ANNA ALICE ROLIM CHAVES

**Medida da filtração glomerular determinada por EDTA-⁵¹Cr
antes e após a administração de captopril: avaliação de
pacientes hipertensos com ou sem estenose de artéria renal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia
Orientador: Dr. Marcelo Tatit Sapienza

São Paulo

2009

Dedicatória

A minha querida família: **Otávio, Magali, Edinir, Carol e Tavinho**, por sempre acreditarem em mim.

A meu marido, amigo e companheiro, **Luiz**,
pela paciência e amor.

À minha amiga **Marcela**, por estar sempre a meu lado.

A meu amigo **Juliano**, por me ouvir sempre.

Agradecimientos

Ao **Dr. Marcelo Tatit Sapienza**, meu orientador e amigo, por seus ensinamentos científicos e de vida.

Ao **Dr. Luiz Bortolotto**, por sua disponibilidade e estímulo para realização deste trabalho.

Ao **Dr. José Nery Praxedes**, por sua receptividade e incentivo.

Ao **Dr. Thiago Macedo**, por seu apoio e dedicação aos pacientes.

Às **Doutoras Carla Ono e Tomoco Watanabe**, pelos conselhos.

Às amigas **Cristina e Miriam**, pelo apoio.

A **Rosana**, por tanto me ajudar na marcação dos exames.

Aos Físicos: **Silvana e Alexandre**, pelos ensinamentos, disponibilidade e amizade.

A **Edslaine**, pela colaboração constante na execução desta pesquisa.

À equipe de enfermagem do Centro de Medicina Nuclear, especialmente, ao **Edyr**, pela grande ajuda na concretização deste trabalho.

Aos biomédicos: **Douglas, Leandro, João, Ana, Sayuri e Ivani**, pelo apoio e incentivo durante todos esses anos.

E, especialmente, aos pacientes deste estudo, pela confiança, serei eternamente grata.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da confecção desta tese:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. de Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Esta dissertação está conforme as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de janeiro de 2009.

Sumário

--	--

Lista de abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Histórico.....	3
1.2 Etiologia.....	4
1.3 Fisiopatologia	5
1.4 Tratamento	9
1.5 Diagnóstico.....	11
1.5.1 Avaliação da presença e grau de estenose de artéria renal.....	12
1.5.2 Identificação da repercussão hemodinâmica da estenose e caracterização de pacientes que se beneficiarão com a intervenção	16
1.5.3 Outros métodos radioisotópicos de determinação da função renal: – avaliação da TFG com EDTA- ⁵¹ Cr e cintilografia renal com DMSA- ^{99m} Tc.....	21
2 OBJETIVOS.....	24
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
3.1 População.....	27
3.2. Procedimentos.....	28
3.2.1 Estudo da TFG com EDTA- ⁵¹ Cr.....	28
3.2.2 Cintilografia renal estática com DMSA- ^{99m} Tc	34
3.3 Subgrupos de pacientes	37
3.4 Análise dos dados	39
4 RESULTADOS.....	41
4.1 Características clínicas da população estudada.....	42
4.2 Variação da TFG após o uso do captopril	46
4.3 Características dos grupos GP-I e GP-CL.....	51
4.4 Variação da TFG nos grupos GP-CL e GP-I	53
4.5- Avaliação da evolução clínica e comparação entre os pacientes com e sem melhora	55
4.6 Evolução da TFG	57
4.7 Comparação entre os rins com estenose e os rins sem estenose.....	60

5 DISCUSSÃO	65
5.1 Considerações a respeito da inclusão dos pacientes e escolha do tratamento	67
5.2 Determinação do clareamento plasmático do EDTA- ⁵¹ Cr antes e após a administração de captopril	68
5.3 A queda da TFG nos pacientes com e sem EAR	72
5.4 Correlação entre as medidas de TFG e a evolução clínica dos pacientes	74
6 CONCLUSÕES	77
7 ANEXOS	79
8 REFERÊNCIAS	87

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

ARM	Angiografia por Ressonância Magnética
ARTP	Angioplastia Renal Transluminal Percutânea
ATC	Angiografia por Tomografia Computadorizada
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BG	atividade de fundo
DFM	Displasia Fibromuscular
DMSA- ^{99m} Tc	ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio-99metaestável
DP	Desvio-Padrão
DTPA- ^{99m} Tc	ácido dietilenotriaminopenta-acético marcado com tecnécio-99metaestável
EAR	Estenose de Artéria Renal
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EDTA- ⁵¹ Cr	ácido etilenodiaminotetracético marcado com cromo-51
GP	Grupo de pacientes com estenose de artéria renal
GH	Grupo de pacientes sem estenose de artéria renal
GP-GCL	Grupo de pacientes submetidos a tratamento clínico
GP-GI	Grupo de pacientes submetidos a tratamento por intervenção
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HRV	Hipertensão Renovascular
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IM	Infarto do miocárdio
IR	Índice de Resistividade
MAG3- ^{99m} Tc	mercaptoacetiltriglicina marcado com tecnécio-99metaestável

PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
rpm	rotações por minuto
SRA	Sistema Renina Angiotensina
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
USG	Ultrassonografia

