente a idade, sexo feminino, maior índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica basais mais altas (74). Além disso, esta relação entre ácido úrico e pré-hipertensão parece ser ainda mais forte em indivíduos normoglicêmicos (67) e, nos quintis superiores de ácido úrico, o risco para pré-hipertensão é mais elevado, servindo como preditor independente para o desenvolvimento de pré-hipertensão (69). Da mesma forma, pré-hipertensão e a elevação do ácido úrico sérico foram fortemente associados ao aumento do *cardio-ankle vascular index* e rigidez arterial (70).

### **5.2.2 Gama-glutamilttransferase sérica**

Chun et al. (51), Zhu et al. (60) e Bozduman et al. (79) testaram o valor preditivo da gama-glutamilttransferase sérica (GGT) para o quadro de pré-hipertensão. A taxa de pré-hipertensão incidente nos três quartis mais altos de GGT sérico basal foi significativamente maior em relação ao quartil mais baixo e permaneceram

estatisticamente significativas mesmo após o ajuste para múltiplas covariáveis (51). Mesmo após o ajuste para idade, sexo, IMC, glicemia de jejum, indicadores lipídicos e histórico familiar de hipertensão, a associação entre GGT e pré-hipertensão permaneceu significativa, especialmente em mulheres (60). A dosagem da GGT e de 2 outros biomarcadores (razão neutrófilo/linfócito e plaquetas/linfócitos) se correlacionaram à falta de descenso noturno da PA tanto em indivíduos com HAS, como pré-hipertensão, mostrando-se acessível e razoavelmente útil na determinação da pré-hipertensão (79). Em suma, estes estudos são concordantes em relação à GGT como exame auxiliar para diagnóstico e monitoramento da pré-hipertensão.

### **5.2.3 Proteína C-reativa**

Os estudos direcionados para analisar a possível relação entre proteína C-reativa (PCR) e a pré-hipertensão incluíram no total mais de 4700 participantes. Os valores médios de PCR foram significativamente mais elevados na presença de HAS do que na pré-hipertensão, bem como, entre os indivíduos com pré-hipertensão comparados àqueles com pressão arterial normal. Esta associação PCR elevada, HAS e pré-hipertensão manteve-se positiva e significativa após análise multivariada (47). Também se observou o aumento concomitantemente da prevalência de pré-hipertensão e dos valores de PCR, mesmos após ajustes de possíveis fatores de confundidores (56). Em conjunto, os estudos sugerem a PCR como um importante marcador da pré-hipertensão.

### **5.2.4 Número de cistos renais**

Lee et al. examinaram a relação entre o número de cistos renais e pré-hipertensão (54). Segundo análise multivariada realizada pelos autores, dois ou mais cistos renais

simples ou cistos  $\geq 2$  cm foram associados independentemente à pré-hipertensão / hipertensão em adultos, embora esta relação tenha desaparecido após ajuste para concentração sérica de renina. O mecanismo aventado de pré-hipertensão / hipertensão relacionado ao cisto seria o aumento da renina, e por isso, os autores recomendam a monitoração rigorosa da pressão arterial de rotina em pacientes com dois ou mais cistos renais simples, pois seriam fator preditor de pré-hipertensão.

### **5.2.5 Homocisteína plasmática**

Embora a concentração plasmática de homocisteína tenha sido correlacionada ao aumento da velocidade da onda de pulso em indivíduos hipertensos, esta relação não havia sido descrita em pré-hipertensos. Neste sentido, Kim et al. (46) dosaram homocisteína em participantes pré-hipertensos, após dividi-los em 2 subgrupos de acordo com velocidade da onda de pulso braquial-tornozelo (baPWV), ou seja, grupo I (baPWV de 1366 cm / segundo) e grupo II (baPWV maior que 1366 cm / segundo). Os resultados apontaram valores de homocisteína significativamente maiores no grupo II comparado ao grupo I e, aplicando modelos de regressão multivariada, houve maior razão de chances para aumento de baPWV nos quartis crescentes de homocisteína que no quartil mais baixo, independentemente das variáveis de confusão. Estes resultados permitiram identificar uma relação independente entre a concentração sérica circulante de homocisteína e rigidez arterial em pré-hipertensos, sugerindo que nesta população, a homocisteína seria um biomarcador útil de danos subclínicos em órgãos-alvo (46).

### **5.2.6 Microalbuminúria**

O emprego da microalbuminúria como marcador de pré-hipertensão mostrou resultados distintos entre os estudos. Peng et al. (49), encontraram maior probabilidade de ocorrência de microalbuminúria em indivíduos no estágio pré-hipertensivo e associação positiva com níveis pressóricos mais elevados (49). No estudo de Navarro-González et al. (55), os valores de PA não diferiram entre indivíduos pré-hipertensos com ou sem microalbuminúria (55). Enquanto para Wang et al. (78), a prevalência de microalbuminúria em pré-hipertensos aumentou de acordo com a elevação da glicemia. A análise estratificada, por modelo de regressão logística multivariada da população estudada, revelou o maior risco de microalbuminúria entre aqueles com pré-hipertensão e diabetes comparados aos indivíduos normotensos e normoglicêmicos (78). Dessa forma, parece haver associação entre a pré-hipertensão e a microalbuminúria, que apesar de ser influenciada por outros fatores, potencialmente serviria como marcador do estágio pré-hipertensivo.

### **5.2.7 Bilirrubina sérica**

Os estudos direcionados para definir vínculos entre concentração de bilirrubina e a pré-hipertensão disponibilizaram informações interessantes. Em homens com pré-hipertensão, mas não em mulheres, a bilirrubina sérica foi inversamente associada ao aumento da rigidez arterial (65). Em outro estudo, houve relação inversa entre a bilirrubina total sérica e espessura íntima-média da artéria carótida comum (CIMT), que foi considerada preditor independente de aterosclerose subclínica em pacientes com pré-hipertensão. Também se reconheceu a participação da bilirrubina em progressos anti-inflamatórios e antioxidantes, e sua correlação inversa à CIMT. Com isso, a bilirrubina

total recebeu *status* de marcador clínico precoce, preditor da aterosclerose carotídea subclínica em pacientes com pré-hipertensão (81). Apesar desta conclusão, vieses de pesquisa podem ter motivado a associação fraca e antagônica entre bilirrubina total circulante e o risco futuro de hipertensão, sugerindo a necessidade de avaliações adicionais para comprovar esta relação (85).

#### **5.2.8 Espessura das camadas arteriais**

O trabalho Karasek et al. (53) buscou caracterizar: a) a prevalência de pré-hipertensão/hipertensão em indivíduos com vários fenótipos dislipidêmicos; b) a relação entre a pressão arterial (PA) e outros fatores de risco para aterosclerose; c) potencial aterogênico de pré-hipertensão pela avaliação da CIMT. A prevalência de pré-hipertensão e hipertensão foi significativamente maior em indivíduos com dislipidemia comparado aos normolipidêmicos. Houve correlação entre PAS e PAD com a idade, colesterol total, TGL, colesterol não HDL, índice de massa corporal e circunferência da cintura e maior CIMT em hipertensos e de pré-hipertensos que em indivíduos com PA normal e qualquer um dos fenótipos de dislipidemia (53). Estudos na mesma linha corroboraram estes achados, indicando diferença significativa com incremento na CIMT entre normotensos, pré-hipertensos e hipertensos (75), incluindo a CIMT como potencial marcador de aterosclerose subclínica em pacientes com pré-hipertensão (76).

