



Microalbuminúria como indicador prognóstico na doença arterial coronariana em pacientes submetidos a tratamento percutâneo

Guilherme de Moraes Favero¹, Delcio Gonçalves da Silva Junior¹

ESTUDO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A doença arterial coronariana é uma doença inflamatória crônica, multifatorial, lenta e progressiva, afetando principalmente a camada íntima das artérias de médio e grande calibre. Responsável por elevada morbimortalidade. Visando redução da mortalidade, técnicas de diagnóstico são elaboradas, dentre elas a microalbuminúria vem sendo uma ferramenta adicional, rápida e multifatorial. **Método:** Estudo de coorte prospectivo que envolveu 17 pacientes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de doença arterial coronariana confirmada e necessidade de tratamento percutâneo admitidos em um Hospital Terciário Brasileiro. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados dos pacientes. **Resultados:** Foram avaliados 17 pacientes com média de idade de $60,8 \pm 11,4$ anos. Dez pacientes eram do sexo masculino e o tempo médio de internação foi de $11,8 \pm 8,97$ dias. Em relação aos valores de microalbuminúria, 13 pacientes apresentaram 150mg/dL, três 300 mg/dL e um paciente não apresentou microalbuminúria no ato da admissão e pós cateterismo. A condição mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica e o fator de risco mais significativo foi o tabagismo, todos os pacientes apresentaram troponina positiva. **Discussão:** As condições cardiovasculares e renais dos pacientes estão de acordo com os estudos publicados anteriormente, sendo que a maior parte dos pacientes apresentavam dislipidemia e/ou hipertensão. No presente estudo 94,11% dos pacientes apresentaram microalbuminúria, no entanto, não houve alteração da microalbuminúria pré e pós cateterismo. A microalbuminúria foi relacionada como um preditor independente de morbimortalidade cardiovascular na população não diabética **Conclusão:** A microalbuminúria é um exame de suma importância nos pacientes com doença arterial coronariana, pois está diretamente relacionada ao prognóstico.

Palavras-chave: Arteriosclerose coronária; Doença da artéria Coronariana; Aterosclerose Coronária.



Microalbuminuria as a prognostic indicator in coronary artery disease in patients undergoing percutaneous treatment

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease is a chronic, multifactorial, slow and progressive inflammatory disease, mainly affecting the intimal layer of medium and large arteries. Responsible for high morbidity and mortality. Aiming to reduce mortality, diagnostic techniques have been developed, among which microalbuminuria has been an additional, rapid and multifactorial tool. **Method:** Prospective cohort study involving 17 patients aged 18 or over, diagnosed with confirmed coronary artery disease and needing percutaneous treatment admitted to a Brazilian Tertiary Hospital. Clinical and laboratory data were collected from patients. **Results:** 17 patients with a mean age of 60.8 + 11.4 years were evaluated. Ten patients were male and the average length of stay was 11.8 + 8.97 days. Regarding microalbuminuria values, 13 patients presented 150 mg/dL, three 300 mg/dL and one patient did not present microalbuminuria upon admission and after catheterization. The most prevalent condition was systemic arterial hypertension and the most significant risk factor was smoking, all patients presented positive troponin. **Discussion:** The cardiovascular and renal conditions of the patients are in accordance with previously published studies, with the majority of patients having dyslipidemia and/or hypertension. In the present study, 94.11% of patients presented microalbuminuria, however, there was no change in microalbuminuria before and after catheterization. Microalbuminuria was reported as an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the non-diabetic population. **Conclusion:** Microalbuminuria is an extremely important test in patients with coronary artery disease, as it is directly related to prognosis.

Keywords: Coronary arteriosclerosis; Coronary artery disease; Coronary Atherosclerosis.