LISTA DE SÍMBOLOS

cm/seg	centímetros por segundo
<i>k</i>	constante de clareamento
mCi	miliCuries
mL	mililitros
ml/min	mililitro por minuto
ml/min./m ²	mililitro por minuto por metro quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
μCi	microCuries
=	igual a
<	inferior a
>	superior a
%	percentagem ou por cento
±	mais ou menos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição das características clínicas da população estudada.....	42
Tabela 2 -	Distribuição dos pacientes (por grupo) quanto aos níveis de pressão arterial e número de medicações	45
Tabela 3 -	Taxa de filtração glomerular pré e pós-captopril no grupo de pacientes com estenose de artéria renal (GP)	47
Tabela 4 -	Taxa de filtração glomerular pré e pós-captopril no grupo de pacientes sem estenose de artéria renal (GH)	48
Tabela 5 -	Comparação entre as relações pré/pós captopril no GP (Grupo de pacientes com estenose de artéria renal) e GH (Grupo de pacientes sem estenose de artéria renal)	49
Tabela 6 -	Médias da TFG (Taxa de Filtração Glomerular) pré e pós captopril e relação pré e pós-captopril nos grupos GP-I (grupo de intervenção) e GP-CL (grupo clínico)	53
Tabela 7 -	Comparação entre a TFG basal e a relação pré / pós captopril entre os grupos com e sem melhora clínica.....	56
Tabela 8 -	Medida da função renal diferencial por DMSA- ^{99m} Tc pré e pós-captopril em rins com estenose de artéria renal	61
Tabela 9 -	Medida da função renal diferencial por DMSA- ^{99m} Tc pré e pós-captopril em rins sem estenose de artéria renal	62
Tabela 10 -	Função relativa medida por DMSA- ^{99m} Tc nos rins com estenose	63
Tabela 11 -	Função relativa medida por DMSA- ^{99m} Tc nos rins sem estenose.....	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustração da anatomia do glomérulo, mostrando a arteríola aferente, arteríola eferente e o aparato justaglomerular, formado pela mácula densa e as células justaglomerulares	6
Figura 2 -	Padrões de curvas de renograma	20
Figura 3 -	Curva de decaimento plasmático do radiofármaco	31
Figura 4 -	Planilha de cálculo da filtração glomerular de EDTA- ⁵¹ Cr pré e pós-captopril	33
Figura 5-	Sequência geral do procedimento	34
Figura 6 -	Cintilografia renal estática com imagem na projeção posterior. A definição das regiões de interesse nos rins e em áreas de fundo permite o cálculo da função renal diferencial	36
Figura 7 -	Fluxograma mostrando a classificação dos pacientes de acordo com a presença ou não de EAR (Estenose de Artéria renal) e com o tipo de tratamento escolhido: clínico (GP-GCL) ou por intervenção (GP-GI)	39
Figura 8 -	Diagrama de barras mostrando a comparação entre idade e tempo de hipertensão arterial (HAS) nos grupos GP (pacientes com estenose de artéria renal) e GH (pacientes sem estenose de artéria real)	44
Figura 9 -	Diagrama de barras mostrando a comparação entre a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) pré e após o captopril GP(grupo de pacientes com estenose de artéria renal) e GH (grupo de pacientes sem estenose de artéria renal)	49
Figura 10 -	Diagrama de barras mostrando a comparação entre a TFG (Taxa de Filtração Glomerular) pré e após o captopril nos grupos GP (grupo de pacientes com estenose de artéria renal) e GH (Grupo de pacientes sem estenose de artéria renal).	50
Figura 11 -	Comparação entre as TFG pré e pós captopril nos grupos GP-I (grupo de intervenção) e GP-CL (grupo clínico)	54

Figura 12 - Comparação entre as TFG (Taxa de Filtração Glomerular) basal e a TFG de evolução no GP (pacientes com estenose de artéria renal)	57
Figura 13 - Comparação entre as TFG (Taxa de Filtração Glomerular) basal e a TFG de evolução no nos grupos com e sem melhora clínica.....	58
Figura 14 - Comparação entre as TFG (Taxa de Filtração Glomerular) basal e a TFG de evolução nos grupos submetidos a tratamento por intervenção e clínico	59

Resumo

Chaves AAR. *Medida da filtração glomerular determinada por EDTA-⁵¹Cr antes e após a administração de captopril: avaliação de pacientes hipertensos com ou sem estenose de artéria renal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2009. 104p.

INTRODUÇÃO: A hipertensão renovascular (HRV) decorrente da estenose de artéria renal (EAR) é uma patologia potencialmente curável, mas os benefícios da revascularização não são alcançados por todos porque selecionar pacientes com base nos critérios clínicos ou angiográficos pode não ser suficiente para se obter o sucesso clínico. Existe um grande interesse em se desenvolver exames para detectar a presença de EAR e avaliar seu significado funcional. **OBJETIVOS:** avaliar se a redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) medida com EDTA-⁵¹Cr após o uso de captopril consegue diferenciar pacientes hipertensos com EAR daqueles sem estenose da artéria e avaliar se existe correlação entre as variações da TFG e a evolução de pacientes submetidos a diferentes tratamentos. **MÉTODOS:** Foram estudados 41 pacientes com hipertensão arterial de difícil controle que foram divididos em dois grupos: GP: 21 pacientes com EAR e GH: 20 pacientes sem EAR. Os pacientes foram submetidos à medida de TFG com EDTA-⁵¹Cr pré e após a administração do captopril. Os pacientes do GP realizaram simultaneamente cintilografia com DMSA-^{99m}Tc para avaliação da função renal diferencial. Os pacientes com estenose de artéria renal foram subdivididos de acordo com o tratamento recebido: clínico (GP-CL) ou por intervenção (GP-I). As medidas das TFGs antes e após o captopril foram comparadas entre os grupos. Foi também, investigado se a relação pré/pós captopril tinha correlação com a resposta clínica dos pacientes. **RESULTADOS:** a média da TFG (ml/min./1,73m²) no total de pacientes estudados, foi de 56,7±26,5 na fase pré-captopril e 47,0±24,4 após o captopril. A modificação da TFG determinada pelo captopril, foi avaliada pela relação da filtração glomerular pré/pós-captopril. A média da relação TFG pré/pós-captopril foi 1,36 ±0,54 no grupo total de pacientes e quando foi feita a comparação entre a TFG pré e pós-captopril, houve uma redução significativa (p= 0,016). O GH mostrou relação média da TFG pré/pós-captopril de 1,13, valor significativamente menor que o GP que teve a relação média de 1,57 (p= 0,007). Quando foi avaliada a variação da TFG após o captopril nos dois grupos não foi observada diferença estatisticamente significativa no GH (p=0,68), mas observou-se diferença significativa no GP (p<0,001). No total, 15 pacientes apresentaram melhora dos seus níveis pressóricos, sendo oito do grupo de intervenção e sete do grupo clínico, não havendo diferença estatisticamente significativa em relação à melhora clínica entre os dois grupos (p=0,36). Quando comparamos os pacientes com e sem melhora clínica não se observou diferença significativa na TFG basal (p=0,09) ou na relação TFG pré/pós-captopril (p=0,74). A função renal diferencial obtida pelo DMSA-^{99m}Tc pré e pós captopril não mostrou diferença estatisticamente significativa nos rins com e sem estenose, (p=0.09). **CONCLUSÃO:** O captopril acarreta uma redução significativa da TFG e esta redução é mais acentuada em pacientes com EAR, mas não houve correlação entre as mediadas da TFG e a evolução clínica dos pacientes.

