

Vanessa dos Santos Silva

**O PAPEL DAS ESTATINAS E DA ANGIOPLASTIA
PERCUTÂNEA RENAL NO TRATAMENTO DA
DOENÇA RENOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA:
ESTUDO OBSERVACIONAL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em "Fisiopatologia em Clínica Médica – Área de Concentração: Nefrologia" da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica: Nefrologia

Botucatu
2008

ORIENTADOR

Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN

Co-ORIENTADOR

**Prof. Adjunto Dr. ROBERTO JORGE DA SILVA
FRANCO**

Onde você vê um obstáculo,
alguém vê o término da viagem
e o outro vê uma chance de crescer.
Onde você vê um motivo pra se irritar,
Alguém vê a tragédia total
E o outro vê uma prova para sua paciência.
Onde você vê a morte,
Alguém vê o fim
E o outro vê o começo de uma nova etapa...
Onde você vê a fortuna,
Alguém vê a riqueza material
E o outro pode encontrar por trás de tudo, a dor e a miséria total.
Onde você vê a teimosia,
Alguém vê a ignorância,
Um outro compreende as limitações do companheiro,
percebendo que cada qual caminha em seu próprio passo.
E que é inútil querer apressar o passo do outro,
a não ser que ele deseje isso.
Cada qual vê o que quer, pode ou consegue enxergar.
"Porque eu sou do tamanho do que vejo.
E não do tamanho da minha altura."

Fernando Pessoa

Estudo realizado no Serviço de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu FMB - UNESP e no Serviço de Hemodinâmica do Hospital das clínicas da FMB-UNESP

DEDICATÓRIA

Ao meu marido ALVIO, pelo estímulo, auxílio e compreensão e por ter me acompanhado no desafio de permanecer em Botucatu, abrindo mão de um futuro na capital e embarcando no sonho de uma vida mais simples e tão completa.

Aos meus três filhos: IAN, RAISSA e PIETRO, que têm me ensinado a ser mãe e a ser feliz, que são a melhor razão de uma vida e enchem de calor o meu coração.”

Aos meus pais, MARA e WANDER, pelo exemplo que vida e pelos conceitos simples que embasam todo o meu desenvolvimento como pessoa: honestidade, justiça e respeito ao outro.

Aos meus PACIENTES, que confiaram no meu trabalho, que despertaram em mim a curiosidade científica, acreditaram que podiam continuar seguindo em frente e continuam me estimulando a procurar sempre por algo melhor .

Agradecimento especial

Ao Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN, pela persistência e paciência, pela sabedoria e grande espírito científico, pela ética exemplar na orientação e pelo belo exemplo de profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Adjunto ROBERTO JORGE DA SILVA FRANCO, pela supervisão, estímulo e divulgação deste trabalho e pela ampla visão científica.

Aos nossos hemodinamicistas e amigos: Dr. FÁBIO CARDOSO DE CARVALHO e Prof. Dr. EDSON ANTÔNIO BREGAGNOLLO, pela elevada disponibilidade para realizar os procedimentos angiográficos e as angioplastias de nossos pacientes e pela ousadia em adentrar ao mundo nefrológico com tanta competência.

Ao Dr. JOÃO HENRIQUE CASTRO que, desde o início de seus trabalhos em Botucatu, dedicou-se ao cuidado qualificado aos pacientes com doença renovascular.

Aos residentes da nefrologia dos últimos anos: JULIANA, CARLA, DANIEL, CAIO, GERMANA, FÁBIO, CAMILA, RODRIGO e DANIEL pela atenção prestada aos pacientes nos ambulatórios especializados.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica, especialmente MARIO AUGUSTO DALLAQUA, pelo qualificado e imensurável auxílio que me prestaram nestes últimos meses.

Aos membros do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, especialmente aos bioestatísticos HÉLIO e JOSÉ EDUARDO.

Ao grande aprendizado recebido durante a qualificação para esta tese, proferidos pelos Professores Livre Docentes JOSÉ EDUARDO CORRENTE e PASQUAL BARRETTI, que em muito contribuíram para melhorias neste trabalho.

Aos meus FAMILIARES, AMIGOS e COLEGAS de trabalho, por não me deixarem esquecer em momento algum, de coisas realmente importantes: amizade, cuidado, e respeito às individualidades de cada um.

A todos os FUNCIONÁRIOS da sessão de pós-graduação e biblioteca pela disponibilidade, paciência e atenção.

SUMÁRIO

Resumo	01
Abstract	03
Revisão de Literatura	05
Título: Tratamento da doença renovascular aterosclerótica	06
Resumo	06
Introdução	06
Manifestações clínicas e mecanismos da doença	07
Revascularização renal	10
Revascularização cirúrgica	10
Angioplastia percutânea	11
Tratamento clínico e medicamentoso	16
Controle pressórico e uso de IECA	16
Controle metabólico e uso de estatinas	18
Conclusão	21
Referências	22
Estudo 1	30
Título: Associação entre uso de estatinas e prognóstico em pacientes com doença renovascular aterosclerótica	31
Resumo	31
Introdução	32
Pacientes e métodos	34
Análise Estatística.....	35
Resultados	37
Discussão	39
Referências	44
Tabelas e figuras	49
Estudo 2	57
Título: Associação entre angioplastia renal e prognóstico em pacientes com doença renovascular aterosclerótica	58
Resumo	58
Introdução	59
Pacientes e métodos	61
Análise Estatística.....	63
Resultados	64
Discussão	67
Referências	70
Tabelas e figuras.....	74
Perspectivas	85

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

A: angioplastia
NA: não angioplastia
AVE: acidente vascular encefálico
BRA bloqueador do receptor da angiotensina II
DRA: Doença renovascular aterosclerótica
DRC: doença renal crônica
E: estatina
NE: não estatina
HDL-colesterol: colesterol de baixa densidade
HMG-CoA redutase: 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A redutase
IAM: infarto agudo do miocárdio
IC: intervalo de confiança
ICC: insuficiência cardíaca congestiva
IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina
IL-6: interleucina 6
LDL-colesterol: colesterol de alta densidade
MCP-1: proteína quimiotática para monócitos
MDRD: modificação da dieta em doença renal
mg/dl: miligrama por decilitro
ml/min: mililitros por minuto
mm Hg: milímetros de mercúrio
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica
PCR: proteína C reativa
RR: risco relativo
SRA-A: sistema renina angiotensina-aldosterona
TFG: taxa de filtração glomerular
TG: triglicerídeos
TGF-β: fator de crescimento tissular

RESUMO

A prevalência da doença renovascular aterosclerótica (DRA) é crescente entre os portadores de doença renal crônica. Os pacientes com DRA frequentemente apresentam lesões em outro território vascular, seja coronário, arterial periférico ou circulatório do sistema nervoso central. A prevalência de doença aterosclerótica coronariana em portadores de DRA é alta, chegando a 74% dos pacientes assintomáticos. Além disso, são características marcantes dos portadores de DRA a dislipidemia, o tabagismo, a insuficiência renal e a hipertensão refratária. Todos estes fatores associados imprimem alto risco cardiovascular e de progressão para doença renal crônica terminal. A melhor abordagem terapêutica da DRA ainda é controversa. O tratamento clínico é importante, devendo-se objetivar o controle estrito da pressão arterial e dos fatores de risco cardiovascular associados. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina tem potencial efeito protetor adicional ao seu efeito anti-hipertensivo. Esta tese apresenta uma revisão das evidências que baseiam o tratamento da DRA e outros dois estudos originais que avaliam especificamente a importância do tratamento medicamentoso com estatinas e da angioplastia renal no prognóstico de pacientes com DRA. Tratam-se de estudos observacionais de uma coorte de 104 portadores de DRA hemodinamicamente significativa, diagnosticados por angiografia renal, acompanhados no Serviço de Nefrologia por uma média de dois anos. O primeiro estudo original a ser apresentado avaliou o potencial efeito benéfico de estatinas no prognóstico geral e renal. Os pacientes receberam estatinas baseado no perfil lipídico entretanto, independentemente de sua ação em lípidos ou de outros co-fatores, o uso de estatinas associou-se a melhor sobrevida geral e renal. O segundo estudo original avaliou a influência da angioplastia renal no prognóstico renal e geral dos pacientes com DRA, estratificando-os em grupos de maior risco: disfunção renal mais importante e estenose bilateral de artéria renal. Apenas no subgrupo de pacientes com menor taxa de filtração glomerular foi possível evidenciar o benefício da angioplastia na sobrevida renal destes pacientes. A literatura recente, bem como os dados do presente trabalho, enfatizam o controle estrito dos fatores de risco cardiovascular no tratamento de pacientes com DRA. O uso de estatinas associou-se a redução do risco de óbito ou entrada em diálise de maneira a suplantarem os eventuais efeitos benéficos do tratamento intervencionista. Desta forma, a presente tese constitui estudo observacional e contribui para as bases epidemiológicas da decisão terapêutica na DRA, enfatizando o tratamento clínico medicamentoso estrito.

ABSTRACT

The prevalence of atherosclerotic renovascular disease (ARD) is increasing among patients with chronic kidney disease. ARD often coexists with atherosclerotic lesions in other vascular territories, such as: coronaries, central nervous system, and peripheral vessels. Dyslipidemia, smoking, renal dysfunction, and refractory hypertension are also frequently observed in ARD patients. All these factors may increase the cardiovascular risk and worsen the renal dysfunction. The best approach to ARD remains a challenge to the clinician. Medical therapy is important to attain strict blood pressure control and to minimize other cardiovascular risk factors. The use of angiotensin-conversion enzyme inhibitors seems to be cardiovascular-protective, besides its anti-hypertensive effect. This thesis presents a review of evidences for the treatment of ARD and other two original studies that evaluate the specific role of statins and angioplasty in the prognosis of ARD. These two studies are observational and include 104 patients with hemodynamically significant renal artery stenosis diagnosed by renal angiography, that have been followed for a mean of two years. The first original study evaluated the potential benefic effect of statin therapy on patient and renal prognosis. Patients received statin based on lipid profile. However, its use was associated with better renal and patient survival, not related to its action on lipids. The second original study evaluated the influence of renal angioplasty in renal and patient prognosis. The patients were divided into subgroups according to the magnitude of renal dysfunction and to the stenosis of one or both renal arteries. Angioplasty showed no benefit to general survival of ARD patients, even in high-risk subgroups. Only in subgroup of patients with major renal dysfunction it was possible to show a benefit of angioplasty in renal survival. Recent literature, as well as our data shows the great importance of cardiovascular risk factors control in ARD treatment. The use of statins was associated with reduction of both, patient mortality and renal dysfunction progression, and supplants the potential benefic effect of renal revascularization. This way, the present thesis constitutes an observational study and contributes to the epidemiological basis of therapeutic decisions in ARD treatment, with better results coming from tight clinical therapy approach.

REVISÃO DE LITERATURA

Tratamento da Doença Renovascular Aterosclerótica

Resumo:

O tratamento da doença renovascular aterosclerótica ainda é controverso e a revascularização renal não é indicada para todos os pacientes. Há evidências de que subgrupos específicos de pacientes que apresentam piora progressiva da função renal, hipertensão refratária ou doença cardiovascular acelerada (insuficiência cardíaca ou edema agudo de pulmão recorrente) se beneficiem do tratamento de revascularização por meio de angioplastia percutânea com implante de “stent”. A revascularização cirúrgica é uma opção para os pacientes com indicação concomitante de cirurgia de correção aórtica abdominal. O tratamento dos demais pacientes deve ser individualizado. Para todos os pacientes, revascularizados ou não, já se reconhece a importância do tratamento clínico. Estudos observacionais apontam para um efeito benéfico do controle pressórico estrito, do controle glicêmico e dos lípidos e das modificações de estilo de vida. O uso específico de Inibidores da Enzima de Conversão ou Antagonistas do receptor da Angiotensina II e de estatinas, além da abordagem anti-plaquetária e avaliação e manejo das demais lesões ateroscleróticas sistêmicas, especialmente coronarianas, carotídeas e de aorta abdominal, também é benéfico. Este artigo apresenta uma revisão de evidências que embasam o tratamento da doença renovascular aterosclerótica.

Introdução

A doença renovascular aterosclerótica tem importância crescente entre os portadores de doença renal crônica e de alto risco cardiovascular. Entre os pacientes que iniciam terapia substitutiva renal, a prevalência de estenose de artéria renal chega a 41%¹. Dados recentes do “United States Renal Data System” indicam aumento no diagnóstico de doença renovascular em pacientes idosos

iniciando hemodiálise. Condições clínicas tais como idade avançada, raça negra e inabilidade de deambular restringem o sucesso do tratamento².

Aterosclerose é a causa principal de doença renovascular, especialmente na população geral de pacientes idosos, onde sua prevalência varia de 6,8%³ a 11,2%², freqüentemente associada ao aumento da pressão arterial sistólica e disfunção renal. Idosos com doença renovascular apresentam maior risco de eventos coronarianos⁴. Uma coorte comparou o risco de eventos cardiovasculares em coronarianos idosos com ou sem doença renovascular, evidenciando o maior número de eventos fatais em pacientes renovasculares⁵. Este dado sugere uma importante correlação entre doença renovascular e aumento do risco cardiovascular.

Aterosclerose é uma doença sistêmica, portanto outros territórios vasculares estão concomitantemente comprometidos: carotídeo, coronário e periférico. Em nosso serviço, aproximadamente 85% dos pacientes renovasculares apresentam lesão vascular em outro sítio (dados próprios não publicados).

O tratamento da doença renovascular ainda é incerto. Angioplastia com implante de “stent” era considerada a melhor opção terapêutica na década de 90, mas estudos randomizados prospectivos não conseguiram comprovar o benefício da angioplastia no prognóstico dos pacientes renovasculares. O mais promissor ensaio clínico em curso é o “CORAL”- Desfechos cardiovasculares em lesões ateroscleróticas renais, ainda em fase de randomização⁶.

O objetivo deste artigo é revisar a literatura corrente no que tange ao tratamento da doença renovascular aterosclerótica.

Manifestações Clínicas e Mecanismos da Doença

As manifestações clínicas mais importantes da doença renovascular são: hipertensão renovascular, nefropatia isquêmica e doença cardiovascular acelerada⁷. Estenose maior que 75% do lúmen da artéria renal pode causar diminuição da perfusão renal, que leva à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA-A).

A lesão unilateral da artéria renal ativa o SRA-A, levando a vasoconstrição e retenção de sal e água. O aumento da perfusão renal contralateral induz natriurese pressórica e restitui o volume extracelular para o normal⁸. O SRA-A mantém-se ativado, levando ao aumento da pressão arterial renina-sensível. Nestes casos é possível obter uma boa resposta pressórica com o uso de Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA).

Na lesão bilateral de artérias renais, ou lesão em artéria renal única, não se observa o aumento da pressão de perfusão contralateral, nem a natriurese pressórica, culminando em hipervolemia, que inibe o SRA-A⁸. Nesta situação já não é possível observar grande resposta aos bloqueadores desse sistema. Pacientes com doença renovascular bilateral frequentemente apresentam sintomas de insuficiência cardíaca congestiva e edema agudo de pulmão recorrente⁸.

A nefropatia isquêmica é uma manifestação clínica comum da doença renovascular. O correspondente histológico desta manifestação pode estar presente no tecido renal irrigado por artéria principal estenótica ou com lesões segmentares difusas de pequenos ramos da circulação renal⁹. A hipoperfusão pode levar à disfunção ipsilateral, mas mesmo em casos de lesão unilateral da artéria renal, o rim contralateral pode apresentar as mesmas reduções na filtração glomerular presentes no rim estenosado¹⁰. Estes achados mostram que a isquemia intra-renal não está, necessariamente, associada ao grau de estenose da artéria principal.

A isquemia renal ativa uma série de reações inflamatórias e estresse oxidativo, que culminam em fibrose renal. A simples reperfusão do tecido renal pode não ser suficiente para restaurar o estado pró-inflamatório ativado. Desta forma, a revascularização renal pode não melhorar a disfunção renal e nem mesmo diminuir o risco cardiovascular¹¹⁻¹⁴.

Vários sistemas inflamatórios estão envolvidos na progressão da disfunção renal. Espécies reativas de oxigênio se mostram aumentadas no rim isquêmico e podem mediar ação vasoconstritora da angiotensina II, tromboxane A₂, endotelina-1, adenosina e norepinefrina, além de auxiliar na sinalização intracelular do fator de crescimento tissular (TGF- β), e outras citocinas

inflamatórias¹¹. Estes achados auxiliam no entendimento da progressão da disfunção renal, mesmo após a revascularização.

Estudo experimental em porcos com estenose de artéria renal mostrou que o estresse oxidativo, envolvido em alterações pró-inflamatórias e pró-crescimento, aumenta quando o animal é alimentado com dieta hipercolesterolêmica¹². Assim, a hiperlipidemia parece contribuir para as lesões no parênquima renal.

