

Rodrigo Hagemann

Efeito da revascularização renal sobre a evolução da disfunção renal na nefropatia isquêmica aterosclerótica

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, para obtenção do título de mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Botucatu

2013

Rodrigo Hagemann

Efeito da revascularização renal sobre a evolução da disfunção renal na nefropatia isquêmica aterosclerótica

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Fisiopatologia em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, para obtenção do título de mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. **Luis Cuadrado Martin**

Co-orientadora: Dra. **Vanessa dos Santos Silva**

Botucatu

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Hagemann, Rodrigo.

Efeito da revascularização renal sobre a evolução da disfunção renal na nefropatia isquêmica aterosclerótica / Rodrigo Hagemann. – Botucatu : [s.n.], 2013

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Coorientador: Vanessa dos Santos Silva

Capes: 40101134

1. Rins – Doenças. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Angioplastia. 4. Fármacos – Uso terapêutico. 5. Sistema renina-angiotensina.

Palavras-chave: Angioplastia renal percutânea; Doença renal aterosclerótica; Função renal.

Dedicatória

À minha esposa Paula
e aos meus pais João e Ivete

Agradecimentos

Meu agradecimento especial ao meu orientador
Professor Doutor Luis Cuadrado Martin

e a minha co – orientadora
Doutora Vanessa dos Santos Silva

À minha esposa

Paula de Marchi Scarpin Hagemann

Aos professores

Pasqual Barretti

Roberto Jorge da Silva Franco

Fabio Cardoso Carvalho

Edson Antonio Bregagnollo

Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Daniela Ponce

À amiga

Bertha F. Polegato

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica

Alexandre, Bruno, Elisângela, Laura,

Renato E Mário

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação

Aos Pacientes

Muito obrigado a todos!

Cada um sabe de sua importância para realização desse projeto.

Sumário

Efeito da revascularização renal sobre a evolução da disfunção renal na nefropatia isquêmica aterosclerótica 1

1. Introdução	2
2. Estudos não controlados	5
3. Estudos prospectivos e randomizados	9
3.1. Estudo EMMA (Essai Multicentrique Medicaments VS Angioplastie)	9
3.2. Estudo SNRASCG (Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group)	13
3.3. Estudo DRASTIC (Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group)	15
3.4. Estudo STAR (Stent Placement in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function)	17
3.5. Estudo ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions)	19
4. Estudos em andamento	22
5. Revisão sistemática com metanálise	23
6. Análise crítica do conjunto dos trabalhos	25
7. Referências	27

Efeito da angioplastia renal com endoprótese sobre a evolução da disfunção renal progressiva na nefropatia isquêmica aterosclerótica 30

1. Introdução	31
2. Objetivos	36
3. Pacientes e métodos	38
4. Análise estatística	41
5. Resultados	43
6. Discussão	52
7. Referências	57

Lista de Abreviatuas, em Ordem Alfabética

AAS: aspirina

ASTRAL: *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*

AVE: acidente vascular encefálico

BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina

CCS: *Canadian Cardiology Society*

EAR: estenose de artéria renal

DAC: doença arterial coronariana

DAOP: doença arterial obstrutiva crônica

DRA: doença renal aterosclerótica

DRASTIC: *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group*

DRC: doença renal crônica

DVE: doença vascular encefálica

EMMA: *Essai Multicentrique Medicaments Vs Angioplastie*

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IAM: infarto agudo do miocárdio

ICC: insuficiência cardíaca congestiva

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina

MAPA: medida ambulatorial de pressão arterial

NYHA: *New York Heart Association*

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

RD: rim direito

RE: rim esquerdo

SNRASCG: *Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group*

STAR: *Stent Placement in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function*

TRS: terapia renal substitutiva

Resumo

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por uma perda progressiva da função renal e suas principais causas são hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito. Entre as causas de HAS podemos destacar a doença renal aterosclerótica (DRA), que acomete principalmente idosos e muitas vezes não é diagnosticada.

Existe uma alta incidência de complicações cardiovasculares em pacientes com DRA quando comparados com indivíduos da mesma idade, mas com artérias renais normais. Uma explicação seria a presença de aterosclerose em outros vasos, como artérias coronarianas e cerebrais. Outra hipótese seria o efeito deletério causado pela ativação do sistema renina angiotensina aldosterona secundária à isquemia renal.

O desenvolvimento de DRC nos pacientes com DRA parece ser decorrente não apenas do acometimento das artérias renais principais, mas também da microcirculação renal, o que pode justificar o fato de o sucesso do procedimento não garantir uma melhora da evolução da DRC.

Até o presente momento não existe evidência de benefício da angioplastia em relação ao tratamento clínico exclusivo nos pacientes com DRA.

O presente trabalho procurou identificar algum subgrupo de pacientes com DRA que se beneficiaria da angioplastia com implante de endoprótese. Foram incluídos inicialmente 136 pacientes com diagnóstico arteriográfico de estenose de artéria renal superior a 60% do diâmetro do vaso uni ou bilateralmente, com idade superior a 18 anos identificados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Os critérios de exclusão foram: pacientes com menos de cinco medidas de creatinina antes ou após o procedimento, pacientes com estenose não aterosclerótica e aqueles submetidos a mais de uma angioplastia renal. Foi calculado o coeficiente de inclinação da reta de regressão do inverso da creatinina antes e após o procedimento angiográfico.

Oitenta e quatro pacientes preencheram algum critério de exclusão, assim, foram incluídos 52 que foram divididos em dois grupos. O grupo 1 foi constituído por pacientes que evoluíam com piora progressiva da função renal e o grupo 2 por pacientes que apresentavam função renal estável. Dentre os pacientes do grupo 1, os que foram submetidos à angioplastia renal constituíram o subgrupo 1A e foram comparados com o subgrupo controle 1NA, que foi submetido apenas à arteriografia diagnóstica. O mesmo ocorreu com os pacientes do grupo 2.

Os pacientes do subgrupo 1A apresentaram melhora no coeficiente de inclinação da reta de regressão do inverso da creatinina. A regressão logística mostrou que o efeito da revascularização foi independente da presença de doença renal bilateral e da proteinúria, mas perdeu significância estatística quando foi ajustada para o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e de bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA). Essas duas classes de drogas, apesar de possuírem efeito nefroprotetor, muitas vezes não podem ser utilizadas nos pacientes com DRA; a angioplastia renal poderia então criar as condições clínicas para uso seguro desses medicamentos. Nos subgrupos 2A e 2NA não se observou associação estatisticamente significativa entre a realização da angioplastia e a evolução da função renal.

