

Artigo de
Atualização

Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura

2

Interleukin-6, Intercellular-1 Adhesion Molecules and Microalbuminuria in the Evaluation of Endothelial Injury: Review of the Literature

Marco Antônio Mota Gomes¹, Nilton Cavalcanti Macêdo Neto², Irving Gabriel Araújo Bispo³

Resumo

É importante que o profissional médico desenvolva uma boa avaliação crítica sobre a utilização de procedimentos voltados à detecção, seguimento e prevenção de estados patológicos. Com essa finalidade, inúmeros marcadores de lesão endotelial têm sido pesquisados e suas análises parecem produzir orientações úteis que melhoram a eficácia do tratamento, otimizando resultados e favorecendo o custo global dos cuidados à saúde. Esta revisão tem por objetivo avaliar a importância da interleucina-6 e das moléculas de adesão intercelular-1, marcadores inflamatórios participantes da fisiopatologia da doença aterosclerótica e que são tradicionalmente menos utilizados na investigação clínica dessa afecção. Foram investigados o comportamento e perfil desses marcadores como preditores de lesão endotelial aterosclerótica, bem como sua possível aplicação na abordagem diagnóstica e prognóstica da doença aterosclerótica. Será também revista a importância da pesquisa de microalbuminúria, marcador de lesão endotelial já bem estabelecido e fundamentado, na avaliação do risco cardiovascular.

Palavras-chave: Revisão, Marcadores inflamatórios, Lesão endotelial, Preditores, Doença aterosclerótica

Abstract

It is important for medical practitioners to develop a good critical assessment of the use of procedures that detect, monitor and prevent pathological states. To this end, many endothelial injury markers have been investigated and their analyses seem to produce helpful guidelines that improve the effectiveness of treatment, optimizing results and reducing overall healthcare costs. This review is designed to assess the significance of interleukin-6 and intercellular-1 adhesion molecules, inflammatory markers involved in the pathophysiology of atherosclerosis that have long been less widely used for clinical research into this disease. The behavior and profile of these markers were investigated as predictors of atherosclerotic endothelial injury, together with their possible applications for diagnostic and prognostic approaches to atherosclerotic disease. The importance of microalbuminuria will be also reviewed as an endothelial injury marker that is already well established and firmly grounded for cardiovascular risk assessments.

Keywords: Review, Inflammatory markers, Endothelial injury, Predictors, Atherosclerotic disease

Introdução

O papel fundamental exercido pelo processo inflamatório sobre a aterogênese tem sido vastamente documentado nos últimos anos. O grande número de publicações e as evidências clínicas têm demonstrado o conhecimento sobre esse processo e contribuído para o investimento cada vez maior em pesquisas que

avaliem marcadores capazes de quantificar ou mesmo qualificar a atividade inflamatória em território vascular. A inflamação se encontra presente em todas as fases da aterosclerose e parece ser o elo no processo fisiopatológico entre a formação da placa e a ruptura aguda, determinando oclusão luminal e infarto.¹

O elemento deflagrador do evento aterosclerótico está associado à disfunção e/ou lesão endotelial que

¹ Departamento de Clínica Médica - Serviço de Cardiologia - Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) - Maceió (AL), Brasil

² Curso de Graduação em Medicina - Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió (AL), Brasil

podem ser atribuídas a inúmeros fatores físicos e químicos, merecendo destaque a ação da hipercolesterolemia. Dentre os mecanismos que protegem o endotélio dos fenômenos lesivos, pode-se destacar a ação do óxido nítrico (NO). O NO inibe a expressão de moléculas de adesão celular, como a VCAM-1, ICAM e E-selectina, bem como a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-6 e interleucina-8, impedindo assim atração e adesão monocitária.²

Os mesmos mecanismos que promovem disfunção e/ou lesão endotelial desencadeiam o processo inflamatório e a liberação de inúmeras proteínas capazes de acusar o evento lesivo quando pesquisado e quantificado no sangue. Esses marcadores inflamatórios são apontados nos últimos anos como elementos fundamentais na avaliação precoce de disfunção e/ou lesão endotelial. A proteína-C reativa (PCR), um reagente de fase aguda produzido no fígado, tem sido empregada na prática clínica com importante respaldo científico. No entanto, outros marcadores têm sido estudados no intuito de abranger e aprimorar a aplicação clínica dos marcadores de inflamação.