Aterosclerose é uma doença inflamatória sistêmica e não depende apenas do acúmulo de lípidos. Monócitos, linfócitos e plaquetas também estão envolvidos na gênese e progressão da aterosclerose¹³. Citocinas inflamatórias podem estimular a produção de moléculas de adesão endotelial, proteases e outros mediadores. Estas citocinas primárias também podem induzir à produção de outras citocinas, como a interleucina-6, que estimula a produção hepática de proteínas de fase aguda, como a proteína-C reativa (PCR)¹⁴. A dosagem de lípidos é de importância fundamental na quantificação do risco cardiovascular, mas outros marcadores, como a PCR, também têm sido usados como marcadores biológicos da aterosclerose.

Mesmo que a progressão da estenose aterosclerótica da artéria renal faça parte da história natural da doença¹⁵, os mecanismos descritos acima¹¹⁻¹⁴ podem explicar o motivo pelo qual a porcentagem de estenose não necessariamente se correlaciona com o grau de disfunção renal¹⁶. Os mesmos mecanismos podem explicar a frequência de até 74% de doença arterial coronariana silenciosa em pacientes portadores de DRA¹⁷, e a alta prevalência de doença arterial periférica concomitante a DRA¹⁸. Desta forma, a busca ativa por lesões ateroscleróticas em outros territórios vasculares nos parece recomendada.

A partir do momento em que se reconhece os diferentes mecanismos envolvidos na gênese e progressão da DRA, fica difícil imaginar que a reperfusão de apenas um território possa ser capaz de interferir positivamente no prognóstico cardiovascular do paciente.

Revascularização Renal

A reconstrução cirúrgica da artéria renal estenosada ou angioplastia percutânea são opções para restaurar o fluxo sanguíneo renal. Apenas opiniões consensuais de especialistas, estudo de casos e séries de casos baseiam a indicação de revascularização de doença renal aterosclerótica assintomática¹⁹. Ao contrário, algumas condições indicam a necessidade de revascularização de lesões hemodinamicamente significativas: hipertensão refratária ou maligna, doença renal crônica progressiva, edema agudo de pulmão recorrente ou insuficiência cardíaca ou coronariana inexplicável¹⁹. Pacientes que não apresentam as manifestações acima são passíveis de tratamento clínico.

Revascularização Cirúrgica

Estudos não controlados mostram o benefício da revascularização cirúrgica, seja no controle pressórico, seja na melhora da função renal²⁰⁻²².

Um grande estudo avaliou cerca de 500 pacientes com DRA submetidos a revascularização cirúrgica²¹. A mortalidade pós-operatória, nesse estudo, foi de 4,6% no primeiro mês e os mais importantes preditores de morte no pós-operatório foram idade avançada e presença de insuficiência cardíaca congestiva. A presença de insuficiência renal prévia, diabetes melito, acidente vascular cerebral, ou gravidade da doença aórtica oclusiva se associaram independente com morte ou necessidade de terapia substitutiva renal no seguimento.

Os pacientes portadores de estenose em artérias pequenas, bifurcação precoce da artéria principal, indicação de reconstrução cirúrgica aórtica para-renal concomitante, ou incapacidade ou insucesso da revascularização renal por meio de angioplastia percutânea, são candidatos à cirurgia de reconstrução renal¹⁹. Cirurgias maiores implicam em maior risco peri-operatório, com taxas de sobrevivência que variam de 65 a 81%²².

Angioplastia Percutânea

Os principais riscos da angioplastia percutânea são: insuficiência renal aguda relacionada a nefropatia por contraste e rápida perda da função renal por doença ateroembólica²³. No intuito de prevenir a nefropatia por contraste, é importante minimizar o volume total de contraste usado, escolha de um contraste não iodado de baixa osmolaridade ou isosmolar para os portadores de insuficiência renal crônica prévia ao procedimento, e a instituição de hidratação profilática associado ao uso de acetilcisteína²⁴ e/ou bicarbonato de sódio²⁵. As complicações da arteriografia renal ou angioplastia percutânea são raras mas potencialmente graves e, quando ocorrem, podem alterar o prognóstico e a sobrevida renal e geral do paciente.

Apenas um estudo comparou revascularização cirúrgica com angioplastia percutânea renal²⁶. Em termos de sucesso técnico primário e patência do vaso em 6 meses, a angioplastia foi semelhante à cirurgia. Os autores sugerem que a angioplastia seja considerada a primeira opção terapêutica por se tratar de um procedimento de menor complexidade e resultados semelhantes.

Quando se compara a angioplastia renal por balão sem o implante de “stent” com a angioplastia com “stent”, a última apresenta melhores resultados quando se trata de estenose aterosclerótica ostial da artéria renal²⁷. Estudos em todo o mundo descrevem o benefício da angioplastia renal na DRA, desde 1982²⁸. A maioria destes trabalhos mostra melhora no controle pressórico e na função renal após a revascularização²⁹⁻³².

Em uma série de casos, 46 pacientes com DRA foram submetidos a angioplastia com implante de “stent” devido à dificuldade no controle pressórico ou disfunção renal²⁹. Entre os pacientes incluídos, 46% eram diabéticos, 64% apresentavam creatinina sérica menor que 2,0mg/dl e 30% tinham estenose bilateral das artérias renais. A função renal melhorou ou permaneceu estável em 82% dos pacientes e o controle pressórico melhorou em 44% deles.

Outra série de casos avaliou o efeito da angioplastia renal com “stent” na pressão arterial e função renal de 116 pacientes com DRA³⁰. Pacientes com hipertensão refratária apresentaram melhora do controle pressórico após o

implante de “stent”. A função renal permaneceu estável em 54% dos pacientes submetidos a angioplastia.

Detalhado estudo recente acompanhou 91 pacientes renovasculares submetidos a angioplastia e observou melhora da pressão arterial em 65% deles, além de melhora da disfunção renal em 31%³¹.

Em 2002, *Dorros* publicou os resultados do implante de “stent” em 1058 pacientes com doença renovascular³². Após quatro anos de seguimento, a pressão arterial, o número de classes de anti-hipertensivos em uso e a creatinina sérica diminuíram. O maior preditor de sobrevida foi a creatinina basal. Este estudo sugere que o diagnóstico precoce da doença renovascular, antes do comprometimento da função renal, pode preservar ou prevenir a deterioração da função renal e melhorar a sobrevida dos portadores. A insuficiência renal, por si só, é marcador de alto risco cardiovascular, conforme postulado em 2003³³.

Um grande número de pacientes já apresenta insuficiência renal quando é feito o diagnóstico de doença renovascular. Um estudo norte-americano selecionou pacientes com DRA (estenose >70%) bilateral ou estenose em rim único, com creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl para avaliar o benefício da angioplastia renal³⁴. Todos os pacientes tinham insuficiência renal progressiva, de acordo com a inclinação negativa do inverso da creatinina. Trinta e três pacientes foram incluídos, 61 artérias renais foram submetidas a angioplastia e 25 pacientes completaram o seguimento. Os autores concluíram que a angioplastia renal melhorou ou estabilizou a creatinina sérica além de preservar o tamanho do rim destes pacientes com insuficiência renal progressiva. Estes dados sugerem benefício da angioplastia neste subgrupo de pacientes.

Todos os estudos prévios apresentados não eram controlados. Apenas três estudos controlados compararam a angioplastia com o tratamento médico isolado em pacientes com doença renovascular³⁵⁻³⁷. Nestes estudos, os desfechos avaliados foram pressão arterial e função renal.

O primeiro estudo randomizado controlado foi publicado em 1998³⁵. Cinquenta e cinco pacientes foram avaliados, o tempo médio de seguimento foi de seis meses. A estenose de artéria renal foi definida como estreitamento do diâmetro superior a 50% e os desfechos avaliados foram: pressão arterial, função

renal e eventos cardiovasculares. Todos os desfechos foram similares nos dois grupos de pacientes. A angioplastia renal favoreceu um subgrupo de pacientes portadores de estenose bilateral das artérias renais.

Também em 1998, outro estudo avaliou 49 pacientes com estenose de artéria renal definida como redução do diâmetro da artéria maior ou igual a 75% sem trombose ou maior ou igual a 60% na vigência de teste de lateralização da renina positivo³⁶. O grupo submetido a tratamento medicamentoso isolado tinha 26 pacientes, enquanto o grupo revascularizado tinha 23. As pressões arteriais sistólica e diastólica no final do seguimento foram semelhantes entre os grupos ($p=0,90/p=0,28$, respectivamente). A função renal também foi similar nos dois grupos ($p=0,73$). Apenas o número de classes de anti-hipertensivos em uso foi inferior no grupo angioplastia ($p=0,001$).

Em 2000, um terceiro estudo avaliou 106 pacientes com redução de diâmetro luminal da artéria renal maior ou igual a 50%³⁷. Os critérios de inclusão foram creatinina sérica menor que 2,3 mg/dl e pressão arterial diastólica superior a 95 mm Hg, apesar do tratamento clínico com pelo menos duas classes de anti-hipertensivos ou piora da função renal após a introdução de IECA. Dois grupos foram comparados, um com tratamento clínico isolado ($n=50$) e outro com angioplastia ($n=56$). No grupo de tratamento medicamentoso, 22 pacientes tiveram que ser submetidos à angioplastia ao longo do seguimento por persistência da hipertensão ou piora da função renal. Os desfechos avaliados foram pressão arterial, número de medicações anti-hipertensivas em uso e função renal. Após 12 meses de seguimento, baseado na análise “intention-to-treat”, o grupo angioplastia não foi superior ao grupo tratamento clínico em termos de controle pressórico ou função renal, mas estava em uso de um número menor de anti-hipertensivos, quando comparados aos pacientes submetidos a angioplastia renal ($p=0,002$).

Uma metanálise destes três estudos mostrou que a angioplastia foi discretamente superior ao tratamento clínico apenas quando o desfecho avaliado foi o controle pressórico ($p=0,02$)³⁸. Não foi possível verificar benefício em termos de função renal ($p=0,06$). Além disso, nenhum dos estudos controlados e

randomizados avaliou o benefício da angioplastia nas sobrevidas renal e do paciente.

Em 2006 foi publicada uma revisão sistemática comparando o efeito da revascularização com o tratamento clínico isolado, tendo como desfechos: eventos cardiovasculares, mortalidade, função renal e controle pressórico³⁹. Foram incluídos dois estudos randomizados, oito estudos comparativos e 46 estudos de coorte. Esta revisão não produziu evidência robusta da associação entre revascularização renal e melhor prognóstico. Evidências fracas sugerem a mesma mortalidade e número de eventos cardiovasculares, e evidências aceitáveis sugerem melhor controle pressórico com angioplastia, mas mesma evolução renal. Em resumo, essa revisão concluiu que as evidências disponíveis não podem suportar claramente a superioridade da angioplastia sobre o tratamento clínico.

Outra revisão sistemática recente dos três estudos randomizados e controlados citados foi realizada, ampliando-se os desfechos avaliados para além da função renal e controle pressórico⁴⁰. Foram avaliados também a presença de complicações cardiovasculares (IAM, angina, ICC, AVC, hipotensão não relacionada ao procedimento e morte cardiovascular) e renovasculares (aumento da creatinina sérica em mais de 50%, embolização por colesterol, IRC terminal, oclusão ou dissecação da artéria renal), além de complicações do procedimento e efeitos colaterais do tratamento. Os autores afirmam que os dados são insuficientes para concluir que a angioplastia é superior ao tratamento clínico em termos de redução da PA, em pacientes com DRA em vigência de controle pressórico medicamentoso satisfatório. Há evidências fracas de que a angioplastia seja mais eficiente no controle pressórico, mas não é possível avaliar o efeito da angioplastia na preservação da função renal em longo prazo. Em termos de complicação, o grupo angioplastia apresentou menores complicações renovasculares e cardiovasculares.

Existem três estudos randomizados controlados em curso⁴¹⁻⁴³. O estudo Angioplastia e “stent” para lesão de artéria renal (“ASTRAL trial”) vai comparar angioplastia com tratamento clínico em pacientes com DRA⁴¹. O desfecho avaliado será a função renal.

Avaliação da revascularização renal aterosclerótica (“RAVE trial”) também vai comparar angioplastia com tratamento clínico em DRA⁴². Os desfechos serão progressão da doença renal, necessidade de diálise e morte, além de eventos cardiovasculares.

O terceiro estudo em curso é o “CORAL”- Desfechos cardiovasculares em lesões ateroscleróticas renais, comparando angioplastia associada a tratamento clínico com tratamento clínico isolado⁴³. Os desfechos avaliados serão renais e cardiovasculares, incluindo morte renal ou cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE), aumento da creatinina para o dobro da inicial ou necessidade de diálise. Os pacientes foram excluídos do estudo caso apresentassem outra causa da doença renal, como nefropatia diabética (Urina I com proteína maior ou igual a 1+) ou retinopatia diabética, hidronefrose ou nefrite, que não a doença aterosclerótica, AVE, angina instável ou internação por ICC recente, creatinina sérica maior que 3,0 mg/dl, trombose aguda ou dissecação arterial. Desta forma, o estudo “CORAL” não trará respostas de qual o melhor tratamento para pacientes com eventos cardiovasculares recentes, insuficiência renal ou cardíaca grave ou nefropatia diabética concomitante.

Algoritmo da “American Heart Association” indica qual paciente que está sendo submetido a procedimento hemodinâmico coronariano⁴⁴ deverá ser submetido à angiografia renal concomitante, mas não menciona a necessidade ou o melhor momento para realização da revascularização renal nesses pacientes.

Até então, não é possível afirmar que a angioplastia renal é superior ao tratamento clínico isolado para todos os pacientes. A maioria dos estudos que compararam os dois tipos de tratamento avaliou como desfechos a pressão arterial e a função renal.

Em termos de disfunção renal, a porcentagem de estenose não necessariamente se correlaciona com a função renal¹⁶. Outros mecanismos podem explicar a disfunção renal em pacientes com DRA, entre eles a isquemia intrarenal, estresse oxidativo, proteinúria, fibrose renal e ateroembolismo⁴⁵.

De nosso conhecimento, não há estudo controlado de intervenção publicado que tenha avaliado o benefício da angioplastia na sobrevida renal e geral. Os profissionais médicos devem ser cuidadosos na indicação de

revascularização renal. Na ausência de indicações claras de benefício da revascularização renal, o tratamento deve ser individualizado.

Tratamento Clínico e Medicamentoso

A maior causa de mortalidade em pacientes com DRA é cardiovascular⁴⁶. Um estudo de coorte avaliou a taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes submetidos a aortografia abdominal após angiografia coronariana⁴⁷. Depois de quatro anos de seguimento, comparando-se os pacientes com estenose de artéria renal superior a 75% do diâmetro luminal com pacientes sem DRA, a presença de DRA foi um preditor independente de mortalidade.

O tratamento da DRA procura reduzir o risco cardiovascular. De acordo com estudos na população geral ou em populações de alto risco cardiovascular, como diabéticos e renais crônicos, a literatura corrente considera como terapia otimizada o controle estrito da pressão arterial, da glicemia e do perfil lipídico, além do uso de terapia antiagregante plaquetária, abandono do tabagismo e modificações de estilo de vida⁷.

Considerando-se o alto risco cardiovascular dos pacientes com DRA, é necessário uma abordagem ampliada para conseguir alcançar redução significativa dos fatores de risco associados a eventos cardiovasculares. Não se tem conhecimento de estudos que tenham avaliado o impacto da redução de cada um dos fatores predisponentes no risco cardiovascular global de pacientes com DRA. A literatura recente ressalta o papel deletério do estímulo de vias neuroendócrinas e inflamatórias nas doenças ateroscleróticas, mas a melhor abordagem terapêutica ainda é desconhecida.

Controle Pressórico e uso de IECA

De acordo com o sétimo JOINT, pacientes com disfunção renal devem manter a pressão arterial abaixo de 130/80 mm Hg⁴⁸. Para atingir este objetivo, pode ser necessário o uso de mais de uma classe de anti-hipertensivos. Na doença renal, exceto em condições especiais, o uso dos inibidores do sistema

renina-angiotensina-aldosterona (SRA-A), como IECA ou antagonista do receptor da angiotensina II (BRA), deve ser a primeira escolha, seguidos de diuréticos tiazídicos e outros (β -bloqueadores, bloqueadores do canal de Cálcio, α -bloqueadores e vasodilatadores).

Considerando que os pacientes com DRA geralmente apresentam algum grau de disfunção renal, hipertrofia cardíaca ou doença isquêmica coronariana, seria esperado um efeito benéfico do uso de IECA na remodelação cardíaca e vascular, na hipertrofia ventricular e vascular e na progressão da doença renal crônica do paciente⁷.

Um estudo experimental realizado em ratos jovens verificou o benefício do IECA em doses não anti-hipertensivas na necrose miocárdica e na hipertrofia do ventrículo esquerdo⁴⁹. Este achado sugere que o IECA tenha outros efeitos benéficos superiores aos esperados por sua ação anti-hipertensiva.

O uso de IECA na doença renovascular, especialmente quando a estenose é bilateral, ou em rim solitário, é limitado pelo risco de insuficiência renal aguda. Os mecanismos envolvidos no declínio abrupto da função renal após a introdução de IECA estão ligados a vasodilatação da arteríola eferente glomerular, levando a redução na pressão hidrostática no capilar glomerular e diminuição da filtração. Esta preocupação foi minimizada em 1998 quando um estudo demonstrou que o efeito hemodinâmico do bloqueio do SRA-A em pacientes com doença renovascular foi suficiente para produzir insuficiência renal aguda em apenas 5% dos pacientes daqueles com estenose bilateral ou em rim único⁵⁰. Nestes casos, a retirada do IECA restaurou imediatamente a função renal.