Este estudo, portanto, reforça a idéia de que a angioplastia deva ser indicada para pacientes com DRA e piora progressiva da função renal, porém são necessários estudos controlados e randomizados para confirmar essa hipótese.

Palavras-chave: angioplastia renal percutânea; doença renal aterosclerótica; função renal.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by an irreversible loss of kidney function and its main causes are hypertension and diabetes mellitus. Among the causes of hypertension, atherosclerotic renal disease (ARD) is one of them, which mainly affects the elderly and is often not diagnosed.

There is a high incidence of adverse cardiovascular events in patients with ARD compared with individuals of the same age but with normal renal arteries. One explanation is the presence of atherosclerosis in other vessels. Another hypothesis is the deleterious effects caused by activation of the rennin angiotensin aldosterone system secondary to renal ischemia.

The development of CKD in patients with ARD happens not only by the involvement of the main renal arteries, but also by the involvement of the microcirculation, what may explain the fact that the success of the procedure does not guarantee an improvement in the development of CKD.

To date there is no evidence of benefit of angioplasty compared to medical treatment alone in patients with ARD. This study sought to identify a subgroup of patients with ARD that would benefit from angioplasty with stent implantation. We included 136 patients initially diagnosed with arteriographic renal artery stenosis greater than 60% of the vessel diameter uni-or bilaterally, aged over 18 years identified in the hospital of Botucatu Medical School. Patients with less than five measures of creatinine before or after the procedure, patients with no atherosclerotic stenosis and those subjected to more than one renal angioplasty were excluded from the study.

Among the 136 patients, 52 were selected and divided into two groups. Group 1 consisted of patients with progressive worsening of renal function and group 2 patients with stable renal function. Patients from group 1 who underwent renal angioplasty formed the subgroup 1A and patients who didn't formed the subgroup 1NA. The same occurred with patients from group 2.

Patients in subgroup 1A showed an improvement of renal function. Logistic regression showed that the effect of revascularization was independent of the presence of bilateral renal disease and proteinuria, but lost statistical significance when angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARBs) were added to the model. These two classes of drugs, despite their nephroprotective effect, often can't be used in patients with ARD; renal angioplasty could then create clinical conditions for safe use of these drugs. In subgroups 2A and

2NA there was no statistically significant association between the implementation and evolution of percutaneous renal function.

This study therefore reinforces the idea that angioplasty should be indicated for patients with ARD and progressive worsening of renal function, but randomized controlled trials are necessary to confirm this hypothesis.

Key-words: atherosclerotic renal disease; renal angioplasty; renal function

**Efeito da revascularização renal
sobre a evolução da disfunção
renal na nefropatia isquêmica
aterosclerótica**

1. Introdução

A prevalência de pacientes com doença renal crônica (DRC) aumenta a cada ano, no Brasil e no mundo. Dados do último censo brasileiro de diálise mostram que 91.314 pacientes estavam em diálise no Brasil em 2011 (1), número expressivamente maior que há 10 anos, quando 46.557 estavam nessa situação.

As principais etiologias de DRC são hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito. Além de ser uma causa de HAS, a estenose de artéria renal (EAR) pode ser também causa de DRC e sua prevalência geralmente é subestimada. Estudo que realizou arteriografia de rotina em pacientes acima de 40 anos de idade e que entraram em terapia de substituição renal sem causa definida encontrou que em 40% deles a doença de base foi doença renal aterosclerótica (DRA) (2).

Desde os experimentos de Goldblatt e cols. (3) sabe-se que a EAR pode ser uma das causas de HAS. Esse grupo de pesquisadores foi o primeiro a descrever a fisiopatologia da hipertensão renovascular. Primeiramente eles provocaram estenose em apenas uma das artérias renais de cães, gerando apenas aumentos transitórios dos níveis de pressão arterial sistêmica. Para manter os animais com HAS crônica foi necessário a obstrução das duas artérias renais ou obstrução de uma delas e remoção do rim contralateral.

A isquemia secundária a essa obstrução hemodinamicamente significativa resultou em aumento da secreção de renina, com ativação do sistema renina angiotensina aldosterona. A obstrução hemodinamicamente significativa é aquela que acomete 50% do vaso em medida longitudinal e corresponde a 75% de estreitamento do diâmetro. Nestas situações, os níveis de secreção de renina permaneceram inapropriadamente elevados, desproporcionalmente à volemia,

desencadeando uma série de reações inflamatórias a essa hipoxemia crônica. Além da ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, outras vias pressóricas estão envolvidas neste modelo: ativação simpática adrenérgica, estresse oxidativo, resposta vasodilatadora deficiente influenciando a circulação renal e sistêmica. Como já é conhecido na aterosclerose, o papel das células inflamatórias (dendríticas, macrófagos, monócitos, células T e plaquetas), dos fatores de crescimento (TGF- β) e das citocinas contribuem para a progressão da lesão intrarrenal, que culmina em fibrose (4). Esta ativação sequencial ao hipofluxo renal explica, em parte, a importância do tratamento clínico na evolução da DRA. Já se sabe do papel protetor dos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (5) e das estatinas (6) no prognóstico da DRA.

A revascularização cirúrgica foi o primeiro tratamento para EAR (7) mas, ao longo dos anos, a angioplastia com balão seguida ou não de implante de endoprótese passou a ser a terapêutica intervencionista adotada na maioria dos casos.

No início da utilização da angioplastia percutânea, considerava-se este o tratamento de escolha para todos os pacientes com diagnóstico de DRA. A realização de vários estudos ao longo do tempo e a melhor compreensão do papel da microcirculação e da inflamação veio questionar essa idéia. Os mecanismos envolvidos na inflamação e no acometimento da microcirculação podem explicar o porquê, apesar de sucesso angiográfico na maioria dos procedimentos, observa-se uma melhora da função renal ou resolução do quadro de HAS em apenas 25 a 30% dos casos (8). Por ser um procedimento invasivo, pode proporcionar complicações ao paciente e, algumas dessas complicações podem ser graves, como piora importante da função renal e até mesmo óbito.