#### **5.2.9 Calcificação das artérias coronárias**

O estudo *Heinz Nixdorf Recall Study* investigou a relação transversal e o resultado longitudinal entre as categorias de pressão arterial e calcificação da artéria coronária (CAC), quantificada por tomografia computadorizada (TC), em uma coorte de 4.181

participantes seguidos em média por 7 anos. No início do estudo, observou-se um aumento contínuo na CAC com o incremento das categorias de pressão arterial, durante o período de acompanhamento, isto também ocorreu com os desfechos secundário (AVC e revascularização coronária). Assim, após ajustes para idade e fator de risco, houve crescimento gradativo na prevalência dos desfechos secundários, em homens e mulheres, nas diferentes categorias de pressão arterial, incluindo a pré-hipertensão, em relação a valores normais de pressão arterial. No entanto, o mesmo padrão não foi identificado para os desfechos primários, composto por infarto do miocárdio fatal e não fatal (86).

#### 5.2.10 SICAM-1

A glicoproteína transmembrana, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1, do inglês *intercellular adhesion molecule-1*) está envolvida nos processos de ativação endotelial e vasoclusão, apesar de ser uma molécula estrutural, forma solúvel (SICAM-1) pode ser mensurada *in vivo* (87). Como a inflamação crônica e disfunção endotelial são condições ligadas à hipertensão e outras doenças cardiovasculares, Wang et al. (47), investigaram fatores relacionados a estilo de vida e biomarcadores, entre os quais a SICAM-1 em pacientes hipertensos, pré-hipertensos e normotensos. Testes de correlação apontaram para concentração de SICAM-1 mais alta na pré-hipertensão, a qual se manteve positiva e significativa após ajustes para idade e gênero, sugerindo associação à pré-hipertensão e potencial utilização na prática clínica.



### 5.2.11 Estimulação simpática e barorreflexo

Existem evidências que a pressão arterial em repouso elevada (ERBP, do inglês *Early Rest Blood Pressure*) estaria associada à superativação e desregulação do sistema nervoso simpático (SNS), aumentando o risco de hipertensão e doenças cardiovasculares. Neste sentido, a atividade do nervo simpático muscular (ANSM) e diversos marcadores sanguíneos foram investigados em indivíduos saudáveis com ERBP (PA média:  $130 \pm 2/85 \pm 2$  mmHg) e controles normotensos (PA média:  $114 \pm 2/73 \pm 2$  mmHg). A frequência de ruptura da ANSM em repouso e a frequência cardíaca foram maiores no grupo de pré-hipertensos em comparação aos controles. Assim, a superatividade do SNS em indivíduos com ERBP foi confirmada, servindo como um alerta para o diagnóstico precoce de indivíduos sujeitos a desenvolver HAS (80).

### 5.2.12 LDL

Dois estudos abordaram o valor da lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *Low Density Lipoproteins*) como marcador precoce de HAS (43,77). Côté et al. (43) identificaram correlação positiva entre a concentração plasmática de LDL oxidado (ox-LDL) e PAS (43), que permaneceu significativa após o ajuste para diversas covariáveis, permitindo afirmar que as condições associadas à aumento do estresse oxidativo, caracterizadas por elevação de LDL-ox, podem ser preditoras de pré-hipertensão. Também, no estudo de Turgunova et al. (77) houve aumento significativo do LDL e de outras variáveis, discutidas posteriormente, nos indivíduos com pré-hipertensão em relação aos normotensos, atingindo patamares mais elevados de LDL naqueles com diagnóstico prévio de HAS. Em conclusão, os estudos sugerem a ligação entre valores de LDL e pré-hipertensão, tornando-os marcadores elegíveis desta condição.

### 5.2.13 LIGHT

Outro biomarcador incluído no trabalho de Turgunova et al. (77), a proteína da superfamília dos fatores de necrose tumoral denominada LIGHT, descrita como marcador de lesão de órgão, mostrou-se elevada nos indivíduos com pré-hipertensão, ainda mais expressa na presença de HAS, comparada aos controles. Deste modo, a proteína LIGHT passou a integrar o grupo de possíveis marcadores de lesão de órgãos-alvo presentes no estágio pré-hipertensivo.

### 5.2.14 H-FABP

As células miocárdicas contêm grandes quantidades de proteína ligadora de ácido graxo tipo cardíaca (H-FABP, do inglês *heart-type fatty acid-binding protein*) e por suas características tem sido estudada com possível marcador precoce de IAM. Assim como a LIGHT, os valores de H-FABP estão aumentados na pré-hipertensão e HAS, mostrando-se um marcador factível de lesão de órgão-alvo (77).

### 5.2.15 Endocan

A molécula específica de célula endotelial 1, ou Endocan, é expressa pelas células endoteliais, principalmente na presença de moléculas pró-inflamatórias e pró-angiogênicas, e liga-se a proteínas da matriz, fatores de crescimento, integrinas e células, sendo, portanto, um marcador de ativação endotelial. Como os valores de Endocan são elevados nos indivíduos pré-hipertensos e hipertensos, isto o converte em um marcador aceitável de lesão endotelial na pré-hipertensão (77).

#### **5.2.16 Atividade da LP-PLA2**

Em seu estudo, o grupo de Kim et al. (68) determinou a atividade enzima lipoproteína-associada à fosfolipase A2 (Lp-PLA2, do inglês *lipoprotein-associated phospholipase A2*), um biomarcador para aterogênese, em indivíduos com pré-hipertensão persistente. Os resultados indicam que as alterações na pressão arterial sistólica foram positivamente correlacionadas ao aumento de atividade da Lp-PLA2, sugerindo que possa ser igualmente um biomarcador auxiliar no diagnóstico da HAS.

#### **5.2.17 Razão entre neutrófilos e linfócitos**

A prevalência da pré-hipertensão foi significativamente maior diante do incremento da razão de neutrófilos e linfócitos (RNL). Assim, no tercil superior de RNL havia maior número de pré-hipertensos em relação aos tercís médio e inferior, bem como, a PAS e a PAD foram significativamente mais elevadas no tercil superior (61). Seguindo esta mesma linha, Bozduman et al. (79) descreveu maiores valores médios de RNL na vigência de pré-hipertensão e hipertensão. Estes resultados sugerem a RNL como indicador de risco aumentado para a HAS.

#### **5.2.18 Razão entre plaquetas e linfócitos**

A relação plaquetas / linfócitos (RPL) e hipertensão arterial também foi incluída no trabalho e Bozduman et al. (79), e por ser facilmente acessível, mostrou-se razoavelmente útil para prever a HAS em indivíduos pré-hipertensos.

### **5.2.19 Polimorfismo do AGTR1**

Na busca por diferenças entre indivíduos com PA normal e pré-hipertensão, Fung et al. (45) examinaram se polimorfismos do receptor da angiotensina II tipo 1 (AGTR1), presentes na hipertensão, poderiam prever a pré-hipertensão. O polimorfismo A1166C (rs5186) do AGTR1, particularmente na presença do alelo 1166C, aumentou a probabilidade de pré-hipertensão. Como este estudo identificou maior incidência de fatores metabólicos e inflamatórios nos indivíduos pré-hipertensos, colocando-os em risco para futuras doenças cardiovasculares, e a atividade do AGTR1 pode contribuir para esse aumento do risco, os autores inferiram que o polimorfismo estudado possa ser um marcador precoce da HAS, embora outras investigações devam ser realizadas para confirmar esses achados e para estabelecer os mecanismos moleculares de ação.