Outra preocupação em relação ao uso de IECA na doença renovascular é a possibilidade de piora da nefropatia isquêmica e da fibrose intra-renal no rim estenosado. Um estudo avaliou o risco de atrofia renal em DRA e mostrou que 20,8% dos rins estenosados evoluíram com atrofia renal, mas 5% dos rins sem comprometimento da artéria renal também evoluíram com diminuição em seu tamanho⁵¹. A única característica que se associou com a atrofia renal foi o controle pressórico inadequado. Neste estudo, em análise múltipla de risco proporcional de Cox, o uso de IECA não interferiu com a atrofia renal (RR=1,1/95% de IC 0,5-2,5).

A estenose hemodinamicamente significativa de artéria renal pode ativar o SRA-A e potencializar os efeitos deletérios da angiotensina II no sistema cardiovascular. Além dos efeitos vasoconstritores, retenção de sódio e água, e secreção de aldosterona, outros parecem tão importantes quanto os primeiros: hipertrofia e remodelação vascular, ativação de sistema nervoso simpático, hipertrofia ventricular esquerda, remodelamento miocárdico e crescimento de miócitos⁷. Estes achados suportam a importância de se bloquear o SRA-A para redução de risco cardiovascular, especialmente em DRA, onde este sistema está particularmente ativado e os pacientes apresentam alto risco cardiovascular.

Num estudo observacional com 195 pacientes com DRA, média de seguimento de 54 meses, foram investigados fatores com possível interferência no prognóstico renal e sobrevida geral⁵². Através da análise de risco proporcional de Cox, o uso de IECA se associou de forma independente com melhor sobrevida renal e geral. Como estudo observacional, algumas limitações na interpretação dos resultados são esperadas, entre elas a possibilidade de outros fatores, não quantificados, terem interferido nos resultados. Os resultados deste estudo sugerem o benefício do uso de IECA na DRA.

Resultados provenientes de estudos experimentais, pequenos estudos clínicos e estudos de coorte encorajam o uso de IECA como agente de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial de pacientes com DRA, sugerindo outros benefícios, além de sua ação anti-hipertensiva^{49,50e52}. A isquemia intra-renal difusa pode mimetizar a estenose bilateral de artérias renais e o IECA deve ser utilizado com cautela nestes pacientes. O efeito deletério mais temido é a insuficiência renal aguda, mas, como já mencionado, não parece tão freqüente quanto imaginado anteriormente. De qualquer forma, no momento em que se inicia o uso de IECA para pacientes com DRA, é necessário monitorizar a creatinina e o potássio séricos.

Controle Metabólico e uso de Estatinas

Uma porcentagem grande de pacientes com DRA tem diabetes melito. Baseando-se nas diretrizes de diabetes, o controle estrito da glicemia é

recomendado, mantendo-se a hemoglobina glicosilada inferior a 7%, no sentido de prevenir complicações crônicas como nefropatia, retinopatia, macroangiopatia e neuropatia diabética⁵³. Além do controle estrito, é importante fazer o diagnóstico mais precoce possível das complicações crônicas, no sentido de implementar as medidas terapêuticas necessárias para melhorar a qualidade de vida destes pacientes. A abordagem multidisciplinar é imperativa (nutricionistas, educadores físicos, psicólogos, cirurgiões vasculares, oftalmologistas, enfermeiros e endocrinologistas, conforme a necessidade) para o sucesso terapêutico.

A alta incidência de doença coronariana e cerebrovascular em pacientes com DRA justifica a classificação dos pacientes com doença renovascular como de alto risco cardiovascular. Desta forma, recomenda-se controle lipídico ideal, ou seja LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dl^{19,54} (considerar abaixo de 70 mg/dl) e triglicérides abaixo de 150 mg/dl^{19,54}. A abordagem necessária para alcançar estes valores, seja através de modificações no estilo de vida, seja por inclusão de terapêuticas medicamentosas, deve ser implementada.

Estudos clínicos evidenciam claramente o efeito benéfico das estatinas na doença arterial coronariana⁵⁵. Pacientes com DRA assintomáticos do ponto de vista coronariano, também apresentam prevalência alta de estenose de artérias coronárias¹⁷. Seria esperado portanto, um efeito benéfico das estatinas na mortalidade cardiovascular de pacientes com DRA.

As estatinas são inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, bloqueiam a via do ácido mevalônico, contribuem para diminuição dos níveis de LDL-colesterol e reduzem o estresse oxidativo e expressão de marcadores inflamatórios presentes na aterosclerose sistêmica e na progressão da nefropatia isquêmica⁵⁶.

Estudos experimentais em porcos demonstraram um efeito benéfico das estatinas na resposta da perfusão miocárdica e integridade microvascular coronariana após estresse cardíaco, independente da sua ação em lípidos⁵⁷. Recentemente, utilizando modelo experimental de doença renovascular em porcos, o uso da sinvastatina preveniu remodelação microvascular miocárdica e hipertrofia de ventrículo esquerdo, além de melhorar a perfusão miocárdica, mantendo a densidade capilar normal⁵⁸.

A história natural da DRA é progressiva, por vezes sendo observado oclusão do vaso acometido⁵⁹. Com o objetivo de avaliar o efeito das estatinas na progressão da estenose de artéria renal, *Cheung* estudou 79 pacientes com DRA, submetidos à angiografia renal seriada, seguimento médio de 27,8 meses⁶⁰. Após regressão múltipla, o tratamento com estatinas foi associado à redução do risco de progressão da estenose (RR=0,28 / IC de 95% 0,10-0,77). Este estudo não achou correlação entre a progressão da estenose da artéria renal e função renal.

Um estudo experimental em porcos normocolesterolêmicos com estenose de artéria renal mostrou que o uso de estatinas melhorou a angiogênese, restaurou a função endotelial, reduziu a atividade fibrogênica, melhorou a função renal e atenuou a remodelação intra-renal microvascular⁶¹. Outro estudo experimental em ratos uninefrectomizados avaliou o efeito das estatinas na prevenção da insuficiência renal aguda pós-isquêmica⁶². A cerivastatina reduziu a ativação inflamatória e melhorou a IRA pós-isquêmica. Estes achados sugerem um efeito benéfico das estatinas no prognóstico renal, independentemente de sua ação no perfil lipídico.

Resultados do nosso grupo associam o uso de estatinas com melhor sobrevida geral e renal de pacientes com DRA. Trata-se de um estudo observacional com 104 pacientes com DRA, média de seguimento de 24 meses, que associou o uso de estatinas a melhor prognóstico renal e geral, independente de sua ação em lípidos. A análise de regressão proporcional de Cox foi realizada e o uso de estatinas se associou com melhor sobrevida geral ($p=0,001$) e melhor evolução renal ($p=0,06$)⁶³.

Assim, é possível afirmar que o controle estrito da glicemia e perfil lipídico é recomendado para pacientes com DRA, tendo em vista seu alto risco cardiovascular. O uso de estatinas pode ter efeito benéfico cardiovascular e renal superior ao esperado para a redução obtida nos lípidos.

Conclusão

A doença renovascular aterosclerótica não é uma condição rara, especialmente em pacientes idosos. As manifestações clínicas mais comuns são a hipertensão, a insuficiência renal crônica e a doença cardiovascular acelerada. O tratamento é controverso e não há evidências científicas para se afirmar que a angioplastia renal seja benéfica em todos os pacientes. O tratamento clínico medicamentoso com abordagem múltipla, incluindo tratamento anti-hipertensivo, controle do perfil glicêmico e lípidos, uso de IECA e/ou BRA e estatinas pode, provavelmente, reduzir o número de eventos cardiovasculares para níveis aceitáveis. A revascularização renal deve ser reservada para casos selecionados.

Referências

1. Van Ampting JMA, Penne EL, Beek FJA, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:1147-51.
2. Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT et al. Atherosclerotic Renovascular Disease in Older US Patients Starting Dialysis, 1996 to 2001. *Circulation*. 2007; 115:50-8.
3. Edwards MS, Hanses KJ, Craven TE et al. Relationships between renovascular disease, blood pressure, and renal function in the elderly: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:990-6.
4. Edwards MS, Craven TE, Burke GL, Dean RH, Hansen KJ. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. *Arch Intern Med*. 2005; 165:207-13.
5. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*. 2001; 60:1490-7.
6. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: Rationale and design of CORAL trial. *Am Heart J*. 2006; 152:59-66.
7. Garovic VD and Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. *Circulation*. 2005; 112:1362-74.
8. Gavras H, Brunner HR, Thurston H, Laragh JH. Reciprocation of renin dependency with sodium volume dependency in renal hypertension. *Science*. 1975; 188:1316.

9. Bookstein JJ. Segmental renal artery stenosis in renovascular hypertension. Morphologic and hemodynamic considerations. *Radiology*. 1968; 90:1073-83.
10. Farmer CKT, Reidy J, Karla PA, Cook GJR, Scoble JE. Individual kidney function before and after renal angioplasty. *Lancet*. 1998; 352:288-9.
11. Meier P, Rossert J, Ploin PF, Burnier M. Atherosclerotic renovascular disease: beyond renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1002-6.
12. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP et al. Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation*. 2002; 106:1165-71.
13. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
14. Packard RRS, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clin Chem*. 2008; 54:24-38.
15. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in renal artery. *Circulation*. 1998; 98:2866-72.
16. Suresh M, Laboi P, Mamtora H, Karla PA. Relationship of renal dysfunction to proximal artery disease severity in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:631-6.
17. Carvalho FC, Bregagnollo E, Silva VS et al. Frequency of coronary artery disease in patients with renal artery stenosis without clinical manifestations of coronary insufficiency. *Am J Hypertens*. 2006; 19:1125-8.
18. Pillay WR, Kan YM, Crinnion and J HN. Prospective multicentre study of natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*. 2002; 89:737-40.

19. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *Circulation*. 2006; 113:1474-547.
20. Norvick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG, Gifford RW Jr., Pohl MA, Goormastic M. Trends in surgical revascularization for renal artery disease: ten years' experience. *JAMA*. 1987; 257:498-51.
21. Cherr GS, Hansen KJ, Craven TE et al. Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg*. 2002; 35:236-45.
22. Clair DG, Belkin M, Whittemore AD, Mannick JA, Donaldson MC. Safety and efficacy of transaortic renal endarterectomy as an adjunct to aortic surgery. *J Vasc Surg*. 1995; 21:926-33.
23. Woolfson RG, Lachmann H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet*. 1998; 351:1331-2.
24. Kay J, Chow WH, Chan TM et al. Acetylcysteine for Prevention of Acute Deterioration of Renal Function Following Elective Coronary Angiography and Intervention. *JAMA*. 2003; 289:553-8.
25. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:2328-34.
26. Miller GA, Ford KK, Braun SD et al. Percutaneous transluminal angioplasty vs. surgery for renovascular hypertension. *AJR*. 1985; 144:447-50.

27. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. *Lancet*. 1999; 353:282-6.
28. Mahler F, Probst P, Haertel M, Weidmann P, Krneta A. Lasting improvement of renovascular hypertension by transluminal dilatation of atherosclerotic and nonatherosclerotic renal artery stenoses A Follow-up Study. *Circulation*. 1982; 65:611-7.
29. Gonçalves JAA, Amorim JE, Soares Neto MM, Ribeiro AB, Lima VC. Clinical efficacy of percutaneous renal revascularization with stenting placement in atherosclerotic renovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88:85-90.
30. Tagle R, Acevedo M, Xu M, Pohl M, Vidt Donald. Use of endovascular stents in atherosclerotic renovascular stenosis: blood pressure and renal function changes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. 2007; 9:608-14.
31. Bortolotto LA. Estudo das repercussões cardíacas, renais e vasculares na hipertensão renovascular e suas relações com a resposta ao tratamento intervencionista. São Paulo, 2007. Tese (Livre-Docência) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
32. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, He T. Multicenter registry participants. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: four-year follow-up of 1,058 successful patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002; 55:182-8.
33. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108:2154-69.

34. Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, Piemont TC, Eisenhauer AC. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation*. 2000; 102:1671-7.
35. Webster J, Marshall F, Abdalla M et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens*. 1998; 12:329-35.
36. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension*. 1998; 31:823-9.
37. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:1007-14.
38. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:298-304.
39. Balk E, Raman G, Chung M, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2006; 145:901-12.
40. Nordmann AJ. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction (Review). *The Cochrane Library*. 2008; Issue 2:1-16.

41. Mistry S, Ives N, Harding J et al. Angioplasty and Stent for renal artery lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens*. 2007; 21:511-5.
42. Tobe SW, Atri M, Perkins N, Pugash R, Bell CM. Renal atherosclerotic revascularization evaluation (RAVE study): study protocol of a randomized trial. *BMC Nephrol*. 2007; 8:4-12.
43. Dworkin LD. Controversial treatment of atherosclerotic renal vascular disease: The cardiovascular outcomes with renal atherosclerotic lesions trial. *Hypertension*. 2006; 48:350-6.
44. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ et al. Indications for renal arteriography at time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on diagnostic and interventional cardiac catheterization, council on clinical cardiology, and the councils on cardiovascular radiology and intervention and on kidney in cardiovascular disease. *Circulation*. 2006; 114:1892-5.
45. Cheung CM, Hegarty J, Karla PA. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. *Br Med Bull*. 2005; 73:35-55.
46. Wing AJ, Brunner FP, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Gretz N. Cardiovascular-related causes of death and the fate of patients with renovascular disease. *Contr Nephrol*. 1984; 41:306-11.
47. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*. 2001; 60:1490-7.
48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. for the NHBPEP Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.

49. Matsubara BB, Matsubara LS, Franco M, Padovani JC, Janicki JS. The effect of non-antihypertensive doses of angiotensin converting enzyme inhibitor on myocardial necrosis and hypertrophy in young rats with renovascular hypertension. *Int J Exp Pathol*. 1999; 80:87-104.
50. van de Ven PJG, Beutler JJ, Kaatee R, Beek FJA, Mali WPTM, Koomans HA. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int*. 1998; 53:986-93.
51. Caps MT, Zieler RE, Polissar NL et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int*. 1998; 53:735-42.
52. Losito A, Enrico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:1604-9.
53. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2002. *Diabetes Care*. 2002; 25(S-1):1-147.
54. National Heart Lung and Blood Institute. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report). NIH Pub N° 02-5215. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2002: 284 pages.
55. Nissen S et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295:1556-65.
56. Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74:571-6.
57. Bonetti PO, Wilson SH, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR Jr., Lerman LO, Lerman A. Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hipercholesterolemia independent of lipid lowering. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:546-54.

58. Zhu XY, Daghini E, Chade AR et al. Simvastatin prevents coronary microvascular remodeling in renovascular hypertensive pigs. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1209-17.
59. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC: The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am.* 1984; 11:383-92.
60. Cheung CM, Patel A, Shaheen N et al. The effect of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract.* 2007; 107:35-42.
61. Chade AR, Xiangyang Z, Mushin OP, Napoli C, Lerman A, Lerman LO. Simvastatin promotes angiogenesis and prevents microvascular remodeling in chronic renal ischemia. *FASEB.* 2006; 20:1014-23.
62. Gueler F, Rong S, Park JK et al. Postischemic Acute Renal Failure Is Reduced by Short-Term Statin Treatment in a Rat Model. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:2288-98.
63. Silva VS, Martin LC, Franco RJ et al. Pleotropic effects of statins may improve outcomes in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Hypertens.* 2008 (in press).

ESTUDO 1

Associação entre uso de Estatinas e Prognóstico em Pacientes com Doença Renovascular Aterosclerótica

Resumo:

A doença renovascular aterosclerótica (DRA) usualmente coexiste com outras obstruções arteriais em território coronariano, cérebrovascular ou periférico, o que eleva o risco cardiovascular dos portadores de DRA. A melhor abordagem terapêutica na DRA ainda é controversa, mas sabe-se da importância do uso de estatinas no prognóstico de pacientes com aterosclerose coronariana. O objetivo do presente estudo foi avaliar o benefício das estatinas na sobrevida renal e geral de pacientes portadores de DRA. Cento e quatro pacientes com diagnóstico arteriográfico de estenose de artéria renal foram acompanhados no serviço de nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, por 25 meses. Sessenta e oito pacientes fizeram uso de estatinas (Grupo E), e 36 não fizeram uso de estatinas (Grupo NE). As variáveis com potencial influência na sobrevida renal ou geral foram comparadas entre os grupos e as que diferiram com $p < 0,10$ foram selecionadas para comporem a análise de regressão múltipla de Cox. Foram consideradas estatisticamente significantes as variáveis que se associaram, no modelo múltiplo, a melhor sobrevida renal e geral com $p < 0,05$. Foram construídas curvas de sobrevida renal e geral de acordo com o método de Kaplan-Meier e comparadas entre os grupos E e NE por “logrank”. A presença de aterosclerose em outro território vascular foi diagnosticada em 84% dos pacientes. O perfil lipídico no final do seguimento foi idêntico nos dois grupos. O uso de estatinas se associou a melhor sobrevida geral e a taxa de filtração glomerular no início do seguimento e o uso de estatinas se associaram a melhor sobrevida renal. No Grupo E, a sobrevida média foi de 123 meses (IC de 95% 113-134) com quatro óbitos, e a sobrevida renal média foi de 122 meses (IC de 95% 113-131). No grupo NE, a sobrevida média foi de 33 meses (IC de 95% 23-42) com 13 óbitos e a sobrevida renal foi de 27 meses (IC de 95% 17-37). Assim, o uso de estatinas foi associado a menor taxa de progressão da insuficiência renal (apenas 7,4% dos pacientes do grupo E atingiram o evento renal contra 38,9%

dos pacientes do grupo NE), e menor taxa de mortalidade (5,9% no grupo E contra 50% no grupo NE), ambos com significância estatística com $p < 0,001$. Este estudo apresenta limitações características de estudos observacionais, ou seja, características não avaliadas podem ter influenciado os resultados. Os dados do presente trabalho sugerem a necessidade de estudos randomizados e controlados para verificar o potencial efeito benéfico das estatinas em DRA.