Esta revisão tem o objetivo de destacar as principais publicações na área de tratamento de revascularização por meio de angioplastia para doença renovascular. Serão apresentados inicialmente os estudos não controlados e séries de casos, seguidos dos estudos prospectivos e controlados.

2. Estudos não controlados

Ramsay L. E. e Waller P. C. (9) realizaram revisão das séries de casos publicadas até o final dos anos 80, analisando a eficácia e a segurança da angioplastia nos pacientes com EAR. Foram excluídas aquelas com menos de 30 pacientes, assim como as que envolveram apenas crianças e/ou pacientes transplantados. Foram incluídas dez séries de casos para análise. Os critérios de seleção dos pacientes submetidos à angioplastia variaram muito entre os trabalhos, com o grau de estenose variando de superior a 50% do diâmetro da artéria renal a superior a 75%. Os protocolos de medicamentos utilizados para controle pressórico antes e após o procedimento não foram mostrados claramente nos trabalhos. A profilaxia para re-estenose ou trombose foi realizada em nove dos dez trabalhos, mas variou desde o uso de aspirina isoladamente, até aspirina associada com dipiridamol e associada com warfarina. Cada série de casos utilizou um critério diferente para definir melhora do controle pressórico. Todas essas divergências dificultaram a análise dos resultados. Um total de 691 pacientes foi submetido à angioplastia, sendo 464 por estenose ateromatosa, 193 por fibrodisplasia e o restante por outras lesões, principalmente estenose após transplante renal. O tempo de seguimento variou de 11 a 26 meses. O procedimento não foi bem sucedido em 84 pacientes (12%). A HAS foi considerada curada, com níveis normais sem utilização de medicação, em 163 pacientes (24%) e melhor controlada (com menor número de drogas) em outros 286 (43%). Nas dez séries analisadas, o índice de cura foi maior para pacientes com estenose fibromuscular (50%) do que para aqueles com estenose ateromatosa (19%). Nenhuma das séries incluiu medidas da função renal antes e depois da angioplastia para todos os pacientes estudados. Foram relatadas 63 (9,1%) complicações nos 691 pacientes, sendo três delas fatais

(embolia por colesterol, hemorragia cerebral e infarto intestinal). As complicações mais frequentemente relatadas foram dissecação da artéria renal (14), trombose ou oclusão da artéria renal (dez), infarto segmentar (sete) e hematoma ou trauma de punção (sete). No conjunto desta série de casos, já se percebe a melhor resposta pressórica em pacientes portadores de fibrodisplasia.

LIAO e cols. (10) recentemente selecionaram 125 pacientes com DRA (estenose superior a 70% do lúmen), diagnosticada através de angiotomografia computadorizada ou angiorressonância, e realizaram angioplastia com implante de endoprótese nesses pacientes. A presença de estenose bilateral de artérias renais foi observada em 27 pacientes (21,6%); 46 pacientes (36,8%) apresentavam taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min. A indicação para realização do procedimento foi hipertensão renovascular isolada em 79 pacientes (63,2%), insuficiência renal em sete (5,6%) e hipertensão renovascular associada à insuficiência renal em 39 (31,2%). Dois pacientes foram a óbito dentro de sete dias após a intervenção; observou-se ainda 19 complicações relacionadas ao procedimento. A taxa de re-estenose foi de 20,8% (26 pacientes). Os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica tiveram redução com significância estatística, assim como a redução do número de anti-hipertensivos utilizados. A função renal apresentou melhora significativa nos subgrupos de pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 60 ml/min e naqueles com estenose bilateral de artérias renais. Desta forma, já se observa a tendência a melhor resposta em alguns subgrupos de pacientes.

Trani e cols. (11) buscaram encontrar um fator preditivo de resposta ao procedimento de angioplastia e verificaram que os pacientes com elevação dos marcadores inflamatórios tiveram pior evolução. Foram acompanhados 62 pacientes submetidos à angioplastia de artéria renal com implante de endoprótese, sendo 12

deles (19%) com DRA bilateral. Os pacientes apresentavam DRC estágio três ou superior e/ou hipertensão grave (não controlada com três ou mais drogas). Os marcadores inflamatórios utilizados foram proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação. Não foi observada melhora dos níveis de creatinina sérica durante os seis meses de acompanhamento, mas os pacientes com níveis iniciais mais elevados de creatinina e níveis menores de proteína C-reativa se beneficiaram do procedimento. Os autores concluíram, então, que níveis inferiores de proteína C-reativa podem ser utilizados como preditores de melhora da função renal após a angioplastia. Desta forma, não basta apenas restaurar o fluxo de sangue; é necessário avaliar e atuar nos mecanismos inflamatórios para se obter melhor prognóstico após angioplastia.

Mui e cols. (12) realizaram um estudo de série de casos para avaliar a relação entre o sucesso do procedimento de angioplastia e a melhora dos níveis pressóricos. Foram analisados 40 pacientes com DRA submetidos à angioplastia e que, após um ano, se submeteram a angiografia, independentemente dos níveis pressóricos. Os autores não encontraram relação entre os níveis pressóricos e a ocorrência de re-estenose nos pacientes com estenose de artéria renal uni ou bilateral. Assim, esse constitui mais um estudo que ressalta a importância dos mecanismos da nefropatia isquêmica, agora nos níveis pressóricos.

Harden e cols. (13) realizaram um estudo prospectivo para analisar o efeito do implante de endoprótese na artéria renal de pacientes com DRA na evolução da progressão da função renal. Foram selecionados pacientes com piora inexplicável da função renal e evidências clínicas de doença vascular através de angiografia digital, no Reino Unido. O implante de endoprótese foi realizado nos pacientes com estenose hemodinamicamente significativa (superior a 50% do diâmetro), estenose ostial, re-estenose (também superior a 50% do diâmetro) após