Descritores: 1.Hipertensão renovascular 2.Obstrução da artéria renal 3.Taxa de filtração glomerular 4.Cromo-EDTA 5.Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Summary

Chaves AAR. *Glomerular filtration rate measured by ^{51}Cr -EDTA clearance before and after captopril administration: evaluation of hypertensive patients with and without renal artery stenosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2009. 104p.

INTRODUCTION: Renovascular hypertension (RVH) resulting from renal artery stenosis (RAS) is a potential curable pathology, but the revascularization benefits are not reached among all patients because selecting patients on the basis of clinical and angiographic criteria may not be sufficient to achieve clinical success. There has been increasing interest in developing screening tests capable of accurately detecting the presence of RAS and also of evaluating its functional consequences. **PURPOSE:** the purpose of this study was to evaluate if captopril induced changes in ^{51}Cr -EDTA clearance could be used to differentiate between hypertensive patients with and without renal artery stenosis and to investigate if there was a correlation between these changes and patient's clinical response to therapy. **METHODS:** 41 patients with poor-controlled severe hypertension were studied. Patients were divided into two groups: GP=patients with renal artery stenosis (n=21), and GH=patients without renal artery stenosis (n=20). They were submitted to a Glomerular Filtration Rate (GFR) measurement with EDTA- ^{51}Cr pre and post captopril administration. The GP patients were submitted simultaneously to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA scintigraphies to estimate individual renal function. GP patients were further subdivided according to the treatment strategy: optimization of clinical treatment (GP-CI) and interventional procedures (GP-I). The GFRs before and after captopril administration were compared between the groups. It was also investigated if baseline to post-captopril GFR ratio had a correlation to clinical response of patients. **RESULTS:** The GFR average (ml/min./1,73m²) on the total patients, was 56,7±26,5 on pre-captopril phase and 47,0±24,4 post captopril. The GFR alteration determined by captopril was evaluated by Baseline/post-captopril GFR ratio. Baseline/post-captopril GFR mean ratio was 1,36 in total patients and the GFR had a significant decrease after captopril administration (p value 0.016). Baseline/post-captopril GFR mean ratio in GH was 1.13, value significantly lower than the GP which had the average relation of 1,57 (p= 0,007). When GFR pre and post-captopril was compared among the two groups separately, there was no significantly difference on the GH (p=0,68), but a expressive difference was observed on GP (p<0,001). 15 patients had a clinical response to the treatment. Clinical response was observed in 8/10 patients from GP-I and 7/11 from GP-CI and there was not observed a significantly difference between the two groups (p=0,36). Comparing the groups with or without clinical improvement there was not a significantly difference on the GRF baseline (p=0,09) or on or baseline/post-captopril ratio (p=0,74). When evaluating the differential renal function obtained by pre and post-captopril DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, significantly difference was not observed (p=0.09) for the kidneys with or without stenosis. **CONCLUSION:** captopril induced a decrease in GFR of hypertensive patients and it is more pronounced in patients with renal artery stenosis, but no correlation was observed between captopril induced decrease in GFR and clinical response of patients submitted to interventional or clinical treatment.

Descriptors: 1.Renovascular Hypertension 2.Renal Artery Obstruction
3.Glomerular Filtration Rate 4.Chromium EDTA 5.Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Chaves, Anna Alice Rolim

Medida da filtração glomerular determinada por EDTA-⁵¹Cr antes e após a administração de captopril : avaliação de pacientes hipertensos com ou sem estenose de artéria renal / Anna Alice Rolim Chaves. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Marcelo Tatit Sapienza.

Descritores: 1.Hipertensão renovascular 2.Obstrução da artéria renal 3.Taxa de filtração glomerular 4.Cromo-EDTA 5.Inibidores da enzima conversora de angiotensina

USP/FM/SBD-328/09

1 Introdução

A hipertensão arterial é uma doença de alta prevalência, que leva a uma significativa morbidade e mortalidade por associação com doença cardiovascular. A hipertensão arterial apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes sobretudo das suas complicações, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e renal ⁽¹⁾.

Os dados sobre mortalidade do Ministério da Saúde (2004) registram 265 mil mortes por doenças do aparelho circulatório, o que representa 30 % das causas de morte dos brasileiros e metade delas está relacionada à hipertensão não-controlada ⁽²⁾. Estudos isolados em regiões diferentes do País apontam para uma prevalência estimada da hipertensão arterial na ordem de 22% a 44% da população brasileira ⁽³⁻⁵⁾.

A maioria da população apresenta hipertensão classificada como essencial e 1% a 5 % dos pacientes têm hipertensão denominada secundária ^(1;6). A hipertensão renovascular (HRV) decorrente da estenose de artéria renal (EAR) é a principal causa da hipertensão secundária ^(7;8) e ganha importância por ser potencialmente curável ⁽⁹⁻¹¹⁾. Nos últimos anos, com o avanço de novas técnicas de imagem, houve um aumento no número de pacientes com diagnóstico de EAR ⁽¹²⁾, mas os benefícios da revascularização não são alcançados em todos, porque nem toda estenose está associada à HRV. Identificar quais pacientes têm maior chance de se

beneficiar com a intervenção é importante antes de um procedimento invasivo, pois selecionar pacientes com base nos achados clínicos e angiográficos pode não ser suficiente para se obter o sucesso clínico ⁽¹³⁾.

A definição mais rigorosa de HRV requer a demonstração de cura ou melhora da pressão arterial após revascularização da estenose de artéria renal ⁽¹⁴⁾, sendo, portanto, um diagnóstico retrospectivo e de difícil realização pré-intervenção.

1.1- HISTÓRICO

Em 1934 Harry Goldblatt^a demonstrou que hipertensão persistente pode ser reproduzida em cães pela constrição da artéria renal ⁽¹⁵⁾. No intervalo de cinco anos, grupos de pesquisadores liderados por Eduardo Braun-Menendez em Buenos Aires e Irvine H. Page em Cleveland mostraram que a renina isolada da veia renal do “Rim de Goldblatt”, quando incubada com o plasma produz um potente vasoconstritor, o qual recebeu o nome de hipertensina e, posteriormente, angiotensina. Simultaneamente, alguns cientistas exploraram o papel do rim na hipertensão, especificamente na regulação do volume extracelular através da excreção de sódio, com importante papel na integração destas informações por Arthur Guyton^b ⁽¹⁶⁾. A possibilidade da hipertensão arterial sistêmica (HAS) em humanos ter

^a Goldblatt H, 1934. apud: Basso N, Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system. Hypertension 2001 Dec 1;38(6):1246-9.

