

---

# Sistema renina-angiotensina-aldosterona e acidente vascular encefálico

Marcelo Costa Batista

## Resumo

Dentre os diversos fatores de risco para acidente vascular cerebral, a hipertensão arterial é o mais importante, sendo a incidência de eventos isquêmicos cerebrais 5 a 30 vezes mais prevalente na população de pacientes hipertensos quando comparado a indivíduos normotensos. Por outro lado, a severidade das lesões ateroscleróticas varia amplamente em pacientes com as mesmas cifras de pressão arterial; fatores humorais e celulares parecem estar implicados na patogênese da aterosclerose e do AVC, sendo sua maior incidência observada na população de indivíduos com maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Muitas outras condições associadas a uma elevação da atividade da renina plasmática

são acompanhadas de lesões vasculares severas e maior ocorrência de AVC. Essas condições incluem a esclerodermia, o trauma renal, a oclusão de enxertos em artéria renal e os tumores secretores de renina. Em nível celular, a influência do SRAA na estrutura vascular tem sido vastamente estudada. Já está demonstrado que a renina gera um incremento da quimiotaxia de neutrófilos assim como a infusão de angiotensina II em aorta de ratos causa o aumento da expressão gênica de fibronectina, uma proteína do tecido conectivo importante na geração de dano vascular. O bloqueio do SRAA, pelo uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores de receptor da angiotensina II, parece propiciar efeitos estruturais e funcionais que resulta na melhora da doença cerebrovascular.

**Palavras-chave:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Acidente vascular cerebral; Hipertensão arterial.

Recebido: 20/3/00 – Aceito: 14/8/00

Rev Bras Hipertens 3: 243-9, 2000

## Introdução

A hipertensão arterial é a principal causa de doença cardiovascular nos países industrializados e é responsável por um aumento marcante do risco de eventos coronarianos, de acidente vascular cerebral e insuficiência renal<sup>1</sup>.

Nos Estados Unidos, tem sido estimado que 250 mil óbitos são causados por complicações geradas pela hipertensão e que, se não tratados, 50% dos pacientes hipertensos morreriam por doença coronariana, 33% por acidente vascular cerebral e 10% a 15% por insuficiência renal<sup>2</sup>; esses dados são

reprodutíveis para os países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil.

Dentre os diversos fatores de risco para acidente vascular cerebral, a hipertensão arterial é o mais importante, sendo a incidência de eventos isquêmicos cerebrais 5 a 30 vezes mais prevalente na população de pacientes hiper-

---

### Correspondência:

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

Rua Botucatu, 740 – 04023-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (0XX11) 5574-6300 – Fax: (0XX11) 573-9652

E-mail: mbatista@unisys.com.br

tensos quando comparado a indivíduos normotensos<sup>1</sup>. A elevação das cifras pressóricas contribui para ocorrência de AVC pelo agravamento da aterosclerose no arco aórtico e nas artérias cervicocerebrais, pela geração de aterosclerose e lipo-hialinose em artérias cerebrais de pequeno calibre e promovendo cardiopatia que pode se complicar com eventos vasculares em sistema nervoso central<sup>3,4,5,6</sup>. O infarto isquêmico aterotrombótico é responsável por 64% das casuística dos AVCs sendo, portanto, mais prevalente que a embolia cerebral por cardiopatia ou AVC hemorrágico<sup>7</sup>. O AVC hemorrágico parece estar diretamente relacionado às cifras da pressão arterial ao passo que os eventos cerebrais isquêmicos ocorrem em função da magnitude das lesões ateroscleróticas em artérias intra e extracerebrais<sup>8</sup>.

Por outro lado, a severidade das lesões ateroscleróticas varia amplamente em pacientes com as mesmas cifras de pressão arterial; fatores humorais e celulares parecem estar implicados na patogênese da aterosclerose e do AVC sendo sua maior incidência observada na população de indivíduos com maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>9,10</sup>. Diversos estudos têm surgido enfatizando o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na gênese e perpetuação da aterosclerose e dos eventos cerebrovasculares.

O intuito deste artigo é revisar as evidências clínicas e experimentais do papel do SRAA, na ocorrência dos eventos vasculares encefálicos.