angioplastia e naqueles com dissecação ou oclusão de artérias renais. Entre abril de 1992 e dezembro de 1995 foram selecionados prospectivamente 32 pacientes, sendo três deles dependentes de diálise. A média de idade foi de 67 e a duração média do seguimento foi de 17 meses antes e oito após implante da endoprótese. Vinte e três pacientes (11 homens e 12 mulheres) obtiveram medidas de creatinina sérica suficientes para analisar o coeficiente de inclinação da reta do inverso da creatinina antes e após a inserção da endoprótese (mais de cinco medidas de creatinina e um período de observação maior que três meses antes e após a inserção). As complicações maiores foram três pseudo-aneurismas de artéria femoral e três episódios de hemorragia com necessidade de transfusão. Desfecho renal foi definido como elevação superior a 20% na creatinina sérica durante o seguimento, início da terapia renal substitutiva ou óbito. De acordo com essas medidas, 11 (34%) dos 32 pacientes apresentaram queda maior que 20% dos valores de creatinina sérica, incluindo dois pacientes que saíram da terapia de substituição renal. Outros 11 (34%) pacientes evoluíram com função renal estável (variação menor que 20%) e nove (28%) apresentaram piora da função renal. O coeficiente de inclinação da reta do inverso da creatinina declinou em 18 (78%) dos 23 pacientes após a angioplastia e implante de endoprótese, ilustrando uma diminuição no ritmo de progressão da doença renal. Entretanto, não houve um grupo controle para avaliar se o benefício foi decorrente do procedimento ou de um melhor controle pressórico e melhor controle dos outros fatores de risco, com uso adequado de medicação. Mesmo assim este trabalho já aponta para a necessidade de seleção de pacientes para o procedimento de revascularização renal por meio de angioplastia percutânea.

3. Estudos prospectivos e randomizados

As principais características dos cinco estudos prospectivos e randomizados estão expressas na tabela 1.

3.1. Estudo EMMA (*Essai Multicentrique Medicaments Vs Angioplastie*)

Plouin e cols. (14) realizaram estudo prospectivo, multicêntrico (na França) e randomizado para comparar a evolução dos níveis de pressão arterial por seis meses entre um grupo submetido a tratamento clínico (grupo controle) e um grupo submetido à angioplastia e tratamento clínico (grupo angioplastia). Foram selecionados pacientes com estenose renal aterosclerótica, em um único vaso (unilateral) e com obstrução maior que 75% do diâmetro. Os pacientes incluídos foram homens e mulheres com menos de 75 anos de idade, com pressão diastólica de consultório maior que 95 mm Hg por pelo menos três ocasiões recebendo ou não tratamento anti-hipertensivo e com *clearance* de creatinina superior a 50 ml/min. Pacientes com hipertensão maligna ou história de doença vascular encefálica (DVE), edema pulmonar ou infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos seis meses não foram incluídos. Os pacientes incluídos foram submetidos a período de duas a seis semanas para padronização da terapia anti-hipertensiva que utilizou drogas que não interferem com a taxa de filtração glomerular e com o sistema renina angiotensina aldosterona. Pacientes com pressão diastólica maior que 109 mm Hg apesar da terapia tripla não foram incluídos. Pelo perfil dos pacientes incluídos, já se nota que casos mais graves foram excluídos.

Tabela 1. Estudos prospectivos e randomizados

	Número de casos	% estenose	Avaliação da função renal / Nível de função renal	Angioplastia com ou sem endoprótese	IECA e estatina
Estudo EMMA	26 controle 23 intervenção	> 75% unilateral	Cr. Sérica CICre. CICre. \geq 50	Angioplastia Apenas dois implantes de endoprótese	IECA sim
Estudo SNRASCG	30 controle 25 intervenção	> 50% uni ou bilat	Cr. Sérica Cr. < 5,6	Angioplastia	IECA sim
Estudo DRASTIC	50 controle 56 intervenção	> 50% uni ou bilat	Cr. Sérica CICre. Cr. < 2,3	Angioplastia Apenas dois implantes de endoprótese	IECA sim Estatina sim
Estudo STAR	76 controle 64 intervenção	> 50% uni ou bilat	Cr. Sérica CICre. CICre. < 80	Angioplastia com endoprótese em 46 pacientes	IECA sim Estatina sim
Estudo ASTRAL	403 controle 403 intervenção	> 50% uni ou bilat	Cr. Sérica CICre. Coeficiente de inclinação da reta do inverso da creatinina	Angioplastia com endoprótese em 95% dos pacientes	IECA sim (maior uso no grupo intervenção) Estatina sim

Tabela 1. (continuação)

	Excluídos	Desfecho primário	Complicações	Conclusão
Estudo EMMA	Hipertensão maligna AVE, EAP, IAM nos últimos 6 meses PAD > 109 apesar do tratamento	PA no final do seguimento	três re-estenoses uma dissecação do vaso com infarto segmentar	A angioplastia permitiu melhor controle pressórico em curto prazo, mas foi associada a maior número de complicações em pacientes com DRA unilateral
Estudo SNRASCG	Menores de 40 anos de idade AVE e IAM nos últimos três meses	Diferença na PA e nos níveis de Cr. sérica entre o período de "run in" e o sexto mês	oito pacientes com sangramento no local da punção dois evoluíram para TRS	No sexto mês, a diferença de PA não atingiu significância estatística Não houve diferença entre os níveis de creatinina sérica
Estudo DRASTIC	Câncer HAS secundária à outras etiologias Doença coronariana instável ICC Mulheres grávidas	PAS e PAD no terceiro e no décimo segundo mês após randomização	Duas embolias por colesterol Seis hematomas com necessidade de transfusão sanguínea	Os valores de PA no terceiro e décimo segundo mês não apresentaram diferença significativa No terceiro mês, o CICre. foi maior no grupo angioplastia, mas no décimo segundo mês perdeu-se essa diferença
Estudo STAR	Rins < 8 cm Diâmetro da artéria renal < 4 mm. CICre. < 15 DM com proteinúria > 3 g/24h HAS maligna	Queda maior que 20% no CICre.	Dois óbitos relacionados ao procedimento 17% hematoma no local da punção um paciente evoluiu para TRS	Não houve diferença quanto ao desfecho primário Sobrevida semelhante entre os grupos
Estudo ASTRAL	Necessidade de revascularização cirúrgica Doença cardiovascular não ateromatosa Revascularização prévia por estenose de artéria renal	Mudança na função renal, medida através do coeficiente de inclinação da reta do inverso da creatinina	38 complicações em 31 dos 359 submetidos à intervenção (9%) 19 eventos graves	Não houve diferença na evolução da função renal