^b Guyton A, 1989 apud: Eknoyan G. On the central role of studies on the kidney in the recognition, conceptual evolution, and understanding of hypertension. Adv Chronic Kidney Dis. 2004 Apr;11(2):192-6.

relação com a EAR foi sugerida depois da observação de casos com resolução da HAS após nefrectomia⁽¹⁷⁾.

1.2- ETIOLOGIA

Embora a HRV possa ser causada por qualquer patologia que afete o fluxo sanguíneo renal, a aterosclerose é responsável por 90 % dos casos, seguida pela displasia fibromuscular⁽¹⁸⁾. Em nosso meio destaca-se também a arterite de Takayasu, com prevalência na ordem de 10 %⁽¹⁹⁾.

A aterosclerose nas artérias renais é uma manifestação de doença generalizada, associada à idade avançada e, muitas vezes, diagnosticada incidentalmente durante coronariografia ou na investigação de outras insuficiências vasculares crônicas. Pode afetar cerca de 30 % dos pacientes com doença coronária e 50 % daqueles com doença vascular periférica⁽²⁰⁾. A aterosclerose da artéria renal tende a envolver o segmento proximal da artéria e as placas ateroscleróticas podem se formar na artéria renal ou na aorta e estender-se até as artérias renais. Tipicamente a aterosclerose é diagnosticada em pacientes idosos, com história de tabagismo, dislipidemia, diabetes e obesidade; que desenvolvem doença renovascular que se sobrepõe a uma longa história de hipertensão essencial⁽¹⁸⁾.

Entre os pacientes com displasia fibromuscular (DFM), o subtipo medial é a forma mais comum e pode comprometer o fluxo sanguíneo renal, resultando em HAS⁽²¹⁾. Classicamente, são pacientes jovens (idade menor

que 30 anos) e do sexo feminino ⁽²²⁾, com frequente associação com tabagismo. As lesões são compostas por redes intravasculares que tem a aparência angiográfica de rosário e que, ao contrário da aterosclerose, predomina no segmento médio-distal da artéria.

Eventualmente, a aterosclerose pode levar à oclusão completa da artéria renal ou condicionar lesões progressivas e, possivelmente, irreversíveis da função renal. Quando a massa renal total é afetada, por exemplo, em casos de estenose renal bilateral ou estenose de rim único, a progressão da EAR pode causar a deterioração da função renal com frequência chamada de nefropatia isquêmica ou doença renovascular azotêmica ⁽¹⁸⁾. Nestes casos, deve ser enfatizado que a insuficiência renal não reflete simplesmente a lesão isquêmica do parênquima, visto que as necessidades metabólicas do tecido renal já seriam supridas com menos de 10% do fluxo sanguíneo normal estando provavelmente relacionadas a alterações estruturais do parênquima (fibrose intersticial, atrofia tubular e glomerulosclerose) secundárias às modificações crônicas da dinâmica de função renal e liberação de fatores locais que promovem lesão tecidual ⁽²³⁾.

1.3 FISIOPATOLOGIA

A compreensão da fisiopatologia da HRV inclui a avaliação detalhada dos mecanismos de controle de fluxo e pressão de filtração no glomérulo. O túbulo contorcido distal passa em um ângulo entre a arteríola aferente e eferente e o conjunto de células epiteliais dos túbulos distais que entram em

contato com as arteríolas é denominado de mácula densa. Nesta região as células musculares lisas das arteríolas são as chamadas células justaglomerulares. A mácula densa e as células justaglomerulares formam o aparato justaglomerular ⁽²⁴⁾. Figura 1.

Figura 1 - Ilustração da anatomia do glomérulo, mostrando a arteríola aferente, arteríola eferente e o aparato justaglomerular, formado pela mácula densa e as células justaglomerulares

A fisiopatologia da HRV é classicamente explicada pela diminuição da pressão de perfusão condicionada por uma estenose da artéria renal, o que produz uma consequente liberação de renina pelo aparato justaglomerular ⁽²⁵⁾. A renina apresenta ação enzimática sobre o angiotensinogênio plasmático, levando à formação da angiotensina I, um peptídeo de 10 aminoácidos. Dentro de poucos segundos após a formação da angiotensina I, dois

aminoácidos são perdidos para formar o octapeptídeo angiotensina II ⁽²⁶⁾. Esta reação ocorre quase que exclusivamente no pulmão e é catalisada pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II é um importante vasoconstritor e persiste no sangue por um a dois minutos, porque é rapidamente inativada por enzimas coletivamente denominadas de angiotensinases.

A angiotensina II tem dois principais efeitos que elevam a pressão arterial. O primeiro deles é a vasoconstrição arterial e o segundo, é a retenção de sal e água, efetuada diretamente nos rins e também por estímulo da secreção adrenal de aldosterona. A vasoconstrição nas artérias renais ocorre sobretudo na arteríola eferente, levando a um mecanismo compensatório de manutenção da pressão de filtração glomerular ⁽²⁷⁾. Desse modo, o efeito hemodinâmico da estenose da artéria renal que causa a liberação da renina é responsável, tanto pela HRV como pelo mecanismo compensatório de manutenção da filtração glomerular.

Estudos experimentais avaliaram dois diferentes tipos básicos de mecanismos fisiopatológicos de hipertensão renovascular. A hipertensão de “Goldblatt 2rins-1clip” é resultado de estenose de artéria de um rim, mantendo-se preservada a artéria do rim contralateral. O mecanismo central de aumento da pressão arterial é resultado da atividade plasmática elevada de renina liberada pelo rim acometido. O rim contralateral é submetido a maior pressão de perfusão e responde com natriurese, que diminui a pressão pela excreção de sódio ⁽²⁸⁾. Esta queda de pressão diminui a

perfusão do rim estenótico que novamente libera renina. A habilidade do rim não estenótico em responder com natriurese vai estar alterada parcialmente como resultado de elevação de angiotensina II. Esse modelo é dependente de angiotensina II, e é caracterizado por elevado nível de renina, pelo menos, na fase inicial do quadro hipertensivo ⁽²⁹⁾.