Instituição afiliada – ¹Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian

Dados da publicação: Artigo recebido em 19 de Outubro e publicado em 29 de Novembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4174-4186>

Autor correspondente: Guilherme de Moraes Favero – guilhermefavero92@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A microalbuminúria é geralmente definida como uma taxa urinária de excreção de albumina entre 20-200 mg/l ou 30-300 mg/dia (Al-Saffar, et al., 2015). Embora a definição varie entre os estudos, níveis elevados de microalbuminúria são uma situação relativamente incomum na admissão hospitalar de pacientes não críticos, sendo em sua maioria associada a fatores de risco cardiovascular, como idade, tabagismo, diabetes, hipertensão, dislipidemia e sedentarismo (Hao, et al., 2015). Diversos estudos demonstraram que a microalbuminúria não é apenas um preditor de complicações diabéticas, mas também um poderoso fator de risco independente para doença arterial coronariana (Al-Saffar, et al., 2015).

No ambiente de terapia intensiva, a microalbuminúria é frequentemente observada e é considerada um fator de risco independente para aumento da mortalidade (Hillege, et al., 2001). A fisiopatologia de como a microalbuminúria contribui ou acelera a aterosclerose ainda não é bem esclarecida. Além de seus efeitos na elevada taxa de escape transcápilar de albumina, estudos básicos e translacionais sugerem que a microalbuminúria tem efeitos prejudiciais em várias funções fisiológicas, como alterações locais nos rins, aumento da pressão capilar intraglomerular, aumento do shunt de albumina através dos poros da membrana glomerular e perda da carga da membrana glomerular, ativação de mediadores inflamatórios e disfunção endotelial vascular (Al-Saffar, et al., 2015).

Recentemente, estudos mostraram que pacientes com proteinúria mais elevada correm o risco de desenvolver graus mais elevados de doença arterial coronariana com resultados adversos (Paudel, et al., 2019). Doenças cardiovasculares, em especial a doença arterial coronariana, ainda são a principal causa de mortalidade em todo o mundo (Bruno, et al., 2021) (Ribeiro, et al., 2016).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, multifatorial, lenta e progressiva, resultante de várias respostas celulares e moleculares específicas que levam à agressão endotelial, afetando principalmente a camada íntima das artérias de médio e grande calibre (Scherr, et al., 2020). Geralmente, a ruptura da cápsula fibrosa da placa aterosclerótica leva à trombose, que, em menor grau, pode resultar da erosão endotelial superficial. Placas rompidas geralmente estão associadas à inflamação da íntima e adventícia, hemorragia intraplaca, exposição de material trombogênico à corrente

sanguínea, desencadeamento de acúmulo de plaquetas, ativação da cascata de coagulação e deposição de fibrina (Shah, 2014).

A resposta inflamatória na aterogênese consiste em alterações funcionais em células endoteliais, linfócitos T, macrófagos derivados de monócitos, células musculares lisas e, nos estágios iniciais, é causada pelo acúmulo de lipídios nas paredes arteriais (Scherr, et al., 2020). A ativação dessas células desencadeia a formação e interação de várias citocinas, moléculas de adesão, fatores de crescimento, acúmulo de lipídios e proliferação de células musculares lisas. Além desses fatores, a resposta inflamatória pode ser induzida por estresse oxidativo (Abela, et al., 2016)

A identificação de pacientes de maior risco torna-se necessária para contribuir para a melhoria dessa condição e racionalizar os custos. O presente estudo analisou prospectivamente em uma coorte de pacientes com doença arterial coronariana, a microalbuminúria como fator prognóstico e como forma de avaliação da função renal pós-tratamento percutâneo. Visto que, a microalbuminúria é uma ferramenta útil no diagnóstico e tratamento da doença coronariana aguda.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, que fora realizado no Hospital Universitário de Mato Grosso do Sul (HUMAP/UFMS), em Campo Grande, utilizando o espaço físico do Pronto Atendimento Médico, da Enfermaria Cirúrgica 2 e da Enfermaria da Clínica Médica, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da presente Instituição, no período programado de 01 de dezembro de 2022 a 31 de outubro de 2023.