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; EMMA: *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplasties*; Cr: creatinina; CICre: *clearance* de creatinina estimado; AVE: acidente vascular encefálico; EAP: edema agudo de pulmão; IAM: infarto agudo do miocárdio; PAD: pressão arterial diastólica; PA: pressão arterial; DRA: doença renal aterosclerótica; SNRASCG: *Scotih and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group*; TRS: terapia renal substitutiva; DRASTIC: *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; PAS: pressão arterial sistólica; STAR: *Stent Placement in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function*; DM: diabetes melito; ASTRAL: *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*

A randomização foi realizada após a angiografia. Os 26 pacientes do grupo controle não foram submetidos à angioplastia e tiveram seu tratamento anti-hipertensivo ajustado de acordo com o seguimento clínico da pressão arterial. Os 23 pacientes selecionados para o grupo intervenção foram submetidos à angioplastia, sendo apenas duas delas com implante de endoprótese. A pressão arterial alvo para ambos os grupos foi menor que 95 mm Hg de diastólica na posição sentada. Se a pressão arterial diastólica (PAD) excedesse 109 mm Hg na primeira medida após alta ou 95 mm Hg em duas visitas sucessivas, atenolol, furosemida ou enalapril eram adicionados ao regime inicial nos pacientes do grupo controle ou iniciados nos pacientes do grupo angioplastia.

A função renal foi avaliada com determinação do *clearance* de creatinina no início e no final do seguimento, que não mostrou diferença estatística entre os grupos. O estudo não avaliou desfecho renal e não avaliou a ocorrência de eventos cardiovasculares.

No grupo de pacientes submetidos à angioplastia, três apresentaram re-estenose e um apresentou dissecção do vaso com infarto segmentar.

Os níveis de pressão arterial na MAPA (Medida Ambulatorial de Pressão Arterial) entre a randomização e o término do seguimento não diferiram entre os grupos. Entretanto, a aferição da pressão arterial de consultório mostrou uma redução maior nos pacientes do grupo angioplastia. Seis pacientes do grupo angioplastia e nenhum do grupo controle ficaram sem medicamentos anti-hipertensivos no final do seguimento. O número de doses de anti-hipertensivos no grupo angioplastia também foi menor que no grupo controle.

O estudo, entretanto, não avaliou a eficácia da angioplastia para estabilização da função renal, não incluiu pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 50 ml/min e avaliou apenas pacientes com DRA unilateral. Análise após um ano de seguimento mostrou ainda que o número de anti-hipertensivos usados pelos dois grupos foi semelhante e que o efeito da angioplastia foi melhor observado na pressão arterial de consultório.

3.2. Estudo SNRASCG (*Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group*)

Webster e cols. (15) realizaram um estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico (centros localizados no Reino Unido) para avaliar o efeito da angioplastia renal comparado ao tratamento clínico sobre o controle pressórico e sobre a evolução da doença renal em pacientes com DRA uni e bilateral.

Foram selecionados 135 pacientes com HAS e DRA de oito centros participantes, dos quais 55 (44%) foram randomizados. Os participantes apresentavam persistência de PAD superior a 95 mm Hg já em tratamento com ao menos duas drogas. Todos os pacientes foram submetidos à angiografia renal e classificados em DRA bilateral (estenose de 50% ou mais nas artérias dos dois rins ou na artéria de um rim único viável) ou DRA unilateral (estenose de 50% ou mais em uma das artérias renais e menor que 50% na artéria renal contralateral). Os critérios de exclusão foram idade inferior a 40 anos, idade superior a 75, creatinina sérica maior que 5,6 mg/dL, história de doença vascular encefálica (DVE) ou infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos três meses.

Todos os pacientes passaram por período de ajuste da medicação anti-hipertensiva, de quatro semanas de duração. O uso de inibidores da enzima

conversora da angiotensina (IECA) não foi permitido nesta fase, para não interferir na função renal. Foi realizada angioplastia, sem implante de endoprótese, em 25 pacientes e outros 30 foram tratados clinicamente. Entre as 40 angioplastias realizadas, oito pacientes apresentaram sangramento no local da punção e dois evoluíram com DRC e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS).

Os valores de pressão arterial apresentaram uma queda consistente, clinicamente importante em todos os grupos. No grupo de pacientes com DRA bilateral, a diferença dos valores pressóricos não apresentou significância estatística em relação aos tratados clinicamente no sexto mês de seguimento; entretanto, ao se analisar a última avaliação, observou-se que os pacientes com estenose bilateral submetidos à angioplastia apresentavam menor pressão sistólica, diferença estatisticamente significativa. O número de drogas utilizadas também não apresentou diferença entre os grupos. Não se observou diferença significativa nos níveis de creatinina sérica entre os grupos e nem dentro dos próprios grupos.

O estudo avaliou a incidência de IAM, DVE, de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a necessidade de TRS. Utilizando o modelo de regressão de Cox, ajustado para idade, tabagismo, doença cardiovascular prévia e insuficiência cardíaca, a sobrevida dos dois grupos foi semelhante, com valor de $p = 0,994$.

Foi realizada também análise combinada de todos os 135 pacientes que mostrou que a pressão arterial sistólica e diastólica, o número de drogas anti-hipertensivas e os níveis séricos de creatinina na última consulta de seguimento foram diretamente influenciados por seus valores após o período inicial de ajuste. Isso ilustra a importância do tratamento clínico para controle da pressão arterial. Esse trabalho incluiu pacientes com DRA bilateral, entretanto os níveis médios de creatinina foram de 1,5 a 2 mg/dL e não houve avaliação da evolução da função

renal. Importante ressaltar que, no grupo intervenção, não foi realizado implante de endoprótese.

3.3. Estudo DRASTIC (*Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group*)

O estudo de van Jaarsveld e cols. (16) foi realizado em 26 centros da Holanda, de forma prospectiva e randomizada. Foram selecionados 106 pacientes com estenose aterosclerótica de artéria renal (estenose maior que 50% do diâmetro do vaso uni ou bilateralmente) para serem submetidos à angioplastia por balão sem implante de endoprótese (56 pacientes) ou receber apenas terapia medicamentosa (50 pacientes). Os pacientes apresentavam idade entre 18 e 75 anos e HAS de difícil tratamento associada à função renal normal ou acometimento leve a moderado (níveis de creatinina sérica inferiores a 2,3 mg/dL). Pacientes dos dois grupos utilizaram IECA e usaram estatinas para níveis de colesterol total maiores que 251 mg/dL. Foram excluídos pacientes com câncer, HAS secundária à outra etiologia, doença coronariana instável ou ICC e também as mulheres grávidas.