## Efeitos vasculares e celulares do SRAA

Estudos clínicos e experimentais demonstram que a elevada atividade do SRAA está relacionada à lesão vascular. Dados de 1940 evidenciaram

que infusões de renina produziam danos vasculares severos em cães nefrectomizados<sup>11</sup>. O embasamento clínico iniciou-se pelo estudo de pacientes com hipertensão maligna, condição na qual se estabelece lesão vascular difusa e necrose fibrinóide arteriolar relacionada a uma ativação anormal do SRAA. Nesses casos, o tratamento com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) resultou em melhora significativa das lesões vasculares<sup>12,13,14</sup>. De maneira similar, pacientes com hipertensão renovascular estão expostos a maior lesão vascular provavelmente em função de uma maior ativação do SRAA<sup>15</sup>.

Muitas outras condições associadas a uma elevação da atividade da renina plasmática são acompanhadas de lesões vasculares severas e maior ocorrência de AVC. Essas condições incluem a esclerodermia, o trauma renal, a oclusão de enxertos em artéria renal e os tumores secretores de renina<sup>16,17</sup>.

Na célula, a influência do SRAA na estrutura vascular tem sido vastamente estudada (Tabela 1). Já está demonstrado que a renina gera um incremento da quimiotaxia de neutrófilos assim como a infusão de angiotensina II em aorta de ratos causa o aumento da expressão gênica de fibronectina, uma proteína do tecido

**Tabela 1 – Efeitos vasculares da angiotensina II**

|   |
|---|
| <b>Direto</b>   |
| ↑ Cálcio intracelular                                   |
| ↑ Síntese protéica e de DNA                             |
| ↑ Hiperplasia e hipertrofia vascular                    |
| ↑ Expressão da preproendotelina de célula endotelial    |
| ↑ Síntese de TPA  |
| <b>Indireto</b>   |
| ↑ Liberação de norepinefrina das junções pré-sinápticas |
| ↑ Resposta pressórica à norepinefrina                   |
| ↑ Tônus simpático                                       |
| ↑ Liberação de aldosterona                              |
| ↑ Reabsorção tubular de sódio                           |

conectivo importante na geração de dano vascular<sup>18,19</sup>. De maneira semelhante, a angiotensina II estimula a síntese protéica e de DNA no tecido vascular, induz hipertrofia em cultura de células de musculatura lisa vascular e estimula a taxa de crescimento e o incremento do tamanho celular em culturas de células da musculatura vascular lisa de humanos<sup>20,21,22</sup>. Entretanto, o mecanismo exato pelo qual a angiotensina II atua diretamente na vasculatura ainda não está totalmente elucidado; é possível que a angiotensina II, acoplada em receptores de cromatina no núcleo, inicie eventos nucleares que culminem com um aumento da síntese protéica e da proliferação nuclear<sup>20,23</sup>. Alternativamente, a estimulação de mediadores implicados na remodelação vascular na hipertensão pode ser desencadeada pela angiotensina II.

## Hipertensão arterial experimental

Diversos estudos enfatizam a geração de doenças cardiovasculares pela ativação do SRAA. De fato, o estudo em roedores hiperlipêmicos demonstrou um aumento do fluxo de albumina marcada pela carótida nos animais submetidos à clipagem da artéria renal e, portanto, com um incremento da atividade do SRAA<sup>24</sup>. McGill et al. corroboram tal observação ao evidenciar maior severidade na aterosclerose carotídea em modelos experimentais de hipertensão renovascular, quando comparados a um grupo de animais portadores de hipertensão arterial com baixa atividade plasmática de renina (APR).

Em contraste a esses achados, a ocorrência de lesões vasculares cerebrais mostrou-se mais freqüente e precoce em modelos de SHR nos quais o SRAA foi suprimido por dieta rica em sal. Para o grupo alimentado

com dieta normossódica, a frequência e a severidade das lesões vasculares cerebrais foram atenuadas<sup>25</sup>. Em contrapartida, em modelos SHR predispostos à ocorrência de AVC (*stroke prone*), a ativação do SRAA está diretamente implicada nas lesões cerebrovasculares<sup>26</sup>. Neste modelo, a ingestão de dieta rica em sal gera um aumento paradoxal da APR que se associou a um incremento da mortalidade e na ocorrência de AVC.

Evidências experimentais demonstram que a supressão da secreção de renina pela suplementação de potássio gerou uma marcante proteção contra eventos vasculares cerebrais de maneira independente das cifras de pressão arterial<sup>26</sup>. De maneira similar, o bloqueio da APR pelo uso dos IECA resultou em uma menor incidência de AVC mesmo sem redução dos níveis de pressão arterial em modelos experimentais<sup>27</sup>.