### **5.2.20 YKL-40**

A proteína 1 do tipo quitinase-3 (YKL-40) está envolvida na resposta ao dano endotelial por promover quimiotaxia, fixação e migração celular, reorganização e remodelação tecidual. Xu et al. investigaram a YKL-40 como potencial biomarcador auxiliar para prever a incidência de hipertensão entre os indivíduos pré-hipertensos. Os resultados apontaram que os indivíduos com concentração plasmática de YKL-40 no quartil mais elevado tinham risco significativamente maior de progredir para hipertensão, comparados àqueles com valores no quartil mais baixo, esta relação não foi observada no subgrupo com PA normal. Portanto, o estudo conclui que YKL-40 pode ser um preditor de HAS entre os indivíduos com pré-hipertensão (71).

### **5.2.21 RBP4**

A partir da prerrogativa de ligação entre a proteína ligadora de retinol 4 (RBP4) e o desenvolvimento de hipertensão, Zhang et al. (72) buscaram evidenciar se esta associação se estabelecia no estágio de pré-hipertensão. Para tal, os participantes foram divididos em subgrupos conforme valores de PA e IMC, e todos tiveram a RBP4 sérica dosada por ensaio de imunoabsorção ligado a enzima (ELIZA). Os indivíduos com pré-hipertensão tiveram valores significativamente mais altos de RBP4 sérica que os com PA normal. Além disso, concentrações séricas mais altas de RBP4 foram identificadas no subgrupo com pré-hipertensão e obesidade em relação ao subgrupo pré-hipertensão sem-obesidade. Após ajuste para idade, sexo, tabagismo e consumo de álcool, o valor de RBP4 foi correlacionado positivamente com o IMC e PAD. No entanto, não houve diferença na RBP4 sérica entre o subgrupo de normotensos com obesidade e o de normotensos sem-obesidade. Análises de regressão múltipla indicaram que a RBP4 foi independentemente associada à PAS e PAD, permitindo aos autores concluir que o nível sérico de RBP4 foi significativamente mais alto e estreitamente associado à pressão arterial em pré-hipertensos, mostrando-se um marcador precoce da HAS.

### **5.2.22 Polimorfismo do gene GNB3**

Maniotis e colaboradores (59) pesquisaram a associação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) M235T, no gene AGT que codifica o angiotensinogênio, e C825T, no gene GNB3 que codifica a subunidade GB3 da proteína G, com resistência à insulina, marcadores bioquímicos e variáveis qualitativas em três diferentes grupos de indivíduos, com PA normal, pré-hipertensão e hipertensão. Os pesquisadores não encontraram diferenças estatisticamente significativas dos polimorfismos entre

indivíduos, independente dos valores pressóricos, apenas os alelos CT / TT do polimorfismo C825T foram significativamente associados a um aumento do IMC nos três grupos. O estudo não conseguiu demonstrar correlação entre SNPs específicos, pressão arterial e resistência à insulina nos três grupos.

### **5.2.23 TNF**

Embasados em relatos prévios da literatura que a PA elevada e a infiltração da vasculatura por monócitos contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose (88). Dimitrov et al. (52) pesquisaram a produção de TNF e a sensibilidade do receptor adrenérgico, por subtipos de monócitos, estimuladas em resposta a um estresse físico, como exercício em esteira, em indivíduos normotensos, pré-hipertensos leves e pré-hipertensos com valores de PA mais elevados. Os resultados mostraram que a produção de TNF diminuiu após o exercício, independentemente da PA, com os monócitos e atuando como principais fontes de produção de TNF. Esses achados permitiram aos autores afirmar que a mobilização de monócitos pró-inflamatórios sob estresse físico é atenuada, mesmo com leve elevação da pressão arterial, e isso pode ser indicativo de dessensibilização monocítica ou de maior adesão de monócitos “pró-inflamatórios” ao endotélio vascular na hipertensão, com possíveis implicações clínicas na doença vascular.

### **5.2.24 Distribuição de eritrócitos**

Os resultados da avaliação de Tanindi et al. (50) demonstraram que, após o ajuste para idade, valor hemoglobina, presença de anemia, taxa de sedimentação de eritrócitos, volume corpuscular médio e ácido úrico sérico, os valores médios da amplitude de

distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW, do inglês *Red Cell Distribution Width*) foram significativamente menores em indivíduos pré-hipertensos que nos hipertensos, embora maiores do que os observados no grupo controle. Outro resultado interessante foi que a PAS e a PAD estavam fortemente correlacionadas ao RDW. Desta forma, os autores concluíram que o RDW pode ser considerado um marcador precoce da HAS.

#### **5.2.25 Óxido nítrico sintetase**

Pal et al. (66) relataram que embora o polimorfismo do gene da óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) esteja documentado como marcador de hipertensão, seu papel na pré-hipertensão ainda não havia sido investigado. Sendo assim, compararam indivíduos normotensos e pré-hipertensos em relação a diversos parâmetros cardiovasculares, dentre eles a presença de polimorfismos de genes associados à produção de eNOS e observaram que a PA estava significativamente alterada nos pré-hipertensos positivos para polimorfismos da eNOS. Portanto, tais polimorfismos podem ser considerados marcadores precoces da HAS, também em indivíduos com pré-hipertensão

#### **5.2.26 Angiotensina II**

A relação entre pressão arterial, inflamação, estresse oxidativo e inflamação valvar foi estudada na progressão da estenose da artéria aorta, em pacientes normotensos e pré-hipertensos, identificando paralelismo entre PAS e angiotensina II (Ang II) (43). Complementarmente, outro estudo demonstrou que a Ang II está elevada em indivíduos pré-hipertensos quando comparados aos normotensos (64). Dessa forma, estes

resultados em conjunto sugerem a Ang II como um possível marcador para o aumento precoce dos níveis pressóricos.

#### **5.2.27 Troponina T**

A troponina cardíaca T de alta sensibilidade (hs-cTNT, do inglês *high-sensitive cardiac troponin T*) é um importante marcador não invasivo de lesão subclínica do miocárdio. Ao comparar a medida da hs-cTNT sérica, entre indivíduos com PA normal e aqueles com pré-hipertensão, valores significativamente maiores foram encontrados no grupo com pré-hipertensão, revelando-se um preditor independente de pré-hipertensão, com sensibilidade de 86% e especificidade de 60%. Com isto, os autores incluíram a hs-cTNT na lista de biomarcadores disponíveis para auxiliar o diagnóstico dos estados pré-hipertensivos (73).

#### **5.2.28 Cistatina-C**

A cistatina-C sérica foi dosada em pessoas aparentemente saudáveis, normotensas e com pré-hipertensão, como um marcador capaz de detectar a disfunção renal. Houve redução significativa da taxa de filtração glomerular estimada pela cistatina-C, concomitante ao aumento significativo da concentração sérica de cistatina-C sérica e dos valores de PA em indivíduos pré-hipertensos (82).

#### **5.2.29 Elastase neutrofílica**

A atividade da elastase neutrofílica está aumentada em diversas doenças como aterosclerose, hipertensão sistólica e doença pulmonar obstrutiva. Neste contexto, El-Eshmawy et al. (44) objetivaram determinar a atividade de elastase neutrofílica em



mulheres obesas pré-hipertensas e sua possível correlação com testes de função pulmonar. O estudo incluiu 30 participantes do sexo feminino com obesidade e pré-hipertensão, 30 mulheres normotensas com obesidade e outras 30 mulheres como controles saudáveis, todas pareadas por idade. A elastase neutrofílica sérica foi significativamente maior, enquanto a função pulmonar foi significativamente pior, nas mulheres obesas pré-hipertensas e normotensas do que nas do grupo controle. Também houve correlação positiva e significativa entre elastase neutrofílica e índice de massa corporal, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, colesterol total, TGL, LDL e PCR de alta sensibilidade em mulheres com obesidade e pré-hipertensão, além de correlações negativa com HDL. Desta forma, elastase neutrofílica está associada à dislipidemia e disfunção pulmonar em mulheres obesas pré-hipertensas, constituindo um interessante marcador do estado de pré-hipertensão.