A arteriografia foi realizada antes do início do tratamento e no décimo segundo mês de acompanhamento. O desfecho primário foi o valor da pressão arterial sistólica e diastólica no terceiro e no décimo segundo mês após randomização. Os desfechos secundários foram o número de classes e o número de doses diárias de anti-hipertensivos, os níveis de creatinina sérica, a filtração glomerular de acordo com a fórmula de Cockcroft–Gault, os resultados da cintilografia renal, patência do vaso (estenose menor que 50%) e a incidência de complicações. Não foram avaliados eventos cardiovasculares e mortalidade.

Quanto às complicações, dois pacientes do grupo angioplastia e seis do grupo controle apresentaram aumento maior que 50% nos níveis séricos de creatinina, dois do grupo controle evoluíram com embolia por colesterol, dois do grupo intervenção e quatro do grupo controle necessitaram de transfusão sanguínea por sangramento no local da punção.

No grupo submetido ao tratamento clínico exclusivo, a angioplastia foi realizada em 14 pacientes que não conseguiram o controle pressórico após três meses de tratamento e em oito pacientes com DRA progressiva.

Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica no terceiro e décimo segundo mês não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos. A dose de anti-hipertensivos utilizada pelos pacientes do grupo angioplastia foi menor que a do outro grupo no terceiro mês, mas essa diferença não se manteve no décimo segundo mês. Após três meses observaram-se níveis inferiores de creatinina sérica no grupo de pacientes submetidos à angioplastia, mas no décimo segundo mês os valores foram similares entre os dois grupos. Entre os pacientes com DRC e uso de IECA, os níveis de pressão arterial no terceiro e décimo segundo mês foram similares em ambos os grupos.

Ao permitir o *crossover* em 44% dos participantes do grupo controle para o grupo angioplastia no terceiro mês de seguimento, o propósito do estudo mudou de uma comparação entre angioplastia e tratamento clínico exclusivo para uma comparação entre realização de angioplastia sem indicação específica com uma indicação baseada na resposta clínica desfavorável. Re-análise desse estudo mostrou benefício da intervenção imediata nos portadores de DRA bilateral (17).

3.4. Estudo STAR (*Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function*)

O estudo envolveu dez centros (nove na Holanda e um na França) (18), nos quais os pacientes foram randomizados para serem submetidos à angioplastia renal e tratamento clínico ou tratamento clínico apenas. Os pacientes foram acompanhados por dois anos. Foram incluídos pacientes com alteração na função renal (filtração glomerular menor que 80 mL/min, de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault), estenose da artéria renal superior a 50%, ostial ou no máximo a um centímetro da parede da aorta, acompanhada de alterações ateroscleróticas desse grande vaso e pressão arterial estável (dose estável do medicamento anti-hipertensivo no mês anterior à inclusão). Os critérios de exclusão foram: tamanho renal menor que oito centímetros, diâmetro da artéria renal menor que quatro milímetros, filtração glomerular menor que 15 mL/min, diabetes melito com proteinúria superior a três gramas em 24 horas e hipertensão arterial maligna.

Os 76 pacientes submetidos apenas ao tratamento medicamentoso receberam diuréticos, antagonistas dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e alfa-bloqueadores, seguidos por IECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e doses crescentes de diuréticos. O alvo da pressão arterial foi 140/90 mm Hg. Também foi administrado atorvastatina, aspirina e orientado interrupção do tabagismo. A angiografia e o implante de endoprótese poderiam ser realizados como resgate, mesmo no grupo controle, nos casos de HAS resistente, caracterizada por pressão maior que 180/100 mm Hg e pressão na MAPA maior que 160/95 mm Hg, nos casos de HAS maligna e nos casos de edema pulmonar.

Nos 64 pacientes submetidos à angioplastia foram administrados os mesmos medicamentos e realizado implante de endoprótese no local da estenose

ostial em 46 deles. Observou-se hematoma no local da punção em 17% dos pacientes, óbito de causas relacionadas ao procedimento em dois pacientes do grupo intervenção e necessidade de terapia de substituição renal em um paciente do grupo intervenção que havia repetido a arteriografia. A repetição do procedimento foi permitida para o diagnóstico de re-estenose, podendo ser suspeitada por uma piora de 20% ou mais da função renal ou se o paciente apresentasse hipertensão maligna ou refratária ou ainda edema pulmonar.

O desfecho primário foi piora da função renal, definido como diminuição de 20% ou mais na filtração glomerular estimada. No grupo intervenção, os pacientes que atingiram esse desfecho foram submetidos a exames de imagem para excluir a possibilidade de re-estenose da artéria renal. Os desfechos secundários foram: complicações do procedimento, mudanças na pressão arterial, incidência de HAS resistente ou maligna e de edema de pulmão, morbidade e mortalidade cardiovascular e mortalidade total.

Os grupos não diferiram quanto à função renal, gravidade e tipo de estenose e quanto ao exame de imagem utilizado. Dezesesseis pacientes (22%) no grupo medicamentoso e 10 (16%) no grupo intervenção (dois dos quais não receberam endoprótese no início do estudo) alcançaram o desfecho primário. O tempo médio até o desfecho primário foi de 10 meses nos dois grupos. A sobrevida livre de eventos não apresentou diferença estatística entre os grupos.

Quanto aos desfechos secundários, não houve diferença significativa nos níveis de pressão arterial, na morbidade e mortalidade cardiovascular ou na piora da função renal e óbito. As mortes relacionadas ao procedimento ocorreram apenas no grupo intervenção. O tempo até o óbito, durante o período de seguimento, foi similar nos dois grupos.

Esse estudo foi o primeiro a utilizar endoprótese na maioria dos pacientes submetidos à angioplastia e também não conseguiu mostrar benefício do procedimento em relação ao tratamento clínico. Uma explicação poderia ser a própria otimização do tratamento clínico, com uso de IECA/BRA e estatinas.

