

Análise clínica e quantificação da fibrose renal e cardíaca em pacientes hipertensos com ou sem acidente vascular encefálico

Clinical analysis and quantification of heart and kidney fibrosis in hypertensive patients with or without stroke

Cristiane Naffah de Souza¹, Leandro Carvalho Dantas Breda¹, Cristhiane Favero de Aguiar¹, Fabiano Bichuette Custódio², Juliana Reis Machado³, Débora Tavares Resende e Silva Abate², Mauricio Manuel Llaguno³, Marlene Antônia dos Reis², Ana Carolina Guimarães Faleiros¹

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é fator agravante para a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) e pode provocar no coração hipertrofia e fibrose e no rim, nefrosclerose. Foram registrados 41 casos de pacientes hipertensos no período de 1985 a 2004. Selecionaram-se 23 casos que apresentavam os fragmentos de coração e rim para a análise morfológica. As lâminas foram coradas com picrossírius e quantificadas as porcentagens de fibrose cardíaca (%FC) e renal (%FR). A pressão arterial média (PAm) foi calculada segundo a fórmula: PAm (pressão arterial média) = PD (pressão diastólica) + (OS (pressão sistólica)-PD)/3. Foram encontrados 17 (73,9%) casos de AVE, dos quais 8 foram hemorrágicos (47%), 2, isquêmicos (11,7%) e 7 (41,2%) não tinham descrição do tipo. A média da PAm foi de 135,3 mmHg nos pacientes com AVE (147,1 no hemorrágico e 88,3 no isquêmico; $p = 0,036$) e de 97,9 mmHg nos sem AVE ($p = 0,032$). A mediana da %FR nos pacientes com AVE foi de 14,3 e nos sem AVE foi de 13,9 ($p = 0,878$), a da %FC foi de 1,7 e 0,3 ($p = 0,205$), respectivamente. As correlações entre %FC e %FR com PAm foram positivas ($rS = 0,253$ e $p = 0,305$; $r = 0,167$ e $p = 0,508$, respectivamente). Os pacientes com AVE, especialmente o hemorrágico, e os que tiveram maior %FC e %FR apresentaram níveis mais elevados de PAm, PA sistólica e glicemia. Portanto, esses fatores estariam relacionados ao acometimento mais intenso dos órgãos-alvo da HAS. Porém, as análises da %FC e %FR mostram que a ocorrência de AVE não está relacionada à intensidade da lesão nos outros órgãos-alvo.

PALAVRAS-CHAVE

Acidente vascular encefálico, fibrose, hipertensão, coração, rim.

ABSTRACT

Arterial hypertension is an aggravating factor for the occurrence of stroke and can cause hypertrophy and fibrosis in heart and nephrosclerosis in kidney. Forty one cases of hypertensive patients were recruited during 1985 to 2004. Twenty three cases with both kidney and heart fragments for morphological analysis were selected. The plates were stained and quantified the percentages of cardiac (%HF) and renal fibrosis (%KF). The mean blood pressure (mBP) was calculated using the formula: mBP (mean blood pressure) = DP (diastolic pressure) + (SP(systolic pressure)-DP)/3. The analysis was according to distribution of samples. Were found 17 (73.9%) cases of stroke, from them 8 were hemorrhagic (47%), 2 ischemic (11.7%) and 7 with no descriptions (41.2%). The mean arterial pressure was 135,3 mmHg in the stroke cases (147.1 hemorrhagic, 88.3 ischemic; $p = 0.036$) and 97.9 mmHg with no evident stroke cause ($p = 0.032$). Median of %KF in patients with stroke was 14.3 while in patients without stroke was 13.9 ($p = 0.878$). The median of %HF was 1.7 and 0.3 ($p = 0.205$), respectively. Correlations between %HF and %KF with BP were positive ($rS = 0.253$ and $p = 0.305$; $r = 0.167$ and $p = 0.508$, respectively). Patients who had stroke, especially hemorrhagic, and those who had higher %HF and %KF showed higher levels of BP, systolic BP and blood glucose. Therefore, these facts were related with intensity of damage in target organs of hypertension however, analysis of %HF and %KF showed that strokes occurrence is not related to intensity of lesions in other target organs.

KEYWORDS

Stroke, fibrosis, hypertension, heart, kidney.