#### **5.2.30 Endotelina**

As concentrações de endotelina correlacionam-se aos estágios da HAS, ou seja, como este marcador aumentou em indivíduos com pré-hipertensão, pode ser enquadrado como um preditor de HAS (64).

#### **5.2.31 Autoanticorpos**

A dosagem de autoanticorpos séricos contra Ang II e endotelina diferiram entre pacientes normotensos, com pré-hipertensão e hipertensão; com isto, esses anticorpos foram identificados como preditores potenciais na avaliação personalizada de HAS (64).

### **5.2.32 Aldosterona plasmática**

Collier e colaboradores (62) correlacionaram a atividade do SRAA e a velocidade da onda de pulso (VOP) em indivíduos com obesidade e pré-hipertensão, antes e após 4 semanas de treinamento aeróbico (30 minutos de esteira, 3 vezes por semana, a 65% do pico de consumo de oxigênio). Não houve diferença nas características descritivas (PAS, PAD e VOP) após o período de intervenção; no entanto, a concentração de aldosterona plasmática (ALDO) e do VOP central diminuíram significativamente com o exercício físico. Por isso, o estudo afirma que 4 semanas de treinamento aeróbico, de intensidade moderada em obesos, reduziu os valores da ALDO, independentemente do peso corporal, e se correlacionou significativamente à redução na VOP.

## 6 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática procurou identificar biomarcadores capazes de auxiliar no diagnóstico da pré-hipertensão. Após análise dos trabalhos que cumpriram os critérios de inclusão, 32 indicadores mensuráveis foram reconhecidos como potencialmente úteis.

O ácido úrico foi o marcador mais pesquisado, cujos estudos somados englobaram 30.689 participantes (49,57,67,69,70,74,83), seguido pela gama-glutamilttransferase sérica, avaliada em 20.120 indivíduos (51,60,79). Todos os outros marcadores correlacionados à pré-hipertensão incluíram menos de 5 mil pacientes.

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas, sendo que a hiperuricemia resulta de sua maior produção, diminuição da excreção, ou uma combinação de ambas as situações. As evidências sugerem que o aumento do ácido úrico sérico está efetivamente associado ao desenvolvimento e progressão da hipertensão, sendo esta correlação também encontrada em adolescentes e, especificamente, no sexo masculino (83). Os mecanismos exatos subjacentes à hiperuricemia e ao risco de pré-hipertensão não são completamente compreendidos. Acredita-se que o ácido úrico mais elevado poderia promover a proliferação de células do músculo liso vascular e ativação do sistema renina-angiotensina, levando à disfunção endotelial. Além disso, a hiperuricemia foi associada à resistência à insulina, contribuindo, também desta forma, para o desenvolvimento da pré-hipertensão (90–93).

A GGT sérica é considerada um marcador de estresse oxidativo. O mecanismo sugerido para essa associação seria o aumento do transporte da glutathione para o interior das células, pela maior atividade da GGT sérica. Com isso, a maior concentração de glutathione antioxidante intracelular compensaria o estresse oxidativo. Os valores

elevados de GGT foram implicados com aumento da pressão arterial, progressão da hipertensão (94), e com estágios pré-hipertensivos, especialmente em homens idosos, sugerindo potencial papel como indicador de pré-hipertensão (95).

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória participam da fisiopatogenia da síndrome metabólica (SM) e do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A HAS, por sua vez, está entre os critérios para o diagnóstico de SM. Portanto, outros parâmetros relacionados ao DM2 e à própria SM também poderiam estar presentes em indivíduos com pré-hipertensão. Partindo desta premissa, alguns dos biomarcadores vinculados à resistência insulínica, como por exemplo, glicemia, insulinemia e dislipidemia, mostraram-se capazes de prever surgimento de DM2 em um número significativo de indivíduos com pré-hipertensão (96). Da mesma forma, diversas variáveis bioquímicas relacionados à resistência insulínica, como glicemia de jejum, PCR, TGL, colesterol total, LDL e RBP4 são aumentados em pré-hipertensos e hipertensos (97).

Fatores hematológicos, tais quais a contagem de leucócitos, glóbulos vermelhos (RBC), hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT) e hemoglobina corpuscular média (MCH) mostraram-se elevados em indivíduos com resistência insulínica, bem como, naqueles com HAS comparados a normotensos. O hematócrito parece ser um fator de risco independente, e importante causa de pré-hipertensão e de desenvolvimento da HAS, justificado pelo potencial papel da inflamação sistêmica na disfunção da medula óssea, levando à liberação de eritrócitos imaturos e subsequente anisocitose, além de aumento da amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW, do inglês *Red Cell Distribution Width*) (61,97,98). Acredita-se que a relação neutrófilos-linfócitos (NLR) represente a ação deletéria de neutrófilos, responsáveis pela inflamação ativa inespecífica, e a linfopenia, como marcador de pior estado geral de saúde e de estresse

fisiológico. Por integrar vias imunes diferentes, mas complementares, a NLR seria parâmetro útil para identificar prognóstico na doença cardiovascular. Postula-se que a resposta inflamatória, por aumento do estresse oxidativo e liberação de mediadores inflamatórios, também participe do processo fisiopatológico da hipertensão arterial. Os trabalhos de Aydin et al. (61) e de Bozduman et al. (79), demonstraram esta relação entre marcadores de inflamação e pré-hipertensão, pois a NLR, contagem de monócitos e a razão entre plaquetas e linfócitos (PLR), além de serem de fácil acesso, foram independentemente associadas ao aumento do risco de pré-hipertensão, assim como ao avanço pressórico tanto de hipertensos quanto de pré-hipertensos (61,79). Por outro lado, embora existam ligações entre variações do RDW e desfechos cardiovasculares, os mecanismos implicados não são claros, e ainda se discute se esta não seria apenas o reflexo de doenças sistêmicas, como alterações da microvasculatura, anemia, liberação de citocinas inflamatórias, estresse oxidativo e deficiência nutricional (99). Segundo Tanindi et al. (50), o RDW caracteriza-se como preditor de mortalidade tanto na população geral, quanto em alguns grupos selecionados de pacientes, especialmente quando comparados os pré-hipertensos e hipertensos, independentemente da idade, estado inflamatório e anemia. Valores mais altos de RDW estariam fortemente correlacionados com pressões sanguíneas sistólica e diastólica mais altas (50).