3.5. Estudo ASTRAL (*Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*)

Entre setembro de 2000 até outubro de 2007 foram avaliados 806 pacientes de 57 hospitais (53 no Reino Unido, três na Austrália e um na Nova Zelândia), de forma prospectiva e randomizada (19). Interessante notar que esse estudo teve um número maior de participantes do que a soma dos participantes de todos os estudos prévios. A seleção inicial dos pacientes foi feita com base nos achados clínicos sugestivos de DRA, principalmente HAS descontrolada ou resistente e DRC sem causa aparente. Foram selecionados aqueles com estenose aterosclerótica significativa (maior que 50% do diâmetro do vaso) em pelo menos uma artéria renal passível de revascularização endovascular. Foram excluídos os pacientes que necessitavam de intervenção cirúrgica ou que provavelmente necessitariam de tal intervenção em seis meses, os que não apresentavam doença ateromatosa e os que já haviam sido submetidos à revascularização de artéria renal prévia.

Os pacientes selecionados foram então randomizados para receber apenas tratamento clínico ou tratamento clínico e angioplastia, com implante de endoprótese em 95% dos casos. O tratamento clínico de ambos os grupos envolveu o uso de estatinas, agentes antiplaquetários e controle rigoroso da pressão arterial. Os pacientes foram acompanhados por cinco anos e observou-se um maior uso de

IECA no início e após um ano de seguimento entre os pacientes submetidos à intervenção.

Foram reportadas 38 complicações relacionadas ao procedimento (ocorridas nas primeiras 24 horas) em 31 dos 359 pacientes (9%) submetidos à angioplastia. Dezenove desses eventos (em 17 pacientes) foram considerados graves, sendo edema agudo de pulmão em um paciente e IAM em outro. Ocorreram ainda cinco casos de embolia renal, quatro de oclusão de artéria renal, quatro de perfurações de artéria renal, um de aneurisma de artéria renal e três casos de embolia por colesterol resultando em gangrena e amputações de dedos ou membros. Entre 280 pacientes do grupo intervenção analisados um mês após o procedimento, 55 apresentaram um evento adverso, sendo 12 (em 11 pacientes) considerados graves: duas mortes (causa cardiovascular), quatro casos de hematúria macroscópica ou hemorragia com necessidade de hospitalização, cinco casos de injúria renal aguda e um caso de oclusão da artéria renal.

O desfecho primário foi alteração na função renal, medida pelo coeficiente de inclinação da reta do inverso da creatinina. Essa medida foi utilizada por apresentar uma relação linear com o clearance de creatinina. A filtração glomerular média entre os pacientes foi de 40 ml/min e 22% de ambos os grupos apresentavam níveis de filtração glomerular inferiores a 25. Os desfechos secundários foram controle da pressão arterial sistêmica, tempo para o primeiro evento renal, tempo para evento cardiovascular maior e mortalidade. Os eventos renais foram definidos como injúria renal aguda, início de diálise, transplante renal, nefrectomia ou morte por insuficiência renal. Evento cardiovascular maior foi definido como IAM, acidente vascular encefálico (AVE), morte por causas cardiovasculares, hospitalização por angina, hipervolemia ou insuficiência cardíaca, revascularização coronariana ou outro procedimento arterial periférico.

Não houve diferença significativa na função renal entre os 317 pacientes submetidos à angioplastia renal com os 379 submetidos apenas ao tratamento clínico. Também não se observou diferença no desfecho primário em nenhum dos subgrupos, definidos de acordo com os níveis séricos de creatinina, filtração glomerular estimada, gravidade da estenose da artéria renal, tamanho renal e progressão da doença renal previamente.

Durante os cinco anos de seguimento, os níveis de pressão arterial sistólica caíram nos dois grupos, sem diferença estatística entre eles. O número de eventos renais não diferiu entre os grupos, assim como o número de eventos cardiovasculares. A sobrevida também não diferiu entre os dois grupos.

Esse estudo reafirmou que a revascularização por meio de angioplastia indiscriminada para todos os pacientes portadores de DRA não é benéfica. Mas esse estudo apresentou limitações: a evolução do grupo tratamento clínico foi muito boa, comparada com outros estudos (o que pode ter interferido na ausência de benefício demonstrável do tratamento de revascularização) e os clínicos que acompanhavam os pacientes excluíram aqueles que teriam alta probabilidade de se beneficiar do procedimento, incluindo apenas pacientes nos quais o resultado após o tratamento era incerto. Desta forma, ainda é necessário melhor clareza na escolha do subgrupo que se beneficiaria do tratamento de revascularização.

4. Estudos em andamento

O estudo CORAL (20) está sendo realizado para comparar a eficácia do tratamento clínico isolado com o tratamento clínico e implante de endoprótese. O estudo é randomizado e analisará 1.080 pacientes. Os critérios de inclusão são: estenose aterosclerótica de artéria renal maior ou igual a 60% com um gradiente de pressão sistólica de 20 mm Hg ou estenose superior a 80% sem necessidade de gradiente pressórico; níveis sistólicos maiores que 155 mm Hg com utilização de dois ou mais anti-hipertensivos. Os desfechos primários são mortalidade cardiovascular ou relacionada a eventos renais, infarto do miocárdio, hospitalização por insuficiência cardíaca, AVE, duplicação dos níveis de creatinina sérica e necessidade de terapia de substituição renal. Os desfechos secundários avaliarão a efetividade da revascularização renal em importantes subgrupos de pacientes e sua relação com a mortalidade, função renal, patência da artéria renal e controle pressórico. Será avaliada também a relação entre o implante de endoprótese e a qualidade de vida e a relação custo-benefício do procedimento.

Este importante estudo trará grandes contribuições nesta área de conhecimento, já que avaliará como desfecho primário um conjunto de eventos cardiovasculares e renais, além de uma avaliação custo-benefício nunca antes citada.

5. Revisão sistemática com metanálise

Em 2009, Nordmann A. J. e Logan A. G. Retet (21) realizaram uma revisão sistemática com metanálise para comparar a angioplastia com balão com a terapia medicamentosa exclusiva para tratamento de pacientes com DRA. Utilizaram-se os dados do *The Cochrane Peripheral Vascular Diseases (PVD) Group* e do *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*.

Foram selecionados estudos randomizados, controlados, comparando angioplastia com balão com terapia medicamentosa em pacientes com hipertensão e estenose aterosclerótica de artéria renal com redução do lúmen em mais de 50% do diâmetro; era necessário também um tempo de seguimento mínimo de seis meses. Os estudos que realizaram revascularização cirúrgica foram excluídos.