Recebido: 16/3/2010 Aceito: 24/5/2010

1 Disciplina de Biologia Celular, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

2 Disciplina de Patologia Geral, Departamento de Ciências Biológicas, UFTM.

3 Disciplina de Imunologia, Departamento de Ciências Biológicas, UFTM.

Correspondência para: Ana Carolina Guimarães Faleiros. Praça Manoel Terra, 330, Centro – 38015-050 – Uberaba, MG. Telefone: (34) 3318-5207. E-mail: acgfbioceuftm@gmail.com

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA) ($\geq 140/90$ mmHg). De acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30% variando de 22,3% a 43,9%. Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por acidente vascular encefálico [AVE] e 47% por doença isquêmica do coração). A HAS frequentemente se associa a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais¹⁻⁴.

No coração, a HAS manifesta-se como cardiopatia hipertensiva, que constitui um mecanismo adaptativo em resposta ao aumento de sua atividade ou de sobrecarga funcional e assume importância pelo fato de que sua presença associa-se ao aumento de risco de morbimortalidade, tendo como consequência a ocorrência de morte súbita, arritmias ventriculares, isquemia miocárdica e disfunção ventricular sistólica e diastólica, além de fibrose intersticial⁵. A fibrose é caracterizada por excesso ou acúmulo difuso de fibras colágenas⁶, aumentando a rigidez miocárdica, podendo levar à disfunção do ventrículo esquerdo e, por último, culminando com insuficiência cardíaca⁷.

Além de afetar o coração, a HAS também pode provocar danos nos rins, causando a nefrosclerose^{8,9}. Hipertensos com nefrosclerose benigna se encontram sob risco aumentado de desenvolverem insuficiência renal crônica, que pode surgir após hipertensão benigna prolongada, porém a insuficiência renal mais rápida resulta do desenvolvimento da fase acelerada ou maligna da hipertensão. Observações clínicas mostram que o risco de desenvolvimento de uma doença renal de estágio final é 20% maior em pacientes hipertensos¹⁰. A HAS lesa o rim por três vias principais: isquemia glomerular devida à lesão vascular; hipertensão glomerular pela perda da autorregulação e ativação do sistema renina-angiotensina (SRA). Todas essas vias podem comprometer não apenas os vasos renais (hialinose arteriolar e/ou necrose fibrinoide) ou o glomérulo (glomeruloesclerose), como também o interstício renal, causando fibrose¹¹⁻¹³.

O encéfalo é outro órgão-alvo da HAS, a qual promove deterioração da parede das artérias cerebrais, fazendo com que o AVE seja o resultado final de condições predisponentes¹⁴. Sendo assim, os AVE hemorrágicos parecem estar diretamente relacionados com a elevação da pressão sanguínea, enquanto o AVE isquêmico é explicado por lesões ateroscleróticas, que é um marcador do descontrole da HAS¹⁵. O AVE é considerado a segunda causa de morte no mundo, com cerca de 4,5 milhões de vítimas anuais^{16,17}. Para o diagnóstico de AVE, são

avaliados o histórico médico do paciente, pressão sanguínea, eletrocardiograma, hemograma completo, glicose, eletrólitos (Na, K, Ca), função renal (ureia, creatinina), função hepática e tomografia cerebral¹⁸. Porém, alguns estudos mostram que não existem diferenças nos níveis de creatinina, ureia, vitamina B12 e homocisteína total entre pacientes com ou sem AVE¹⁹.

Sendo assim, torna-se importante entender a relação entre os órgãos-alvo da HAS, bem como comparar a intensidade da fibrose cardíaca e renal e os dados clínico-laboratoriais entre pacientes com ou sem AVE.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram revistos prontuários e protocolos de autópsias realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil, no período de 1985 a 2004. Foram registradas informações relativas à idade, ao gênero, à procedência e à causa de óbito segundo a classificação CID-10. Foi registrado também, conforme apresentado no laudo de autópsia, o acometimento de lesões no encéfalo, rins e coração. Foram incluídos os casos com diagnóstico de HAS considerados como aqueles pacientes que apresentavam no laudo da autópsia o diagnóstico de cardiopatia hipertensiva, nefrosclerose (benigna ou maligna) e/ou encefalopatia hipertensiva como alterações características de HAS. Foram excluídos os casos que não apresentavam fragmento de coração ou rim para a análise morfológica; aqueles que apresentavam qualquer outro tipo de cardiopatia que não a hipertensiva e indivíduos com nefropatias primárias (glomerulopatias, nefrite tubulointersticial como a pielonefrite, vasculopatias) ou portadores de doenças sistêmicas lesivas ao rim (diabetes, lúpus eritematoso, hepatites ou doenças inflamatórias agudas ou crônicas). A pressão arterial média (PAm) foi calculada somando-se a PA diastólica com um terço da diferença entre a PA sistólica e a PA diastólica.

