



Jornal Vascular Brasileiro

ISSN: 1677-5449

jvascbr.ed@gmail.com

Sociedade Brasileira de Angiologia e de
Cirurgia Vascular
Brasil

Araújo Neves, Josynaria; Araújo Neves, Josyanne; de Cássia Meneses Oliveira, Rita
Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão
Jornal Vascular Brasileiro, vol. 15, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp. 224-233

Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245048022009>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão

Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension

Josynaria Araújo Neves¹, Josyanne Araújo Neves¹, Rita de Cássia Meneses Oliveira¹

Resumo

A incidência de hipertensão arterial sistêmica está aumentando mundialmente. Sua prevenção baseia-se na identificação dos hipertensos. Atualmente, biomarcadores são utilizados com fins de diagnosticar, estratificar e prognosticar doenças. Neste estudo, objetivou-se revisar artigos dos últimos cinco anos relacionados a biomarcadores nas doenças cardiovasculares. Pesquisaram-se dados de PubMed, SciELO, Science Direct e MEDLINE, mediante as palavras-chave: hipertensão arterial, biomarcadores cardiovasculares, óxido nítrico, função endotelial e dimetilarginina assimétrica. Os estudos levantados mostram que as doenças cardiovasculares possuem uma etiologia complexa. Neste artigo, evidenciaram-se interações entre o óxido nítrico e a dimetilarginina assimétrica na regulação, no metabolismo e na determinação dos níveis intracelulares, e reviram-se outros biomarcadores relacionados à hipertensão. Alguns estudos indicam os biomarcadores como uma ferramenta útil na predição de eventos cardíacos, e outros reportam que eles contribuem pouco para a avaliação. A seleção e combinação desses pode ser uma alternativa para validar o uso dos biomarcadores devido à pouca especificidade existente para diagnosticar a hipertensão.

Palavras-chave: biomarcadores; hipertensão; função endotelial; ADMA.

Abstract

The incidence of systemic arterial hypertension is increasing worldwide. The foundation of prevention is identification of people with hypertension. Nowadays, biomarkers are used to diagnose and stratify diseases and estimates prognosis. The objective of this study was to review articles published over the last 5 years on the subject of biomarkers of cardiovascular diseases. The PubMed, SciELO, Science Direct and MEDLINE databases were searched using the keywords: arterial hypertension, cardiovascular biomarkers, nitric oxide, endothelial function and asymmetric dimethylarginine. The studies reviewed show that cardiovascular diseases have complex etiologies. This article describes evidence demonstrating interactions between nitric oxide and asymmetric dimethylarginine that are involved in regulation, in metabolism, and in determination of intracellular levels, and also discusses other biomarkers related to hypertension. Some studies indicate that biomarkers are useful tools for prediction of cardiac events, whereas others state that they have little to contribute to assessments. Careful selection of tests and combinations of tests may be the key to validating use of biomarkers, in view of their low specificity for diagnosing hypertension.

Keywords: biomarkers; hypertension; endothelial function; ADMA.

¹Universidade Federal do Piauí – UFPI, Núcleo de Pesquisa em Plantas Medicinais – NPPM, Teresina, PI, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Março 02, 2016. Aceito em: Julho 28, 2016.

O estudo foi realizado na Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui um problema de saúde pública grave em virtude de sua dimensão, risco e dificuldades no controle, e está relacionada a uma elevada taxa de mortalidade por promover o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCVs)¹. As DCVs atingem mais de 83,6 milhões de norte-americanos e, no Brasil, o Ministério da Saúde verificou a ocorrência de 326 mil casos de morte por essas doenças, o que corresponde a cerca de 1.000 mortes por dia em 2010².

De acordo com Georgiopoulou et al.³, a incidência de HAS aumentou globalmente. Para Durande e Guterman⁴, as células endoteliais incorporam uma gama de funções homeostáticas. Tem sido sugerido que a disfunção do endotélio vascular associado à HAS está relacionada com uma inflamação local e sistêmica⁵. Sabe-se que a inflamação é uma resposta fisiológica protetora a estímulos nocivos e/ou patogênicos, e que a disfunção endotelial é um estado pró-inflamatório, com alteração nas funções do endotélio, e está associada à HAS, uma doença multifacetada.

Entre os fatores patológicos, podem-se citar os radicais livres, que promovem lesão tecidual e disfunção endotelial por perturbarem o equilíbrio do óxido nítrico (NO), causando elevado estresse oxidativo, elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa - TNF- α ; interleucinas - IL-6 e IL-1 β) e a produção excessiva de quimiocinas inflamatórias [macrófago inflamatório proteína alfa-1 (MIP-1 α) e quimioatratador proteína-1 (MCP-1)]^{6,7}.

A patologia HAS constitui um fator de risco relacionado à alta morbidade e mortalidade por contribuir para o agravamento de outras DCVs e doenças renais⁸. Assim, a HAS está nitidamente associada ao desenvolvimento de lesões vasculares e ao aparecimento de disfunções em órgãos-alvo como encéfalo, coração, vasos sanguíneos e rins⁹, levando a complicações como: acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, doença arterial coronariana e doença renal crônica.

Os biomarcadores são comumente empregados na medicina clínica de DCVs tanto para diagnosticar e estratificar os riscos como também para prognosticar tais patologias¹⁰. Como exemplo do uso de biomarcadores, pode-se citar a dosagem de osteoprotegerina em casos de insuficiência cardíaca, que pode estar relacionada à HAS em decorrência de ser a causa da hipertrofia do miocárdio¹¹.

Objetivou-se por meio do presente estudo revisar na literatura artigos científicos relacionados ao tema HAS e biomarcadores. Durante os últimos 10 anos, a dimetilarginina assimétrica (ADMA) vem se destacando como um biomarcador cardiovascular promissor. Nesse contexto, buscou-se relatos de ADMA no plasma como um novo biomarcador de risco cardiovascular putativo, como na hipertensão, assim como de contribuições da incorporação de outros modelos de biomarcadores, como células progenitoras de endotélio, troponina T, vitamina D e ácido úrico.