Introdução

A doença renovascular aterosclerótica (DRA) é a causa principal de estenose de artéria renal e está usualmente associada às lesões ateroscleróticas de outros territórios vasculares: coronariano, cerebrovascular e periférico¹⁻³. A hipertensão renovascular, que ocorre em 5% dos pacientes hipertensos, tem como principal etiologia a DRA hemodinamicamente significativa⁴. É freqüente a associação de DRA com doença coronariana, mesmo que clinicamente assintomática⁵, e com insuficiência cardíaca congestiva ou edema agudo de pulmão recorrente⁶. A prevalência de DRA em pacientes iniciando terapia renal substitutiva é de até 41%⁷.

O melhor tratamento da doença renovascular ainda é controverso, e as principais abordagens são a revascularização renal e o tratamento clínico medicamentoso. Os três estudos controlados e randomizados que compararam pacientes submetidos a angioplastia renal percutânea com pacientes submetidos a tratamento clínico não mostraram benefício da revascularização renal⁸⁻¹⁰. Os desfechos avaliados nestes estudos foram alterações no controle pressórico e na função renal. Apenas estudos observacionais avaliaram como desfecho a mortalidade cardiovascular ou entrada em diálise, e também não mostraram benefício do tratamento intervencionista^{11,12}.

O tratamento clínico dos pacientes com DRA deve ter como objetivos atingir as mesmas metas de controle pressórico e metabólico indicadas para indivíduos com alto risco cardiovascular. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonistas do receptor da angiotensina II

(BRA), de ácido acetil-salicílico (AAS) e de agentes hipolipemiantes, principalmente estatinas, também são recomendáveis¹³. O benefício dos IECAs na sobrevida renal e geral de portadores de DRA já foi reportado anteriormente¹², em estudo observacional. A dosagem dos lípides séricos é de suma importância na estratificação do risco cardiovascular. A dislipidemia é uma condição comum entre estes pacientes com DRA e o controle estrito do perfil lipídico está associado a melhor prognóstico¹³.

A aterosclerose é uma doença sistêmica e inflamatória e não depende apenas do acúmulo de lípidos na parede vascular. Monócitos, linfócitos T e plaquetas também estão envolvidos na sua gênese¹⁴. Citocinas inflamatórias podem estimular moléculas de adesão endotelial, proteases e outros mediadores e induzir a produção de outras citocinas, como a IL-6, que estimula a produção hepática de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR)¹⁵. A PCR pode ser considerada marcador inflamatório e também tem sido usada na prática clínica da abordagem da aterosclerose sistêmica¹⁶. Uma abordagem antiinflamatória sistêmica tem potencial para alterar a história natural da DRA e da nefropatia isquêmica.

Estudo experimental em porcos com estenose da artéria renal sugere que o estresse oxidativo envolvido nas alterações pró-inflamatórias e pró-crescimento está ampliado quando a dieta hipercolesterolêmica precede a estenose renal¹⁷. Esta evidência sugere que o controle da dislipidemia pode ser benéfico na DRA.

As estatinas são inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase. A partir da inibição da HMG-CoA redutase, com conseqüente bloqueio da via do ácido mevalônico, há diminuição na produção do LDL-colesterol¹⁸. Outros mecanismos são sugeridos para explicar o efeito protetor das estatinas no sistema cardiovascular (efeitos pleotrópicos). Ao diminuir a síntese de outros isoprenóides, as estatinas geram maior produção de óxido nítrico, diminuem o do estresse oxidativo e a expressão de marcadores inflamatórios envolvidos na progressão da nefropatia isquêmica. Todos estes efeitos são renoprotetores¹⁸.

Outro estudo experimental em porcos demonstrou o benefício da sinvastatina na resposta perfusional miocárdica e integridade microvascular após estresse cardíaco¹⁹. Este efeito foi independente da ação da estatina no perfil lipídico, sugerindo uma ação benéfica no músculo cardíaco. Recentemente, outro estudo experimental em porcos com doença renovascular demonstrou que a sinvastatina preveniu a remodelação e hipertrofia ventricular esquerda e melhorou a perfusão miocárdica²⁰. Ademais, as estatinas reverteram a expressão aumentada de fatores de crescimento e mediadores inflamatórios presentes no miocárdio desses animais com doença renovascular. Estes achados experimentais favorecem a hipótese de que possa existir um efeito benéfico das estatinas, independente da ação em lípidos, na sobrevida cardiovascular quando usadas em doença renovascular.

Ainda, mais um estudo experimental em porcos normocolesterolêmicos com estenose de artéria renal mostrou que o uso de estatinas melhorou a angiogênese, restaurou a função endotelial, reduziu a atividade fibrogênica, melhorou a função renal e atenuou a remodelação microvascular intra-renal²¹. Estes achados sugerem um potencial efeito benéfico das estatinas no prognóstico renal também independente do seu efeito em lípidos.

Diante desses achados experimentais foi possível supor um potencial efeito benéfico das estatinas no prognóstico de pacientes com DRA, mas até onde se sabe, nenhum estudo avaliou a influência do uso de estatinas na sobrevida renal e na mortalidade geral destes pacientes.

O presente estudo avalia a associação entre o uso de estatinas e o prognóstico geral e renal em coorte de pacientes com DRA.

Pacientes e Métodos

Este é um estudo observacional onde 110 pacientes com diagnóstico arteriográfico de DRA, com estenose de pelo menos 60% do diâmetro do vaso em uma ou nas duas artérias renais foram identificados no Serviço de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, entre

janeiro de 1996 e março de 2007. Estes pacientes haviam sido acompanhados até 31 de agosto de 2007 no Serviço de Nefrologia dessa faculdade. Seis pacientes foram excluídos por ausência de registros médicos em prontuário. O Comitê de ética local aprovou o estudo e autorizou a não solicitação do termo de consentimento livre esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo (processo 28/2006 do Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição).

Os 104 pacientes incluídos no estudo foram divididos em dois grupos de acordo com o uso (Grupo E, n=68 pacientes) ou não (Grupo NE, n=36 pacientes) de estatinas. Todas as características clínicas e bioquímicas, uso de medicamentos e outras medidas terapêuticas foram anotados dos prontuários dos pacientes e comparadas entre dois grupos. A taxa de filtração glomerular foi estimada com o auxílio da fórmula do estudo modificação da dieta na doença renal (MDRD) ²².

Todos os pacientes haviam sido acompanhados após o diagnóstico da DRA. As consultas médicas foram realizadas a cada três meses ou com intervalos menores, se julgado necessário. As prescrições foram readequadas a cada consulta, de acordo com a demanda clínica do paciente. No caso especial das estatinas, a prescrição desta classe de medicamento foi baseada exclusivamente no perfil lipídico de cada paciente e, uma vez tendo sido prescritos, seu uso foi contínuo até o final do seguimento. A quase totalidade dos pacientes do grupo E, iniciou o uso de estatinas antes, imediatamente após ou alguns meses depois da arteriografia.

Análise estatística

As variáveis com distribuição normal foram descritas como média \pm desvio padrão, e as variáveis com distribuição não normal, como mediana e intervalo interquartilico. Para testar a normalidade das variáveis foi realizado teste de Kolmogorov-Smirnov. As frequências foram descritas em porcentagem.

As características clínicas avaliadas no início e no final do seguimento foram comparadas usando-se o teste “t” para amostras dependentes,

quando apresentavam distribuição normal e teste de Wilcoxon, quando apresentavam distribuição não normal.

As comparações das diferentes variáveis entre os grupos E e NE foram realizadas através do teste do qui-quadrado (χ^2), teste “t” ou teste de Mann-Whitney, quando apropriado.

Foi optado por selecionar as variáveis que mostraram diferença estatística entre os grupos E e NE ao nível de 10% para comporem a análise múltipla de risco proporcional de Cox, utilizando-se o método de “backward regression” para seleção das variáveis. O critério de eliminação da variável do modelo “backward” foi $p \leq 0,10$. O software utilizado para a realização das análises foi SPSS versão 6.0.

Variáveis categorizadas foram codificadas como presentes (1) ou ausentes (0), e incluídas no modelo de Cox. Colinearidades potenciais entre variáveis selecionadas para comporem o modelo foram testadas por regressão logística ou “ χ^2 ” e uma delas excluída, caso a associação entre elas se confirmasse.

O desfecho primário avaliado foi morte por qualquer causa. O desfecho secundário foi aumento da creatinina para o dobro da inicial, ou início de terapia substitutiva renal. Pacientes que perderam seguimento, em qualquer data, ou estavam vivos até 31 de agosto de 2007 foram considerados censurados para sobrevida geral. Pacientes vivos que perderam seguimento sem atingir o desfecho renal, não atingiram desfecho renal até 31 de agosto de 2007, ou foram a óbito antes de atingir o desfecho renal, foram considerados censurados para curva de sobrevida renal. O risco de atingir os desfechos renal ou geral foi analisado usando o modelo múltiplo de risco de Cox, considerando-se significante $p < 0,05$. As curvas de sobrevida foram traçadas segundo método de Kaplan-Meier e comparadas entre os grupos E e NE pelo teste “logrank”.

Resultados

As características clínicas iniciais dos 104 pacientes avaliados neste estudo estão na Tabela 1, divididos em dois grupos de acordo com o uso (Grupo E, n=68) ou não uso (Grupo NE, n=36) de estatinas. A Tabela 2 apresenta as características clínicas e laboratoriais avaliadas no início e fim de seguimento além dos eventos finais em cada grupo. Pacientes do grupo E tinham melhor taxa de filtração glomerular no início do seguimento, maior prevalência de doença coronariana, maior uso de anti-hipertensivos e antiagregantes plaquetários. No final do seguimento, pacientes do grupo E apresentavam menor pressão arterial. Na casuística global, 19 pacientes necessitaram de diálise crônica e 11 destes morreram após o início da terapia substitutiva renal.

As variáveis: sexo, época do diagnóstico da DRA (arteriografia após 2002), clínica de doença arterial coronariana, número de classes de anti-hipertensivos no final do seguimento, uso de estatina, uso de antiagregante plaquetário, uso de ácido fólico, uso de β -bloqueadores, uso de IECAs ou Antagonistas do receptor da angiotensina II (BRA), proteinúria de 24 horas, taxa de filtração glomerular no início do seguimento, redução de LDL-colesterol e redução de PAD no seguimento foram selecionadas para análise múltipla proporcional de Cox por diferirem entre os grupos E e NE com $p \leq 0,10$. Após teste de potenciais colinearidades, observou-se associação entre redução da pressão arterial diastólica (PAD) e número de anti-hipertensivos em uso no final do seguimento. Optou-se por retirar da análise a redução na PAD. Outra associação positiva ocorreu entre uso de antiagregante plaquetário e uso de estatinas e a primeira variável também foi excluída do modelo.

Avaliando de forma conjunta as 11 variáveis selecionadas para o modelo de Cox, o uso de estatinas mostrou associação com melhor sobrevida (Tabela 3). Após usar os critérios de eliminação de variáveis pelo método “backward”, apenas duas variáveis permaneceram na equação no último passo: o uso de estatinas e a TFG no início do seguimento (Tabela 4). Somente o uso de estatinas manteve associação com melhor sobrevida ($p=0,001$), reduzindo a risco

relativo múltiplo de morte para 0,13 com IC de 95% (0,039 - 0,438), comparado com o não uso de estatina. A TFG no início do seguimento apresentou risco relativo de morte de 0,97 para cada ml/min adicional na TFG, com IC de 95% (0,940-0,1002), $p=0,06$.

O modelo múltiplo de Cox para sobrevida renal está expresso na tabela 5 em sua forma completa. Neste primeiro passo todas as 11 variáveis foram incluídas e o uso de estatinas e a TFG se mostraram associadas a melhor sobrevida renal. Após a eliminação de variáveis pelo método “backward”, no último passo da análise de Cox, três variáveis permaneceram na equação: o uso de estatinas, a TFG no início do seguimento e a proteinúria de 24h. Apenas o uso de estatinas e a TFG mantiveram associação com melhor prognóstico renal, com $p<0,05$ (tabela 6).

O uso de estatinas em pacientes com DRA reduziu o risco de dobrar creatinina ou entrar em diálise para 0,211 (IC de 95% 0,070 - 0,637), $p=0,006$, comparado com o não uso de estatinas. O aumento de cada um ml/min na TFG no início do seguimento reduziu o risco relativo de dobrar creatinina ou entrar em diálise em 0,923 (IC de 95% 0,880-0,969), $p=0,001$.

Foram construídas as curvas de sobrevida do paciente e renal, comparando a sobrevida do grupo que usou estatina com a sobrevida do grupo que não usou estatina. Em relação à sobrevida do paciente, no Grupo E houve 4 eventos, média de sobrevida de 123 meses, com IC de 95% (113 - 134), média de seguimento de 27 meses. No Grupo NE houve 13 eventos, média de sobrevida de 33 meses com IC de 95% (23 - 42), média de seguimento de 15 meses. O grupo de pacientes que fez uso de estatina teve melhor sobrevida ao nível de significância $p<0,0001$ pelo teste de “logrank”, conforme ilustrado na figura 1.

Em relação à sobrevida renal, o grupo que usou estatina apresentou melhor evolução em relação ao grupo que não usou estatina, sendo a diferença entre os grupos estatisticamente significativa, conforme ilustrado na figura 2. No Grupo NE, houve 14 eventos, média de sobrevida renal de 27 meses com IC de 95% (17 - 37). No Grupo E houve 5 eventos, média de sobrevida 122 meses, com

IC de 95% (113 - 131). O tempo de sobrevida foi estatisticamente diferente entre os grupos, $p < 0,0001$ pelo teste de “logrank” (figura 2).

No Grupo E houve quatro óbitos, sendo dois deles por infarto agudo do miocárdio, um por peritonite bacteriana com choque séptico e o outro por isquemia mesentérica. No Grupo NE houve 13 óbitos, sendo quatro por acidente vascular encefálico, três de causa indeterminada, três de causa infecciosa (peritonite, mediastinite e septicemia), duas mortes súbitas e um óbito por carcinoma espinocelular de valécula.

Discussão

Aterosclerose é uma doença sistêmica e potencialmente progressiva, que afeta diversos órgãos. Os pacientes portadores de aterosclerose procuram por cuidado médico com queixas relacionadas à diminuição da perfusão de uma determinada região vascular, mas outros territórios podem estar igualmente comprometidos, mesmo que de forma assintomática e, às vezes, seguindo o seu curso progressivo. O presente trabalho foi um estudo observacional, envolvendo 104 pacientes portadores de DRA (estenose $>60\%$ no diâmetro) em uma ou ambas as artérias renais. Em 84% dos pacientes, foi possível identificar algum outro território vascular acometido por aterosclerose (coronário, cérebrovascular ou periférico). Todos os pacientes foram medicados, conforme preconizado pela literatura, para alto risco cardiovascular e haviam sido seguidos por uma média de 25 meses. Sessenta e oito pacientes receberam estatina como parte de sua prescrição, enquanto 36 não receberam esta medicação. O primeiro grupo apresentou menor taxa de progressão da doença renal e menor taxa de mortalidade, quando comparado ao grupo de pacientes que não recebeu estatina.

Uma série de condições existentes no início do seguimento dos pacientes era semelhante entre os dois grupos, mas outras eram diferentes, o que poderia interferir nos desfechos finais do estudo: o Grupo NE apresentava doença renal mais avançada no início do tratamento (menor taxa de filtração glomerular e maior proteinúria), a pressão arterial no final do seguimento foi maior neste

grupo, provavelmente por estarem em uso de menor número de classes de anti-hipertensivos bem como menor número de pacientes usavam IECA ou BRA, além de também usarem menos antiagregantes plaquetários e ácido fólico. Pacientes do Grupo E apresentavam maior prevalência de doença coronariana, o que sugere que estes sejam pacientes de maior risco cardiovascular, justificando terapia farmacológica mais agressiva. Por outro lado, no Grupo NE, a presença de doença renal mais avançada poderia estar associada à presença de doença coronariana silenciosa, que pode ter sido subdiagnosticada.