Foram utilizados fragmentos do terço médio do ventrículo esquerdo do coração e polo médio do rim direito, previamente emblocados em parafina. Os blocos, para a confecção das lâminas, foram obtidos do arquivo de material da disciplina de Patologia Geral da UFTM. As lâminas foram coradas com picrossírius para a análise da fibrose.

As lâminas coradas foram visualizadas sob luz polarizada, com aumento final de 600 vezes. A imagem digitalizada mostra a área de colágeno, birrefringente, com cores amarelas marcadas pelo observador, obtendo-se o percentual de fibrose por área do campo analisado. Foi realizada a morfometria do coração e rim para posterior análise no *software* ImageJ. Para a análise estatística, utilizou-se o programa SigmaStat 3.5. A normalidade foi testada pelo teste Kolmogorov-Smirnov e foram utilizados os testes "t" de Student, Mann-Whitney, Exato de Fisher e as correlações de Spearman e Pearson de acordo com a distribuição da amostra.

RESULTADOS

Foram registrados 41 casos de pacientes hipertensos autopsiados; 23 foram analisados; 17 (73,9%) tiveram AVE, 8 foram hemorrágicos (47,0%), 2 isquêmicos (11,7%) e 7 (41,2%) não tinham descrição do tipo. Quanto ao gênero, 17 (73,9%) eram homens, dos quais 12 (70,6%) tiveram AVE, já entre os 6 casos do gênero feminino (26,1%), 5 casos (83,3%) tiveram AVE ($p = 1,00$). A média de idade dos pacientes com AVE foi de 57,4 anos ($\pm 15,2$) e dos sem AVE foi de 61,3 anos ($\pm 16,8$) ($t = 0,591$; $p = 0,561$), e a média do IMC foi de 21,4 kg/m² ($\pm 2,8$) e 22,9 ($\pm 6,3$) ($t = 0,687$; $p = 0,5$), respectivamente (Tabela 1). Todos os pacientes apresentavam cardiopatia hipertensiva e 20 (86,9%), nefrosclerose benigna, e não houve casos de maligna. Dos casos com nefrosclerose, 9 (45%) tinham AVE ($p = 0,590$).

Tabela 1. Características dos pacientes com e sem AVE

Parâmetros	Com AVE	Sem AVE
Masculino	12 (70,6%)	5 (29,4%)
Feminino	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Idade	57,4 anos	61,3 anos
IMC	21,4 kg/m ²	22,9 kg/m ²
PAm	135,3 mmHg	97,9 mmHg

AVE: acidente vascular encefálico; IMC: índice de massa corporal; PAm: pressão arterial média.

A mediana de ureia foi de 45,5 e 48,5 mg/dl ($t = 76,00$; $p = 0,965$), a média de creatinina foi de 1,5 e 1,4 mg/dl ($t = -0,624$; $p = 0,542$), a média de glicose foi de 217 e 108,3 mg/dl ($t = -2,648$; $p = 0,018$), a média do sódio (Na) foi de 134,667 e 134,364 mEq/l ($t = -0,108$; $p = 0,915$) e a mediana do potássio (K) foi de 3,5 e 3,7 mEq/l ($t = 90,500$; $p = 0,789$), nos pacientes com e sem AVE, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Dados laboratoriais dos pacientes com e sem AVE

Parâmetros	Com AVE	Sem AVE
Ureia	45,5 mg/dl	48,5 mg/dl
Creatinina	1,5 mg/dl	1,4 mg/dl
Sódio	134,667 mEq/l	134,364 mEq/l
Potássio	3,5 mEq/l	3,7 mEq/l
Glicose	217 mg/dl	108,3 mg/dl

AVE: acidente vascular encefálico.