Assim, foi realizada uma revisão da literatura atual utilizando referências bibliográficas buscadas nas bases de dados PubMed, SciELO, Science Direct, e MEDLINE, publicadas durante o período de 2010 a 2015, por meio da utilização e combinação das seguintes palavras-chave: hipertensão arterial, biomarcadores cardiovasculares, óxido nítrico, função endotelial e dimetilarginina assimétrica. Foram pesquisados, também, os mesmos termos no idioma inglês.

PRESSÃO ARTERIAL E HIPERTENSÃO

A pressão arterial (PA) pode ser definida como a força exercida pelo sangue por unidade de área da parede vascular. Essa pressão gerada pelo coração é a força (energia potencial) que permite a ocorrência do fluxo sanguíneo e a perfusão sanguínea nos tecidos. Por intermédio do fluxo circulatório, são fornecidos aos órgãos e tecidos quantidades de oxigênio conforme a necessidade e retiram-se os metabólitos resultantes da atividade celular. Dessa forma, a manutenção de uma pressão adequada é fundamental para que ocorra o bom funcionamento do sistema circulatório.

A fisiopatologia da HAS implica em entender os mecanismos de controle da PA, cuja regulação depende de ações integradas entre os sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino, e de fatores físicos como força contrátil do coração e elasticidade das grandes artérias torácicas. De acordo com Franceschini et al.⁸, a manutenção da PA dentro de uma faixa de normalidade depende de variações no débito cardíaco e na resistência periférica, com inúmeras substâncias e sistemas fisiológicos interagindo de maneira complexa para garantir uma PA em níveis adequados nas mais diversas situações.

A HAS é uma desordem circulatória¹². Essa condição clínica multifatorial está associada a alterações metabólicas e funcionais/estruturais dos órgãos-alvos (coração, rins e vasos sanguíneos), caracterizada por níveis elevados e sustentados de PA, geralmente acima da meta (nível pressórico sistólico ≥ 140 mmHg e/ou nível pressórico diastólico ≥ 90 mmHg)^{13,14}.

A HAS, ou o aumento da PA, é reconhecida como um importante fator de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular^{15,16}, mesmo com o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensivos.

A literatura reporta alguns fatores ambientais relacionados com a progressão, evolução e complicações nas patologias cardiovasculares, e entre esses fatores incluem-se o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo e outros. A combinação desses fatores entre indivíduos hipertensos parece variar com a idade, a inatividade física, a hiperglicemia e a dislipidemia, sendo que a obesidade aumenta a prevalência da associação de múltiplos fatores de risco¹⁴. Lima et al.¹⁷, em estudo com pacientes brasileiros submetidos a revascularização miocárdica, concluiu que a hipertensão arterial, a obesidade e o sedentarismo foram os fatores mais frequentemente encontrados, e que 79,5% dos pacientes apresentaram, no mínimo, três fatores de risco. Observou-se ainda que os fatores que promovem alterações na PA vêm ocorrendo em faixa etária cada vez mais baixa¹⁸.

Diante do exposto, Nobre et al.¹⁹ ressaltam que a gênese da hipertensão compreende aspectos genéticos, ambientais, vasculares e neurais. A hiperatividade do sistema nervoso simpático é proposta como um importante mecanismo de hipertensão e DCV²⁰.

Determinantes sociais, como urbanização, renda, envelhecimento e educação, influenciam o desenvolvimento dessa patologia¹². Portanto, para prevenção da HAS, alterações no estilo de vida são recomendadas pelas diretrizes nacionais e internacionais, que nos últimos anos vêm se fortalecendo devido ao aumento da sobrevida dos pacientes com doenças crônicas¹⁵.

Entre os mecanismos fisiopatológicos da HAS, podemos citar o papel do endotélio vascular.

■ ENDOTÉLIO E ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

As células endoteliais, em condições fisiológicas, são controladas por fatores hemodinâmicos, como PA e fluxo sanguíneo, que levam a uma resposta, dependente da produção de mediadores químicos, e que produzem modificações no fluxo sanguíneo²¹. Essas células desempenham um papel fundamental na regulação do tônus vascular através da síntese e liberação de fatores de relaxamento e contração envolvidos na homeostase cardiovascular²².

De acordo com Dias et al.²³, os principais fatores relaxantes derivados do endotélio são o NO, o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e a prostaciclina (PGI2). Entre os fatores contráteis,

os principais são a prostaglandina H2 (PGH2), a tromboxana A2, a angiotensina II (Ang II), as espécies reativas de oxigênio (ROS) e a endotelina (ET-1).

O endotélio é um órgão com múltiplas funções. A habilidade endotelial de modular o lúmen vascular pela regulação do tônus vascular (controle da dilatação e da contração local) ou pela liberação de fatores vasoativos é uma das principais respostas aos estímulos fisiológicos gerados pelo fluxo e pela pressão sanguínea²⁴⁻²⁷.

Na hipertensão, o complexo mecanismo de elevação da PA pela deficiência de NO envolve acentuação do tônus do sistema simpático, do sistema renina-angiotensina (RAS) e do estresse oxidativo^{28,29}. Todas as células, incluindo as endoteliais, possuem complexos sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, que atuam sinergicamente para defender o organismo de danos causados pelos radicais livres³⁰.

O NO é um radical livre inorgânico, gasoso, altamente reativo e produzido a partir da oxidação do aminoácido L-arginina, que se converte em L-citrulina²³. O NO é gerado a partir da L-arginina pela ação de NO-sintase endotelial, na presença de cofatores. Uma vez que ele é produzido, difunde-se para células musculares lisas vasculares e ativa a guanilato-ciclagem (GC), o que leva à vasodilação mediada pela liberação do segundo mensageiro guanosina monofosfato cíclico (cGMP) e à ativação da proteína quinase G-dependente, resultando na diminuição da concentração de cálcio intracelular, seguida por vasorrelaxamento. Além disso, há muitas outras funções do NO que participam da regulação de transcrição de genes, tradução de mRNA e modificação proteica de várias enzimas envolvidas na respiração mitocondrial, na mitogênese e no crescimento³¹. O sistema de sinalização NO e cGMP é um modulador bem caracterizado da função cardiovascular, em geral, e da PA, em particular³² (Figura 1).