Interleucina-6

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina com atuação tanto na resposta imune inata como na adaptativa. Ela é sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também à estimulação por outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa).³

A IL-6 se constitui em importante marcador inflamatório. É uma citocina envolvida numa série de atividades imunológicas, em especial a síntese de substâncias de fase aguda pelo fígado, estando envolvida na regulação metabólica da própria PCR. Tal como o seu receptor (gp130), é amplamente expressa durante a reação inflamatória, produzindo efeitos indesejáveis em vários órgãos.⁴

A IL-6 normalmente é expressa em níveis baixos, exceto durante infecção, trauma ou outros fatores estressantes. Entre os vários fatores que regulam a expressão do gene da IL-6, estão o estrogênio e a testosterona. Após a menopausa ou andropausa, os níveis de IL-6 são elevados mesmo na ausência de infecção, trauma ou estresse.⁵ A própria hiperglicemia característica da intolerância à glicose tem relação com a síntese imediata de marcadores como IL-6, com variações dos níveis séricos positivamente relacionados e com aumentos mais significativos na hiperglicemia em pulsos, situação comum no diabético.³

Propôs-se que o aumento da idade associado à elevação sérica da IL-6 é responsável por algumas das mudanças fenotípicas da idade avançada, especialmente aquelas relacionadas à doença inflamatória crônica (diminuição da massa corporal magra, osteopenia, anemia, diminuição da albumina e de colesterol e aumento de proteínas inflamatórias, como PCR). Além disso, o aumento da idade associado à IL-6 tem sido vinculado a doenças linfoproliferativas, mieloma múltiplo, osteoporose e doença de Alzheimer.⁵

A IL-6 desempenha papel importante no processo de ruptura ou erosão da placa de aterosclerose e tem seus valores séricos aumentados nesses eventos.³ Esse aumento pode estar relacionado ao aumento da PCR, já que a IL-6 promove a síntese hepática desse marcador, porém também a PCR tem seu efeito aterogênico mediado em parte pela síntese de IL-6.⁶ Trata-se de um forte marcador independente do aumento da mortalidade por doença coronariana aguda (DCA), prestando-se também à identificação de pacientes que se beneficiam de uma estratégia invasiva precoce.⁷ Em homens aparentemente saudáveis, níveis elevados de IL-6 estão associados ao risco aumentado de futuras isquemias miocárdicas.⁸

Os marcadores inflamatórios já estão bem estabelecidos no desenvolvimento da doença aterosclerótica e são úteis na predição do elevado risco cardiovascular entre os indivíduos de meia-idade. O estudo JUPITER demonstra o papel dos níveis de proteína C-reativa como um importante fator de risco cardiovascular em população saudável.⁹ Entretanto alguns estudos importantes contestam a associação de valores elevados da PCR com fatores de risco cardiovascular.^{10,11} Pesquisa incluindo apenas idosos mostrou que a PCR e o fibrinogênio podem não ser tão úteis quanto a IL-6 e o TNF- α . Nos pacientes com ≥ 65 anos, a IL-6 e TNF- α têm se mostrado bons preditores de desfechos cardiovasculares.¹² Trabalho anterior havia avaliado o tempo para a estabilização da placa aterosclerótica nas síndromes coronarianas agudas (SCA), utilizando-se marcadores inflamatórios como PCR, TNF-alfa, fibrinogênio e IL-6, e concluiu quanto ao prognóstico que, dentre os marcadores analisados, somente a IL-6 se correlacionou de maneira significativa e independente com o surgimento de eventos cardiovasculares futuros.¹³ Esse trabalho observou ainda que fibrinogênio e o TNF-alfa não foram úteis na avaliação da estabilização da placa, pelo fato de não se elevarem significativamente em relação ao grupo-controle.