Vários fatores de risco para DCV também foram relacionados à pré-hipertensão e à progressão da HAS. Um estudo transversal com 2.589 indivíduos observou a ligação entre o aumento de proteína C-reativa e de sICAM-1 com a pré-hipertensão, mostrando a participação do processo inflamatório e disfunção endotelial no desenvolvimento da hipertensão (47). A homocisteína tem sido vinculada a maior risco de doença coronariana e mortalidade, pois atuaria em mecanismos relacionados ao estresse oxidativo,

aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio, com consequente peroxidação lipídica e lesão da membrana (100). A ativação da Lp-PLA2, por sua vez hidrolisa os fosfolípidios de cadeia curta oxidados de LDL, liberando mediadores pró-inflamatórios (lisofosfolípidios e ácidos graxos oxidados). Esta maior atividade da Lp-PLA2 refletiria a resposta ao estresse pró-inflamatório característico da aterosclerose (101). Estudos reforçaram o emprego da homocisteína e da Lp-PLA2 como biomarcadores de danos subclínicos em órgãos-alvo, ao correlacionarem o aumento na concentração sérica tanto de homocisteína, quanto Lp-PLA2, à maior rigidez arterial em pacientes pré-hipertensos (46,70). Caracteristicamente, a fibrose está presente em tecidos submetidos a dano vascular e o aumento da angiogênese, uma vez que as células endoteliais agem no controle da função vascular e podem participar de reações inflamatórias e imunológicas. A sinalização LIGHT, por ligação a receptores LT $\beta$ R (receptor da superfamília de receptores TNF) expressos em células endoteliais, favorece a adesão de células T mediada por hiperregulação de E-selectina, ICAM-1 e VCAM-1, além de induzir a expressão de interleucinas e quimocinas, facilitando a migração de leucócitos para áreas inflamadas, promovendo, indiretamente, a fibrose tecidual (102). Diante do evidente aumento da expressão de LIGHT, e do próprio TNF, assim como de Endocan, que na presença de moléculas pró-inflamatórias e pró-angiogênicas se ligam a proteínas da matriz, fatores de crescimento, integrinas e células, estas citocinas e proteínas passaram a integrar o grupo de possíveis marcadores de lesão de órgãos-alvo presentes no estágio pré-hipertensivo (77,103).

Na prática clínica, o uso da troponina de alta-sensibilidade no diagnóstico de lesão miocárdica no contexto da síndrome coronariana aguda (SCA) está bem estabelecido, como a hipertensão geralmente precede anormalidades cardíacas estruturais, aventou-

se a possibilidade da hs-cTnT, por ser marcador de dano miocárdico subclínico, identificar indivíduos em risco de hipertensão ou hipertrofia ventricular esquerda (104). Esta hipótese foi corroborada por Askin e Yesiltepe (73), ao encontrar valores significativamente maiores hs-cTnT em indivíduos com pré-hipertensão, os quais alcançaram boa sensibilidade, mas baixa especificidade (86% e 60%, respectivamente) (73). A H-FABP, da família de proteínas de ligação aos ácidos graxos, tem se mostrado um marcador prognóstico precoce útil para doenças potencialmente fatais como IAM, insuficiência cardíaca, arritmia e embolia pulmonar (105). Neste sentido, a avaliação de possíveis marcadores para pré-hipertensão de Turgunova et al. (77) identificou maiores concentrações séricas de H-FABP em pré-hipertensos e hipertensos. A localização, densidade e confluência da calcificação influenciam o conduto arterial, tornando-o uma estrutura não complacente, e diversos fatores locais e sistêmicos atuam nesse processo, como hiperlipidemia, inflamação e DM. Há décadas a calcificação de artérias coronárias tem sido usada como marcador de aterosclerose coronariana. A análise de um subgrupo de participantes do *Heinz Nixdorf Recall Study* evidenciou CAC, ou seja, um sinal de dano contínuo a órgãos-alvo, se manifestando de forma acelerada em pacientes pré-hipertensos (48). De forma interessante, a bilirrubina sérica foi inversamente associada à aterosclerose coronariana, mostrando-se como um biomarcador de proteção contra a doença arterial coronariana, devido a um possível efeito antioxidante da própria bilirrubina. No entanto, na avaliação de Huang et al. (65), a bilirrubina sérica foi associada ao aumento da rigidez arterial em homens com pré-hipertensão, chamando a atenção para a relação entre este marcador e o evento mecânico ligado ao aumento da pressão arterial. Em resumo, estes resultados em conjunto apontam para o fato que marcadores

estabelecidos de lesão de órgão-alvo estão aumentados na pré-hipertensão, a qual poderia representar uma fase muito precoce de DCV.

Segundo Montecucco et al. (106), os processos inflamatórios podem induzir vasoconstrição renal, isquemia e lesão, sustentando a hipertensão sistêmica. A infiltração arterial e túbulo-intersticial de células inflamatórias, em resposta ao dano renal, aumenta ainda mais as alterações renais e vasculares por meio da produção de oxidantes e outros mediadores inflamatórios solúveis. Apesar de não haver um mecanismo fisiopatológico definido, a microalbuminúria parece representar a disfunção endotelial sistêmica, permitindo a identificação precoce da doença vascular e na estratificação de risco cardiovascular, especialmente em populações mais susceptíveis com HAS ou DM (107). Por outro lado, estudos que buscaram avaliar a microalbuminúria como marcador de pré-hipertensão demonstraram resultados divergentes, como a maior ocorrência de microalbuminúria em indivíduos no estágio pré-hipertensivo e associação positiva com níveis pressóricos mais elevados (49), ou nenhuma diferença nos valores de PA entre pacientes pré-hipertensos com ou sem microalbuminúria (55), ou ainda, maior prevalência de microalbuminúria em pré-hipertensos com a elevação da glicemia (78). Portanto, investigações adicionais são necessárias para explorar a relação causa-efeito entre microalbuminúria e HAS.

Na avaliação de marcadores de função renal, Wali et al. (82), compararam concentrações séricas de cistatina-C e de creatinina, junto com a taxa de filtração glomerular estimada, em pessoas aparentemente saudáveis com pré-hipertensão, para determinar qual deles seria melhor na detecção de disfunção renal. Após a avaliação de apenas 78 indivíduos, ou seja, uma amostra pouco representativa, os autores afirmaram que a Cistatina-C e a filtração glomerular estimada pela cistatina-C se mostraram bons marcadores na



detecção de nefropatia pré-hipertensiva. Porém, apesar da cistatina-C sérica ser um marcador de progressão da doença renal, a queda da função renal pode *per se* aumentar os níveis pressóricos, por fatores relacionados à hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (89) e se tornar um fator confundidor. Sendo assim, estudos mais bem controlados e com amostras maiores são necessários para avaliar o real potencial da cistatina-C como um marcador auxiliar no diagnóstico da pré-hipertensão. Outro estudo buscou identificar a relação entre cistos renais simples e HAS, e os resultados apontaram que a presença de dois ou mais cistos renais simples, ou apenas um cisto com mais de 2 cm seriam preditores independentes de pré-hipertensão e HAS, e o mecanismo aventado seria por aumento da renina (51). Todavia, cabe ressaltar que o número de cistos renais aumentam naturalmente com o envelhecimento (84), o que pode trazer dúvidas sobre a sua efetividade como marcador auxiliar do estágio de pré-hipertensão. Portanto, nenhum dos trabalhos deixa claro se as alterações renais seriam causa ou consequência da hipertensão.

Côte et al. (108), observaram rápida progressão da estenose aórtica (EA) em pacientes com síndrome metabólica. Com base nessa informação, os autores determinaram a relação entre pressão arterial, inflamação, estresse oxidativo e inflamação valvar em uma população de pacientes normotensos e pré-hipertensos com EA. Os resultados permitiram concluir que, em condições associadas a maior estresse oxidativo e ativação do SRRA, assim como é encontrado em pacientes com obesidade visceral e pré-hipertensos, existe maior inflamação valvar e estenose da artéria aorta, contribuindo para o aumento dos níveis pressóricos (43).

O óxido nítrico (NO) reduz o risco CV, e sua deficiência foi reportada como fator de risco para pré-hipertensão. Pal et al. (66), estudaram marcadores bioquímicos,

cardiovasculares e polimorfismos de genes associados à produção de eNOS em indivíduos normotensos e pré-hipertensos. Houve incremento de risco CV em indivíduos pré-hipertensos que expressavam os genótipos 298GG e -786TT, assim como nítida correlação entre risco CV e desbalanço simpátovagal em pré-hipertensos que expressam o genótipo GG. Consequentemente, tais polimorfismos foram considerados marcadores precoces da HAS e DCV na vigência do quadro de pré-hipertensão.