Existem três isoformas da enzima responsável pela síntese de óxido nítrico (NOS). A forma neuronal (nNOS), encontrada nos neurônios e ativada por cálcio, a forma induzível (iNOS), estimulada por citocinas inflamatórias, produtos microbianos e perturbação mecânica³³, e a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), localizada no cromossomo 7 (7q35-36), são responsáveis pela síntese de NO na circulação sanguínea, com capacidade vasoprotetora e vasodilatadora³⁴. Além de inibir a proliferação das células musculares lisas, impedem o recrutamento, a adesão e a diferenciação de células inflamatórias, a agregação plaquetária e a produção do fator tecidual trombogênico^{21,35}.

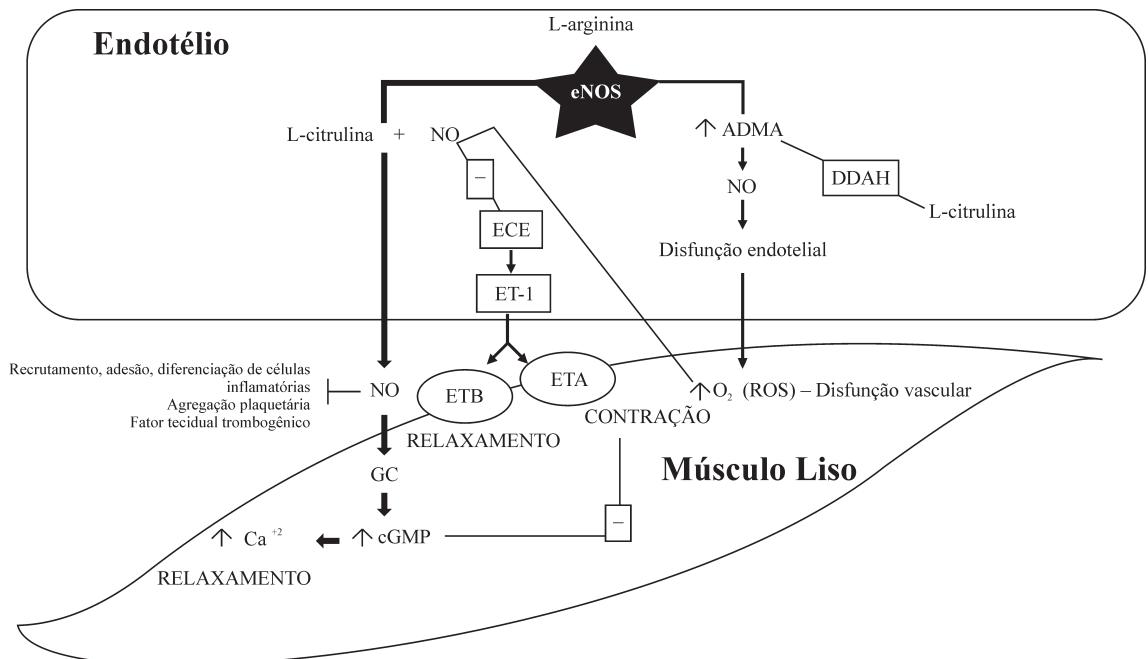


Figura 1. Sinalização endotelial e mecanismo de relaxamento ou contração do músculo liso. eNOS: enzima óxido nítrico sintase endotelial; NO: óxido nítrico; GC: guanilato-ciclagase; cGMP: guanosina monofosfato cíclico; Ca^{2+} : íons de cálcio; ECE: enzima de conversão da endotelina; ET-1: endotelina 1; ETA, ETB: receptores das endotelinas – ETA e ETB em células de músculo liso vascular; O_2^- : radicais livres; ROS: espécies reativas de oxigênio; ADMA: dimetilarginina assimétrica; DDAH: dimetilarginina-dimetilamino-hidrolase.

A atividade de eNOS e de nNOS é dependente do complexo cálcio/calmodulina ($\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$). Desse modo, ela é controlada pela variação de concentração de cálcio intracelular, que é um importante sinalizador citoplasmático. A iNOS independe do aumento das concentrações intracelulares de Ca^{2+} , segundo Forsterman e Sessa³¹, sendo expressa em processos celulares anormais induzidos e/ou estimulada por citocinas, agentes inflamatórios e perturbação mecânica, resultando em alto fluxo de NO^{23,34}.

■ BIOMARCADORES DE NO/ADMA

Defeitos na função endotelial e na produção de NO foram associados com aterosclerose, hipertensão, diabetes, obesidade, sedentarismo, tabagismo, idade avançada, baixa biodisponibilidade de L-arginina e presença de agentes infecciosos³⁶.

Estudos com metabólitos do NO, como nitrito/nitrito (NOx), mostram que eles atuam monitorando o estado de saúde de pacientes com DCVs e podem ser utilizados no campo clínico como biomarcadores³⁷. Rajendran et al.³⁸ corroboram essa abordagem sobre biomarcadores, pois avaliaram a função endotelial baseados na medição dos biomarcadores endoteliais circulantes no plasma, uma vez que existem muitos candidatos atrativos para biomarcadores endoteliais. No entanto, os autores ressaltam que, em muitas

patologias, essas moléculas possuem uma fraca seletividade e especificidade. Assim, se forem utilizadas individualmente, têm um baixo valor preditivo.

Considerando que a produção de NO foi associada à baixa biodisponibilidade de L-arginina³⁶ e que este substrato é análogo à ADMA, estudos sugerem que a razão L-arginina/ADMA tem reflexo direto na biodisponibilidade de NO³⁹. No plasma de indivíduos saudáveis, a relação L-arginina/ADMA é de aproximadamente 100:1, segundo Sharma et al.⁴⁰. Porém, em uma situação fisiopatológica, a ADMA apresenta concentrações aumentadas quando comparada à L-arginina; dessa maneira, a ADMA pode atuar inibindo competitivamente a eNOS, uma vez que inibe a formação de NO e, consequentemente, reduz a síntese desse substrato⁴¹. Assim, os níveis elevados de ADMA podem inibir a síntese de NO, prejudicando a função endotelial.

Os níveis plasmáticos elevados de ADMA têm sido relatados em pacientes com fatores de risco vascular, possuindo valor preditivo para eventos cardio e cerebrovasculares, sendo que Nishiyama et al.⁴² destacaram a ADMA como um biomarcador da hipertensão arterial. Com base nesta pesquisa bibliográfica, ressalta-se o déficit de estudos sobre os efeitos dos níveis intracelulares de ADMA na hipertensão nos últimos cinco anos.