É necessário notar que a prescrição de estatina foi baseada apenas no perfil lipídico, quando o nível anormal de lípidos era mais um fator de risco cardiovascular. No início do seguimento os lípidos eram mais elevados no Grupo E, sendo os valores similares nos dois grupos ao final do seguimento (E e NE). Os resultados da análise múltipla de Cox sugerem que o benefício das estatinas na DRA não está necessariamente relacionado ao seu efeito sobre o perfil lipídico.

Sabe-se que a estatina pode prevenir remodelação microvascular no miocárdio²⁰, reduzir a taxa de progressão da estenose de artéria renal²³, beneficiar pacientes portadores de doença aterosclerótica carotídea²⁴ e de doença coronariana²⁵. Também se sabe que pacientes com DRA são portadores de aterosclerose disseminada¹⁻³, incluindo doença arterial coronariana assintomática⁵. Desta forma, o benefício da estatina na mortalidade de portadores de DRA seria esperado.

Já que o benefício das estatinas foi independente de sua ação em perfil lipídico, os achados relatados podem ser explicados por efeitos pleotrópicos das estatinas^{26,27}, incluindo sua ação em reduzir a atividade celular mononuclear de lesões arteriais ateroscleróticas²⁴, estabilização de placas ateroscleróticas²³, prevenção da síndrome ateroembólica²⁸, atividade antifibrótica intra-renal²¹ e efeitos anti-oxidantes^{18,29}. Todos estes outros efeitos das estatinas podem explicar o benefício de seu uso em pacientes ateroscleróticos.

A taxa de filtração glomerular apresentou associação não estatisticamente significativa com mortalidade ($p=0,06$) e associação significativa com melhor sobrevida renal ($p=0,001$). A doença renal crônica é fator de risco

maior para doenças cardiovasculares³⁰. Sendo assim, seria esperado que pacientes com pior filtração glomerular apresentassem maior mortalidade e maior chance de necessidade de diálise.

A maioria dos pacientes desta casuística era portadora de doença renal crônica (DRC). Estudo recente sistematizou os potenciais efeitos renoprotetores das estatinas¹⁸. Sua ação é anti-proliferativa mesangial, inibe o TGF- β com conseqüente inibição na produção de matriz extracelular, inibe a proteína quimiotática para monócitos (MCP-1), diminuindo a infiltração de macrófagos no parênquima renal, diminui o estresse oxidativo e melhora a lesão podocitária envolvida na glomeruloesclerose.

Uma recente metanálise reuniu 50 estudos randomizados ou *quasi*-randomizados controlados, que avaliaram os efeitos das estatinas nos pacientes com doença renal crônica de diferentes etiologias³¹. Comparado a placebo, o uso de estatinas reduziu o colesterol total e LDL, sem alterar a filtração glomerular. Eventos cardiovasculares fatais e não fatais foram reduzidos no grupo estatina, embora não tenha sido encontrado efeito benéfico das estatinas na redução da mortalidade geral. Nesta metanálise também foi possível observar menor proteinúria no grupo estatina.

Outra metanálise avaliou o papel das estatinas em 27 estudos realizados em pacientes com doença renal crônica (DRC) e observou, apenas nos pacientes portadores de doença cardiovascular, diminuição de desfechos renais associados ao uso de estatinas³². Este achado não se confirmou em pacientes com DRC hipertensiva, diabética ou secundária a glomerulopatia. É possível supor que o subgrupo beneficiado pelo uso de estatinas apresentasse alta prevalência de DRA como causa de sua disfunção renal³².

Há um importante estudo de intervenção em andamento com o uso de estatinas em 9.000 pacientes com DRC estádios III, IV e V, estudo "SHARP"³³. Os desfechos avaliados serão novos eventos cardiovasculares, proteinúria e progressão da DRC.

Dados de literatura associam a doença renovascular à proteinúria³⁴, que é marcador de mau prognóstico geral e renal³⁵. No presente estudo, a

magnitude da proteinúria associou-se ao pior prognóstico renal de maneira não estatisticamente significativa ($p=0,06$).

É possível especular sobre um efeito benéfico das estatinas na redução da mortalidade não cardiovascular no Grupo E. Além dos efeitos relacionados a prognóstico cardiovascular, já foram descritos benefícios de seu uso na sepse³⁶, embora seja assunto controverso ainda na literatura³².

Este estudo não avaliou o efeito da angioplastia renal no prognóstico de pacientes com DRA. A frequência de revascularização renal foi semelhante nos dois Grupos (E e NE) e esta variável não foi incluída nas análises de Cox. Há vários estudos em andamento com objetivo de comparar o tratamento clínico com a angioplastia renal associada ao tratamento clínico, entre eles o “Angioplasty and STent for Renal Artery Lesion (ASTRAL)”³⁷, o estudo “STAR”³⁸ e o promissor estudo “CORAL”³⁹ (“Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions”).

As limitações deste estudo devem ser reconhecidas, por se tratar de um estudo observacional portanto, variáveis não avaliadas, especialmente dados do metabolismo mineral-ósseo, poderiam diferir entre os grupos e se associar ao melhor prognóstico. Ainda, os grupos não eram homogêneos quanto a algumas características com potencial influência no prognóstico geral e renal, especialmente a TFG. Entretanto estas variáveis foram incluídas no modelo múltiplo e, mesmo assim, o efeito do uso de estatinas continua presente.

O número de pacientes estudados foi pequeno, mas suficiente para detectar diferenças entre os grupos, embora algumas outras tendências pudessem se tornar significantes com um maior número de pacientes. Um grande número de variáveis foi incluída no modelo de Cox, com um número limitado de eventos verificados. Este fato pode explicar por que algumas variáveis com potencial efeito no prognóstico não se associaram com a evolução dos pacientes. Mesmo com este número limitado de pacientes, já foi possível identificar o benefício das estatinas no prognóstico dos portadores de DRA. Possivelmente, com o aumento do número de pacientes incluídos no estudo ou do tempo de seguimento, o benefício das estatinas se tornaria ainda mais significativo e consistente.

Estes resultados apresentados sugerem a necessidade de estudos randomizados de intervenção para confirmar o potencial efeito benéfico das estatinas, independente de sua ação hipolipemiante, nos pacientes com DRA. Da mesma forma que ensaios clínicos poderiam testar a hipótese gerada por este estudo, seria possivelmente difícil desenhar um estudo que não contivesse estatinas na prescrição de pacientes ateroscleróticos de tão alto risco cardiovascular, a menos que os pacientes apresentassem perfil lipídico ótimo (LDL-colesterol < 70mg/dl).

Em conclusão, este é o primeiro estudo, de nosso conhecimento, no qual o emprego de estatina no tratamento de pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica se associou à melhor sobrevida geral e renal, independentemente da sua ação hipolipemiante.

Referências

1. Pillay WR, Kan YM, Crinnion and J HN. Prospective multicentre study of natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *British Journal of Surgery*. 2002; 89:737-740.
2. Wang Y, Ho DSW, Chen WH, Wang YQ, Lam WF, Shem ZJ, Lu CZ, Chui M. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in Chinese patients with coronary artery disease. *Internal Medicine Journal*. 2003; 33:280-5.
3. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Abo Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, Perry GJ, Iskandrian AE. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens*. 2003; 21:1157-62.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. for the NHBPEP Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
5. Carvalho FC, Bregagnollo E, Silva VS, Labrunie A, Franco RJS, Martin LC, Gavras I, Gavras H. Frequency of coronary artery disease in patients with renal artery stenosis without clinical manifestations of coronary insufficiency. *Am J Hypertens*. 2006; 19:1125-8.
6. Garovic VD and Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. *Circulation*. 2005; 112:1362-74.
7. Van Ampting JMA, Penne EL, Beek FJA, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:1147-51.
8. Webster J, Marshall F, Abdalla M et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *Scottish and Newcastle*

Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens*. 1998; 12:329-35.

9. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension*. 1998; 31:823-9.
10. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:1007-14.
11. Zeller T, Müller C, Frank U, Bürgelin K, Schwarzwälder U, Horn B, Roskamm H, Neumann FJ. Survival after stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenoses. *J Endovasc Ther*. 2003; 10:539-45.
12. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:1604-9.
13. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *Circulation*. 2006; 113:1474 - 1547.
14. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.

15. Packard RRS, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clin Chem*. 2008; 54:24-38.
16. Arthurs ZM, Andersen C, Starnes BW et al. A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2008; 47:744-50.
17. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP et al. Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation*. 2002; 106:1165-71.
18. Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74:571-6.
19. Bonetti PO, Wilson SH, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR Jr., Lerman LO, Lerman A. Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:546-54.
20. Zhu XY, Daghini E, Chade AR et al. Simvastatin prevents coronary microvascular remodeling in renovascular hypertensive pigs. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:1209-17.
21. Chade AR, Xiangyang Z, Mushin OP, Napoli C, Lerman A, Lerman LO. Simvastatin promotes angiogenesis and prevents microvascular remodeling in chronic renal ischemia. *FASEB*. 2006; 20:1014-23.
22. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006; 145:247-54.
23. Cheung CM, Patel A, Shaheen N et al. The Effects of Statins on the Progression of Atherosclerotic Renovascular Disease. *Nephron Clinical Practice*. 2007; 107:35-42.

24. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A et al. Intensive Treatment With Atorvastatin Reduces Inflammation in Mononuclear Cells and Human Atherosclerotic Lesions in One Month. *Stroke*. 2005; 36:1796-800.
25. Nissen S et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295:1556-65.
26. Meyer-Sabellek W, Brasch H. Atherosclerosis, inflammation, leukocyte function and the effect of statins. *Journal of Hypertension*. 2006; 24:2349-51.
27. Halcox JPJ, Deanfield JE. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation*. 2004; 109:42-8.
28. Woolfson RG, Lachmann H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet*. 1998; 351:1331-2.
29. Kaneyuki U, Ueda S, Yamagishi S et al. Pitavastatin inhibits lysophosphatidic acid-induced proliferation and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic smooth muscle cells by suppressing Rac-1-mediated reactive oxygen species generation. *Vascul Pharmacol*. 2007; 46:286-92.
30. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108:2154-69.
31. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ*. 2008; 336:645-51.
32. Sandhu S, Wiebi N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:2006-16.

33. Baigent C, Landry M. Study of Heart and renal Protection (SHARP). *Kidney Int.* 2003; 84:S207-210.
34. Ubara Y, Hara S, Katori H, Yamada A, Morii H. Renovascular hypertension may cause nephrotic range proteinuria and focal glomerulosclerosis in contralateral kidney. *Clin Nephrol.* 1997; 48:220-3.
35. Mankanjuola AD, Suresh M, Laboi P, Kalra PA, Scoble JE. Proteinuria in atherosclerotic renovascular disease. *Qjm.* 1999; 92:515-8.
36. Falagas ME, Makris G, Matthaiou DK et al. Statin for infection and sepsis: a systematic review of clinical evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61:774-85.
37. Mistry S, Ives N, Harding J et al. Angioplasty and Stent for renal artery lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens.* 2007; 21:511-5.
38. Bax L, Mali WP, Buskens E et al. The benefit of STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design. *J Nephrol.* 2003; 16:807-12.
39. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J.* 2006; 152:59-66.

Tabelas e Gráficos

Tabela 1. Características basais dos 104 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica divididos em dois Grupos, de acordo com o uso (Grupo E), ou não uso (NE) de estatinas.

Variáveis	Grupo E (n=68)	Grupo NE (n=36)	p
Raça branca n (%)	60 (88)	32 (89)	0.920
Idade (anos)	65±11	64±11	0.517
Sexo masculino n (%)	32 (47)	24 (67)	0.054
Ex-fumantes n (%)	50 (74)	22 (61)	0.301
<i>Diabetes mellitus</i> n (%)	20 (29)	11(31)	0.832
Pacientes com TFG < 60ml/min n (%)	54(79)	31 (86)	0,08
Angina n (%)	29 (43)	8 (22)	0.064
Doença coronariana (>60%) por arteriografia n (%)	40 (74)	13 (56)	< 0.001
Revascularização coronariana n (%)	29 (43)	7(19)	0.032
Acidente vascular encefálico n (%)	15 (22)	9 (25)	0.734
Doença vascular periférica n (%)	42 (62)	20 (56)	0.539
Aterosclerose em outros territórios n (%)	59 (87)	28 (78)	0.124
Número de classes de anti-hipertensivos no início	3 (0 - 6)	3 (0 - 6)	0,481
Número de classes de anti-hipertensivos no fim	4 (1 - 5)	2 (0 - 5)	0.001
Uso de antiagregantes plaquetários n (%)	67 (99)	24 (67)	< 0.001
Uso de ácido fólico n (%)	20 (29)	2 (6)	0.004
Uso de β- bloqueadores n (%)	47 (69)	12 (33)	0.002
Uso de IECA ou BRA n (%)	55 (81)	22 (61)	0.028
Arteriografia renal após 2002 n (%)	53 (78)	17 (47)	0.001
Estenose bilateral n (%)	26 (38)	16 (44)	0.654
Revascularização renal n (%)	37 (54)	17 (47)	0.485

TFG = taxa de filtração glomerular estimada pelo método MDRD, IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = Bloqueador do receptor da angiotensina II.

Tabela 2. Variações em parâmetros selecionados avaliados no início e no fim do seguimento de 104 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica divididos de acordo com o uso (Grupo E) ou não (Grupo NE) de estatinas.

Variáveis	Grupo E, n = 68		Grupo NE, n = 36	
	Início	Fim	Início	Fim
PAS (mmHg)	165 ± 32.0	142±28.1*	169±111.1	151±28.0 [§]
PAD (mmHg)	95 ± 18.8	80±16.4*	94±18.7	85±16.7*
Colesterol total (mg/dL)	201 ± 48.8	179±44.3*	185±50.1	177±44.7
LDL-colesterol (mg/dL)	123 ± 44.9	98±39.9*	109±39.8 [§]	102±41.3
HDL-colesterol (mg/dL)	38 ± 13.0	42±13.7*	41±17.7	40±14.6
Triglicérides (mg/dL)	199 ± 107.0	192±104.9	169±111.1	176±124.2
TFG no início do seguimento	39 (26-56)	39 (24-58)	23 (14-48) [§]	19 (10-42) [§]
Potássio sérico (meq/L)	4.5 ± 0.65	4.6±0.50	4.3±0.66	4.5±0.84
Proteinúria (g/24h)	0.3 (0.1-0.6)	0.2(0.1-0.6)	0.8(0.4-1.6) [§]	0,7(0-1,4) [§]
Dobrar creatinina ou diálise n (%)	—	5(7.4)	—	14(38.9) [§]
Tempo médio de sobrevida renal (meses)	—	122(113-131)	—	27(17-37) [§]
Óbitos n (%)	—	4(5.9)	—	13(50) [§]
Tempo médio de sobrevida (meses)	—	123(113-134)	—	33(23-42) [§]

[§] p<0,05 diferente entre os Grupo E e NE, * p<0,05 início diferente do fim, dentro do mesmo Grupo
TFG = taxa de filtração glomerular, PAS = Pressão arterial sistólica, PAD = Pressão arterial diastólica, LDL = lipoproteína de baixa densidade, HDL = Lipoproteína de alta densidade

Tabela 3. Variáveis selecionadas para entrarem no primeiro passo da análise de Cox para sobrevida de 104 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica.

Variáveis	Risco Relativo	IC 95% para RR		p
		inferior	superior	
Sexo masculino	0.439	0.123	1.570	0.206
Doença arterial coronariana	1.397	0.332	5.882	0.649
Número de anti-hipertensivos em uso no fim do seguimento	1.051	0.551	2.004	0.880
Arteriografia após 2002	1.515	0.300	7.642	0.615
Uso de estatinas	0.080	0.015	0.423	0.003
Uso de ácido fólico	2.252	0.373	13.586	0.376
Uso de β - bloqueadores	1.074	0.216	5.340	0.930
Uso de IECA ou BRA	0.242	0.052	1.124	0.070
Proteinúria	0.856	0.568	1.289	0.456
TFG no início do seguimento	0.963	0.922	1.005	0.084
Redução do LDL	0.999	0.985	1.014	0.915

IECA = Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina, BRA = Bloqueadores do receptor da angiotensina II, TFG = taxa de filtração glomerular (estimada pelo cálculo MDRD).

Tabela 4. Variáveis presentes no último passo da análise de Cox para sobrevida geral de 104 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica, segundo seleção pelo método backward.

Variáveis	Risco Relativo	IC 95% para RR		p
		inferior	superior	
Uso de estatinas	0.131	0.039	0.438	0.001
TFG no início do seguimento	0.970	0.940	1.002	0.062

TFG = taxa de filtração glomerular (estimada pelo cálculo MDRD)

Tabela 5. Variáveis selecionadas para entrarem no primeiro passo da análise de Cox para sobrevida renal de 104 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica.