Há muito tempo se conhece a importância do SRAA na regulação da PA e homeostase do volume, e que sua ativação crônica promove mudanças estruturais críticas em grandes e pequenos vasos, e em praticamente todos os componentes do sistema cardiovascular (109). Estudos pontuais voltados ao melhor entendimento da modulação do SRAA em indivíduos com pré-hipertensão, identificaram maior atividade da aldosterona e polimorfismos no gene AGTR1 induzem mudanças fisiopatológicas precoces no sistema cardiovascular, aumentando o risco de DCV (45,62).

Uma miscelânea de moléculas, com diferentes mecanismos reguladores da interação célula-matriz, foi investigada como participantes na fisiopatogenia da hipertensão arterial. Nesta perspectiva, a YKL-40 surgiu como preditor de HAS em indivíduos com pré-hipertensão (71). Apesar de ser um marcador de inflamação crônica, a YKL-40 tem sido conectada com a proliferação, sobrevivência e capacidade de invasão das células cancerosas (110). As serina-proteases, como a elastase neutrofílica, agem na degradação das fibras elásticas e colágenas, aumentam a síntese da IL-8 e TNF- $\alpha$ , interferem ativando ou inativando várias citocinas e, pela interferência em diferentes vias, constituem um interessante marcador do estado de pré-hipertensão (111). Tal como demonstrado ligação da elastase neutrofílica à dislipidemia e disfunção pulmonar em mulheres obesas pré-hipertensas (44). A endotelina, além de um potente vasoconstrictor,

estaria implicada na patogênese da hipertensão, por ser induzida pela Ang II e pela ativação vascular de NADPH oxidases (Nox) (61). As proteínas G estão envolvidas na transcrição de vários hormônios e neurotransmissores e participam como efetores autócrinos e parácrinos. O gene GNB3, em humanos, codifica a subunidade  $\beta$  da proteína G e mutações têm sido descritas na HAS (112–114). Maniotis et al. (59), ao avaliar indivíduos hipertensos, pré-hipertensos e controles, de origem grega, não identificaram diferenças entre a pressão arterial e a resistência à insulina nos 3 grupos, apenas os portadores do alelo T do polimorfismo C825T do gene GNB3 apresentaram um índice de massa corporal aumentado. Analisados em conjunto, os resultados sugerem que, assim como polimorfismo C825T do gene GNB3, autoanticorpos contra Ang II e endotelina, outros fatores moleculares, podem servir como potenciais preditores na avaliação personalizada do risco de hipertensão arterial.

## 7 CONCLUSÃO

Este trabalho realizou uma revisão sistemática da literatura direcionada a selecionar as principais evidências clínicas sobre a utilização de biomarcadores para diagnóstico do estágio de pré-hipertensão em adultos.

A avaliação dos artigos selecionados permitiu concluir que diversos marcadores têm sido estudados no diagnóstico de pré-hipertensão, principalmente no sentido de auxiliar a identificar indivíduos com potencial de progressão para HAS, seus estágios mais avançados e desfechos cardiovasculares. Os trabalhos envolvendo maior número de participantes foram direcionados para correlacionar o ácido úrico e a GGT sérica à pré-hipertensão, embasados pelo aumento da proliferação celular no músculo liso vascular e ativação do SRAA induzidos pelo ácido úrico sérico, bem como na melhor compreensão do papel fisiológico da GGT na neutralização do estresse oxidativo. Os resultados mostraram que estes marcadores são promissores e fidedignos para diagnóstico da pré-hipertensão, especialmente o ácido úrico, por sua prévia identificação como marcador independente e modificável de lesão cardiovascular.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Ounpuu S, Anand S, Yusuf S. The impending global epidemic of cardiovascular diseases. Oxford University Press; 2000.
2. Global Burden of Disease. Análise causal da mortalidade global, em ambos os sexos e todas as idades, de 1990 a 2017. 2017. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1659–1724.
4. Franceschini N, Reiner AP, Heiss G. Recent findings in the genetics of blood pressure and hypertension traits. *Am J Hypertens*. 2011;24(4):392–400.
5. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913.
6. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4:18014.
7. SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2016;9(4):359–408.
8. WHO. A Global brief on hypertension: silente killer, global public health crisis. Geneve: World Health Organization; 2013 [citado 6 de novembro de 2019]. 40 p. Disponível em: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/)

9. Lima FET, de Araújo TL, de Oliveira Lopes MV, da Silva L de F, Monteiro ARM, de Oliveira SKP. Fatores de risco da doença coronariana em pacientes que realizaram revascularização miocárdica. *Rev Rede Enferm Nordeste*. 2012;13(4):853–860.
10. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82.
11. Anyaegbu EI, Dharnidharka VR. Hypertension in the teenager. *Pediatr Clin*. 2014;61(1):131–151.
12. Malachias MVB, Gomes M a. M, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):7–13.
13. Barroso WKS, Rodrigues CS, Bortolotto LA, Gomes MM, Brandão A, Feitosa A. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;ahead print.
14. Dreyfuss-Tubiana C, Safar ME, Blacher J. Prehypertension and Vascular-Renal Impairment. In: Zimlichman R, Julius S, Mancia G, organizadores. *Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome*. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 1º de junho de 2020]. p. 241–9. (Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection). Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-75310-2\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-319-75310-2_17)
15. Srivastava A, Mirza TM, Sharan S. Prehypertension. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 9 de setembro de 2020]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538313/>
16. Fernandez C, Sander GE, Giles TD. Prehypertension: Defining the Transitional Phenotype. *Curr Hypertens Rep*. 2015;18(1):2.
17. Fernandez C, Sander GE, Giles TD. Prehypertension: defining the transitional phenotype. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(1):2.

18. Shen Y, Chang C, Zhang J, Jiang Y, Ni B, Wang Y. Prevalence and risk factors associated with hypertension and prehypertension in a working population at high altitude in China: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2017;22(1):19.
19. Rahman M, Zaman MM, Islam JY, Chowdhury J, Ahsan HN, Rahman R, et al. Prevalence, treatment patterns, and risk factors of hypertension and pre-hypertension among Bangladeshi adults. *J Hum Hypertens*. 2018;32(5):334–48.
20. Booth John N., Li Jiexiang, Zhang Lu, Chen Liwei, Muntner Paul, Egan Brent. Trends in Prehypertension and Hypertension Risk Factors in US Adults. *Hypertension*. 2017;70(2):275–84.
21. Silva DAS, Petroski EL, Peres MA. Prehypertension and hypertension among adults in a metropolitan area in Southern Brazil: population-based study. *Rev Saude Publica*. 2012;46(6):988–98.
22. Bezerra VM, Andrade AC de S, Medeiros DS de, Caiaffa WT, Bezerra VM, Andrade AC de S, et al. Pré-hipertensão arterial em comunidades quilombolas do sudoeste da Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(10):e00139516.
23. Rocha J do C, Teixeira MTB, Silva GA e, Duque K de CD, Machado MLSM. Prevalence of prehypertension and associated factors in women. *Investig Educ En Enferm*. 2014;32(3).
24. Lee M, Saver JL, Chang B, Chang K-H, Hao Q, Ovbiagele B. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(14):1330–1337.
25. Huang Y, Cai X, Li Y, Su L, Mai W, Wang S, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology*. 2014;82(13):1153–1161.
26. Giles TD, Materson BJ, Cohn JN, Kostis JB. Definition and classification of hypertension: an update. *J Clin Hypertens*. 2009;11(11):611–614.