Em contraste, o modelo de hipertensão “1rim-1clip” reflete o balanço entre mecanismos dependentes de angiotensina II e de retenção de volume. Em humanos, este processo corresponde à doença arterial bilateral ou estenose em artéria de rim único. Como não existe um rim contralateral para excretar o sódio em resposta a um aumento de angiotensina II, a retenção de sódio e água leva a uma expansão de volume que suprime a renina plasmática e diminui os níveis de angiotensina II. É uma hipertensão volume-dependente ⁽¹⁸⁾.

Tradicionalmente, aceita-se que a hipertensão renovascular é causada por ativação do sistema renina-angiotensina e por excesso de volume, mas, recentemente, vêm-se abordado outros mecanismos fisiopatológicos para explicar a hipertensão. A necessidade de expandir os conceitos fisiopatológicos decorre da constatação de que as medidas para reduzir o volume e inibir o sistema renina angiotensina são, muitas vezes, insuficientes para um adequado controle da pressão arterial ⁽³⁰⁾. Entre os novos mecanismos estudados, podem ser citados um aumento da atividade do sistema nervoso simpático ⁽³¹⁾, um balanço alterado entre fatores relaxantes e constritores derivados do endotélio, alterações estruturais das

artérias e um aumento do estresse oxidativo devido à ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) ⁽³²⁾. Alguns estudos sugerem que o SRA mantém a pressão arterial em todas as fases da EAR, mas fatores adicionais contribuem para a hipertensão na fase mais tardia ⁽³³⁾.

1.4 TRATAMENTO

A hipertensão renovascular causada por aterosclerose e por DFM acomete pacientes com características distintas e com consequentes diferenças na abordagem terapêutica. O tratamento da DFM é bem definido, sendo o procedimento de escolha o restabelecimento do fluxo por meio de angioplastia renal percutânea⁽²²⁾. Os resultados são bons, com reestenose de somente 20% dos casos, 36% dos pacientes são curados e a maioria diminui o número de medicações usadas e tem um melhor controle da HAS em um ano ⁽³⁴⁾. Por outro lado, os resultados da intervenção vascular em pacientes com aterosclerose não são tão claros. Estudos retrospectivos não randomizados demonstram que a angioplastia renal transluminal percutânea (ARTP) poderia melhorar o controle pressórico em pacientes com estenose de artéria renal ^(35;36).

Nos últimos 20 anos, a reconstrução cirúrgica foi largamente substituída por intervenções percutâneas: angioplastia com e sem “stent”. A cirurgia oferece mais benefícios para pacientes que necessitam de intervenção da aorta, que farão nefrectomia, com doença complexa da artéria como aneurisma ou que já tenham falha da angioplastia prévia ⁽³⁷⁾.

Nos demais casos, a ARTP é mais amplamente empregada com taxa de sucesso de 95%⁽¹²⁾, entretanto, está associada a complicações menores (10% a 15%) ou maiores (5% a 8%), que variam de toxicidade por contraste, hematomas, dissecação arterial, infarto e embolismo renal, levando a uma piora da função renal⁽³⁸⁾. Com a chegada dos “stents”, esperava-se maior benefício no manejo desses pacientes, porém, estudo comparativo do uso de “stent” com a angioplastia por balão no tratamento de estenose ostial mostrou que o “stent” pode melhorar a patência da artéria, mas não a função renal⁽³⁹⁾.

Três estudos prospectivos randomizados foram realizados e avaliaram o valor de medicação e angioplastia em pacientes com estenose de artéria renal⁽⁴⁰⁻⁴²⁾, sendo estudados 210 pacientes, e a análise isolada de cada um dos trabalhos não mostrou uma evidência clara de que a angioplastia melhora a pressão arterial ou a função renal. Em uma metanálise desses trabalhos, a ARTP foi mais efetiva em reduzir a pressão arterial, mas nenhum benefício foi encontrado em relação à função renal⁽⁴³⁾. Os resultados de dez estudos foram revisados por Isles *et al.*⁽⁴⁴⁾ e foi observada uma melhora da função renal de 26 %, estabilização em 48 % e piora em 26 % dos pacientes. A progressão da insuficiência renal pode ocorrer a despeito do sucesso da angioplastia, sugerindo que a nefropatia isquêmica é multifatorial⁽¹²⁾. Muitas vezes, a aterosclerose está associada à doença cardiovascular, insuficiência renal (IR) e HAS, entretanto a associação pode ser incidental e não causal, e esta pode ser uma das

justificativas do porquê a revascularização não é regularmente seguida de uma melhora no controle da pressão arterial ou função renal.

A despeito dos avanços técnicos na intervenção da artéria renal, a seleção dos pacientes para tratamento clínico, terapia endovascular e cirurgia permanece controversa ⁽⁴⁵⁾. Indicar quais pacientes beneficiar-se-ão com procedimentos invasivos pode ser bastante difícil na prática clínica, uma vez que o procedimento tem complicações e nem todos os pacientes melhoram. Por outro lado, manter o paciente em tratamento medicamentoso, também, oferece risco, porque o tratamento conservador pode levar a uma piora da função renal.

É importante lembrar que não está claro se a terapia por intervenção é melhor que o tratamento clínico ⁽⁴⁶⁾. Desta forma, a avaliação do significado funcional da estenose e a identificação de pacientes com maiores chances de responderem às abordagens invasivas teriam grande valor na definição de conduta.

1.5 DIAGNÓSTICO

A investigação diagnóstica de hipertensão arterial secundária, particularmente da HRV, não é efetuada de rotina em todos os indivíduos hipertensos. A melhor relação custo-benefício desta investigação é encontrada em pacientes com risco moderado a alto de hipertensão

renovascular. De acordo com o III Consenso Brasileiro de Hipertensão⁽⁴⁷⁾, deve-se suspeitar de HRV em pacientes com hipertensão arterial de:

- Início precoce (abaixo de 30 anos) ou recente (após 50 anos);
- Sopro abdominal;
- Hipertensão acelerada ou resistente;
- Edema pulmonar recorrente;
- Insuficiência renal de causa desconhecida com exame de urina normal;
- Coexistência de doença aterosclerótica difusa, especialmente em fumantes; e
- Insuficiência renal aguda precipitada por anti-hipertensivos, particularmente inibidores da ECA ou antagonistas do receptor da angiotensina II.