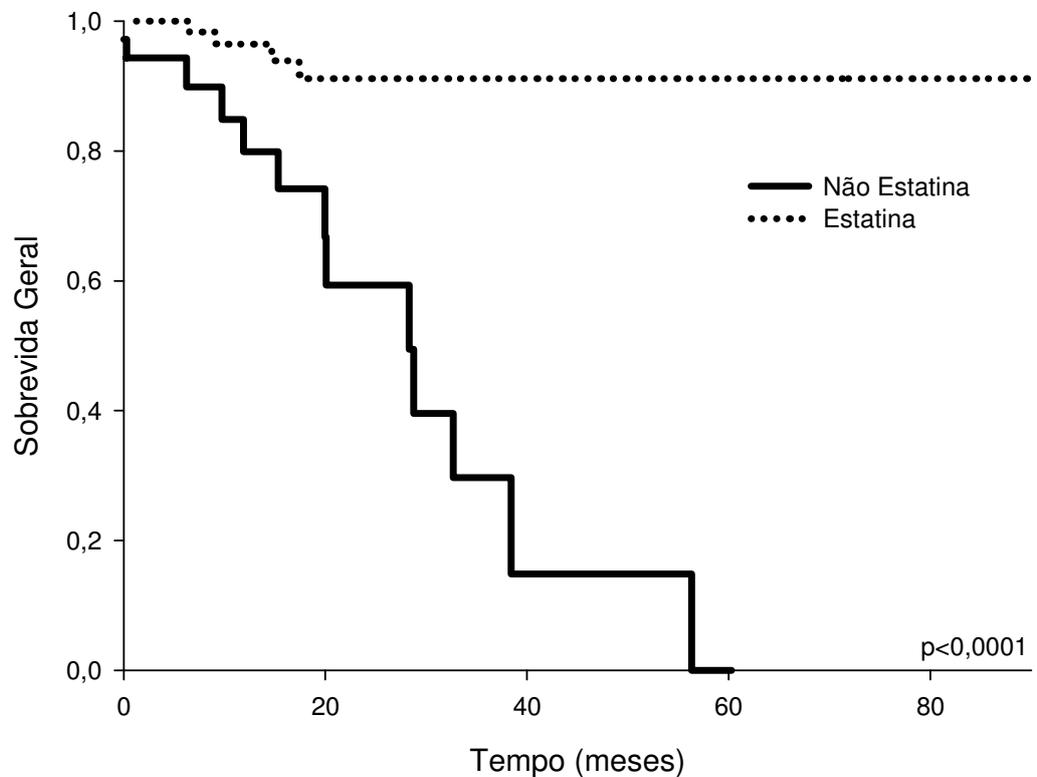
Variáveis	Risco Relativo	IC 95% para RR		p
		inferior	superior	
Sexo masculino	1.094	0.344	3.481	0.879
Doença arterial coronariana	0.863	0.244	3.051	0.814
Número de anti-hipertensivos em uso no fim do seguimento	1.042	0.587	1.847	0.889
Arteriografia após 2002	0.930	0.271	3.188	0.907
Uso de estatinas	0.234	0.069	0.797	0.020
Uso de ácido fólico	0.517	0.088	3.035	0.465
Uso de β - bloqueadores	0.965	0.237	3.927	0.960
Uso de IECA ou BRA	0.807	0.254	2.561	0.807
Proteinúria	1.193	0.966	1.473	0.101
TFG no início do seguimento	0.917	0.866	0.970	0.003
Redução do LDL	0.997	0.984	1.009	0.587

IECA = Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina, BRA = Bloqueadores do receptor da angiotensina II, TFG = taxa de filtração glomerular (estimada pelo cálculo MDRD).

Tabela 6. Variáveis presentes no último passo da análise de Cox para sobrevida renal de 104 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica, segundo seleção pelo método backward.

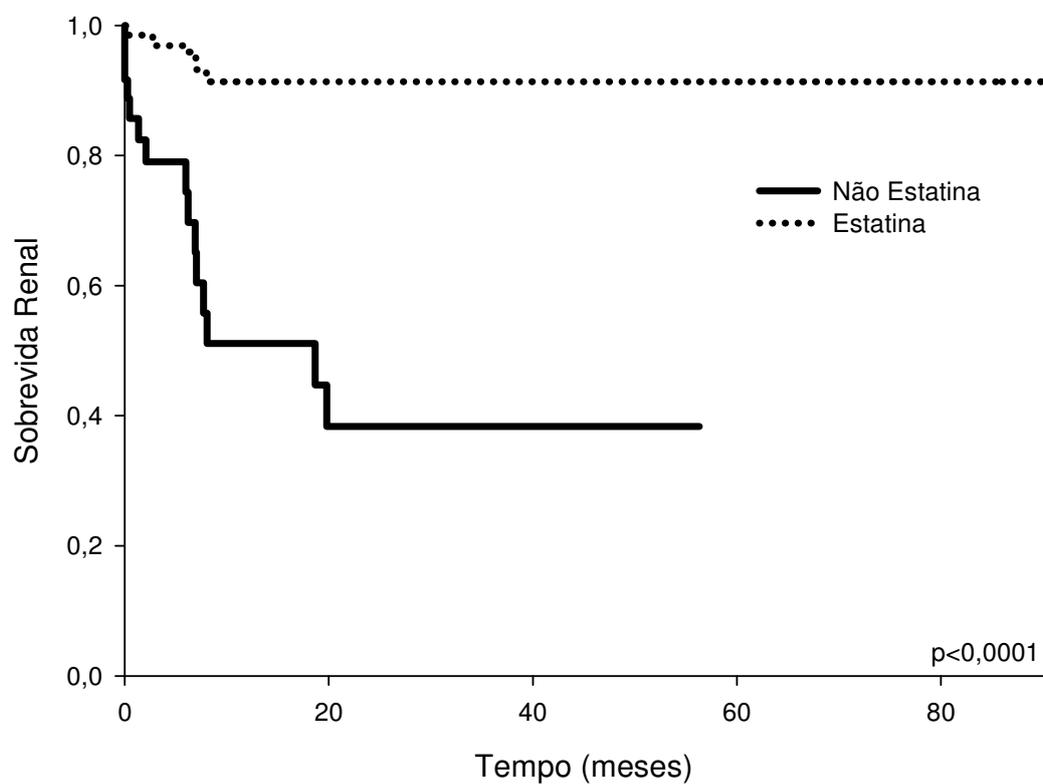
Variáveis	Risco Relativo	IC 95% para RR		p
		inferior	superior	
Uso de estatinas	0.211	0.070	0.637	0.006
TFG no início do seguimento	0.923	0.880	0.969	0.001
Proteinúria	1.164	0.990	1.369	0.066

TFG = taxa de filtração glomerular (estimada pelo cálculo MDRD)



Pacientes	36	10	2	1	0	NE
em Risco	68	30	15	5	2	E

Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para 104 pacientes portadores de doença renal aterosclerótica divididos em dois grupos de acordo com o uso ou não uso de estatinas.



Pacientes	36	7	1	0	0	NE
em Risco	68	27	14	6	2	E

Figura 2. Curva de sobrevida renal de Kaplan-Meier para 104 pacientes portadores de doença renal aterosclerótica divididos de acordo com o uso ou não uso de estatinas.

ESTUDO 2

Associação entre Angioplastia Renal e Prognóstico em Pacientes com Doença Renovascular Aterosclerótica

Resumo

A doença renovascular aterosclerótica é potencialmente progressiva podendo, muitas vezes, evoluir para oclusão do vaso acometido. Seu tratamento é controverso, mas pacientes com hipertensão refratária, piora progressiva da função renal, insuficiência cardíaca congestiva ou coronariana acelerada e edema agudo de pulmão de repetição parecem se beneficiar do tratamento por angioplastia percutânea. O objetivo deste trabalho é avaliar o benefício da angioplastia renal na sobrevida geral e renal em pacientes com DRA na sua totalidade e em subgrupos com pior função renal ou lesão arterial bilateral. Trata-se de um estudo observacional de 104 pacientes, média de seguimento de 25 meses. Os pacientes foram divididos em grupo A, submetidos a angioplastia renal, n=54 e grupo NA, não submetidos a revascularização renal, n=50. Variáveis que diferiram entre os grupos ao nível de 10% foram selecionadas para comporem análise múltipla de Cox. O desfecho primário foi óbito e o desfecho secundário foi entrada em diálise ou aumento da creatinina para o dobro da inicial. O efeito da angioplastia também foi avaliado no subgrupo de pacientes divididos de acordo com a maior disfunção renal (mediana da taxa de filtração glomerular) e a presença de lesão de artéria renal bilateral. As análises foram repetidas para cada subgrupo. Dentre as variáveis selecionadas para comporem a análise múltipla de Cox para sobrevida geral, apenas o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) se associou a melhor sobrevida geral ($p=0,016$). Para sobrevida renal, apenas a magnitude da proteinúria se associou a pior sobrevida renal ($p<0,001$). A angioplastia renal não interferiu na sobrevida geral ($p=0,85$), nem na sobrevida renal ($p=0,52$) dos pacientes com DRA na sua totalidade. No subgrupo de 52 pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 37 ml/min houve associação entre uso de estatinas e uso de IECA com melhor sobrevida geral. Foi possível observar um benefício da revascularização renal, além do benefício do uso de estatinas e da menor magnitude da proteinúria

na sobrevida renal, mas não na mortalidade geral neste subgrupo. Entre os 42 pacientes portadores de lesão renal bilateral, apenas o uso de IECA e a angioplastia renal foram selecionadas para análise de Cox e não foi possível verificar o benefício da angioplastia renal na sobrevida geral ($p=0,56$) ou renal ($p=0,28$). Em conclusão, a revascularização renal não está associada a melhor prognóstico para pacientes com DRA em sua totalidade. No subgrupo de pacientes com menor TFG, houve benefício da revascularização percutânea na sobrevida renal. Ainda, foi possível observar benefícios de medidas clínicas, como o uso de IECA, estatinas ou menor magnitude da proteinúria no prognóstico geral e renal desses pacientes, enfatizando a importância do tratamento clínico medicamentoso para estes pacientes com DRA.

Introdução

A frequência de doença renovascular aterosclerótica (DRA) é crescente entre os portadores de doença renal crônica¹. Entre os pacientes que iniciam terapia substitutiva renal, a prevalência de DRA chega a 41%². A principal causa de doença renovascular, especialmente entre pacientes idosos, é a aterosclerose, sua prevalência foi de 6,8%³ em idosos da população geral. Frequentemente, está associada a aumento da pressão arterial (PA) sistólica, disfunção renal, maior risco de eventos coronarianos⁴ e comprometimento concomitante de outros territórios vasculares⁵⁻⁷.

O espectro das manifestações clínicas da doença renovascular varia desde ausência de sintomas, passa por hipertensão renovascular e disfunção renal e chega até doença cardiovascular severa, manifesta como insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva ou edema agudo de pulmão recorrente, sem causa cardíaca aparente⁸.

O tratamento da doença renovascular aterosclerótica é controverso, diferentemente da doença fibromuscular, na qual a angioplastia com balão mostra bons resultados⁹. A reconstrução cirúrgica da artéria renal estenosada ou angioplastia percutânea são opções terapêuticas consagradas para restaurar o fluxo sanguíneo para o parênquima renal. A angioplastia percutânea apresenta

menor risco e bons resultados imediatos¹⁰. Comparando-se a angioplastia com balão com a angioplastia seguida de implante de “stent”, a segunda opção parece superior, quando se trata de doença renovascular aterosclerótica ostial (localização mais freqüente da DRA)¹¹.

A presença de doença renovascular hemodinamicamente significativa não é indicação obrigatória de angioplastia ou cirurgia de revascularização. Constituem condições aceitas de revascularização renal de lesões hemodinamicamente significativas a presença concomitante de hipertensão refratária ou maligna, insuficiência renal crônica progressiva, edema agudo de pulmão recorrente ou insuficiência cardíaca ou coronariana inexplicável¹².

Diversos estudos não controlados, do tipo antes-e-depois, relataram benefícios da revascularização percutânea da artéria renal, quando os desfechos avaliados foram controle pressórico e disfunção renal¹³⁻¹⁵. Os poucos estudos de intervenção, randomizados e controlados que compararam o tratamento clínico com revascularização não mostraram benefício do tratamento intervencionista¹⁶⁻¹⁸. Em um destes estudos, no subgrupo de pacientes com lesão renal bilateral, observou-se benefício no controle pressórico do grupo submetido a angioplastia, se comparado ao tratamento clínico conservador¹⁶. Os desfechos avaliados nestes estudos foram a evolução da função renal e o controle pressórico. Estudo controlado, observacional que avaliou como desfecho a mortalidade ou sobrevida renal não associou a angioplastia percutânea ao melhor prognóstico dos pacientes com DRA¹⁹. Todavia, não há estudos randomizados que tenham avaliado o efeito da angioplastia no prognóstico desses pacientes.

Uma metanálise recente reuniu os três estudos randomizados que compararam a angioplastia com o tratamento clínico medicamentoso isolado nos desfechos controle pressórico, função renal, freqüência de complicações renovasculares e efeitos colaterais em pacientes hipertensos com DRA²⁰. Esta metanálise concluiu que os estudos anteriores não são suficientes para indicar o uso indiscriminado da revascularização renal para todos os pacientes hipertensos com DRA e pressão controlada com terapia medicamentosa. Para pacientes com hipertensão refratária, há uma fraca evidência do benefício da angioplastia. No conjunto dos três estudos foi possível afirmar que o procedimento de

revascularização percutânea foi seguro. Em relação a desfechos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, angina, ICC, acidente vascular cerebral, hipotensão pós procedimento ou óbito cardiovascular) e renovasculares (aumento de mais 50% na creatinina, embolia por colesterol, insuficiência renal, oclusão ou dissecação de artéria renal, necessidade de diálise), os pacientes submetidos a angioplastia apresentaram menor número de complicações renovasculares, quando comparados a pacientes não revascularizados²⁰.

Assim, as evidências da literatura são insuficientes para concluir que a revascularização renal seja benéfica de maneira indiscriminada a todos os pacientes portadores de estenose aterosclerótica das artérias renais, mas sugere algum benefício renal e cardiovascular.

É possível que apenas os pacientes mais graves, ou seja, portadores de estenose de artéria renal bilateral ou portadores de disfunção renal mais avançada, sejam beneficiados pelo procedimento invasivo de revascularização. Portanto, é necessário identificar quais os fatores ou comorbidades associadas que podem melhor selecionar os pacientes portadores de DRA que se beneficie do procedimento de revascularização renal.

O objetivo desta coorte observacional foi avaliar o benefício da angioplastia renal na sobrevida renal e geral de portadores de DRA na sua totalidade e em subgrupos de pacientes com disfunção renal mais avançada ou estenose bilateral das artérias renais.

Pacientes e Métodos

Cento e dez pacientes com diagnóstico arteriográfico de DRA, com estenose de pelo menos 60% do diâmetro do vaso, correspondendo a mais de 80% de redução do lúmen (área) em pelo menos uma das artérias renais, foram identificados no Serviço de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, entre janeiro de 1996 e março de 2007. Seis pacientes foram excluídos por ausência de registros médicos em prontuário. O Comitê de ética local aprovou o estudo e autorizou a não solicitação do termo de consentimento livre esclarecido, por se tratar de estudo observacional

retrospectivo (processo 28/2006 do Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição). Os 104 pacientes incluídos tinham avaliação clínica neste serviço antes e depois da arteriografia.

Os pacientes haviam sido acompanhados desde o diagnóstico da estenose da artéria renal até 31 de dezembro de 2007 pelo serviço de nefrologia, exceto nos casos de abandono de seguimento ou morte. O período médio de seguimento foi de 25,2 meses, mediana de 21 meses. Os prontuários médicos destes pacientes foram revisados e anotados os valores dos seguintes dados de história médica: sexo, raça (brancos ou não-brancos), idade e comorbidades: história de tabagismo prévio (nenhum paciente da casuística continuava fumando), diabetes melito, antecedente de acidente vascular encefálico e presença de doença arterial periférica (claudicação intermitente ou alteração de pulsos periféricos). Foram anotados os valores de proteinúria de 24h e potássio sérico, assim como o grau da lesão ao exame do fundo de olho segundo a classificação de Keith-Wagener-Barker.

Em relação ao tratamento, foi anotado o número de classes de anti-hipertensivos empregados no tratamento medicamentoso, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), β -bloqueadores, antiagregantes plaquetários, ácido fólico e estatinas.

Foram anotadas as seguintes variáveis: presença e intensidade (classe funcional de I a IV, segundo New York Heart Association, 1964²¹) de insuficiência cardíaca congestiva, angina pectoris (classificada como ausente, estável ou instável), número de classes de anti-hipertensivos em uso, medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), creatinina sérica e perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides). A taxa de filtração glomerular foi estimada pela fórmula do MDRD²².

Quando os pacientes foram submetidos à ultra-sonografia renal, foi anotado o tamanho de cada rim. Os pacientes foram classificados de acordo com a presença de nenhum, um ou os dois rins com tamanho inferior ou igual a 8,0cm.

Foi anotada a data da arteriografia e foram descritas a porcentagem de estenose de artéria renal, gravidade da estenose (estratificado entre 60 e 89% e maior ou igual a 90%), presença de lesão uni ou bilateral e realização ou não de angioplastia percutânea em apenas um ou nos dois rins. Pacientes submetidos a coronariografia tiveram anotados o número de vasos acometidos e a realização ou não de revascularização coronariana.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: 54 pacientes submetidos a angioplastia percutânea (Grupo A) e 50 pacientes com DRA que não foram submetidos a angioplastia (Grupo NA). Os dois grupos foram submetidos a tratamento clínico e medicamentoso.