27. AHA. American Heart Association. Understanding Blood Pressure Readings. [www.heart.org](http://www.heart.org). 2020 [citado 26 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
28. Shen L, Ma H, Xiang M-X, Wang J-A. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):266–271.
29. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Hu Y, Tang H, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11(1):177.
30. Huang Y, Cai X, Zhang J, Mai W, Wang S, Hu Y, et al. Prehypertension and incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(1):76–83.
31. Mainous AG, Everett CJ, Liszka H, King DE, Egan BM. Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort. *Am J Cardiol*. 2004;94(12):1496–500.
32. Goodsaid F, Frueh F. Biomarker qualification pilot process at the US Food and Drug Administration. *AAPS J*. 2007;9(1):E105–E108.
33. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Ramírez-Macías I, Lip GYH, Marín F. The Use of Biomarkers in Clinical Management Guidelines: A Critical Appraisal. *Thromb Haemost*. 2019;119(12):1901–19.
34. Plante GE. Predisease biological markers: early diagnosis and prevention of arterial hypertension. *Metabolism*. 2008;57 Suppl 2:S36-39.
35. Gusenbauer M, Haddaway NR. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Res Synth Methods*. 2020;11(2):181–217.
36. Donato H. Pesquisa no PUBMED. 2007. Disponível em: [http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/24/1/Guia\\_Pesquisa\\_PUBMED\\_Jan\\_2007.pdf](http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/24/1/Guia_Pesquisa_PUBMED_Jan_2007.pdf)



37. Morshed T, Hayden S. Google Versus PubMed: Comparison of Google and PubMed's Search Tools for Answering Clinical Questions in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2020;75(3):408–15.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Estatuto do Idoso. 2a. edição. 3a. reimpressão. Série E - Legislação em Saúde. 2003. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estatuto\\_idoso\\_2ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estatuto_idoso_2ed.pdf)
39. Ferraz RRN. Como inserir citações e listar as referências do meu trabalho acadêmico de maneira automatizada? In: *Redação Científica, Princípios de Estatística e Bases de Epidemiologia para simples mortais*. Erechim: Deviant; 2016. p. 313.
40. Zotero. Your personal research assistant. 2019 [citado 3 de dezembro de 2018]. Disponível em: <https://www.zotero.org/>
41. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 2009;6(7):e1000097.
42. Galvão TF, Pansani T de SA, Harradi D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2015;24(2):335–42.
43. Côté N, Pibarot P, Pépin A, Fournier D, Audet A, Arsenault B, et al. Oxidized low-density lipoprotein, angiotensin II and increased waist circumference are associated with valve inflammation in prehypertensive patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2010;145(3):444–9.
44. El-Eshmawy MM, El-Adawy EH, Mousa AA, Zeidan AE, El-Baiomy AA, Abdel-Samie ER, et al. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women. *BMC Womens Health*. 2011;11:1.

45. Fung MM, Rao F, Poddar S, Mahata M, Khandrika S, Mahata SK, et al. Early inflammatory and metabolic changes in association with AGTR1 polymorphisms in prehypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2011;24(2):225–33.
46. Kim BJ, Seo M, Huh JK, Kwon CH, Kim JT, Sung KC, et al. Associations of plasma homocysteine levels with arterial stiffness in prehypertensive individuals. *Clin Exp Hypertens N Y N 1993*. 2011;33(6):411–7.
47. Wang G, Wang A, Tong W, Liu Y, Zhang Y. Association of elevated inflammatory and endothelial biomarkers with prehypertension among Mongolians in China. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2011;34(4):516–20.
48. Erbel R, Lehmann N, Möhlenkamp S, Churzidse S, Bauer M, Kälsch H, et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2012;59(1):44–53.
49. Peng H, Ding J, Peng Y, Zhang Q, Xu Y, Chao X, et al. Hyperuricemia and microalbuminuria are separately and independently associated with prehypertension among Chinese Han women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10(3):202–8.
50. Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press*. 2012;21(3):177–81.
51. Chun H, Park SK, Ryoo J-H. Association of serum  $\gamma$ -glutamyltransferase level and incident prehypertension in Korean men. *J Korean Med Sci*. 2013;28(11):1603–8.
52. Dimitrov S, Shaikh F, Pruitt C, Green M, Wilson K, Beg N, et al. Differential TNF production by monocyte subsets under physical stress: blunted mobilization of proinflammatory monocytes in prehypertensive individuals. *Brain Behav Immun*. 2013;27(1):101–8.
53. Karasek D, Vaverkova H, Halenka M, Jackuliakova D, Frysak Z, Orsag J, et al. Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and

- intima-media thickness. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* 2013;157(1):41–9.
54. Lee C-T, Yang Y-C, Wu J-S, Chang Y-F, Huang Y-H, Lu F-H, et al. Multiple and large simple renal cysts are associated with prehypertension and hypertension. *Kidney Int.* 2013;83(5):924–30.
  55. Navarro-González JF, Mora C, Muros M, García J, Donate J, Cazaña V. Relationship between inflammation and microalbuminuria in prehypertension. *J Hum Hypertens.* 2013;27(2):119–25.
  56. Sabanayagam C, Shankar A, Lee J, Wong TY, Tai ES. Serum C-reactive protein level and prehypertension in two Asian populations. *J Hum Hypertens.* 2013;27(4):231–6.
  57. Bao X, Wang Q, Chen G, Wang Q, Liang R, Zhang S. Serum concentration of uric acid associated with prehypertension among Chinese population. *Angiology.* 2014;65(9):800–5.
  58. Julius S, Egan BM, Kaciroti NA, Nesbitt SD, Chen AK, TROPHY investigators. In prehypertension leukocytosis is associated with body mass index but not with blood pressure or incident hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(2):251–9.
  59. Maniotis C, Chantziara K, Kokkoris P, Papadogiannis D, Andreou C, Tsioufis C, et al. The AGT and the GNB3 polymorphisms and insulin resistance in prehypertension. *Horm Athens Greece.* 2014;13(1):79–86.
  60. Zhu Y, Gong Y, Zhu R, Liu X-K, Sun Y-T, Wang Y, et al. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase levels and prehypertension in Chinese adults: the cardiometabolic risk in Chinese study. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2014;16(10):760–5.
  61. Aydin M, Yuksel M, Yildiz A, Polat N, Bilik MZ, Akil MA, et al. Association between the neutrophil to lymphocyte ratio and prehypertension. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116(8):475–9.

62. Collier SR, Sandberg K, Moody AM, Frechette V, Curry CD, Ji H, et al. Reduction of plasma aldosterone and arterial stiffness in obese pre- and stage1 hypertensive subjects after aerobic exercise. *J Hum Hypertens*. 2015;29(1):53–7.
63. Jiang L, Mo D, Yang R, Ye Q, Wu J, Yu G, et al. Joint effects of serum uric acid and body mass index on risk of prehypertension in Chinese population. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2015;446:1–5.
64. Sherstnev VV, Gruden' MA, Elistratova EI, Karlina VP, Kuznetsova AV, Ryzhova TV, et al. Molecular markers of arterial hypertension in patients with normotony, prehypertension and hypertension. *Bull Exp Biol Med*. 2015;158(5):604–6.
65. Huang Y-H, Yang Y-C, Lu F-H, Sun Z-J, Wu J-S, Chang C-J. Serum Bilirubin Is Inversely Associated with Increased Arterial Stiffness in Men with Pre-Hypertension but Not Normotension. *PloS One*. 2016;11(1):e0146226.
66. Pal GK, Adithan C, Umamaheswaran G, Pal P, Nanda N, Indumathy J, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives. *J Am Soc Hypertens JASH*. 2016;10(11):865–72.
67. Wu I-H, Wu J-S, Sun Z-J, Lu F-H, Chang C-S, Chang C-J, et al. Higher serum uric acid level increases risk of prehypertension in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes. *J Hum Hypertens*. 2016;30(8):479–82.
68. Kim M, Yoo HJ, Kim M, Ahn HY, Park J, Lee S-H, et al. Associations among oxidative stress, Lp-PLA2 activity and arterial stiffness according to blood pressure status at a 3.5-year follow-up in subjects with prehypertension. *Atherosclerosis*. 2017;257:179–85.
69. Liu L, Gu Y, Li C, Zhang Q, Meng G, Wu H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: a population-based prospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2017;31(2):116–20.