A média da pressão arterial média (PAm) nos pacientes com AVE foi de 135,3 e nos sem AVE, de 97,9 mmHg ($t = -2,349$; $p = 0,032$); e no AVE hemorrágico a PAm foi de 147,1 e no AVE isquêmico, de 88,3 mmHg ($t = 2,514$; $p = 0,036$). A média da PA sistólica foi de 184 e 131,2 mmHg ($t = -2,763$; $p = 0,014$) e a média da PA diastólica foi de 111 e 81,2 mmHg ($t = -1,960$; $p = 0,068$), respectivamente, nos pacientes com e sem AVE.

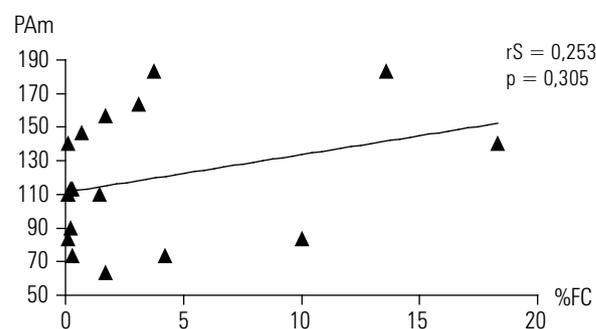
A média da PA sistólica nos pacientes com AVE hemorrágico foi de 198,7 mmHg e nos com AVE isquêmico foi de 125 mmHg ($t = 2,674$; $p = 0,028$). A média da PA diastólica nos pacientes com AVE hemorrágico foi de 121,2 mmHg e nos com AVE isquêmico foi de 70 mmHg ($t = 2,148$; $p = 0,064$).

A mediana da %FR nos pacientes com AVE foi de 14,3 e nos sem AVE foi de 13,9 ($t = 135,00$; $p = 0,878$) e a da %FC foi de 1,7 e 0,3 ($t = 153,00$; $p = 0,205$), respectivamente (Tabela 3). As correlações entre %FC (Figura 1) e %FR (Figura 2) com PAm foram positivas, porém não significativas ($rS = 0,253$, $p = 0,305$; $r = 0,167$, $p = 0,508$, respectivamente), entre %FC e PA sistólica e diastólica foram positivas ($rS = 0,180$, $p = 0,471$; $rS = 0,270$, $p = 0,274$, respectivamente), e entre %FR e PA sistólica e diastólica foram positivas ($r = 0,118$, $p = 0,640$; $r = 0,192$, $p = 0,444$, respectivamente).

Tabela 3. Intensidade de fibrose renal e cardíaca em pacientes com e sem AVE

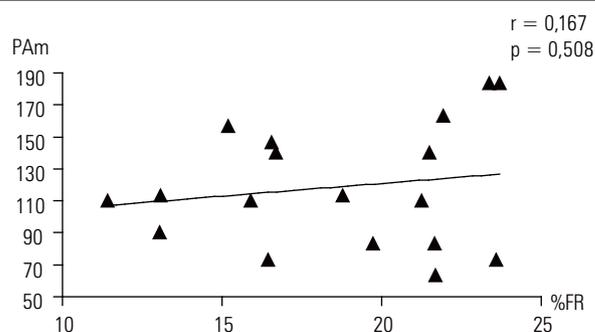
Parâmetros	Com AVE	Sem AVE	p
%FR	14,324	13,961	0,878
%FC	1,7	0,325	0,205

AVE: acidente vascular encefálico; %FR: porcentagem de fibrose renal; %FC: porcentagem de fibrose cardíaca.



PAm: pressão arterial média; FC: fibrose cardíaca; $p = 0,305$ e $r = 0,253$, correlação de Spearman.

Figura 1. PAm versus % FC



PAm: pressão arterial média; FC: fibrose cardíaca; $p = 0,508$ e $r = 0,167$, correlação de Pearson.

Figura 2. PAm versus % FR

DISCUSSÃO

No presente estudo, 17 (73,9%) dos pacientes tiveram AVE, o que representa uma ocorrência superior a descrita em outros trabalhos^{1,20}.