Após esta divisão inicial, outras divisões foram feitas, de acordo com a função renal no início do seguimento e também de acordo com a lesão uni ou bilateral. Para divisão baseada na função renal, foi considerado como limite de corte a mediana da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela fórmula MDRD no início do seguimento. Para cada um destes grupos: TFG menor e lesão bilateral das artérias renais, os pacientes foram novamente subdivididos de acordo com a realização ou não de angioplastia renal no tratamento.

Análise estatística

As variáveis paramétricas foram descritas como média e desvio padrão e as variáveis não paramétricas, como mediana e intervalo interquartil. Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade das variáveis. As freqüências foram descritas em porcentagem.

As diferentes características clínicas avaliadas foram comparadas entre os grupos A e NA tanto na casuística global como nos subgrupos pelo teste do qui-quadrado (X^2), teste “t” ou teste de Mann-Whitney, quando apropriado.

Foi optado por selecionar as variáveis que diferiram ao nível de $p < 0,10$ de um grupo para outro para comporem a análise múltipla proporcional de Cox.

Foram avaliados dois tipos de desfechos: renal e geral. Foi considerado desfecho renal quando se atingiu valor da creatinina igual ou maior

que o dobro da inicial ou foi necessário empregar terapia substitutiva renal. Óbito por qualquer causa foi definido como desfecho geral. Pacientes que perderam seguimento em qualquer data ou estavam vivos até 31 de dezembro de 2007 foram considerados censurados para sobrevida geral. Pacientes vivos que perderam seguimento sem atingir o desfecho renal, não atingiram desfecho renal até a data limite ou foram a óbito antes de atingir o desfecho renal foram considerados censurados para sobrevida renal. O risco de atingir os desfechos renal ou geral foi analisado usando o modelo múltiplo de risco de Cox, considerando-se significativo $p < 0,05$, com seleção de variáveis pelo método “backward regression”. As curvas de sobrevida foram traçadas segundo método de Kaplan-Meier e comparadas entre os grupos A e NA pelo teste “logrank”. Para a análise múltipla de Cox, foi utilizado o “software” SPSS versão 6.0.

Resultados

A casuística deste estudo observacional foi composta por 104 pacientes, 56 homens, média de idade 66 ± 11 anos, todos hipertensos, 30% diabéticos, 69% ex-tabagistas, nenhum tabagista atual. Presença de aterosclerose em outro território foi evidenciada em 84% dos pacientes, sejam estas periféricas, coronarianas ou cerebrovasculares. A média da PA no início do seguimento era de 167/93 mm Hg e 142/77 mm Hg na última consulta disponível ($p < 0,001$ para PAS e PAD). Em relação à gravidade do estreitamento da lesão renal, 36 (44%) pacientes tiveram entre 60 e 89% e 68 pacientes apresentaram estenose maior ou igual a 90% do diâmetro do vaso. A lesão aterosclerótica da artéria renal era bilateral em 42 (40%) pacientes. A revascularização por meio de angioplastia percutânea foi realizada em 54 pacientes, e 56% destes tinham estenose bilateral. Setenta e sete pacientes foram submetidos a coronariografia, 54 (70%) destes apresentavam lesão coronariana maior que 60% em pelo menos uma artéria e 38 (49%) foram submetidos a revascularização percutânea ou cirúrgica coronariana.

Sessenta e oito pacientes estavam em uso de estatinas, 91 usavam antiagregantes plaquetários, 22 ácido fólico, 77 IECA ou BRA e 59, β -

bloqueadores. A mediana do número de classe de anti-hipertensivos foi de 3 (2 a 4) no início e final do seguimento.

A média da creatinina inicial foi de $2,2 \pm 1,93$ mg/dl e a média no final do seguimento de $2,4 \pm 1,96$ mg/dl. A média do colesterol total no início e fim de seguimento foi 194 ± 53 mg/dl e 172 ± 83 mg/dl ($p=0,008$), respectivamente; a média do HDL-colesterol inicial e final foi de 40 ± 13 mg/dl e 42 ± 12 mg/dl ($p=0,29$) respectivamente; a média do LDL-colesterol inicial e final foi de 122 ± 46 mg/dl e 84 ± 34 mg/dl ($p=0,001$) respectivamente; a média dos triglicerídeos inicial e final foi de 167 ± 98 mg/dl e 175 ± 92 mg/dl ($p=0,86$) respectivamente. Foi possível quantificar a proteinúria em 94 pacientes, sendo maior que 1,0g em 24h em 26% destes e nefrótica ($>3,5$ g/24h) em sete pacientes.

As diferentes características avaliadas que diferiram entre os dois grupos (A e NA) com $p \leq 0,10$ estão na tabela 1 e foram selecionadas para análise múltipla de Cox, considerando-se os desfechos geral e renal.

Na tabela 2 está o resultado na análise de Cox para mortalidade geral. Compuseram o modelo final múltiplo de Cox, após exclusão de variáveis pelo método “backward” as seguintes variáveis: gravidade da estenose da artéria renal, estenose bilateral, tamanho renal e uso de IECA ou BRA. O uso de IECA ou BRA foi fator de melhor prognóstico geral, reduzindo a risco relativo múltiplo de morte para 0,52 com 95% de intervalo de confiança de (0,30-0,89). A gravidade da lesão estenótica, a presença de estenose bilateral das artérias renais e o tamanho renal foram fatores sem associação estatisticamente significativa com sobrevida. A revascularização renal por meio de angioplastia percutânea não foi fator de melhor prognóstico para desfecho geral nestes pacientes ($p=0,85$).

Na análise da sobrevida renal apenas a maior magnitude da proteinúria foi associada ao pior prognóstico (tabela 3). Cada grama a mais na proteinúria elevou o risco relativo ajustado de evento renal para 1,34 com intervalo de confiança de 95% de (1,18-1,53). A angioplastia percutânea renal não foi fator que influenciou o prognóstico renal ($p=0,52$).

Os pacientes foram divididos em subgrupos de acordo com a mediana da TFG, tomando como limite superior para o grupo TFG menor o valor de 37 ml/min. Os 52 pacientes do grupo com TFG menor foram novamente

divididos de acordo com a realização ou não da angioplastia renal percutânea, conforme descrito na tabela 4. As variáveis que diferiram entre os grupos A e NA a nível de 10% foram selecionadas para análise múltipla de Cox, tendo como objetivos avaliar a associação com sobrevida geral (tabela 5) e sobrevida renal (tabela 6). Essas variáveis constam nas referidas tabelas.

A revascularização renal não foi fator independente de melhor prognóstico geral ($p=0,86$) para os pacientes portadores de DRA e disfunção renal mais avançada. Apenas o uso de estatinas se associou ao melhor prognóstico geral nesses pacientes ($p=0,0004$). Em relação à sobrevida renal, a angioplastia se associou a melhor sobrevida ($p=0,0187$). Também o uso de estatinas ($p=0,0001$) e a menor magnitude da proteinúria ($p=0,0014$) se associaram de forma independente com a melhor sobrevida renal. A figura 1 mostra a curva de sobrevida dos 52 pacientes com menor TFG divididos em grupo A e NA e comparadas entre si pelo teste de “logrank” ($p=0,0210$).

Outra subdivisão foi realizada, com o intuito de avaliar o benefício da angioplastia em pacientes portadores de DRA bilateral. Entre os 104 pacientes portadores de DRA, 42 eram portadores de estenose bilateral das artérias renais e 30 deles foram submetidos a angioplastia percutânea como parte do tratamento. O restante foi seguido apenas com tratamento clínico.

Os pacientes com estenose bilateral de artérias renais foram divididos em outros dois grupos, de acordo com a realização (grupo A) ou não (grupo NA) da angioplastia. Com um número pequeno de pacientes portadores de estenose bilateral das artérias renais, foi identificada apenas uma variável que diferiu estatisticamente entre os grupos A e NA, o uso de IECA ou BRA. Enquanto que no grupo de 30 pacientes com DRA bilateral submetidos a angioplastia renal, 23 deles fizeram uso de IECA ou BRA, no grupo de 12 pacientes com DRA bilateral tratados clinicamente, sem revascularização renal, apenas 5 pacientes estavam em uso de IECA, $p=0,03$.

O uso de IECA ou BRA e a angioplastia renal foram selecionadas para análise múltipla de Cox, usando como desfechos a sobrevida geral ou renal, conforme ilustrado na tabela 7 e 8, respectivamente. Nenhum dos dois fatores avaliados foi associado a melhor sobrevida renal ou geral.

As figuras 2 e 3 ilustram as curvas de sobrevida geral e renal, respectivamente, de pacientes submetidos ou não a angioplastia renal do total de 104 pacientes da casuística.

Discussão

Aterosclerose é uma doença sistêmica e potencialmente progressiva⁵. A progressão da lesão aterosclerótica da artéria renal está diretamente relacionada à porcentagem da estenose, ao controle pressórico inadequado e à presença concomitante de diabetes melito²³. A estenose aterosclerótica de artérias renais leva a redução do fluxo sanguíneo para o rim, podendo acarretar disfunção renal e hipertensão renovascular⁸. A angioplastia renal objetiva restaurar o fluxo sanguíneo para o parênquima renal porém não há evidências científicas suficientes para a indicação do procedimento a todos os portadores de DRA¹². O presente estudo é observacional e avaliou o benefício da angioplastia renal nos 104 portadores de DRA hemodinamicamente significativa. Nesta coorte não foi possível identificar benefício da angioplastia no prognóstico geral destes pacientes na sua totalidade, nem nos subgrupos com disfunção renal mais avançada ou lesão bilateral das artérias renais. Quanto ao seu benefício na sobrevida renal, foi possível identificar a associação entre angioplastia e melhor sobrevida no subgrupo de pacientes com pior taxa de filtração glomerular. Na totalidade dos pacientes ou subgrupo com lesão de artéria renal bilateral, não foi possível associar a realização de angioplastia a melhor sobrevida renal.

A maioria dos pacientes incluídos neste estudo já apresentava alteração da função renal no momento do diagnóstico da DRA. Embora a presença da disfunção renal possa ser reflexo da nefropatia isquêmica avançada, está também associada a maior risco cardiovascular²⁴ e maior necessidade de terapia renal substitutiva⁸. Já se esperava que intervenções mais agressivas em população de maior risco pudessem revelar maiores benefícios. No presente estudo, a angioplastia se associou ao melhor prognóstico renal em portadores de DRA com disfunção renal avançada.

A indicação de angioplastia em DRA ainda é controversa, sendo reservada para situações específicas como disfunção renal progressiva, hipertensão refratária ou doença cardiovascular acelerada inexplicável¹². De maneira geral, estudos randomizados anteriores¹⁶⁻¹⁸ não mostraram benefícios da angioplastia, exceto um deles¹⁶, no qual houve melhor controle pressórico e melhor evolução da disfunção renal em pacientes com estenose bilateral, quando submetidos a revascularização renal. O presente estudo não associou a revascularização renal ao melhor prognóstico geral e renal de portadores de DRA bilateral.

Foram comparadas as características iniciais dos pacientes que foram submetidos a angioplastia com as daqueles que não foram revascularizados. Além da angioplastia renal, fatores como o uso de IECA¹⁹, o perfil lipídico, a magnitude da proteinúria em 24h e a taxa de filtração glomerular basal poderiam influenciar a sobrevida renal ou geral dos pacientes. O modelo múltiplo de regressão de Cox foi utilizado a fim de avaliar o papel de cada medida terapêutica dentro do contexto das outras condições concomitantes. Após esta análise, não houve evidência de benefício da angioplastia na sobrevida renal ou geral dos pacientes portadores de DRA com lesão bilateral ou disfunção renal avançada. Entretanto, tendo em vista que desfechos renais podem ser considerados desfechos intermediários para mortalidade cardiovascular, é possível que, em aumentando o tempo de seguimento, poderia ser evidenciada uma diferença significativa no subgrupo de pacientes com disfunção renal mais avançada (subgrupo que se beneficiou da angioplastia em termos de sobrevida renal).

Há vários estudos em andamento para avaliar o tratamento de pacientes com DRA. O “Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL)”²⁵, patrocinado pelo “National Institute of Health (NIH)”, irá comparar o tratamento medicamentoso agressivo com a angioplastia associada a implante de “stent”. Serão utilizados filtros para coletar fragmentos vasculares após a dilatação e reduzir a embolização por resíduos de colesterol na circulação renal distal. O estudo fornecerá subsídios para o tratamento médico ideal para

portadores de DRA, permitindo uma comparação válida da terapêutica medicamentosa com técnicas reconstrutivas atuais.

Dois estudos Europeus estão em andamento: o “Angioplasty and stent for renal artery lesions (ASTRAL)”²⁶, que avaliará o tratamento medicamentoso contra a angioplastia com “stent”, e o “Stent placement for atherosclerotic ostial renal artery stenosis (STAR)”²⁷, que irá comparar a angioplastia com “stent” associada ao tratamento medicamentoso (anti-hipertensivos, estatinas e agentes antiplaquetários) com o tratamento medicamentoso isolado.

Com a finalidade de ajustar os efeitos das diferenças entre os grupos quanto às características clínicas, laboratoriais e arteriográficas encontradas no presente estudo, limitação característica de estudos observacionais, foi utilizado o método de análise múltipla de Cox. Variáveis não avaliadas, especialmente dados relativos ao metabolismo mineral-ósseo, poderiam ter interferido nos resultados.

Quando os pacientes foram divididos em subgrupos (disfunção renal mais avançada ou lesão bilateral), apenas no subgrupo com pior TFG pode ser observado benefício da angioplastia sobre o prognóstico renal de portadores de DRA. Porém, o número de casos disponível para análise foi reduzido, não sendo possível afastar completamente o potencial benefício da angioplastia nos outros subgrupos. Estudos futuros com um maior número de pacientes são necessários para esclarecer o papel da angioplastia em portadores de DRA bilateral ou com disfunção renal avançada.

Em conclusão, este estudo não evidencia o benefício da angioplastia no prognóstico geral de portadores de DRA, seja em pacientes com disfunção renal mais importante, seja nos casos de estenose bilateral das artérias renais. No subgrupo de pacientes com menor TFG foi possível evidenciar o benefício da angioplastia na sobrevida renal.

A lesão aterosclerótica renal é o reflexo de uma doença sistêmica inflamatória e progressiva. A simples reperfusão de um território vascular parece não ser capaz de mudar o prognóstico geral de pacientes portadores desta patologia, mas algum benefício pode ser visualizado nos pacientes com disfunção renal mais avançada.

Referências

1. Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT et al. Atherosclerotic Renovascular Disease in Older US Patients Starting Dialysis, 1996 to 2001. *Circulation*. 2007; 115:50-58.
2. Van Ampting JMA, Penne EL, Beek FJA, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:1147-51.
3. Edwards MS, Hanses KJ, Craven TE et al. Relationships between renovascular disease, blood pressure, and renal function in the elderly: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:990-6.
4. Edwards MS, Craven TE, Burke GL, Dean RH, Hansen KJ. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. *Arch Intern Med*. 2005; 165:207-13.
5. Pillay WR, Kan YM, Crinnion and J HN. Prospective multicentre study of natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*. 2002; 89:737-740.
6. Wang Y, Ho DSW, Chen WH, Wang YQ, Lam WF, Shem ZJ, Lu CZ, Chui M. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in Chinese patients with coronary artery disease. *Inter Med J*. 2003; 33:280-285.
7. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Abo Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, Perry GJ, Iskandrian AE. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens*. 2003; 21:1157-1162.
8. Garovic VD and Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. *Circulation*. 2005; 112:1362-1374.

9. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. *Lancet*. 1999; 353:282-6.
10. Miller GA, Ford KK, Braun SD et al. Percutaneous transluminal angioplasty vs. surgery for renovascular hypertension. *AJR*. 1985; 144:447-50.
11. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. *Lancet*. 1999; 353:282-6.
12. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *Circulation*. 2006; 113:1474-1547.
13. Gonçalves JAA, Amorim JE, Soares Neto MM, Ribeiro AB, Lima VC. Clinical efficacy of percutaneous renal revascularization with stenting placement in atherosclerotic renovascular disease. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88:85-90.
14. Tagle R, Acevedo M, Xu M, Pohl M, Vidt Donald. Use of endovascular stents in atherosclerotic renovascular stenosis: blood pressure and renal function changes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. 2007; 9:608-14.
15. Ovrehus KA, Andersen PE, Jacobsen IA. Treatment of renovascular hypertension by transluminal angioplasty: 13 years experience in a single center. *Blood Press*. 2007; 16:335-40.

16. Webster J, Marshall F, Abdalla M et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens*. 1998; 12:329-35.
17. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension*. 1998; 31:823-29.
18. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:1007-14.
19. Losito A, Enrico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:1604-1609.
20. Nordmann AJ. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction (Review). *The Cochrane Library*. 2008; Issue 2:1-16.
21. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*. 6th ed. Boston, MA: Little Brown, 1964.
22. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-54.