Os pacientes foram selecionados pelo diagnóstico de doença arterial coronariana crônica com necessidade de cateterismo, sendo pessoas internadas nas instalações do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – HUMAP de Campo Grande – MS que utilizam o Sistema Público de Saúde. O exame realizado no estudo em questão foi a coleta de urina do paciente para dosagem de microalbuminúria, exame que seria realizado independente da pesquisa. No entanto, os resultados foram comparados para analisar a influência do cateterismo nos resultados de exame de microalbuminúria.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- A) Pacientes de ambos os sexos;
- B) Idade entre 18 e 90 anos;
- C) Diagnóstico de doença arterial coronariana;



- D) Pacientes dos setores de pronto atendimento médico, da enfermaria cirúrgica 2 e da enfermaria da clínica médica;
- E) Pacientes sem diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 ou 2

CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

- A) Pacientes menores de 18 anos e maiores de 90 anos;
- B) Pacientes sem diagnóstico de doença arterial coronariana;
- C) Pacientes de outros setores do hospital em questão;
- D) Pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 ou 2

DELINEAMENTO DA PESQUISA

O pesquisador foi o médico que fez o atendimento e seleção dos pacientes, após o preenchimento dos critérios de inclusão e a concordância em participar da pesquisa, foram realizados um exame de microalbuminúria pré-caterterismo e um exame de microalbuminúria pós cateterismo, para um n total de 17 pacientes. Os pacientes convidados a participar do estudo necessitavam obrigatoriamente preencher os critérios de inclusão e de não inclusão, bem como assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

ANAMNESE, EXAME FÍSICO E DIAGNÓSTICO

Os indivíduos foram submetidos a Anamnese (com foco na história prévia de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, tabagismo, infarto agudo do miocárdio prévio, ortopneia, dispneia paroxística noturna, dispneia aos esforços, conhecimento de insuficiência cardíaca prévia ou doença renal prévia), verificação da idade, exame físico (com foco na ausculta cardíaca para verificar a presença de sopros, verificação de turgência jugular, refluxo hepatojugular, pressão arterial média, frequência cardíaca e edema de membros inferiores) foi analisado também, qual a abrangência da doença coronariana. Variáveis secundárias foram coletadas, como data do diagnóstico de doença coronariana, uso de droga vasoativa e diurese das últimas 6 horas.

Para exclusão de diabetes foram avaliados os resultados de glicemia e medicamentos em uso (para verificar o uso de hipoglicemiantes).

MICROALBUMINÚRIA

Foi coletada a primeira urina da manhã do paciente, com intervalo mínimo de 04 horas após a última micção. O paciente foi aconselhado a desprezar o primeiro jato de urina e sem interromper a micção, coletar o segundo jato de urina. foi coletada uma amostra com no mínimo 03 ml de urina para a dosagem da microalbuminúria.

RESULTADOS

Os dados foram organizados de forma descritiva, dispostos em número absoluto e relativo (%). Os dados contínuos foram apresentados em média e desvio padrão. Foram avaliados 17 pacientes, com média de idade de $60,8 \pm 11,4$ anos (38 – 74 anos). Quanto ao sexo dos avaliados, dez pacientes (58,8%) eram do sexo masculino. O tempo médio de internação foi de $11,8 \pm 8,97$ dias.

Quanto aos valores de microalbuminúria, treze pacientes apresentaram 150mg/dL, três 300mg/dL e um paciente não apresentou teste positivo para presença de albuminúria. Não houve alteração dos valores de microalbuminúria no ato da admissão e pós cateterismo.

Quanto ao desfecho, doze pacientes receberam alta, dois evoluíram com óbito, dois foram transferidos e um paciente evadiu-se do hospital.

Tabela 1: frequência absoluta e relativa das condições cardiovasculares e renal (TFG) observadas nos pacientes avaliados (N = 17)

CONDIÇÃO	N	%
HAS	11	64,71%
IC	3	17,65%
DAC	10	58,82%
DISLIPIDEMIA	12	70,59%
AVC	1	5,88%
DAOP	0	0
DRC	4	23,53%
AI	2	11,76%
IAMSST	8	47,06%
IAMCSST	7	41,18%



DAC

TCE	0	0
ADA	10	58,82%
ACX	10	58,82%
ACD	7	41,18%

TFG - CKDEPI

Normal	8	47,06%
60-89 ml/min/1,73m ²	9	52,94%

HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; DRC: doença renal crônica; AI: angina instável; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supra do ST; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supra ST; DAC: doença arterial crônica; TCE: tronco coronário esquerdo; ADA: artéria descendente anterior; ACX: artéria circunflexa; ACD: artéria coronária direita; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 2: frequência absoluta e relativa dos fatores de risco observados nos pacientes avaliados (N = 17)

FATOR DE RISCO	N	%
Obesidade	2	11,76%
Tabagismo	11	64,71%
Alcoolismo	2	11,76%
HF DAC	4	23,53%

HF DAC: história familiar de doença arterial coronariana.