Estudos revelaram ainda que níveis elevados de ADMA reduzem a participação do NO na regulação do tônus vascular por atuarem na inibição direta da eNOS e na diminuição da biodisponibilidade desta pelo aumento da produção e liberação de ROS através da ativação do RAS, levando a uma disfunção vascular em vasos arteriais isolados *in vitro*⁴¹.

Evidências sugerem que o desequilíbrio nos níveis de NO e ROS (diminuição e aumento, respectivamente) ativa o sistema nervoso simpático, mecanismo que parece estar envolvido nos aspectos neurogênicos da hipertensão⁴³. Desse modo, a ADMA pode servir como um biomarcador, indicando a redução da biodisponibilidade do NO⁴¹.

BIOSSÍNTESE DE ADMA

O substrato ADMA é formado depois da proteólise de proteínas contendo resíduos de arginina metilados. Essa metilação é facilitada pela enzima metiltransferase (PRMTs), que utiliza a proteína S-adenosilmetionina (SAM) como o grupo doador de metilo⁴⁴. Sabe-se que existem dois tipos de PRMTs, de acordo com a atividade catalítica específica: tipo 1, que catalisa a formação de ADMA e NG-monometil-L-arginina (L-NMMA); e tipo 2, que catalisa a formação de dimetilarginina simétrico (SDMA) e L-NMMA (Figura 2).

Atualmente, destaca-se a ADMA degradada pela dimetilarginina-dimetilamino-hidrolase (DDAH)⁴⁵, constituída de duas isoformas (DDAH-1 e DDAH-2).

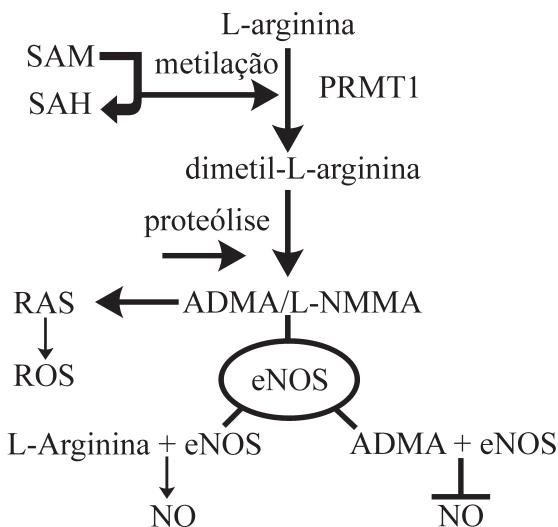


Figura 2. Via da ADMA e sua relação com o NO. ADMA: dimetilarginina assimétrica; SAM: sadenosilmetionina; SAH: S-adenosil; PRMT1: enzima metiltransferase tipo 1; SDMA: dimetilarginina simétrica; L-NMMA: NG-monometil-L-arginina; RAS: sistema renina-angiotensina; ROS: espécies reativas de oxigênio; eNOS: enzima óxido nítrico sintase endotelial; NO: síntese de óxido nítrico.

A degradação da ADMA pela isoforma enzimática DDAH-1 ocorre nos tecidos⁴⁶, sendo proposto que a modulação da atividade DDAH-1 através dos agonistas do receptor farnesoid X (FXR), a exemplo 3-(2,6-diclorofenil)-4-(3'-carboxi-2-chlorostilben-4-il)-oximetil-5-isopropilisoxazole (GW4064), pode ser utilizada como um alvo terapêutico para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e outras DCVs⁴⁷.

Para Caplin et al.⁴⁸, 80 a 90% de ADMA é metabolizada principalmente por DDAHs. Uma via alternativa ocorre por alanina-aminotransferase 2 glioxitato (AGXT2) no rim⁴⁹. AADMA, por acumular-se no plasma, pode ser considerada um fator patofisiológico de DCVs e também renais.

Segundo Davids et al.⁵⁰, é preciso ter em mente que os níveis circulantes de ADMA, em alguns casos, refletem as concentrações intracelulares. Contudo, esses níveis não estão em equilíbrio⁵¹.

Em pacientes cardíacos, de acordo com Nemeth et al.⁴⁵, níveis elevados de ADMA no líquido pericárdico podem indicar mecanismos fisiopatológicos importantes, como a redução da biodisponibilidade do NO, contribuindo para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca e remodelação. Assim, os autores propõem que a análise desse líquido pode ser uma ferramenta de diagnóstico por interferir no conteúdo e nos efeitos do líquido pericárdico, abrindo novas opções terapêuticas para modificar beneficiamente a função e a estrutura cardíaca.

Sabe-se que a ADMA foi identificada como um fator de risco para a disfunção endotelial que age em várias DCVs acelerando a progressão⁵². Estudos recentes em pacientes com doença renal crônica (DRC) sugerem uma relação ou associação entre os níveis de ADMA e o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), além de uma relação com marcadores de lesão da célula endotelial^{53,54}.

Vários estudos que avaliaram biomarcadores convencionais e inovadores para a predição de eventos cardiovasculares foram relatados. Reriani et al.⁵⁵ reportam a necessidade de averiguação da utilidade dos biomarcadores putativos na avaliação do risco cardiovascular, quando comparados com a função endotelial, devido ao pequeno valor incremental de biomarcadores sobre os fatores de risco convencionais. Seria especular que biomarcadores em tais estudos ainda iriam desempenhar um papel mínimo na estratificação de risco cardiovascular.

■ OUTROS BIOMARCADORES

Na Tabela 1, foram apresentados alguns biomarcadores amplamente conhecidos. Segundo Hirata et al.⁵⁶, vários marcadores já foram citados na literatura sobre a disfunção endotelial vascular, como insulina,

Tabela 1. Alguns marcadores dosados apresentam relação com o risco cardíaco.