Dos casos com AVE, 47% eram hemorrágicos e 11,7%, isquêmicos. Segundo alguns estudos, a incidência de AVE varia de acordo com os diferentes subtipos. Os AVE isquêmicos representam 72,5% dos casos, enquanto os AVE hemorrágicos e tipos indeterminados são responsáveis por 18,8% e 8,7% dos casos, respectivamente²¹, sendo, então, o AVE isquêmico prevalente²². Porém, outro estudo¹⁴ mostra 69,3% de pacientes hipertensos autopsiados com AVE hemorrágico. A alta porcentagem de AVE hemorrágico pode ser devida à análise de casos de pacientes hipertensos autopsiados, já que esse tipo de AVE é o que leva ao óbito mais facilmente comparado ao AVE isquêmico.

A análise clínica dos pacientes que tiveram AVE e dos que não tiveram mostrou que, em relação aos eletrólitos (Na, K), ureia e creatinina, as duas classes de pacientes (com e sem AVE) apresentam quantidades semelhantes. No entanto, em relação às concentrações de creatinina, estudos mostram que elevadas concentrações séricas se relacionam significativamente com AVE em pacientes hipertensos e normotensos. Isso quando os níveis séricos basais de creatinina são superiores a 2,0 mg/dl²³. Já em outro estudo, os níveis de ureia e creatinina não apresentam diferença significativa entre os pacientes com AVE e os controles¹⁹. No presente estudo, os valores de creatinina têm média de 1,5 e 1,4 mg/dl, e não se encontrou relação com o AVE.

A nefrosclerose benigna está presente em 20 (86,9%) dos pacientes e em 9 (45%) dos pacientes que sofreram AVE; nota-se, então, que não há uma relação entre nefrosclerose e a ocorrência de AVE. No entanto, estudos mostram que há uma maior prevalência de AVE em pacientes hipertensos com nefrosclerose do que em hipertensos sem nefrosclerose²⁴. Mas, entre os casos de AVE relatados em outro estudo, a nefrosclerose está presente em 41,7% deles²¹. Isso pode ter sido observado em pacientes com um histórico longo de hipertensão, não sendo observado em casos não crônicos. A arquitetura e a função normal do rim dependem de uma rede integrada de células e compostos extracelulares interagirem com a matriz extracelular. A matriz extracelular, além de seu papel na organização do tecido renal, também fornece estruturas para circulação de líquidos e proteínas, por meio da qual sistemas fisiológicos operam para alterar a filtração de íons e macromoléculas, ou alterar o tamanho, a proliferação de células renais. Qualquer alteração na composição e estrutura da matriz extracelular é, portanto, suscetível de ter consequências importantes para a função do néfron, e dos rins, em geral, e tais mudanças podem se acompanhar de lesão renal como a fibrose tubulointersticial²⁵.

Em relação aos níveis de glicose e PAm, nota-se uma diferença significativa entre os grupos; os pacientes que tiveram AVE têm níveis de glicemia e PAm significativamente mais elevados. Diversos estudos de coorte identificaram hipertensão, doença cardíaca e sintomas e sinais de AVE mais frequentemente em diabéticos. A hiperglicemia parece ser o segundo fator de risco mais importante para AVE, após a hipertensão arterial²⁶. Além da PAm, valores da PA sistólica e da PA diastólica encontram-se muito mais elevados nos pacientes que tiveram AVE quando comparados com os que não apresentaram AVE. A literatura mostra que o aumento das pressões sistólica e diastólica está relacionado com o risco de AVE^{27,28}. Nos pacientes em que esse AVE foi do tipo hemorrágico, os níveis de PAm e PA sistólica encontram-se significativamente mais elevados do que nos pacientes que apresentaram o tipo isquêmico de AVE. Resultados de outros estudos também indicam PA maiores, tanto PA sistólica quanto PA diastólica, no tipo hemorrágico de AVE quando comparado com o isquêmico²⁹. É descrito na literatura que o aumento da PA é um fator determinante que age sobre a estrutura do coração. Uma das modificações adaptativas do coração perante a hipertensão é a hipertrofia, que é acompanhada de disfunção autonômica³⁰. De fato, a superestimulação do SRA pode predispor o hipertenso a uma cardiopatia caracterizada por vasoconstrição excessiva, fibrose e remodelamento cardíaco de forma geral³¹. Dessa forma, a fibrose cardíaca correlaciona-se positivamente com a PAm, PA sistólica e PA diastólica. Porém, os resultados mostram que a intensidade com que essas variáveis aumentam não é significativamente proporcional à fibrose intersticial cardíaca.