Tabela 3: Valores de média e desvio padrão dos escores TIMI, Killip, Grace e valores de troponina, FEV%, Diâmetro da AE, creatinina (admissão e pós cateterismo) observados nos pacientes avaliados (N = 17)

	Média ± desvio padrão
TIMI	4,76±2,75
Killip	1,47±0,87
GRACE	154,47±49,74



Troponina	1987,09±4165,83
FEV%	43,31±15,18
Diametro AE	34,92±4,42
Creatinina (admissão)	1,01±0,16
Creatinina (pós cateterismo)	1,04±0,18

FEV: fração de ejeção ventricular; AE: artéria esquerda.

DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliando prospectivamente 17 pacientes brasileiros com diagnóstico de doença arterial coronariana, com idade entre 18 e 90 anos. Observamos uma alta prevalência de microalbuminúria na admissão hospitalar (94,11%). Fatores de riscos semelhantes (tabagismo, obesidade, alcoolismo) foram observados entre os pacientes.

As condições cardiovasculares e renais dos pacientes avaliados estão de acordo com os estudos publicados anteriormente, sendo que a maior parte dos pacientes apresentavam dislipidemia e/ou hipertensão arterial sistêmica. Na prática clínica, a microalbuminúria é muito utilizada para avaliação do comprometimento renal em pacientes portadores de diabetes e/ou hipertensão arterial e está fortemente associada a fatores de risco cardiovascular como tabagismo, idade, sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia (Hillege, et al., 2001) (Wang, Yuan & Yu, 2013).

A hipertensão arterial sistêmica foi a condição cardiovascular mais presente em nossos pacientes (64,71%), dentre os pacientes sem diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica nenhum apresentava microalbuminúria maior do que 150mg/dia, quanto aos pacientes hipertensos, (27,27%) apresentavam microalbuminúria de 300mg/dia, uma variedade de fatores são responsáveis por essa condição, sendo eles: idade, raça, doença renal coexistente, qualidade do controle da pressão arterial e anormalidades lipídicas associadas (Bakis, et al., 1998).

O fator de risco mais frequente foi o tabagismo, em acordo com nosso estudo Al-Saffar, et al., (2015), avaliou a microalbuminúria em pacientes não diabéticos com angina instável/infarto do miocárdio e no seu estudo 59% dos pacientes eram tabagistas. Resultados semelhantes foram obtidos no estudo de Guízar, et al., (2001).

Indivíduos saudáveis apresentam uma taxa de excreção urinária de albumina inferior a 30mg/dia. Dentre os pacientes avaliados 76,47% apresentavam

microalbuminúria de 150mg/dia e 35,29% de 300mg/dia. Sendo que, albuminúria de 300mg/dia ou mais é preditivo de nefropatia (Al-Saffar, et al., 2015). Atualmente, estudos publicados demonstram que a microalbuminúria não é apenas um fator preditor de complicações devido a diabetes mellitus, mas também um fator de risco independente para doença arterial coronariana, podendo prever o desenvolvimento de eventos cardiovasculares isquêmicos relacionados ao desenvolvimento de aterosclerose (Pedrinelli, et al., 1999).

O mecanismo fisiopatológico sobre como o desenvolvimento da doença vascular aterosclerótica está associada a microalbuminúria mais aceita envolve a lesão local de células musculares lisas vasculares e endoteliais, levando a proliferação celular e aumento da permeabilidade vascular (Taddei, et al., 1995). Porém, a apresentação da albumina na patogênese da doença vascular em pacientes não diabéticos difere daqueles com diabetes, visto que, a glicação da albumina no diabetes a transformam em uma molécula antigênica que dá partida em uma variedade de reações imunes e celulares, como por exemplo a ativação de polimorfonucleares, assim como, a coexistência de lesão direta da seletividade da membrana glomerular (Stehouwer, et al., 1997).