O padrão genético relacionado a IL-6 também denota importância prognóstica para DCV. Estudo recente, realizado no Brasil, demonstrou que o gene IL-6 é inequivocamente associado com várias características

compatíveis com o risco cardiovascular em idosos aparentemente saudáveis do sexo feminino.⁴ De acordo com o mesmo estudo, a homozigose dominante apresenta efeito mais deletério, e em contrapartida, a homozigose recessiva apresenta efeito mais vantajoso.

Ainda não há consenso sobre métodos de dosagem e valores de referência para a IL-6 quando se observam os diversos trabalhos que utilizaram esse marcador e que foram pesquisados nesta revisão. A utilização rotineira das dosagens de citocinas, como a IL-6 e outros marcadores de atividade inflamatória como a PCR, ainda depende de mais observações, pois estas são metodologias de custo mais elevado.

A *American Heart Association* e o Centro Americano de Controle de Doenças recomendaram, em 2002, que se solicitassem os marcadores inflamatórios, especialmente a PCR, por possuir maior disponibilidade de métodos de dosagem para melhorar a predição de eventos coronarianos entre pacientes com risco intermediário pelo escore de risco de Framingham.¹²

Moléculas de Adesão Celular (CAM)

As moléculas de adesão celular (CAM) são glicoproteínas expressas na superfície celular, onde medeiam o contato entre duas células ou entre células e a matriz extracelular. O processo de adesão é essencial e ocorre em vários eventos biológicos como: morfogênese, crescimento, organização e estabilidade teciduais, inflamação, resposta do hospedeiro às infecções e injúrias, cicatrização e resposta imunocelular.

As CAM funcionam ainda como moléculas sinalizadoras e têm participação essencial na regulação da inflamação e resposta imune. São responsáveis pela adesão intercelular, recrutamento e migração seletiva de células inflamatórias dos vasos sanguíneos até o local da inflamação. As citocinas e outros mediadores inflamatórios influenciam no número e na função das CAM.

Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1)

As ICAM-1 são moléculas de adesão constituídas de polipeptídeo transmembrana encontradas no epitélio, nos fibroblastos e em células endoteliais. Atuam favorecendo a migração e a adesão monocitária. Embora sejam moléculas estruturais, podem ser mensuradas *in vivo* através de sua forma solúvel.¹⁴

Têm sua transcrição regulada por lipopolissacarídeos e várias citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF), que favorece a expressão

aumentada de ICAM-1.¹⁵ São moléculas já testadas em ensaios clínicos, demonstrando grande relevância na avaliação prognóstica de pacientes portadores de certos tipos de câncer, como o de pulmão.¹⁶

Durante cirurgias cardíacas, ocorre uma resposta inflamatória intensa, desencadeada pelo período de circulação extracorpórea (CEC), o que provoca disfunção de órgãos e tecidos. Esse processo se inicia e é mantido através de moléculas de adesão específicas, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1).¹⁴

As ICAM-1 têm importante participação na dinâmica da lesão endotelial, sendo expressas em resposta à ação da angiotensina II.¹⁷ A ação pró-inflamatória das ICAM-1 ao permitir migração e adesão monocitária ao endotélio, determina seu reconhecido papel na patogênese de variadas doenças vasculares, destacando a aterosclerose.¹⁴ Os receptores CD11c presentes na membrana dos monócitos favorecem a adesão destes às ICAM-1. Indivíduos hipercolesterolêmicos apresentam maior expressão de CD11c e, conseqüentemente, maior risco à lesão endotelial.¹⁸