Categoria	Biomarcador	Efeitos
Inflamação vascular	PCR* (proteína)	<ul style="list-style-type: none"> -Promove disfunção endotelial por suprimir diretamente a produção de NO[†] -Ativação do RAS[‡] -Aumento dos níveis de PCR foram associados com risco aumentado de hipertensão
	IL-6 [§] , IL-1 , TNF- α [¶] , MCP-1 ^{**} (citocina)	<ul style="list-style-type: none"> -IL-6 se correlaciona positivamente com as pressões sistólica e diastólica -A concentração de IL-6 e PCR coincide com aumento do IMC^{††}, de lipídeos e de outros fatores de risco relacionados com a aterosclerose
Estresse miocárdico	BNP ^{##} e NT-proBNP ^{§§} (neuro-hormônio)	<ul style="list-style-type: none"> -Dilatação ventricular e sobrecarga de pressão na parede miocárdica -Aumento da taxa de filtração glomerular -Aumento da excreção de água e sódio
Estresse oxidativo e função renal	Homocisteína	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento da homocisteína no plasma como um marcador de risco cardiovascular associado a idade, colesterol e hipertensão
Potencial fibrinolítico	PAI-1	<ul style="list-style-type: none"> -Inibidor de serino-protease produzido por células endoteliais -Aumento dos níveis de PAI-1 em indivíduos hipertensos como resultado da indução do cisalhamento e/ou ativação endotelial

* PCR: proteína C-reativa. † NO: óxido nítrico. ‡ RAS: sistema renina-angiotensina. § IL-6: interleucina-6. || IL-1: interleucina-1. ¶ TNF- α : fator de necrose tumoral- α .

** MCP-1: quimoatratador proteína-1. †† IMC: índice de massa corporal. ## BNP: peptídeo natriurético tipo B. §§ NT-proBNP: pró-BNP. |||| PAI-1: fator ativador de plasminogênio 1.

adiponectina, vasodilatadores (nitrito e nitrato) e vasoconstritores (ROS, endotelina, tromboxana A2). No presente estudo, foram encontradas pesquisas direcionadas para a função endotelial e a investigação de outros possíveis biomarcadores, apresentados a seguir.

Células Progenitoras de Endotélio (CPEs)

As CPEs são células mononucleares que expressam uma combinação de marcadores endoteliais (VEGFR2) e progenitores (CD34/CD133), com alta capacidade proliferativa, podendo ser isoladas do sangue periférico, medula óssea e sangue do cordão umbilical. Não há um único marcador específico para a identificação dessas células, sendo atualmente o mais aceito a coexpressão de marcadores CD133, CD34 e VEGFR2. Embora esses marcadores não sejam exclusivos de CPE, a sua combinação caracteriza uma célula progenitora específica em relação a um estágio de maturação específico^{57,58}.

Descobriu-se que as CPEs auxiliam no processo do reparo endotelial e na formação de novos vasos, o que as condiciona a serem utilizadas como marcador de saúde cardiovascular.

Troponina T (hs-cTnT)

McEvoy et al.⁵⁹ avaliaram a sensibilidade de troponina T (hs-cTnT), um marcador de lesão miocárdica subclínica que pode identificar indivíduos com risco de hipertensão ou hipertrofia ventricular esquerda. Eles concluíram que a hs-cTnT está associada com a incidência de hipertensão e o risco de hipertrofia ventricular esquerda em uma população ambulatorial e sem história de DCV. Contudo, os autores ressaltam

a necessidade de mais pesquisas para determinar se a hs-cTnT pode identificar e beneficiar a monitorização ambulatorial da PA ou hipertensão.

Autores com Bugnicourt et al.⁶⁰ e Tu et al.⁶¹ demonstraram que as concentrações de troponina podem prever um novo início de fibrilação atrial, uma vez que está independentemente associada com pior resultado do curso por causa de eventos adversos cardíacos graves. O mecanismo exato pelo qual a fibrilação atrial leva à elevação de hs-TN não é totalmente compreendido e mais estudos são necessários. Contudo, biomarcadores como hs-TNI ou hs-TNT são de fácil manuseio e de menor valor financeiro.

O uso de hs-TN em pacientes que estão em risco muito elevado poderia identificar e, consequentemente, receber um tratamento especial com uma maior taxa de controle e uma definição mais rigorosa dos limites de possíveis fatores de risco, como PA, hipercolesterol e diabetes melito⁶². Sabe-se que os valores de hs-TNI são muito sensíveis na identificação de danos no tecido do coração.

Vitamina D

Os efeitos da vitamina D na homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo foram bem ressaltados na literatura. Contudo, estudos mais recentes reportam sua associação a diversos problemas de saúde, como os efeitos sobre a saúde cardiovascular, uma vez que a vitamina D pode interagir com vários mecanismos.

De acordo com os autores Brondum-Jacobsen et al.⁶³, Grandi et al.⁶⁴, Sokol et al.⁶⁵ e Wang et al.⁶⁶, os níveis de vitamina D podem atuar como biomarcadores em pacientes com DCV.

A principal vitamina D circulante apresenta-se na forma de 25-hvívitamina D. Essa forma circulante liga-se diretamente ao receptor da vitamina D (VDR) para exercer os seus efeitos ou pode ser convertida, no rim, por 1 α -hidroxilase a 1,25-di-hvívitamina D, também conhecida como hormônio calcitriol^{67,68}. Deve-se lembrar que o calcitriol atua através da ligação com a VDR, que está presente no endotélio vascular, o músculo liso vascular e o miocárdio, o que salienta a possibilidade de um efeito biológico direto da vitamina D no sistema cardiovascular. A maioria dos estudos reportam que baixos níveis de 25-hvívitamina D estão associados a fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes e inflamação.

Ácido Úrico (AU)

Atualmente, o AU é uma das condições mais estudadas em relação à HAS. Yanik e Feig⁶⁹ demonstraram uma associação entre hiperuricemia e hipertensão arterial, corroborando o uso do nível sérico como um biomarcador para o diagnóstico.

A formação de AU ocorre a partir da quebra de adenosina e guanina via hipoxantina, que se converte em xantina e AU por meio da xantina oxidase⁷⁰. As reações catalisadas por xantina oxidase geram ROS como subprodutos, como o ânion superóxido, que reage com prótons e NO para originar novas ROS. Estas, por sua vez, promovem lesão do endotélio cardiovascular e da microvasculatura⁷¹.