A presença de microalbuminúria é um fator diagnóstico de suma importância, visto que, representa uma manifestação muito sensível de permeabilidade vascular anormal (Jensen, 1995). No presente estudo grande parte dos pacientes apresentaram microalbuminúria, no entanto, não foram observadas alterações nos valores de microalbuminúria pré cateterismo e pós cateterismo. Estudos apontam que a microalbuminúria é proporcional à gravidade do tamanho do infarto (Gosling, et al., 1991) (Hickey, et al., 1990).

Análises apontam que a microalbuminúria indica o aumento da permeabilidade endotelial vascular não restrita aos vasos renais. O que pode promover a formação de células de espuma e aterogênese pelo aumento do extravasamento de partículas de lipoproteína para a parede do vaso, aumento do nível plasmático de fator de von-Willebrand, aumento da taxa de excreção de albumina transcápicular e uma resposta dependente do endotélio atenuado a estímulos vasodilatadores (Pedrinelli, et al., 1994). Assim, indivíduos com microalbuminúria podem ter risco de progressão aumentada da aterosclerose e mortalidade subsequente (Al-Saffar, et al., 2015).

A estimativa prognóstica da microalbuminúria para doença cardiovascular foi discutida pela primeira vez em pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus (Nelson, et al., 1996) (Friss & Pedersen, 1997). No entanto, em pessoas sem diabetes, inúmeros



estudos comprovaram que a microalbuminúria é um marcador de risco cardiovascular importante, além disso, a microalbuminúria foi relacionada como um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular na população não diabética (Damsgaard, et al., 1990) (Yudkin, et al., 1988).

Todos os pacientes apresentavam resultados de troponina positivo e o escore de risco de TIMI foi obtido para todos. Nosso estudo possui algumas limitações. Temos um *n* relativamente pequeno de pacientes. A principal força do nosso estudo é a exclusão do diagnóstico de diabetes mellitus e a comprovação de doença arterial coronariana em todos os pacientes. Além disso, avaliamos pacientes brasileiros, que possuem origem étnica heterogênea.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microalbuminúria é um exame de suma importância nos pacientes com doença arterial coronariana, visto que, está diretamente relacionada a morbidade e mortalidade dos indivíduos.

Dentre os fatores de risco mais prevalentes, a hipertensão arterial e o tabagismo ganham destaque.

Novos estudos comprovando a fisiopatologia da microalbuminúria na doença arterial são estimulados.

REFERÊNCIAS

Abela, O. G., Ahsan, C. H., Alreefi, F., Salehi, N., Baig, I., Janoudi, A., & Abela, G. S. (2016). Plaque Rupture and Thrombosis: the Value of the Atherosclerotic Rabbit Model in Defining the Mechanism. *Current atherosclerosis reports*, 18(6), 29. <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0587-0>

Al-Saffar, H. B., Nassir, H., Mitchell, A., & Philipp, S. (2015). Microalbuminuria in non-diabetic patients with unstable angina/non ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC research notes*, 8, 371. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1347-x>

Bakris GC, Randall O, Rahman M. (1998). For the African American Study of Kidney Disease (AASK) Study Group et al. Associação entre fatores de risco cardiovascular e taxa de filtração glomerular na linha de base no estudo AASK. *J Am Soc Nephrol*. 9:139.

Bruno, T. C., Bittencourt, M. S., Quidim, A. V. L., Santos, I., Lotufo, P., Bensenor, I., & Goulart, A. (2021). The Prognosis of Coronary Artery Disease in a Brazilian Community Hospital: Findings from the ERICO



Study. O Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em um Hospital Público no Brasil: Achado do Estudo ERICO. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 117(5), 978–985. <https://doi.org/10.36660/abc.20200399>

Damsgaard, E. M., Frøland, A., Jørgensen, O. D., & Mogensen, C. E. (1990). Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ (Clinical research ed.)*, 300(6720), 297–300. <https://doi.org/10.1136/bmj.300.6720.297>

Friis, T., & Pedersen, L. R. (1997). Microalbuminuria in type 2 diabetic patients: a prospective follow-up study. *Annals of clinical biochemistry*, 34 (Pt 3), 247–251. <https://doi.org/10.1177/000456329703400304>