A partir da suspeita clínica, os procedimentos diagnósticos indicados dividem-se em dois grupos de exames: A) exames para avaliar a presença e o grau da estenose de artéria renal e B) exames para identificar a repercussão hemodinâmica da estenose e caracterizar o grupo de pacientes que se beneficiará com a intervenção.

1.5.1 Avaliação da presença e grau da estenose de artéria renal

A arteriografia renal é o “padrão-ouro” na detecção da estenose de artéria renal, embora seja um método invasivo e com possibilidade de

reações alérgicas e nefrotoxicidade pelo contraste iodado ⁽⁴⁸⁾ e mesmo sem oferecer informações quanto à repercussão funcional da estenose, a arteriografia é de grande importância não só na detecção ou confirmação da estenose como também para a programação de procedimentos em candidatos potenciais ao tratamento da estenose.

Outros métodos menos invasivos também são utilizados para avaliação da estenose de artéria renal, com destaque para a ultrassonografia com Doppler (USG), método que se tornou popular como “screening”. Desde a introdução do Doppler, existe grande interesse em utilizar esta modalidade não invasiva e de baixo custo para o diagnóstico da EAR, mas trabalhos realizados nos últimos anos mostraram resultados contraditórios em termos de acurácia diagnóstica, em parte porque o método é extremamente operador-dependente ⁽⁴⁹⁾. Em mãos experientes, a sensibilidade e especificidade do método podem chegar a valores em torno de 80%-90% ⁽⁵⁰⁾, porém há grande variação dos resultados entre diferentes grupos de investigadores ⁽⁵¹⁾.

O Doppler pode avaliar a estenose direta ou indiretamente. O critério direto de exame é baseado na medida da velocidade nas artérias renais e no índice renal-aorta. A primeira abordagem é apoiada no princípio bem estabelecido de que a estenose de um vaso produz um fluxo de alta velocidade na estenose ou imediatamente distal a ela. Embora existam vários índices, o valor mais aceito para o diagnóstico de estenose é a velocidade de pico sistólico máximo de 180cm/seg ⁽⁵¹⁾. Para melhorar a

acurácia do exame, estudos recentes têm usado a velocidade relativa comparando a velocidade da artéria renal com a aorta. O critério diagnóstico para estenose significativa é a relação da velocidade de fluxo entre a artéria renal e a aorta igual ou maior que 3,5 ⁽⁵²⁾. Técnicas que avaliam os vasos renais principais requerem visibilização de toda a extensão dos vasos, o que dificulta e pode até mesmo impossibilitar o procedimento, além disso, estima-se que em 20% dos pacientes os exames não tenham sucesso ⁽⁵³⁾.

A avaliação do Doppler de forma indireta usa características de fluxo nas artérias intrarenais distais à estenose e repousa no princípio da alteração da configuração do formato de onda normal em configuração “tardus-parvus”. Os parâmetros indiretos podem ser medidos em quase todos os pacientes, mas têm a desvantagem de que só graus severos de estenose, excedendo 60%-70 %, irão alterar o sinal intrarenal ⁽⁵⁴⁾.

A Angiografia por Tomografia Computadorizada (ATC) é um método amplamente disponível para o diagnóstico de EAR. A reconstrução tridimensional da árvore vascular resulta em sensibilidade e especificidade que varia de 90%-99% ⁽⁵⁰⁾. A tomografia apresenta a vantagem de avaliar toda a cavidade abdominal, podendo encontrar doenças não esperadas, como neoplasias renais ou massas adrenais. Entretanto, necessita de contraste iodado, que é potencialmente nefrotóxico e não deve ser injetado em pacientes com níveis de creatinina elevados, evento frequente em pacientes com suspeita da estenose de artéria renal ⁽¹¹⁾.

A Angiografia por Ressonância Magnética (ARM) é um método não invasivo que oferece uma visibilização direta de lesões da porção proximal das artérias renais. A ARM apresenta ótima correlação com a arteriografia, com trabalhos evidenciando valores altos de sensibilidade e especificidade. As limitações dos métodos incluem a dificuldade de avaliação da artéria na presença de “stents” metálicos, detecção de artérias acessórias e avaliação de pequenas artérias ⁽⁵⁵⁾. Existe um risco aumentado de fibrose sistêmica nefrogênica após a administração de agentes de contraste paramagnéticos em pacientes com insuficiência renal ⁽⁵⁶⁾. Menor acurácia da ARM é descrita nos pacientes com displasia fibromuscular do que naqueles com doença aterosclerótica, sendo descrita a sensibilidade de 90% na detecção de EAR maior que 60%, quando incluídos pacientes com DFM, elevando-se para 97% quando estes foram excluídos ⁽⁵⁷⁾.

Vários trabalhos publicados indicam que tanto a ATC como a ARM oferecem valores de sensibilidade e especificidade próximos de 90% ⁽¹¹⁾. Alguns autores reportam, porém, valores mais baixos de sensibilidade dos métodos anatômicos em comparação com a arteriografia na detecção de EAR, sendo relatada sensibilidade e especificidade de 64% e 92% para a ATC e 62% e 84% para a ARM em estudo de 356 pacientes ⁽⁵⁸⁾. Em metanálise que comparou a ATC, ARM, USG e cintilografia na detecção de EAR confirmada pela arteriografia, a ARM e a ATC obtiveram maior acurácia diagnóstica ⁽⁵⁹⁾. Ressalta-se, porém, que os métodos foram comparados com a arteriografia, sendo já esperada a maior correlação dos dados vistos pelos métodos anatômicos e uma subestimação do valor dos métodos funcionais.

1.5.2. Identificação da repercussão hemodinâmica da estenose e caracterização de pacientes que se beneficiarão com a intervenção

Há uma clara distinção entre a constatação de uma estenose da artéria renal e o diagnóstico de hipertensão renovascular que pressupõe a ativação do sistema renina-angiotensina. A presença de uma lesão de 50%, embora tenha chance de progredir para oclusão, pode não ser grave o suficiente para causar comprometimento hemodinâmico ⁽⁶⁰⁾.