Mamas et al.⁷² ressaltam que a maioria dos biomarcadores não são metabólitos, como as troponinas, que são proteínas. A análise dos metabólitos dos fluidos corporais tornou-se uma parte importante do diagnóstico, prognóstico e avaliação das intervenções terapêuticas na aplicação clínica, uma vez que o metaboloma é o produto final a jusante da transcrição e tradução, e é, portanto, mais próximo do fenótipo.

Atualmente, intensificou-se a busca por biomarcadores metabólitos específicos em tecidos e/ou biofluidos corporais, como o uso da ADMA. Esta é naturalmente um produto do metabolismo humano encontrado na circulação; portanto, inclui-se nos metabólitos dos fluidos corporais. Assim, os biomarcadores que podem ser detectados no soro ou plasma sanguíneo ganharam importância em virtude da sua eficiência em diagnosticar patologias. Contudo, apesar dos avanços, para Zhao et al.⁷³, ainda existem limitações tecnológicas, incluindo a falta de um método único para a extensa análise de todo o metaboloma, bibliotecas e bases de dados espectrais limitados, e algumas desvantagens de software para o processamento de dados e extração de biomarcadores. Os autores ainda

destacam a necessidade de encontrar um método razoável para análise de metabólitos que possa substituir ou complementar o método tradicional de diagnóstico.

De acordo com Kessler et al.⁷⁴, os recentes avanços na biologia molecular destacam as possibilidades de prevenção e terapia, uma vez que os elevados rendimentos e as estatísticas de genotipagem permitiriam, no futuro, a identificação e intervenção sobre um *locus* genômico, com o potencial de alterar o risco de DCV e, consequentemente, aumentar a prevenção e terapia para os indivíduos. Isso corrobora os achados de O'Donnell e Nabel⁷⁵, que, em estudos de associação do genoma (GWAS), descobriram *loci* genéticos associados com DCVs, incluindo biomarcadores sanguíneos.

Segundo Zhao et al.⁷⁶, a maioria dos testes clínicos usam métodos que incluem testes com um único biomarcador, histopatologia e imuno-histoquímica. Os autores também relatam que os métodos de ensaio recentes são, geralmente, pouco específicos e sensíveis para uma doença em particular, e os biomarcadores tradicionais só mudam significativamente após a lesão ou disfunção substancial da doença.

O uso clínico de biomarcadores é prejudicado em adultos com doença cardíaca congênita, sendo o diagnóstico e o acompanhamento do tratamento frequentemente baseados em testes de exercício cardiopulmonar⁷⁷. Além disso, são usadas categorias de risco bastante rudimentares, que foram identificadas há mais de 50 anos⁷⁸.

O biomarcador ideal, no geral, precisa apresentar certas características (confiável, sensível e específico para a doença), mostrar variação mínima e expressar um baixo nível de base nos indivíduos saudáveis e um alto nível na presença das doenças. Além disso, um biomarcador útil deve ser quantificado por métodos simples e relativamente baratos com resultados reproduzíveis em vários laboratórios⁷⁹.

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve-se ressaltar que as DCVs possuem uma complexa etiologia, envolvendo vários fatores, interações e interrelações para promover os mecanismos fisiológicos. Os esforços para o desenvolvimento do diagnóstico se concentram na identificação de biomarcadores, já que há uma crescente necessidade de criar métodos não invasivos para avaliar, monitorar e ajustar a função endotelial e a hipertensão.

Neste artigo, evidenciou-se um conjunto de interações entre a regulação, o metabolismo e a determinação dos níveis intracelulares de ADMA e da enzima NOS ao desempenharem um papel patogênico nas DCVs.

Também foi observado o papel de outros potenciais marcadores, como a CPE, a troponina T, a vitamina D e o AU. Precisa ser destacado que alguns estudos indicam os biomarcadores como uma predição de eventos cardíacos, enquanto outros reportam que eles contribuem relativamente pouco para a avaliação, especialmente em populações de baixo risco. Outra consideração é quanto à especificidade dos biomarcadores: a seleção e combinação desses é essencial devido à correlação entre os mecanismos de ação, que desperta o interesse da comunidade científica devido à redução do risco cardiovascular, podendo ser uma alternativa para validar o teste devido à pouca especificidade para o diagnóstico da hipertensão.