Três estudos foram incluídos para análise: estudo DRASTIC (16), estudo EMMA (14) e o estudo SNRASCG (15) (portanto ainda não há uma metanálise que inclua os dois mais recentes e maiores trabalhos publicados). Nenhum dos estudos conseguiu demonstrar uma diferença significativa nos níveis de pressão arterial entre os pacientes submetidos à angioplastia e entre aqueles submetidos apenas ao tratamento clínico. Não foi observada também diferença entre os níveis séricos de creatinina nem de *clearance* de creatinina entre os grupos.

Portanto, essa metanálise não gerou evidência para afirmar que a angioplastia com balão seja superior à terapia medicamentosa para reduzir os níveis pressóricos em pacientes com DRA, que conseguiram atingir os alvos desejados com a terapêutica clínica. Não havia então como afirmar se o índice maior de patência das artérias renais nos pacientes submetidos à angioplastia implicaria em uma melhor evolução da doença renal crônica. A angioplastia aparece como uma

opção terapêutica segura, causando poucas complicações cardiovasculares e renovasculares.

6. Análise crítica do conjunto dos trabalhos

Quando o estudo de Harden e cols. (13) foi publicado, não havia sido realizado nenhum estudo randomizado e controlado para comparar o tratamento clínico com a angioplastia em pacientes com insuficiência renal crônica secundária a DRA. Esse estudo longitudinal, apesar de não apresentar um grupo controle, passou a ser a primeira evidência de um possível benefício da angioplastia nos pacientes com piora progressiva da função renal nessa situação clínica.

As séries de casos realizadas não conseguiram mostrar benefício da intervenção, mas possuíam critérios de inclusão e exclusão, além de metodologias e desfechos muito diferentes, dificultando a análise dos seus resultados.

Os estudos prospectivos e randomizados (14-16, 18, 19) selecionaram apenas pacientes com estenose renal de etiologia aterosclerótica. O critério utilizado para definir estenose hemodinamicamente significativa foi maior que 50% do diâmetro do vaso em todos os estudos, com exceção do estudo EMMA (14) que considerou maior que 75% dos casos. Também há diferenças no tratamento de revascularização realizado, nos estudos EMMA (14), SNRASCG (15) e DRASTIC (16) foram realizadas apenas angioplastia por balão, sem implante de endoprótese.

A função renal também não foi avaliada da mesma maneira; no estudo SNRASCG (15) foram utilizados apenas níveis séricos de creatinina e no estudo ASTRAL (19) foi utilizado o coeficiente de inclinação da reta do inverso da creatinina; nos demais (14, 16, 18) foram utilizados os níveis séricos de creatinina e filtração glomerular estimada. Outro fator que dificulta uma melhor análise do efeito da angioplastia sobre a evolução da função renal é que apenas os dois trabalhos mais recentes (18, 19) incluíram pacientes com DRC mais grave.

Se por um lado ainda não existe evidência de benefício da revascularização renal em relação ao tratamento clínico restrito, por outro lado estão os riscos inerentes ao procedimento, sendo alguns deles fatais, como mostrou principalmente o estudo ASTRAL (19). Isso reforça a necessidade de se identificar algum subgrupo de pacientes que possa se beneficiar, mesmo se expondo aos riscos inerentes à angioplastia.

Sendo assim, o tratamento da DRA por meio de revascularização com implante de endoprótese não deve ser indicado de forma sistemática a todos os pacientes com estenose hemodinamicamente significativa. É necessária avaliação individualizada, aguardar a resposta inicial ao tratamento clínico estrito para depois, em casos selecionados (possivelmente os que não obtiverem resposta significativa no controle da pressão arterial sistêmica ou naqueles com piora progressiva da função renal) indicar a revascularização renal.

7. Referências

1. www.sbn.org.br/pdf/censo2011.pdf. Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2011 [updated 2011; cited]; Available from: www.sbn.org.br/pdf/censo2011.pdf. Acessado em julho de 2012.
2. van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18(6):1147-51.
3. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on Experimental Hypertension : I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. *J Exp Med*. 1934 Feb 28;59(3):347-79.
4. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):1974-82.
5. 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 Aug;20(8):1604-9.
6. Silva VS, Martin LC, Franco RJ, Carvalho FC, Bregagnollo EA, Castro JH, et al. Pleiotropic effects of statins may improve outcomes in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Hypertens*. 2008 Oct;21(10):1163-8.
7. Foster JH, Maxwell MH, Franklin SS, Bleifer KH, Trippel OH, Julian OC, et al. Renovascular occlusive disease. Results of operative treatment. *JAMA*. 1975 Mar 10;231(10):1043-8.
8. Textor SC, Lerman L, McKusick M. The uncertain value of renal artery interventions: where are we now? *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Mar;2(3):175-82.

9. Ramsay LE, Waller PC. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. *BMJ*. 1990 Mar 3;300(6724):569-72.
10. Liao CJ, Yang BZ, Wang ZG. Percutaneous transluminal renal angioplasty with stent is effective for blood pressure control and renal function improvement in atherosclerotic renal artery stenosis patients. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Apr;125(8):1363-8.
11. Trani C, Porto I, Tommasino A, Giammarinaro M, Burzotta F, Niccoli G, et al. Baseline inflammatory status and long-term changes in renal function after percutaneous renal artery stenting: A prospective study. *Int J Cardiol*. 2012 Apr 12.
12. Mui KW, Stassen P, Kouwenberg JH, van den Hout H, Navis GJ, Woittiez AJ. Lack of relationship between success of angioplasty and blood pressure response in patients with renal artery stenosis: longitudinal follow-up by angiography. *J Hypertens*. 2012 Jun;30(6):1261-3.
13. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, Baxter GM, Connell JM, Dominiczak AF, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet*. 1997 Apr 19;349(9059):1133-6.
14. 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 Mar;31(3):823-9.

15. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised 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 May;12(5):329-35.
16. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, 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 Apr 6;342(14):1007-14.
17. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Deinum J, Steyerberg EW, Habbema JD. Which patients with hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis benefit from immediate intervention? *J Hum Hypertens*. 2004 Feb;18(2):91-6.
18. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16;150(12):840-8, W150-1.
19. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12;361(20):1953-62.
20. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, Steffes M, Cohen DJ, Jaff M, 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 Jul;152(1):59-66.
21. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD002944.