## Fatores genéticos

A importância dos fatores genéticos foi inicialmente descrito por Morgagni<sup>28</sup>. Estudos posteriores confirmaram a agregação familiar de AVC em pacientes com anormalidades congênitas na cascata da coagulação<sup>29,30</sup>; em adição, uma maior incidência de AVC foi verificada naqueles pacientes que agregavam antecedente familiar de ataque isquêmico transitório e doença arterial coronariana<sup>31</sup>.

Estudos recentes, utilizando técnicas de biologia molecular, permitiram a identificação de polimorfismo dos genes do SRAA<sup>32</sup>, incluindo polimorfismo de inserção/deleção no íntron 16 do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA). Indivíduos homocigotos para o alelo *D*, que têm comprovadamente um incremento da ordem de duas vezes nos níveis de ECA, apresentavam um maior risco de complicações cardiovasculares, pri-

mordialmente infarto agudo do miocárdio e morte súbita, quando comparados com aqueles homocigotos para o alelo *I*. Entretanto, o estudo recente de Arnett et al.<sup>33</sup> não confirmou a associação entre polimorfismo do gene da ECA e do gene do angiotensinogênio (T235) com o espessamento de artéria carótida nos sugerindo a participação de outros fatores na gênese da aterosclerose carotídea. Desta maneira, ainda não existe um consenso sobre a participação do polimorfismo do SRAA no que tange a eventos vasculares cerebrais e a aterosclerose.

## Modelo clínico de hipertensão arterial

A partir de 1972, passou-se a incluir a dosagem de renina plasmática em pacientes hipertensos com o intuito de melhor orientar a terapêutica dos mesmos. Ao mesmo tempo, observou-se que a atividade plasmática de renina (APR) se prestava à estratificação de risco cardiovascular. De fato, em estudo pioneiro, Brunner et al.<sup>9</sup> demonstraram uma maior incidência de AVC em uma população de pacientes hipertensos não-tratados que apresentavam APR normal ou alta quando comparados a hipertensos com baixos valores para a renina plasmática. Este grupo observou que, durante os cinco anos de seguimento, não houve diferença entre os grupos APR alta e baixa no que tange às cifras pressóricas. Posteriormente, inúmeros dados clínicos corroboraram o papel do SRAA como fator de risco cardiovascular na população de pacientes hipertensos.

Do ponto de vista clínico, dois modelos retratam de maneira fidedigna a ativação e a supressão do SRAA; estes modelos são a hipertensão arterial renovascular (HARV) e o hiperaldosteronismo primário (HP), respectivamente. A HARV representa a forma mais comum de hipertensão arterial

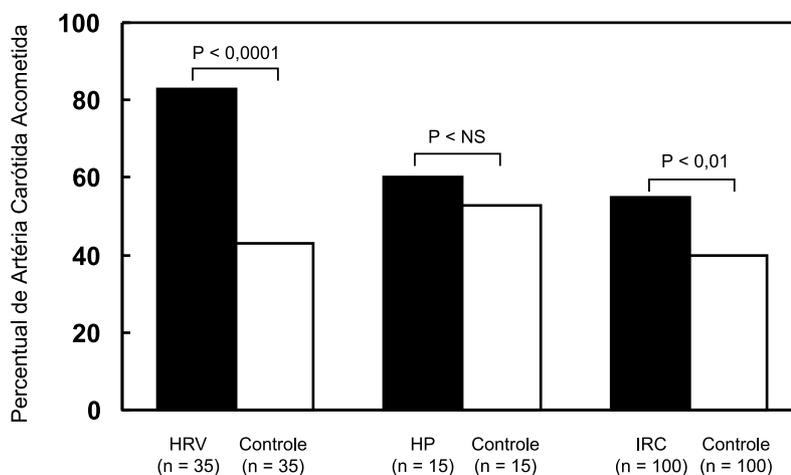
passível de cura e se deve basicamente à obstrução aterosclerótica da artéria renal (dois terços dos casos) ou a fibrodilasia. Este modelo de hipertensão promove, pela redução da perfusão renal gerada pela obstrução arterial, elevação das cifras da pressão arterial em função da ativação do SRAA. Devido à ativação deste, os pacientes portadores de HARV parecem cursar com anormalidades hemodinâmicas mais severas<sup>34</sup>. Estudos clínicos demonstram que hipertensos, com elevada ativação do SRAA, estão particularmente propensos ao desenvolvimento de complicações cardiovasculares, principalmente AVC<sup>9</sup>.