As ICAM-1 são úteis na avaliação da capacidade anti-inflamatória endotelial de certos medicamentos como as estatinas. A inibição da inflamação relaciona-se à redução do dano e da disfunção endotelial, além de manter relação direta com a melhoria da função ventricular e tolerância ao exercício em pacientes com cardiopatia dilatada.¹⁹

Pesquisa recente, avaliando a ação antioxidativa da N-acetilcisteína (NAC) sobre o mecanismo de lesão endotelial em pacientes diabéticos tipo 2 (DMT2), utilizou entre os parâmetros de resposta inflamatória, a dosagem de ICAM-1. Esse trabalho concluiu que a administração de NAC reduz o estresse oxidativo e que sua administração poderia ser eficaz no abrandamento da progressão do dano vascular em pacientes portadores de DMT2.²⁰ Trabalho semelhante, avaliando a ação de fitoterápico utilizado pela medicina tradicional chinesa em terapias anti-inflamatórias, observou que tais fitoterápicos reduzem a ação lesiva endotelial induzida pelo aumento sérico de lipopolissacarídeos. Nesse trabalho as ICAM-1 participaram dos parâmetros de resposta anti-inflamatória.²¹

O controle da expressão de ICAM-1 pode ser utilizado como objetivo terapêutico na adoção de tratamentos para doenças oculares, como uveíte, retinopatia diabética e neovascularização coroidal.²²

Estudo realizado no ano 2000, com risco relativo no intervalo de confiança de 95%, observou mulheres pós-menopausadas e aparentemente saudáveis

durante um período médio de três anos, para avaliar o risco de eventos cardiovasculares associados com os níveis da linha de base de marcadores da inflamação. Os resultados desse estudo apontaram o PCR como o melhor preditor de DCV no grupo populacional observado, com risco relativo duas vezes maior que o risco associado à ICAM-1 e IL-6. Esse estudo ainda concluiu que, se comparada à predição em modelos baseados nos níveis lipídicos isolados, a predição das DCV era mais significativa quando a pesquisa dos marcadores de inflamação era incorporada à pesquisa da lipídemia.²³

À exceção da PCR de alta sensibilidade e da IL-6, os pesquisadores não conseguiram demonstrar que outros marcadores inflamatórios como moléculas de adesão celular (VCAM e ICAM), citocinas (TNF, CD 40) e outras proteínas de fase aguda (fibrinogênio, soro amiloide A) acrescentam valor preditivo maior ou igual que os fatores risco de Framingham para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Tal fato pode ser justificado por não existirem ainda exames laboratoriais de fácil aplicabilidade e custo baixo que determinem níveis apropriados de exatidão para o uso clínico. Entretanto, muitos desses biomarcadores são importantes na fisiopatologia da aterosclerose e servem como ferramentas fundamentais de pesquisa.²⁴

Microalbuminúria

A microalbuminúria, cuja prevalência na hipertensão arterial sistêmica varia de 7% a 40%, é definida como valores de excreção urinária de albumina entre 30mg e 300mg em 24 horas ou como relação albumina-creatinina entre 30mg/g e 300mg/g em amostra de urina isolada.²⁵

A coleta de urina de 24 horas é o método-padrão para a detecção de microalbuminúria, embora sua detecção também possa ser realizada com a coleta da primeira micção do dia. As três grandes limitações para a dosagem de microalbuminúria são: exercícios vigorosos que podem causar aumento transitório na excreção de albumina; alteração, durante o dia, na relação entre a coleta de uma única micção e a coleta de 24 horas - a correlação é melhor se as amostras são obtidas no meio da manhã; a precisão da relação albumina/creatinina diminui se a excreção de creatinina for muito diferente do valor estimado, como ocorre em homens muito musculosos ou em indivíduos caquéticos.²⁶

A função endotelial pode ser modulada por diversos fatores associados ao diabetes, incluindo grau de hiperglicemia aguda, duração do diabetes, acumulação de produtos finais avançados glicosilados

e complicações, como nefropatia e microalbuminúria.²⁷ A presença de microalbuminúria aumenta o risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana, principalmente em pacientes portadores de diabetes tipo 1.²⁸