A presença de estenose de artéria renal vista nas várias modalidades anatômicas não é suficiente para firmar o diagnóstico de hipertensão renovascular. Os exames descritos anteriormente detectam estenose de artéria renal, mas são métodos anatômicos e apresentam dificuldade para avaliar quais os pacientes que se beneficiarão com a intervenção.

Há muito tempo, acredita-se que o grau de estímulo da renina pelo rim estenótico carrega informações relevantes de diagnóstico e prognóstico na HRV. Estudos realizados nos anos de 1970 demonstraram que a chave para uma resposta favorável ao tratamento causal da estenose é a ativação do (SRA) e algumas maneiras de quantificar o grau de estímulo da renina foram propostas ⁽⁶¹⁾.

- Medida da renina nas veias renais: tipicamente na estenose de artéria renal unilateral, o rim isquêmico secreta uma quantidade aumentada de renina, enquanto a secreção está suprimida no outro rim. A coleta da renina da veia renal para comparar os dois rins tem sido usada para

avaliar o grau de isquemia renal e o potencial sucesso da revascularização. Pode-se fazer a relação rim direito/rim esquerdo ou entre os rins e a veia cava inferior. Um aumento de 1,5 vezes no rim isquêmico indica um resultado positivo e sugere que a revascularização terá sucesso no controle da hipertensão ⁽⁶²⁾. Pode-se, também, fazer o estímulo com captopril para, secundariamente a uma interrupção do mecanismo compensador de manutenção da pressão de filtração glomerular, acentuar a secreção de renina no aparato justaglomerular. A lateralização da secreção da renina está associada à melhor resposta terapêutica, mas um estudo negativo não descarta a hipótese de HRV e a possibilidade de cura ⁽⁶³⁾. Um estudo avaliou 100 amostras de renina renal, calculou diversos índices para lateralização e nenhum dos índices claramente identificou os pacientes que se beneficiariam com a intervenção ⁽⁶⁴⁾. Estes fatores associados à natureza invasiva do procedimento têm levado muitos centros a abandonar o procedimento.

- Ultrassonografia: além da detecção da estenose da artéria descrita anteriormente, a ultrassonografia é usada na avaliação prognóstica de pacientes com estenose de artéria renal, investigando-se a função renal ou a pressão arterial após correção da estenose. O índice de resistividade (IR), calculado pela fórmula - $([1 - \text{velocidade diastólica final} / \text{velocidade sistólica máxima}] \times 100)$, é descrito como possível forma de selecionar pacientes que responderiam ao tratamento. Um IR maior que 80 identificaria pacientes com EAR, nos quais a angioplastia ou a revascularização cirúrgica não traria melhora da função renal, pressão

arterial ou sobrevida renal ⁽⁶⁵⁾. Radermacher *et al.*⁽⁵⁴⁾ mostraram que pacientes com estenose maior que 50% e, pelo menos, uma artéria renal com índice maior que 80 são altamente sensíveis e específicos para identificar pacientes que não responderão a procedimentos de intervenção.

- Cintilografia renal com Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensinogênio (IECA): A administração de IECA em conjunto com a cintilografia renal dinâmica fornece um método não invasivo para avaliação de EAR funcionalmente significativa e tem se mostrado sensível para detectar pacientes que se beneficiarão com revascularização ou angioplastia. O método oferece meios de se avaliar de forma fisiológica o SRA e determinar se existe hipertensão de origem renovascular e se esta é potencialmente reversível. Os efeitos do captopril sobre a cintilografia renal foram primeiramente descritos por Majd e col., 1983^c. Os autores observaram redução da captação renal do radiofármaco em paciente que estava recebendo tratamento com IECA, havendo captação renal normal em exame repetido após a suspensão da medicação ⁽⁶⁶⁾. Como descrito previamente, o rim com EAR lança mão de mecanismos para manter a filtração glomerular, e o sistema renina-angiotensina exerce um papel central. A angiotensina, um importante vasoconstritor, tem um efeito sobretudo na arteríola eferente, o que auxilia a manutenção da pressão de filtração glomerular. O IECA

^c Majd e col., 1983, apud: Fine EJ. Diuretic renography and angiotensin converting enzyme inhibitor renography. Radiol Clin North Am. 2001 Sep;39(5):979-95.

interrompe o sistema renina-angiotensina, prevenindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II, impedindo a vasoconstrição da arteríola eferente e causando redução da pressão de filtração glomerular ^(67,68). Os IECA, também, promovem um aumento dos níveis de bradicinina plasmática que tem potente efeito vasodilatador ⁽⁶⁹⁾. A dilatação da arteríola eferente resultante do uso de IECA diminui a pressão de filtração glomerular ⁽⁷⁰⁾, e esta diminuição da filtração glomerular é detectada pela cintilografia.

- Em pacientes com HRV, a diminuição da taxa de filtração glomerular induzida por IECA pode ser demonstrada de forma não invasiva por um radiofármaco eliminado por filtração glomerular, como o ácido dietilenotriaminopenta-acético marcado com tecnécio-99m (DTPA-^{99m}Tc) ou por agentes eliminados por secreção tubular. Os critérios mais específicos para o diagnóstico de HRV são as alterações nas curvas do renograma induzidas pelos IECA (**Figura 2**) ou alteração na captação renal relativa. O reduzido fluxo urinário manifesta-se de forma diferente, dependendo do radiotraçador utilizado. Agentes excretados pelos túbulos, como a mercaptoacetiltriglicina marcada com tecnécio-99m (MAG3-^{99m}Tc), apresentam acúmulo progressivo no rim acometido, com aumento do tempo de trânsito tubular e retardo na excreção até o sistema coletor, em razão da retenção parenquimatosa causada pelo baixo débito urinário. A diminuição da captação relativa do MAG3-^{99m}Tc é relativamente incomum, mas representa uma alta probabilidade da HRV estar presente. Quando usado DTPA-^{99m}Tc, um traçador excretado por

filtração glomerular, a redução da captação relativa do marcador maior que 10% após o IECA indica probabilidade acima de 90% de HRV. A retenção parenquimatosa unilateral após IECA, também, representa alta probabilidade de HRV ⁽⁷¹⁾.