Em estudo pioneiro, Rossi et al. sedimentaram a associação entre HARV e lesão cerebrovascular<sup>35</sup>. Este grupo investigou, de maneira prospectiva, a prevalência de lesões de artérias carótidas, por US doppler, em 19 pacientes portadores de HARV, e comparou-os com um grupo-controle de portadores de hipertensão arterial gerada por HP; os dois grupos foram pareados para as cifras de pressão arterial, duração da hipertensão, tabagismo e todos os outros fatores de risco conhecidos para aterosclerose. Dessa maneira, os autores demonstraram uma maior prevalência de lesões ateroscleróticas, que variaram de espessamento medial-intimal à estenoses severas, no grupo de pacientes com ativação do SRAA quando comparados aos pacientes portadores de HP, modelo de hipertensão que, reconhecidamente, apresenta supressão do SRAA. Em estudo posterior, o mesmo grupo confirmou tal observação demonstrando uma prevalência de ateromatose carotídea da ordem de duas vezes (83%) nos pacientes com HARV quando comparados aos pacientes portadores de HP (43%)<sup>36</sup>. Para os dois grupos estudados, a presença de estenose de relevância hemodinâmica foi significativamente maior nos portadores de HARV (10% *versus*

3%) e, mais ainda, nos pacientes com HARV as lesões ateroscleróticas se desenvolveram em uma faixa etária menor. Esta observação também se estendeu para os pacientes portadores de HARV por displasia fibromuscular, realçando o papel do SRAA na lesão cerebrovascular, mesmo em hipertensos de menor faixa etária e sem patologia aterosclerótica pregressa.

Embora realizada na maioria dos estudos clínicos, a utilização do US doppler limita a avaliação da árvore arterial cerebral à artéria carótida comum, à sua bifurcação e a um pequeno segmento da artéria carótida. Dessa maneira, outro estudo buscou a análise da vasculatura cerebral utilizando a angiografia cerebral digital em 16 pacientes com HARV e comparou-os com um grupo de pacientes hipertensos essenciais com APR normal<sup>37</sup>. O leito vascular cerebral avaliado foi dividido em 17 segmentos diferentes e analisados de maneira cega por três radiologistas experientes utilizando um sistema de *score*. Este trabalho demonstrou que pacientes portadores de maior ativação do SRAA (HARV) apresentaram um total de *score* que foi dez vezes maior quando comparado aos pacientes portadores de hipertensão arterial essencial com APR normal.

O estudo do papel do SRAA na doença cerebrovascular também tem sido efetuada em indivíduos portadores de insuficiência renal crônica (IRC)<sup>38</sup>. A IRC tem etiologia diversa o que implica em considerável variação na atividade do SRAA; no entanto, a maioria de pacientes hipertensos com IRC são sal-sensíveis e apresentam níveis sanguíneos de angiotensina II considerados “inapropriadamente” elevados em relação ao sódio corporal total. A análise da artéria carótida de portadores de IRC demonstrou um maior acometimento vascular quando comparado com portadores de HP (52,3% *versus* 37,1%;  $p < 0,01$ ) (Figura 1). A associação entre SRAA e



**Figura 1** – Prevalência de lesões da artéria carótida à ultra-sonografia doppler em pacientes com hipertensão renovascular (HRV), hiperaldosteronismo primário (HP) e insuficiência renal crônica (IRC) comparado a controles (hipertensão essencial – HE).

lesão cerebrovascular se sedimentou em estudo caso-controle demonstrando correlação significativa e positiva entre espessamento da artéria carótida e maior atividade plasmática da ECA<sup>39</sup>.

Dessa maneira, a isquemia renal e os diferentes estágios de doença renal crônica estão implicados em uma maior ocorrência de lesão na árvore arterial cerebral, possivelmente mediadas pela maior atividade do SRAA.