REFERÊNCIAS

1. Gama H, Damasceno A, Silva-Matos C, Diogo D, Azevedo A, Lunet N. Low prevalence of hypertension with pharmacological treatments and associated factors. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):301-8. PMid:24037357. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004328>.
2. Simão AF, Précoma DB, Andrade JP, et al. I Diretriz Brasileira de prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6, Supl. 2):1-63. PMid:24554026. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S012>.
3. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Heart failure in hypertension: prevention and treatment. *Drugs*. 2012;72(10):1373-98. PMid:22747449. <http://dx.doi.org/10.2165/11631100-00000000-00000>.
4. Durand ML, Guterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. *Microcirculação*. 2013;20(3):239-47. PMid:23311975. <http://dx.doi.org/10.1111/micc.12040>.
5. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):448-55. PMid:20857237. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-010-0150-2>.
6. Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2011;13(10):1087-95. PMid:21719449. <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfr079>.
7. Krebs C, Fraune C, Schmidt-Haupt R, et al. CCR5 deficiency does not reduce hypertensive end-organ damage in mice. *Am J Hypertens*. 2012;25(4):479-86. PMid:22258337. <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2011.243>.
8. 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. PMid:20948529. <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2010.218>.
9. Nascimento LR, Molina MCB, Faria CP, et al. Reproducibility of arterial pressure measured in the ELSA-Brasil with 24-hour pressure monitoring. *Rev Saude Publica*. 2013;47(Suppl 2):113-21. PMid:24346728. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003825>.
10. Mamas M, Dunn WB, Neyses L, Goodacre R. The role of metabolites and metabolomics in clinically applicable biomarkers of disease. *Arch Toxicol*. 2011;85(1):5-17. PMid:20953584. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-010-0609-6>.
11. Lopez B, Gonzalez A, Lindner D, et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):111-20. PMid:23619422. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvt100>.
12. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO; 2011.
13. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010 [citado em 2016 mar 02];95(1):1-41. http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;5(Supl.1):1-51.
15. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO; 2013.
16. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8. PMid:20927128. <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2010.95>.
17. Lima FAT, Araújo TL, Lopes MVO, Silva LF, Monteiro ARM, Oliveira SKP. Fatores de risco da doença coronariana em pacientes que realizaram revascularização miocárdica. *Rev Rene*. 2012 [citado em 2016 mar 02];13:853-60. <http://www.revistarene.ufc.br/revista/index.php/revista/article/viewFile/1080/pdf>
18. Anyaegbu EI, Dharnidharka VR. Hypertension in the Teenager. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(1):131-51. PMid:24267462. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.011>.
19. Nobre F, Coelho EB, Lopes PC, Gelelete TJM. Hipertensão arterial sistêmica primária. *Medicina*. 2013 [citado em 2016 mar 02];46:256-272. http://revista.fmrp.usp.br/2013/vol46n3/rev_Hipertens%20arterial%20sist%20Amica%20prim%20E1ria.pdf
20. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens*. 2010;23(10):1052-60. PMid:20651696. <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2010.154>.
21. Prati C, Demougeot C, Guillot X, Godfrin-Valnet M, Wendling D. Endothelial dysfunction in joint disease. *Joint Bone Spine*. 2014;81(5):386-91. PMid:24565889. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.014>.
22. Pereira AC, Paulo M, Araújo AV, Rodrigues GJ, Bendhach LM. Nitric oxide synthesis and biological functions of nitric oxide released from ruthenium compounds. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):947-57. PMid:21755266. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500084>.
23. Dias RG, Negrão CE, Krieger MH. Óxido nítrico y sistema cardiovascular: activación celular, reactividad vascular y variante genética. *Arq Bras Cardiol*. 2011 [citado em 2016 mar 02];96(1):68-75. http://www.scielo.br/pdf/abc/v96n1/es_v96n1a12 PMid:21308339.
24. Ando J, Yamamoto K. Effects of shear stress and stretch on endothelial function. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(5):1389-403. PMid:20854012. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2010.3361>.
25. Ferreira LB, Albuquerque AAS, Celotto AC. Fator hiperpolarizante derivado do endotélio e doenças cardiovasculares. *Rev Soc Cardiol*. 2011;21:40-5.
26. Melo JB, Figueiredo JAF No, Campos RCA, Meireles MF, Costa ECC, Leal MCM. Estudo da função endotelial no Brasil: prevenção de doenças cardiovasculares. *Rev Bras Cardiol*. 2014;27:616-23.
27. Menezes IAC, Santos MRV, Cunha CLP. O índice de perfusão da oximetria de pulso na avaliação da função endotelial na aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102:237-44. PMid:24676228.
28. Dillenburg DR, Mostarda C, Moraes-Silva IC, et al. Resveratrol and grape juice differentially ameliorate cardiovascular autonomic

- modulation in L-NAME-tread rats. *Auton Neurosci*. 2013;179(1-2):17. PMid:23810687. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2013.06.002>.
29. Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Tetrahydrocurcumin alleviates hypertension, aortic stiffening and oxidative stress in rats with nitric oxide deficiency. *Hypertens Res*. 2012;35(4):418-25. PMid:22072109. <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2011.180>.
30. Lee S, Park Y, Zuidema MY, Hannink M, Zhang C. Effects of interventions on oxidative stress and inflammation of cardiovascular diseases. *World J Cardiol*. 2011;26(1):18-24. PMid:21286214. <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v3.i1.18>.
31. Forstermann U, Sessa WC. Nitric synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37, 837a-837d. PMid:21890489. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>.
32. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol*. 2013;4:161. PMid:24194732. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2013.00161>.
33. Petrella E, Pignatti L, Neri I, Facchinetto F. The L-arginine/nitric oxide pathway is impaired in overweight/obese pregnant women. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):150-5. PMid:26104420. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2014.01.001>.
34. Zhang X, Lynch AI, Davis BR, et al. Pharmacogenetic association of NOS3 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension: the genhat study. *PLoS One*. 2012;7(3):e34217. PMid:22470539. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034217>.
35. Teixeira BCA, Lopes AL, Macedo RCO, et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *J Vasc Bras*. 2014;13:2. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>.
36. Bressler J, Pankow JS, Coresh J, Boerwinkle E. Interaction between the NOS3 Gene and obesity as a determinant of risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *PLoS One*. 2013;8(11):e79466. PMid:24278136. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079466>.
37. Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. *Clin Biochem*. 2010;43(1-2):89-94. PMid:19782059. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.09.011>.
38. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057-69. PMid:24250251. <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.7502>.
39. Celik M, Ilyas A, Celik T, Yilmaz MI, Yuksel UC, Yaman H. The relationship between L-arginine/ADMA ratio and coronary collateral development in patients with low glomerular filtration rate. *Cardiol J*. 2012;19(1):29-35. PMid:22298165. <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2012.0006>.
40. Sharma V, Ten-Have GA, Ytrebo L, et al. Nitric oxide and L-arginine metabolism in a devascularized porcine model of acute liver failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(3):G435-41. PMid:22421619. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00268.2011>.
41. Veresh Z, Debreczeni B, Hamar J, Kaminski PM, Wolin MS, Koller A. Asymmetric dimethylarginine reduces nitric oxide donor-mediated dilation of arterioles by activating the vascular renin-angiotensin system and reactive oxygen species. *J Vasc Res*. 2012;49(4):363-72. PMid:22652896. <http://dx.doi.org/10.1159/000337485>.
42. Nishiyama Y, Ueda M, Katsura KI, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a possible risk marker for ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2010;290(1-2):12-5. PMid:20060545. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.12.020>.
43. Hirooka Y, Kishi T, Sakai K, Takeshita U, Sunagawa K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(4):R818-26. PMid:21289238. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00426.2010>.
44. Rocha MS, Teerlink T, Janssen MCH, et al. Asymmetric dimethylarginine in adults with cystathione β -synthase deficiency. *Atheroscler*. 2012;222(2):509-11. PMid:22484094. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.009>.
45. Nemeth Z, Cziraki A, Szabadoss S, Biri B, Keki S, Koller A. Elevated levels of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in the pericardial fluid of cardiac patients correlate with cardiac hypertrophy. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135498. PMid:26313940. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135498>.
46. Hu X, Atzler D, Xu X, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 is the critical enzyme for degrading the cardiovascular risk factor asymmetrical dimethylarginine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1540-6. PMid:21493890. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.222638>.
47. Liu X, Fassett J, Wei Y, Chen Y. Regulation of DDAH1 as a potential therapeutic target for treating cardiovascular diseases. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:619207. PMid:23878601.
48. Caplin B, Wang Z, Slaviero A, et al. Alanine-glyoxylate aminotransferase-2 metabolizes endogenous methylarginines, regulates NO, and controls blood pressure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(12):2892-900. PMid:23023372. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.254078>.
49. Caplin B, Leiper J. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in the biology of disease: markers, mediators, and regulators? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(6):1343-53. PMid:22460557. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.247726>.
50. Davids M, van Hell AJ, Visser M, Nijveldt RJ, van Leeuwen PA, Teerlink T. Role of the human erythrocyte in generation and storage of asymmetric dimethylarginine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(8):1762-70. PMid:22367507. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01205.2011>.
51. Davids M, Teerlink T. Plasma concentrations of arginine and asymmetric dimethylarginine do not reflect their intracellular concentrations in peripheral blood mononuclear cells. *Metabolism*. 2013;62(10):1455-61. PMid:23890667. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.05.017>.
52. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(2):82-90. PMid:21532773. <http://dx.doi.org/10.2174/157340310791162659>.
53. Malyszko J, Koc-Zorawska E, Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. FGF23 and Klotho in relation to markers of endothelial dysfunction in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(8):2647-50. PMid:25380886. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.09.015>.
54. Tripepi G, Kollerits B, Leonards D, et al. Competitive interaction between fibroblast growth factor 23 and asymmetric dimethylarginine in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):935-44. PMid:25150156. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013121355>.
55. Reriani MK, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. *Biomark Med*. 2010;4(3):351-60. PMid:20550469. <http://dx.doi.org/10.2217/bmm.10.61>.
56. Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J, Nagai R. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int Heart J*. 2010;51(1):1-6. PMid:20145343. <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.51.1>.
57. Sen S, McDonald SP, Coates PT, Bonder CS. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular

- disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(7):263-83. PMid:21143202. <http://dx.doi.org/10.1042/CS20100429>.
58. Lee PS, Poh KK. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *World J Stem Cells*. 2014;26(3):355-66. PMid:25126384.
59. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and risk of hypertension. *Circulation*. 2015;132(9):825-33. PMid:26152706. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014364>.
60. Bugnicourt JM, Rogez V, Guillaumont MP, Rogez JC, Canaple S, Godefroy O. Troponin levels help predict new-onset atrial fibrillation in ischaemic stroke patients: a retrospective study. *Eur Neurol*. 2010;63(1):24-8. PMid:19923841. <http://dx.doi.org/10.1159/000258679>.
61. Tu HT, Campbell BC, Churilov L, et al. Frequent early cardiac complications contribute to worse stroke outcome in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(5):454-60. PMid:22005390. <http://dx.doi.org/10.1159/000332028>.
62. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R Sr, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(7):1998-2027. PMid:22627990. <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e31825bcdac>.
63. Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2794-802. PMid:22936341. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248039>.
64. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010;51(3-4):228-33. PMid:20600257. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.06.013>.
65. Sokol SI, Tsang P, Aggarwal V, Melamed ML, Srinivas VS. Vitamin d status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev*. 2011;19(4):192-201. PMid:21646873. <http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0b013e31821da9a5>.
66. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-29. PMid:23149428. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604>.
67. Lou YR, Molnár F, Peräkylä M, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3) is an agonistic vitamin D receptor ligand. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;118(3):162-70. PMid:19944755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.11.011>.
68. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-220. PMid:22179539. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>.
69. Yanik M, Feig DI. Serum urate: a biomarker or treatment target in pediatric hypertension? *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(4):433-8. PMid:23736817.
70. Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular Risk. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2432-8. PMid:23173592. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612811319130011>.
71. Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? *Heart Fail Rev*. 2013;18(2):177-86. PMid:22584465. <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-012-9322-2>.
72. Mamas M, Dunn WB, Neyses L, Goodacre R. The role of metabolites and metabolomics in clinically applicable biomarkers of disease. *Arch Toxicol*. 2011;85(1):5-17. PMid:20953584. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-010-0609-6>.
73. Zhao Y-Y, Cheng X-L, Vaziri ND, Liu S, Lin R-C. UPLC-based metabonomic applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry. *Clin Biochem*. 2014;47(15):16-26. PMid:25087975. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.07.019>.
74. Kessler T, Erdmann J, Dichgans M, Schunkert H. Shared genetic aetiology of coronary artery disease and atherosclerotic stroke-2015. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(4):498. PMid:25690589. <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-015-0498-5>.
75. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2098-109. PMid:22129254. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1105239>.
76. Zhao YY, Cheng XL, Vaziri ND, Liu S, Lin RC. UPLC-based metabonomic applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry. *Clin Biochem*. 2015;47(15):16-26. PMid:25087975. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.07.019>.
77. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Bolger AP, et al. Usefulness of natriuretic Peptide levels to predict mortality in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):869-73. PMid:20211335. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.11.041>.
78. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25, Suppl2):S49-73. PMid:24222018. <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>.
79. Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;209:52-8. PMid:25466727.

Correspondência

Josynaria Araújo Neves
Universidade Federal do Piauí – UFPI
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela
Avenida Universitária, s/n – Ininga
CEP 64049-550 - Teresina (PI), Brasil
E-mail: josynaria@hotmail.com

Informações sobre os autores

JAN - Bióloga; Estudante de doutorado pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) no ponto focal da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Centro de Ciências da Saúde, Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais.

JAN - Bióloga; Tecnóloga em alimentos e estudante de doutorado pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) no ponto focal da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Centro de Ciências da Saúde, Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais; Docente do Instituto Federal do Maranhão (IFMA).

RCMO - Docente da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Centro de Ciências da Saúde, Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: JAN, JAN
Análise e interpretação dos dados: JAN, JAN
Coleta de dados: JAN, JAN
Redação do artigo: JAN, JAN
Revisão crítica do texto: JAN, JAN, RCMO
Aprovação final do artigo*: JAN, JAN, RCMO
Análise estatística: N/A.

Responsabilidade geral pelo estudo: JAN, JAN, RCMO

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.