23. Caps MT, Perissonotto C, Zierler RE et al. Prospective Study of Atherosclerotic Disease Progression in the Renal Artery. *Circulation*. 1998; 98:2866-72
24. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 108:2154-2169.
25. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J*. 2006; 152:59-66.
26. Mistry S, Ives N, Harding J et al. Angioplasty and stent for renal artery lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens*. 2007; 21:511-5.
27. Bax L, Mali WP, Buskens E, et al. The benefit of Stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design. *J Nephrol*. 2003; 16:807-12.

Tabelas e Gráficos

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais que diferiram nos dois grupos de pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica divididos de acordo com a realização (Grupo A) ou não (Grupo NA) de angioplastia renal percutânea ($p \leq 0,10$).

Variáveis	Grupo A (n=54)	Grupo NA (n=50)	p
Doença arterial coronariana clínica n (%)	35	21	0,03
Proteinúria (g/24h)	$0,6 \pm 1,11$	$1,5 \pm 2,81$	0,01
Estenose arterial renal n (%)			0,03
60 e 90%	16	20	
$\geq 90\%$	38	30	
Estenose bilateral n (%)	30	12	$<0,01$
Angina			0,06
Não	30	35	
Estável	10	6	
Instável	14	7	
Número de coronárias com lesão $> 60\%$			0,10
0	10	12	
1	13	13	
2	14	3	
3	6	5	
Revascularização coronariana (n)	25	13	0,05
Uso de β - bloqueador n (%)	35	24	0,10
Uso de IECA ou BRA n (%)	45	32	0,06
Triglicérides antes	190 (138 – 249)	134(105–214)	0,01
Redução dos triglicérides	$-29 (-97 - 13)$	$0 (-36 - 42)$	0,02
Número de rins com tamanho $\leq 8,0$ cm			0,04
0	32	18	
1	13	19	
2	0	2	

ICC = insuficiência cardíaca congestiva, IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina

Tabela 2. Análise de Cox para sobrevida geral de pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica. (* variáveis que atingiram $p < 0,05$)

Variáveis	p	Risco Relativo	95% IC
Doença arterial coronariana clínica	0,9463		
Proteinúria	0,2939		
Gravidade da estenose arterial renal	0,0637	0,3146	0,0927 - 1,0679
Estenose bilateral	0,0623	1,8316	0,9693 - 3,4613
Uso de β -bloqueador n (%)	0,9691		
Uso de IECA ou BRA n (%)*	0,0164	0,5160	0,3007 - 0,8856
Um ou dois rins menores que 8,0 cm*	0,0588	1,7041	0,9803 - 2,9623
Triglicérides antes	0,9879		
Redução de Triglicérides	0,5259		
Revascularização renal	0,8457		

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina, *variável associada a melhor sobrevida, $p < 0,05$.

Tabela 3. Análise de Cox para sobrevida renal de 104 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica. (* valor $p < 0,05$)

Variáveis	p	Risco Relativo	95% IC
Doença arterial coronariana clínica	0,7764		
Proteinúria*	0,0002	1,3419	1,1774 - 1,5294
Gravidade da estenose arterial renal	0,4651		
Estenose bilateral	0,1682		
Uso de β - bloqueador n (%)	0,7225		
Uso de IECA ou BRA n (%)	0,2054		
Um ou dois rins menores que 8,0 cm	0,2663		
Triglicérides antes	0,4090		
Redução de Triglicérides	0,8279		
Revascularização renal	0,5250		

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina, *variável associada a melhor sobrevida, $p < 0,05$.

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais que diferiram nos dois grupos de 52 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica e taxa de filtração glomerular menor que 37 ml/min, divididos de acordo com a realização (Grupo A) ou não (Grupo NA) de angioplastia renal percutânea ($p \leq 0,10$).

Variáveis	Grupo A (n=27)	Grupo NA (n=25)	p
Proteinúria (g/24h)	1,02 ± 1,37	2,6 ± 3,63	0,06
PAS no final do seguimento (mm Hg)	139 ± 29,7	154 ± 27,4	0,07
PAD no início do seguimento (mm Hg)	89 ± 18,1	99 ± 17,5	0,05
No. de anti-hipertensivos no início	3,3 ± 1,24	2,7 ± 1,07	0,08
No. do anti-hipertensivos no final	3,4 ± 1,05	2,9 ± 1,26	0,10
Estenose bilateral n/total	19/27	7/25	<0,01
Uso de antiagregante plaquetário n/total	25/27	17/24	0,04
Uso de estatinas n/total	19/27	12/25	0,10
Uso de IECA ou BRA n/total	20/27	12/25	0,05
Coronariografia n/total	21/27	14/25	0,09
Doença arterial periférica n/total	14/27	19/25	0,07

PAD = pressão arterial diastólica, PAS = pressão arterial sistólica, IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina.

Tabela 5. Análise de Cox para sobrevida geral de 52 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica com taxa de filtração glomerular menor que 37 ml/min.

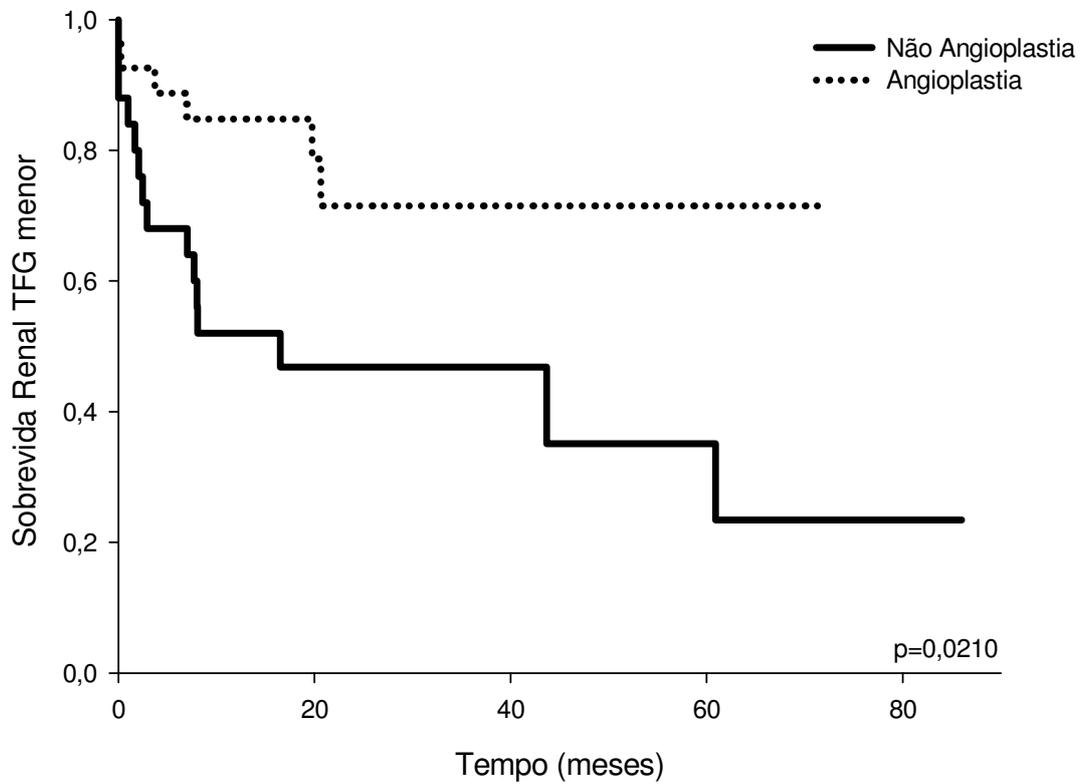
Variáveis	p	Risco Relativo	95% IC
Coronariografia	0,5331		
Doença arterial periférica	0,7370		
Estenose bilateral	0,2143		
PAS no final do seguimento	0,2453		
PAD no início do seguimento	0,8737		
Proteinúria	0,4135		
Uso antiagregante plaquetário	0,3698		
Uso estatina*	0,0085	0,4177	0,218-0,800
Uso IECA ou BRA*	0,0839	0,5947	0,3298-1,0721
No. de anti-hipertensivos depois	0,1239		
Revascularização renal	0,7858		

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, *variáveis associadas a melhor sobrevida $p < 0,05$.

Tabela 6. Análise de Cox para sobrevida renal de 52 pacientes portadores de doença renovascular aterosclerótica com taxa de filtração glomerular menor que 37 ml/min (valor $p < 0,05$).

Variáveis	p	Risco Relativo	95% IC
Coronariografia	0,4249		
Doença arterial periférica*	0,0601	0,4774	0,2208-1,0324
Estenose bilateral	0,8403		
PAS no final do seguimento*	0,0701	0,9795	0,9578-1,0017
PAD no início do seguimento	0,1213		
Proteinúria*	0,0014	1,3396	1,1255-1,5943
Uso antiagregante plaquetário	0,3442		
Uso estatina*	0,0001	0,2780	0,1355-0,5704
Uso IECA ou BRA*	0,8288		
No. de anti-hipertensivos depois	0,0622	1,6348	0,9679-2,7613
Revascularização renal	0,0187	0,3855	0,1601-0,9284

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, *variável associada a melhor sobrevida renal, $p < 0,05$.



Pacientes	25	9	5	4	2	NA
em Risco	27	13	7	3	0	A

Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para 52 pacientes portadores de doença renal aterosclerótica e taxa de filtração glomerular menor que 37 ml/min, divididos em dois grupos de acordo com a realização ou não de angioplastia renal.

Tabela 7. Análise de Cox para sobrevida geral em 42 pacientes portadores de estenose aterosclerótica bilateral de artérias renais.

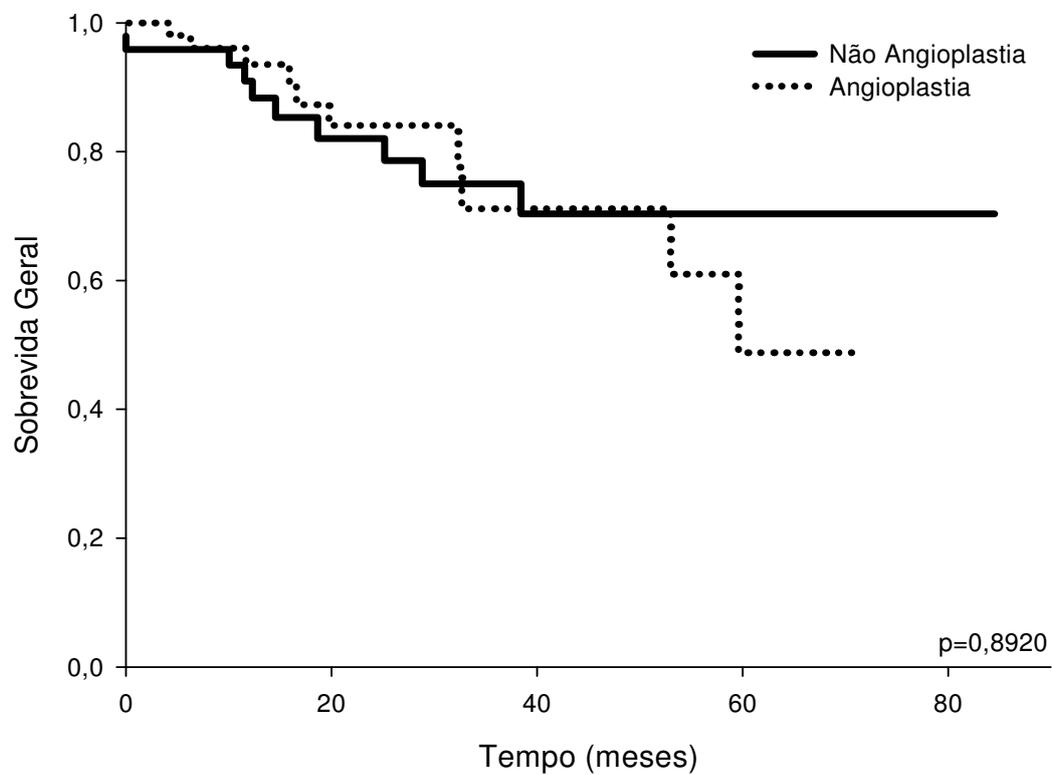
Variáveis	p
Uso de IECA OU BRA	0,2143
Angioplastia renal	0,5607

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina

Tabela 8. Análise de Cox para sobrevida renal em 42 pacientes portadores de estenose aterosclerótica bilateral de artérias renais.

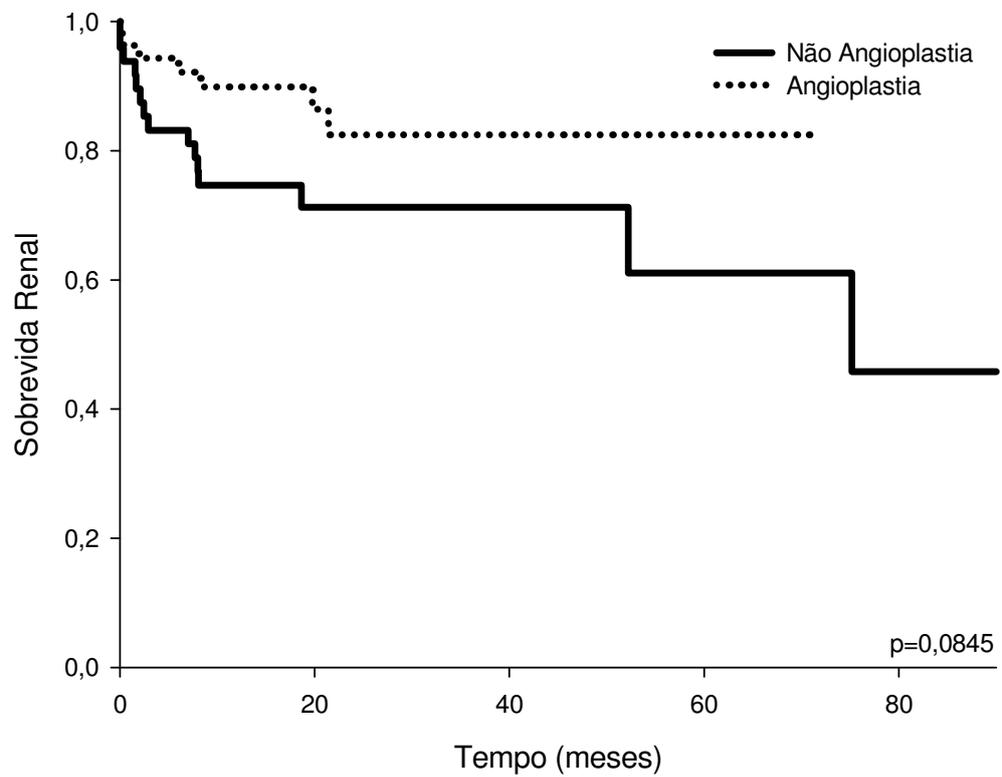
Variáveis	p
Uso de IECA OU BRA	0,1100
Angioplastia renal	0,2821

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina



Pacientes	50	26	12	6	3	NA
em Risco	54	27	12	5	0	A

Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para 104 pacientes portadores de doença renal aterosclerótica divididos em dois grupos de acordo com a realização ou não de angioplastia renal.



Pacientes	50	21	12	7	3	NA
em Risco	54	25	9	4	0	A

Figura 3. Curva de sobrevida renal de Kaplan-Meier para 104 pacientes portadores de doença renal aterosclerótica divididos em dois grupos de acordo com a realização ou não de angioplastia renal.

PERSPECTIVAS

Os estudos que compõe esta tese contribuíram com melhorias na atenção ao paciente com doença renovascular aterosclerótica (DRA) em nosso Serviço. Foi possível estruturar uma abordagem sistematizada aos portadores de DRA. Vários pacientes que haviam perdido o seguimento ambulatorial foram convidados a retomar o acompanhamento com a finalidade de assegurar o controle estrito dos fatores de risco cardiovascular. Além disso, a indicação do procedimento de revascularização renal passou a seguir critérios específicos. Com estas modificações, esperamos contribuir para melhor qualidade de vida e maior sobrevida dos portadores de DRA.

O envolvimento de uma equipe de nefrologistas e cardiologistas no cuidado aos pacientes com DRA foi assistencial, mas também acadêmico. Esta é a segunda tese nesta mesma linha de cuidado, e outros protocolos de estudo já estão em andamento.

Um dos estudos em andamento, coordenado pela equipe de cardiologia invasiva, com nosso suporte nefrológico, consiste em realizar arteriografia renal em pacientes com doença coronariana aterosclerótica estável, instável ou em vigência de infarto agudo do miocárdio. Estes dados estão sendo analisados com o objetivo de verificar o impacto de cada medida terapêutica no número de eventos cardiovasculares e renais nos pacientes com síndrome coronariana e diagnóstico concomitante de doença renovascular.

O objetivo futuro do nosso grupo é incluir mais pacientes na casuística apresentada para verificar a reprodutibilidade dos resultados encontrados. Pretende-se também iniciar um estudo prospectivo de intervenção com o objetivo de avaliar o possível benefício do uso de estatinas em pacientes com DRA sem dislipidemia.