## Papel protetor da inibição do SRAA

Em função do contingente de evidências acima discutido, torna-se relevante a discussão acerca do bloqueio do SRAA no tratamento da doença cerebrovascular. Em adição aos efeitos anti-hipertensivos conhecidos dos IECA, esta classe de hipotensores propicia efeitos estruturais e funcionais que parecem independem da redução dos níveis de pressão arterial; a saber:

A. Normalização da reserva vascular cerebral:

A hipertensão arterial ocasiona uma redução da capacidade da árvore vascular cerebral de máxima dilatação

em condições de maior demanda. Estudo em modelo de ratos SHR demonstrou que o tratamento da hipertensão com IECA resultou na normalização da reserva vascular cerebral<sup>40</sup>.

B. Redução da hipertrofia da camada média da vasculatura cerebral (Figura 2):

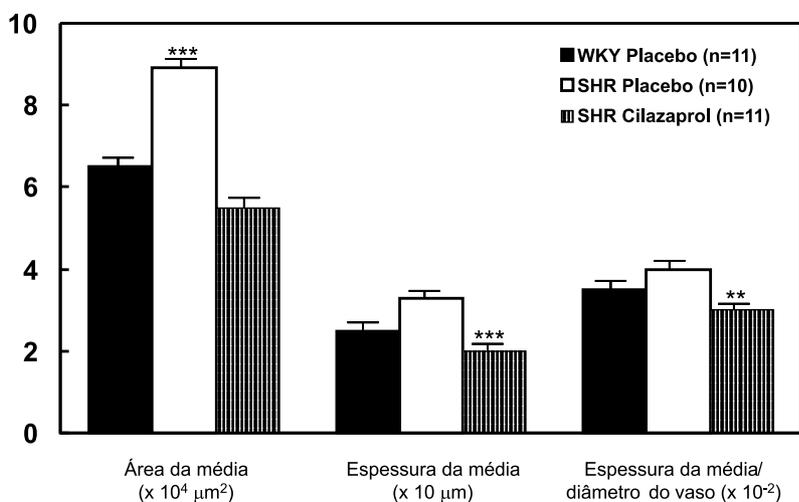
A utilização de IECA em nível experimental resulta na redução do espessamento da camada média da artéria carótida. Este efeito dos IECA parece ser explicado pela inibição da síntese local de angiotensina<sup>40</sup>.

C. Aumento do diâmetro externo das arteríolas cerebrais (Figura 3):

O remodelamento vascular gerado pela hipertensão acomete não só a camada média vascular como também reduz o diâmetro externo desses vasos. O tratamento da hipertensão com IECA, além da redução da camada média de arteríolas cerebrais, ocasionou um incremento do diâmetro externo destes vasos<sup>41</sup> quando comparado à utilização da hidralazina.

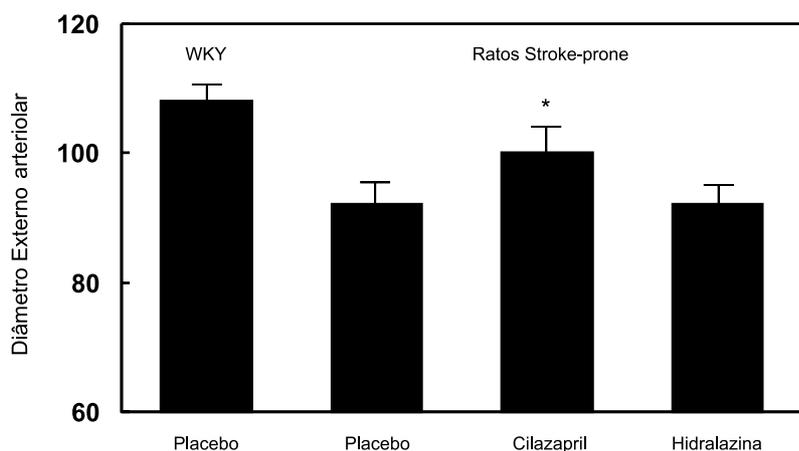
D. Normalização da mecânica vascular cerebral:

As arteríolas cerebrais de animais hipertensos apresentam distensibili-



**Figura 2** – Efeitos do cilazapril na área e na espessura da camada média da artéria carótida de ratos SHR.

\*p < 0,05; \*\*\* p < 0,001 versus SHR-placebo.



**Figura 3** – Efeitos do cilazapril e da hidralazina no diâmetro externo arteriolar cerebral.

\* p < 0,05 versus Stroke-prone placebo.

## Abstract

### Renin-angiotensin-aldosterone system and the encephalic vascular lesion

Among several risk factors cerebral ischemia hypertension plays a prominent role by increasing the risk of such events 5 to 30 times. Of note is the fact that the severity of the

vascular atherosclerotic lesions may vary for patients with the same levels of hypertension and seems to be related to the activation renin-angiotension system (RAS).