A microalbuminúria representava a manifestação clínica mais precoce da nefropatia diabética, e sua dosagem passou a ser recomendada pelas últimas diretrizes de hipertensão arterial sistêmica (HAS) para a avaliação inicial e para o acompanhamento em diabéticos. Outros estudos vieram corroborar a importância da dosagem da microalbuminúria na conduta inicial de pacientes hipertensos ao demonstrarem que havia associação entre microalbuminúria e doença cardiovascular, tanto em diabéticos quanto em não diabéticos.²⁸ Pacientes hipertensos e normoalbuminúricos possuem três vezes mais chances de evoluírem em um ano para microalbuminúricos, caso não controlem seus valores pressóricos em níveis adequados.²⁹

O estudo HOPE associou microalbuminúria ao aumento do risco relativo de desfechos primários. O estudo LIFE, com hipertensos com evidência eletrocardiográfica de hipertrofia do ventrículo esquerdo, observou que, para cada aumento de 10 vezes na relação albumina/creatinina, o risco de infarto ou AVE aumentou em 57% e o risco de morte cardiovascular em 98% para pacientes não diabéticos. No estudo PREVEND, observou-se um aumento no risco relativo de mortalidade cardiovascular de 1,35 para cada duplicação do valor da albuminúria.²⁶

A identificação e o tratamento precoces de pacientes com níveis alterados de albuminúria são medidas importantes ainda na atenção primária. A *American Diabetes Association* (ADA) e a *National Kidney Foundation* (NKF) endossam o rastreamento anual, rotineiro, da microalbuminúria. Depois que há detecção de excreção excessiva de albumina na urina, os clínicos devem empregar terapias agressivas no intuito de reduzir os riscos de evolução para DCV.³⁰

Conclusão

As pesquisas mais recentes parecem indicar a IL-6 como um promissor marcador prognóstico em portadores de doença aterosclerótica, estando seus valores séricos diretamente associados à instabilidade da placa. Seus valores aumentados em idosos e portadores de doenças proliferativas ou degenerativas parecem elementos limitantes para sua utilização clínica, carecendo de mais estudos para guiar sua utilização.

As ICAM-1 despontam como importante arma no controle terapêutico das doenças que envolvem lesão endotelial. A redução de seus valores séricos associa-se à boa resposta ao medicamento utilizado. Porém seus valores aumentados também podem estar associados a outras doenças inflamatórias e proliferativas, o que parece limitar seu valor investigativo.

A utilização da microalbuminúria na avaliação inicial do paciente hipertenso, especialmente se este também for diabético, mostra-se cada vez mais consolidada. A literatura ainda não mostrou outro marcador com melhor capacidade em detectar lesões renais precoces, denotando sua grande importância no controle da doença arterial hipertensiva.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses

Fontes de Financiamento

Não há fontes de financiamento

Vinculação Acadêmica:

Este artigo representa o Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina de Nilton Cavalcanti Macêdo Neto pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