70. Thitiwuthikiat P, Siriwittayawan D, Nuamchit T. Prehypertension and high serum uric acid increase risk of arterial stiffness. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(8):673–8.
71. Xu T, Zhong C, Wang A, Guo Z, Bu X, Zhou Y, et al. YKL-40 is a novel biomarker for predicting hypertension incidence among prehypertensive subjects: A population-based nested case-control study in China. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2017;472:146–50.
72. Zhang J-X, Zhu G-P, Zhang B-L, Cheng Y-Y. Elevated serum retinol-binding protein 4 levels are correlated with blood pressure in prehypertensive Chinese. *J Hum Hypertens*. 2017;31(10):611–5.
73. Askin L, Yesiltepe Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T levels in prehypertensive patients. *Clin Exp Hypertens N Y N 1993*. 2018;40(4):332–6.
74. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2018;71(1):78–86.
75. Liu B, Chen Z, Dong X, Qin G. Association of prehypertension and hyperhomocysteinemia with subclinical atherosclerosis in asymptomatic Chinese: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019829.
76. Lyu Q-S, Huang Y-Q. The Relationship between Serum Total Bilirubin and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Prehypertension. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(6):757–63.
77. Turgunova L, Koichubekov B, Turmuhambetova A, Sorokina M, Laryushina YE, Korshukov I, et al. Biochemical markers of hypertension, prehypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2018;67(3):161–6.
78. Wang Q, Huang J, Sun Y, Zhang W, Gao Y, Yao W, et al. Association of microalbuminuria with diabetes is stronger in people with prehypertension compared to those with ideal blood pressure. *Nephrol Carlton Vic*. 2018;23(7):690–6.

79. Bozduman F, Yildirim E, Cicek G. Biomarkers of nondipper hypertension in prehypertensive and hypertensive patients. *Biomark Med.* 2019;13(5):371–8.
80. Fonkoue IT, Le N-A, Kankam ML, DaCosta D, Jones TN, Marvar PJ, et al. Sympathoexcitation and impaired arterial baroreflex sensitivity are linked to vascular inflammation in individuals with elevated resting blood pressure. *Physiol Rep.* 2019;7(7):e14057.
81. Tang L-H, Huang C, Feng Y-Q. Serum total bilirubin concentration is associated with carotid atherosclerosis in patients with prehypertension. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2019;41(7):682–6.
82. Wali U, Hussain MM, Wali N, Nadeem A, Majeed F. Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. *JPMA J Pak Med Assoc.* março de 2019;69(3):313–9.
83. Jiang M, Gong D, Fan Y. Serum uric acid levels and risk of prehypertension: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(3):314–21.
84. Ozveren B, Onganer E, Türkeri LN. Simple renal cysts: prevalence, associated risk factors and follow-up in a health screening cohort. *Urol J.* 2016;13(1):2569–2575.
85. Kunutsor SK, Kieneker LM, Burgess S, Bakker SJ, Dullaart RP. Circulating total bilirubin and future risk of hypertension in the general population: the prevention of renal and vascular end-stage disease (PREVEND) prospective study and a Mendelian randomization approach. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006503.
86. Erbel Raimund, Möhlenkamp Stefan, Moebus Susanne, Schmermund Axel, Lehmann Nils, Stang Andreas, et al. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(17):1397–406.
87. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135–1143.

88. Branen L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11):2137–2142.
89. Burns KD, Lytvyn Y, Mahmud FH, Daneman D, Deda L, Dunger DB, et al. The relationship between urinary renin-angiotensin system markers, renal function, and blood pressure in adolescents with type 1 diabetes. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2017;312(2):F335–F342.
90. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 2004;66(4):1465–70.
91. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008;26(2):269–75.
92. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Abe M, Kusunoki T, Miki T. Insulin resistance and prevalence of prehypertension and hypertension among community-dwelling persons. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(2):148–55.
93. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67(5):1739–42.
94. Karakurt Ö, Çağirci G, Eryaşar NE. Gamma-glutamyl transferase activity increases in prehypertensive patients. *Turk J Med Sci.* 2011;41(6):975–80.
95. Baduwal M, Hamal DB, Pokhrel S, Adhikari S, Pudasaini S, Jaiswal S, et al. Serum Gamma-Glutamyl Transferase and Its Level in Hypertension. *Prog Chem Biochem Res.* 2020;3(4):319–28.
96. Sung K-C, Park H-Y, Kim M-J, Reaven G. Metabolic markers associated with insulin resistance predict type 2 diabetes in Koreans with normal blood pressure or prehypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):47.

97. Emamian M, Hasanian SM, Tayefi M, Bijari M, Far FM, Shafiee M, et al. Association of hematocrit with blood pressure and hypertension. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(6):e22124.
98. Fornal M, Wizner B, Cwynar M, Królczyk J, Kwater A, Korbut RA, et al. Association of red blood cell distribution width, inflammation markers and morphological as well as rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;56(4):325–335.
99. Li N, Zhou H, Tang Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Dis Markers.* 2017;2017:7089493.
100. Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu Z-W, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci Nutr.* 2020;8(9):4696–707.
101. Bonnefont-Rousselot D. Lp-PLA2, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques. *Ann Pharm Fr.* 2016;74(3):190–7.
102. Herro R, Croft M. The control of tissue fibrosis by the inflammatory molecule LIGHT (TNF Superfamily member 14). *Pharmacol Res.* 2016;104:151–5.
103. Dimitrov S, Shaikh F, Pruitt C, Green M, Wilson K, Beg N, et al. Differential TNF production by monocyte subsets under physical stress: blunted mobilization of proinflammatory monocytes in prehypertensive individuals. *Brain Behav Immun.* 2013;27(1):101–8.
104. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, Ballantyne CM, Sharrett AR, Appel LJ, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation.* 2015;132(9):825–33.
105. Otaki Y, Watanabe T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: A systemic review. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2017;474:44–53.



106. Montecucco F, Pende A, Quercioli A, Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. *J Nephrol*. 2011;24(1):23–34.
107. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2007;2(3):581–90.
108. Côté C, Pibarot P, Després J-P, Mohty D, Cartier A, Arsenault BJ, et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart Br Card Soc*. 2008;94(9):1175–80.
109. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Rev*. 2006;86(3):747–803.
110. Roslind A, Johansen JS. YKL-40: a novel marker shared by chronic inflammation and oncogenic transformation. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2009;511:159–84.
111. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):726–59.
112. Siffert W. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Annu Rev Med*. 2005;56:17–28.
113. Elefsinioti AL, Bagos PG, Spyropoulos IC, Hamodrakas SJ. A database for G proteins and their interaction with GPCRs. *BMC Bioinformatics*. 2004;5:208.
114. Rong S-L, Zheng J-Z, Wang X-L, Zhang C-Y, Su J, Li B. Association of G-protein  $\beta 3$  subunit C825T polymorphism with essential hypertension: evidence from 63 729 subjects. *J Hum Hypertens*. 2017;31(8):511–4.