Antihypertensive drugs capable of blocking the RAS can revert the cellular structural and functional effects of angiotensin and favorably affect the cerebral vascular damage cause by hypertension.

**Keywords:** Renin-angiotensin-aldosterone system; Encephalic vascular lesion; Arterial hypertension.

## Referências

- Castelli WP, Anderson KA. Population at risk: prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. *Am J Med* 80 (Suppl 2A): 23-7, 1996.
- Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Bühler FR, Sealey JE, Vaughan Jr ED. Renin angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med* 52: 633-52, 1972.
- Bots ML, Breslau PJ, de Bruyn AM, Van Vliet HHD, van den Ouweland F, de Jong PTVM, Grobee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease: the Rotterdam elderly study. *Hypertension* 19: 717-20, 1992.
- Karalis DG, Chandrasekaran K, Victor MF, Ross Jr JJ, Mintz GS. Recognition and embolic potential of intra-aortic atherosclerosis debris. *J Am Coll Cardiol* 17: 73-8, 1991.
- Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl)* 12: 1-15, 1969.
- Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. *Arch Intern Med* 152: 938-45, 1992.
- Cupples LA, D'Agostinho RB. Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements: Framingham Heart Study, 30 year follow-up, section 34. In: Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ (eds.), *The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease* Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute 2703. Publication NIH 87, 1987.
- Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Braunwald E (ed.), *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, pp. 826-32, 1988.
- Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, Bard RH, Bühler FR. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 286: 441-9, 1972.
- Alderman MH, Madhavan S, Ooi WJ, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 324: 1098-104, 1991.
- Winternitz MC, Mylon E, Waters LL et al. Studies on the relation of the kidney to cardiovascular disease. *Yale J Biol Med* 12: 623, 1940.
- Case DB, Atlas AS, Laragh JH, Sealey JE, Sullivan PA, Mckinstry DN. Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by a oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14, 225, captopril) in hypertensive patients. *Prog Cardiovasc Dis* 21: 195-206, 1978.
- Case DB, Wallace JM, Keim HJ et al. Estimating renin participation in hypertension: superiority of converting enzyme inhibitor over saralasin. *Am J Med* 61: 790-6, 1976.
- Bühler FR, Laragh JH, Baer L, Vaughan Jr ED, Brunner HR. Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N Engl J Med* 287: 1209-14, 1972.
- Perera GN, Haelig AW. Clinical characteristics of hypertension associated with unilateral renal disease. *Circulation* 6: 349, 1952.
- Gravas H, Gravas I, Cannon PJ, Brunner HR, Laragh JH. Is elevated plasma renin activity of prognostic importance in progressive systemic sclerosis. *Arch Intern Med* 137: 1554-58, 1977.
- Orjavik OS, Aas M, Fauchold P et al. Renin secreting tumors with severe hypertension *Acta Med Scand* 197: 329-36, 1975.
- Farber HW, Center DM, Rounds S. Bovine and human endothelial cell production of neutrophil chemoattractant activity in response to components of the angiotensin system *Circ Res* 57: 898-902, 1985.
- Chobanian AV, Lichtenstein AH, Nilakhe V, Haudenschild CC, Drago R, Nickerson C. Influence of hypertension on aortic atherosclerosis in the Watanabe rabbit. *Hypertension* 14: 203-9, 1989.
- Khairallah PA, Robertson AL, Davila D. Effects of angiotensin II on DNA, RNA and protein synthesis. In: Genest J, Koiw E (eds.), *Hypertension* 1972. Berlin, Germany: Springer-Verlag 212-20, 1972.
- Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62: 749-56, 1988.
- Campbell-Boswell M, Robertson AL. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells *in vitro*. *Exp Mol Pathol* 62: 265-76, 1981.
- Daemen MJAP, Lombardi DM, Bosman FT, Schwartz SM. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 68: 450-6, 1991.
- Chobanian AV, Brecher PI, Haudenschild CC. Effects of hypertension and of antihypertensive therapy on atherosclerosis. *Hypertension* 8 (Suppl I): I15-I21, 1986.
- Saito N, Mukaino S, Ogino K, Kawai C. Vascular lesions in hypertensive rats under salt loading: kidney renin and lysosomal enzymes. *Clin Sci Mol Med* 51: 49S-51S, 1976.
- Volpe M, Camargo MJF, Mueller FB, Campbell Jr WG, Sealy JF, Pecker MS, Sosa RE, Laragh JH. Relation of plasma renin to end organ damage and to protection of K<sup>+</sup> feeding in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 15: 318-26, 1990.
- Overturf M, Sybers H, Schaper J, Taegtmeier H. Hypertension and atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits, part I: mild, two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension treated with enalapril. *Atherosclerosis* 59: 283-99, 1986.
- Morgagni GB. *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomien Indigatis, Vol I*. Venice, Italy Remondiana 1761.
- Nagayama T, Shinohara Y, Nagayama M, Tsuda M, Yamamura M. Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 24: 2104-7, 1993.
- Franken DG, Vreugdenhil A, Boers GHJ, Verrips A, Blom HJ, Novakova IRO. Familial cerebrovascular accidents due to concomitant hyperhomocystinemia and protein C deficiency type 1. *Stroke* 24: 1599-600, 1993.
- Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 24: 1366-71, 1993.
- Rossi GP, Zanin L, Lippolt A, Pessina AC. Le basi genetiche dell'ipertensione arteriosa: nuove acquisizioni dalle metodologie di indagine molecolare. *G Ital Cardiol* 24: 1125-35, 1994.
- Arnett DK, Borecki IB, Ludwig EH, Oankow JS, Myers R, Evans G, Folson