Referências

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-143.
2. Steffel J, Lüscher TF. Predicting the development of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;119:919-92.
3. Souza JRM, Oliveira RT, Blotta MHSL, Coelho OR. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína-C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):94-99.
4. Tonet AC, Karnikowski M, Moraes CF, Gomes L, Karnikowski MGO, Córdova C, et al. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(1):47-53.
5. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51:245-70.
6. Fantuzzi G, Reed DA, Dinarello CA. IL-12-induced IFN-gamma is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor. *J Clin Invest*. 1999;104:761-67.
7. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107-113.
8. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767-772.
9. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The JUPITER trial results boost the evidence for the use of hs-CRP as a treatment target and as part of the assessment of vascular risk: time for new guidelines? *Hell J Cardiol*. 2009;50:89-91.
10. Gómez M, Valle V, Arós F, Sanz G, Sala J, Fiol M, et al. FORTIAM Group of Researchers. Oxidized LDL, lipoprotein (a) and other emergent risk factors in acute myocardial infarction (FORTIAM study). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(4):373-82.
11. Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, Belinchón JC, Mallagray EP, Sánchez C, et al. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1403-410.
12. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL, et al. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(3):233-40.
13. Mouco OMCC, Nicolau JC, Souza TR, Maia LN, Ramires JAF. Análise de marcadores de estabilização da placa aterosclerótica após evento coronariano agudo. [Abstract]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(1).
14. Hunsche A. Perfil plasmático da ICAM-1 e da VCAM-1 no pós-operatório cardíaco de lactentes submetidos à circulação extracorpórea. [acesso em nov. 2008]. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/186000310725>>
15. Xanthouleas S, Thelen M, Pöttgens C, Gijbels MJJ, Lutgens E, et al. Absence of p55 TNF receptor reduces atherosclerosis, but has no major effect on angiotensin II induced aneurysms in LDL receptor deficient mice. *PLoS One*. 2009;4(7):e6113.
16. Dowlati A, Gray R, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. 2008;14(5):1407-412.
17. Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, Toniato E, Alesse E, Bravi MC, et al. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation*. 1999;100:1646-652.
18. Wu H, Gower RM, Wang H, Perrard XYD, Ma R, Bullard DC, et al. Functional role of CD11c⁺ monocytes in atherogenesis associated with hypercholesterolemia. *Circulation*. 2009;119:2708-717.
19. Liu M, Wang F, Wang Y, Jin R. Atorvastatin improves endothelial function and cardiac performance in patients with dilated cardiomyopathy: the role of inflammation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009. [Epub ahead of print].

20. Masha A, Brocato L, Dinatale S, Mascia C, Biasi F, Martina V. N-acetylcysteine is able to reduce the oxidation status and the endothelial activation after a high-glucose content meal in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(4):352-56.
21. Suo Z, Liu Y, Ferreri M, Zhang T, Liu Z, Mu X, et al. Impact of matrine on inflammation related factors in rat intestinal microvascular endothelial cells. *J Ethnopharmacol*. 2009. [Epub ahead of print].
22. Hirano Y, Sakurai E, Matsubara A, Ogura Y. Suppression of ICAM-1 in retinal and choroidal endothelial cells by plasmid small-interfering RNA in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009. [Epub ahead of print].
23. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
24. Casella Filho A, Araújo RG, Galvão TG, Chagas ACP. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2003;11(3):14-19.
25. Stamm AMNF, Meinerz G, Silva JC. Hipertensão arterial sistêmica e microalbuminúria. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):415-20 .
26. Silva RP, Cisne K, Oliveira JM, Kubrusly MM, Rodrigues Sobrinho CRM, et al. Dosagem de microalbuminúria em hipertensos e em pacientes portadores de doença coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):108-13.
27. Sibal L, Agarwal SC, Schwedhelm E, Lüneburg N, Böger RH, Home PD. A study of endothelial function and circulating asymmetric dimethylarginine levels in people with Type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:27. Published online. [cited 2009 Sept]. Available from: <<http://www.cardiab.com/content/8/1/27>>
28. Soares FFG, Seydell TM, Feitosa ACR, Maranhão RC, Ramires JAF. Transferências lipídicas para HDL em diabéticos tipo 2: associações com microalbuminúria, estatina e insulina. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2):100-106.
29. Cotter J, Oliveira P, Cunha P, Polónia J. Risk factors for development of microalbuminuria in diabetic and nondiabetic normoalbuminuric hypertensives with high or very high cardiovascular risk - a twelve-month follow-up study. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(1):c8-c15.
30. Bakris GL, Kuritzky L. Monitoring and managing urinary albumin excretion: practical advice for primary care clinicians. *Postgrad Med*. 2009;121(4):51-60.