Gosling, P., Hughes, E. A., Reynolds, T. M., & Fox, J. P. (1991). Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *European heart journal*, 12(4), 508–513. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059931>

Guízar, J. M., Kornhauser, C., Malacara, J. M., Amador, N., Barrera, J. A., & Esparza, R. (2001). Renal functional reserve in patients with recently diagnosed Type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Nephron*, 87(3), 223–230. <https://doi.org/10.1159/000045919>

Hao, G., Wang, Z., Zhang, L., Chen, Z., Wang, X., Guo, M., Tian, Y., Shao, L., & Zhu, M. (2015). Prevalence of microalbuminuria among middle-aged population of China: a multiple center cardiovascular epidemiological study. *Angiology*, 66(1), 49–56. <https://doi.org/10.1177/0003319713513144>

Hickey, N. C., Shearman, C. P., Gosling, P., & Simms, M. H. (1990). Assessment of intermittent claudication by quantitation of exercise-induced microalbuminuria. *European journal of vascular surgery*, 4(6), 603–606. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80815-1](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80815-1)

Hillege, H. L., Janssen, W. M., Bak, A. A., Diercks, G. F., Grobbee, D. E., Crijs, H. J., Van Gilst, W. H., De Zeeuw, D., De Jong, P. E., & Preved Study Group (2001). Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *Journal of internal medicine*, 249(6), 519–526. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00833.x>

Jensen J. S. (1995). Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 15(9), 1324–1329. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.9.1324>

Nelson, R. G., Bennett, P. H., Beck, G. J., Tan, M., Knowler, W. C., Mitch, W. E., Hirschman, G. H., & Myers, B. D. (1996). Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *The New England journal of medicine*, 335(22), 1636–1642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199611283352203>



Paudel, Navaraj et al. (2019). Profile of non-diabetes patients with microalbuminuria in acute coronary syndrome: a hospital-based study. *Nepalese Heart Journal*, 16(2), 63-67.

Pedrinelli, R., Giampietro, O., Carmassi, F., Melillo, E., Dell'Omo, G., Catapano, G., Matteucci, E., Talarico, L., Morale, M., & De Negri, F. (1994). Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet (London, England)*, 344(8914), 14–18. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91047-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91047-2)

Pedrinelli, R., Penno, G., Dell'Omo, G., Bandinelli, S., Giorgi, D., Di Bello, V., Navalesi, R., & Mariani, M. (1999). Microalbuminuria and transcapillary albumin leakage in essential hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 34(3), 491–495. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.34.3.491>

Ribeiro, A. L., Duncan, B. B., Brant, L. C., Lotufo, P. A., Mill, J. G., & Barreto, S. M. (2016). Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*, 133(4), 422–433. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>

Shah P. K. (2014). Biomarkers of plaque instability. *Current cardiology reports*, 16(12), 547. <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0547-7>

Scherr, C., Albuquerque, D. C., Pozzan, R., Ataide, K., Ludmila, T., Blanco, F., & Mangia, C. M. (2020). Role of Interleukin-18 and the Thrombus Precursor Protein in Coronary Artery Disease. Papel da Interleucina 18 e da Proteína Precursora do Trombo na Doença Arterial Coronariana. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 114(4), 692–698. <https://doi.org/10.36660/abc.20190176>

Stehouwer, C. D., Lambert, J., Donker, A. J., & van Hinsbergh, V. W. (1997). Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovascular research*, 34(1), 55–68. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(96\)00272-6](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(96)00272-6)

Taddei, S., Virdis, A., Mattei, P., Ghiadoni, L., Sudano, I., Arrighi, P., & Salvetti, A. (1995). Lack of correlation between microalbuminuria and endothelial function in essential hypertensive patients. *Journal of hypertension*, 13(9), 1003–1008. <https://doi.org/10.1097/00004872-199509000-00010>

Wang, Y., Yuan, A., & Yu, C. (2013). Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events. *International journal of clinical and experimental medicine*, 6(10), 973–978.

Yudkin, J. S., Forrest, R. D., & Jackson, C. A. (1988). Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet (London, England)*, 2(8610), 530–533. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92657-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92657-8)