- AR, Heiss G, Higgins M. Angiotensinogen and angiotensin converting enzyme genotypes and carotid atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities and the NHLBI family heart studies. *Atherosclerosis* 138 (1): 111-6, 1998.
34. Frohlic ED, Ulrych M, Tarazi RC, Dustan H, Page IH. A hemodynamic comparison of essential and renovascular hypertension: cardiac output and total peripheral resistance: supine and tilted patients. *Circulation* 35: 289-97, 1967.
35. Rossi A, Rossi GP, Zanin L, Calabrò A, Pessina AC. Elevata prevalenza di lesioni ostruttive delle carotid extracraniche nell'ipertensione renovascolare. *G Ital Cardiol* 20: 291-9, 1990.
36. Rossi GP, Rossi A, Zanin L, Calabrò A, Feltrin GP, Pessina AC, Crepaldi G, Dal Palú C. Excess prevalence of extracranial carotid artery lesions in renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 5: 8-15, 1992.
37. Chiesura-Corona M, Feltrin GP, Savastano S, Miotto D, Torraco A, Castellan L, Rossi GP. Excess prevalence of supra-aortic lesions in renovascular hypertension: an arteriographic study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 17: 264-70, 1994.
38. Rossi A, Bonfante L, Calabrò A, Giacomini A, Mastrosimone S, Beccari L, De Silvestro L, Baldo-Enzi G, Baiocchi MR, Abbruzzese E, Borsatti A, Crepaldi G. Prevalence of extracranial carotid artery lesions at duplex in patients affected by non-diabetic non-nephrotic renal failure. *Int Angiol* 13: 19 (Abstract) 1994.
39. Bonithon-Kopp C, Ducimetière P, Touboul PJ, Fève JM, Billaud E, Courbon D, Hèraud V. Plasmaangiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. *Circulation* 89: 952-4, 1994.
40. Clozel JP, Kuhn H, Hefti F. Effects of cilazapril on the cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 14: 645-51, 1989.
41. Hadju MA, Heistad DD, Baumbach GL. Effects of antihypertensive therapy on mechanics and composition of cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 17: 308-16, 1991.
42. Wagner J, Drab M, Bohlender J, Amann K, Wienen W, Ganten D. Effects of AT<sub>1</sub> receptor blockade on blood pressure and the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats of the stroke prone strain. *Clin Exper Hypertension* 20 (2): 205-21, 1998.
43. Webb RL, Barclay BW, Navarrete AE, Wosu NJ, Sahota P. Protective effects of valsartan and benazeprilat in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exper Hypertension* 20 (7): 775-93, 1998.
44. Inada Y, Wada T, Ojima M, Sanada T, Shibouta Y, Kanagawa R, Ishimura Y, Fujisawa Y, Nishikawa K. Protective effects of candesartan cilexetil (TCV-116) against stroke, kidney dysfunction and cardiac hypertrophy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exper Hypertension* 19 (7): 1079-99, 1997.