Dessa forma, este trabalho apresenta dados que contribuem para o entendimento da relação entre os órgãos-alvo da hipertensão, especificamente coração, rim e encéfalo. Porém, como a análise foi feita em casos de pacientes autopsiados, apresenta limitações tanto na questão anatomopatológica como clínica.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa teve o apoio financeiro da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (Funepu).

REFERÊNCIAS

1. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (DBHA). Capítulo 1: Conceituação, epidemiologia e prevenção primária. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):7-10.
2. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arg Bras Cardiol*. 2006;1-48.
3. Malta DC, Moura L, Souza FM, Rocha FM, Fernandes FM. Doenças crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. In: Saúde Brasil 2008, Ministério da Saúde, Brasília; 2009. p. 337-62.
4. Williams B. The year in hypertension. *JACC*. 2010;55(1):66-73.
5. Mill JG, Vassallo DV. Hipertrofia cardíaca. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8:63-75.

6. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res.* 2005;28(3):191-202.
7. Jiménez-Navarro MF, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Cruz-Ocaña E, Rodríguez-Bailón I, Ruiz-Galdón M, et al. Collagen synthesis and heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:975-8.
8. Saeed A, Guron G, Oldfors A, Lindelow B, Herlitz H. Cardiac fibrosis triggered by the kidney: a case report. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1713-5.
9. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(6):2-6.
10. Kincaid-Smith P. Clinical diagnostic of hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2255-6.
11. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton FL, Ford CE, Shulman NB, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *NEJM.* 1996;334(1):13-8.
12. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med.* 1996;156(6):602-11.
13. Ljtic D, Kep P. The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(Suppl 5):v28-30.
14. Arismendi-Morillo GJ, Fernández-Abreu MC, Cardozo-Duran J, Vilchez-Barrios G. Importance and repercussions of renal and cardiovascular pathology on stroke in young adults: an anatomopathologic study of 52 clinical necropsies. *Clinics.* 2008;63:15-20.
15. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Braunwald E. Heart disease. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 817-51.
16. Bots ML. Prevalence of stroke in the general population: Rotterdam study. *Stroke.* 1996;27:1499-501.
17. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology.* 1999;53(4):15-24.
18. Hatzitolios A, Savopoulos C, Ntaios G, Papadidaskalou F, Dimitrakoudi E, Kosmidou M, et al. Stroke and conditions that mimic it: a protocol secures a safe early recognition. *Hippokratia.* 2008;12(2):98-102.
19. Urbańska EM, Luchowski P, Luchowska E, et al. Serum kynurenic acid positively correlates with cardiovascular disease risk factor, homocysteine a study in stroke patients. *Pharmacol Rep.* 2006;58:507-11.
20. Addo J, Smeeth L, Leon DA. Hypertensive target organ damage in Ghanaian civil servants with hypertension. *PLoS One.* 2009;4(8):e6672.
21. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East. Melbourne stroke incidence study. *Stroke.* 2001;32(8):1732-8.
22. Arismendi-Morillo GJ, Fernández-Abreu MC, Vilchez-Barrios G, Molina-Viloria OM, Cardozo JJ. Enfermedad cerebrovascular: su relación con cardiovascularopatías y nefropatías en 134 necropsias clínicas. *Rev Neuro.* 2004;34(5):410-4.
23. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke.* 1997;28:557-63.
24. Gorostidi M, Marin R. Nefropatia isquêmica e aterosclerótica. *Nefrologia.* 2004;24:73-83.
25. Kuncto GS, Neilson EG, Haverty T. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int.* 1991;39:550-6.
26. Mortel KF, Meyer JS, Sims PA, McClintic K. Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *South Med J.* 1990;83:904-11.
27. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Stamler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke: Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Epidemiol.* 1993;3:493-9.
28. Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke.* 1997;28:26-30.
29. Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke.* 1999;30:2535-40.
30. Parati G, Ravogli A, Frattola A, Gropelli A, Ulian L, Santucci C, et al. Blood pressure variability: clinical implications and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 1994;12(Suppl 5):S35-40.
31. Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. Treatment strategies. *Heart Fail Rev.* 2008;13:367-75.