Figura 2 – Padrões de curvas de renograma

As curvas são classificadas de 0 a 5 (0= normal. 1= anormalidade discretas, com acúmulo máximo após 5 min. 2= demora importante na excreção, mas com clareamento preservado. 3= demora na excreção sem fase de clareamento. 4= insuficiência renal com captação renal detectada. 5= insuficiência renal sem captação renal detectada). Considera-se que o aumento na classificação das curvas após uso de IECA é sugestivo de HRV.

Alguns trabalhos relatam altos valores de sensibilidade e especificidade da cintilografia com captopril para o diagnóstico de hipertensão renovascular, isto é, um exame cintilográfico com captopril pré-intervenção é um bom preditor de melhora da hipertensão arterial ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Trabalhos que correlacionam a cintilografia renal dinâmica com IECA a dados anatômicos (detecção de EAR) e não ao desfecho clínico dos

pacientes após intervenção tendem a apresentar piores resultados da cintilografia. Os resultados publicados com cintilografia, usando IECA para detectar a presença de HRV devem ser interpretados com cautela, em razão dos diferentes protocolos e critérios de comparação ⁽⁷⁵⁾. A cintilografia renal com captopril apresenta boa acurácia, com relatos de sensibilidade e especificidade próximos de 90%, mas existem dificuldades na interpretação de resultados em pacientes com disfunção renal e exames basais alterados, e o exame é menos acurado em pacientes com insuficiência renal ⁽⁷⁶⁾. Infelizmente, a alta prevalência relativa de EAR em população mais idosa e com disfunção basal da função renal pode, portanto, prejudicar a interpretação da cintilografia renal dinâmica com teste do captopril.

1.5.3 Outros métodos radioisotópicos de determinação da função renal: – avaliação da TFG com EDTA-⁵¹Cr e cintilografia renal com DMSA-^{99m}Tc

A taxa de filtração glomerular (TFG) é um dos principais indicadores de função renal, sendo definida pela quantidade de plasma filtrado nos glomérulos por unidade de tempo. A TFG pode ser medida a partir do clareamento de uma substância excretada do organismo exclusivamente por filtração glomerular, sem ser secretada ou absorvida pelos túbulos. Idealmente, esta substância não se liga a proteínas plasmáticas, não entra nas hemácias e não é alterada durante o processo ⁽⁷⁷⁾. Assumindo-se que esta substância seja clareada somente por filtração glomerular, como no caso da inulina, a TFG pode ser aferida pela observação do ritmo de

desaparecimento da substância no sangue, aparecimento da substância na urina ou pela quantidade de captação da substância nos rins ⁽⁷⁸⁾. O ácido etilenodiaminotetracético marcado com cromo-51 (EDTA-⁵¹Cr) tem perfil de excreção renal semelhante ao da inulina ⁽⁷⁹⁾ e a TFG pode ser aferida pela observação do ritmo de seu desaparecimento no sangue ou aparecimento na urina.

O ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio-99m (DMSA-^{99m}Tc) concentra-se ativamente nas células renais do túbulo contorcido proximal por dois mecanismos propostos: 1) captação peritubular - o DMSA-^{99m}Tc é extraído diretamente do capilar peritubular e liga-se ao grupo sulfidril das proteínas corticais; 2) filtração glomerular com reabsorção pelas células do túbulo contorcido proximal⁽⁸⁰⁾. Portanto, o estudo cintilográfico renal com DMSA-^{99m}Tc fornece imagem funcional da massa cortical dos rins e, também, permite a avaliação quantitativa da função renal individual. O DMSA-^{99m}Tc liga-se aos néfrons funcionantes do córtex, sem interferência importante do fluxo urinário neste mecanismo de captação. O acúmulo preferencial pelo córtex renal permite a obtenção de imagens bem definidas, associando a caracterização funcional à avaliação morfológica do parênquima ⁽⁸¹⁾, sendo indicado em consensos internacionais que as imagens podem ser feitas em intervalos acima de 2 horas após a injeção do radiofármaco ⁽⁸²⁾.

A captação de DMSA-^{99m}Tc é bastante empregada na prática clínica para a avaliação da função cortical relativa de cada rim. O índice mais empregado é a função renal relativa, definida como a porcentagem de

captação por cada rim em relação ao total da captação renal. A função renal relativa pode ser calculada por meio da média geométrica das contagens obtidas nas projeções anterior e posterior.

A decisão de quais pacientes deverão ser submetidos ao tratamento por intervenção é difícil, e a detecção de estenose de artéria renal por um método puramente anatômico não implica necessariamente uma indicação de cirurgia ou angioplastia e, sobretudo, não significa que este paciente apresentará sucesso terapêutico, isto é, terá cura ou melhora da hipertensão.

A medicina nuclear oferece exames promissores nesse terreno, no sentido de selecionar os pacientes que melhor se beneficiarão com a intervenção, mas nem sempre a análise dos parâmetros indiretos do renograma com captopril é conclusiva, pois muitos pacientes são enquadrados no grupo com intermediária probabilidade de HRV (sobretudo quando há uma disfunção renal no estudo basal). Necessita-se, portanto, de critérios mais objetivos a serem preenchidos por pacientes antes de uma indicação terapêutica mais agressiva. A medida direta e em termos absolutos da queda na taxa de filtração glomerular (TFG) causada pelos IECA pode ser uma forma de avaliação mais direta e fidedigna da HRV.

2 Objetivos

-
- Estabelecer protocolo baseado na determinação do clareamento plasmático do EDTA-⁵¹Cr para a medida seriada da taxa de filtração glomerular antes e após a administração de captopril em pacientes hipertensos
 - Avaliar se a redução da TFG medida com EDTA-⁵¹Cr após o uso de IECA consegue diferenciar pacientes com estenose da artéria renal daqueles com hipertensão essencial.
 - Avaliar se existe correlação entre o grau de variação da TFG medida por EDTA-⁵¹Cr após uso de IECA e a evolução de pacientes com EAR submetidos a tratamento intervencionista e conservador.

3 Casuística e Métodos

O estudo foi conduzido de modo analítico e prospectivo no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1 POPULAÇÃO

Foram estudados 41 pacientes com hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, encaminhados pela Clínica Nefrológica do Hospital das Clínicas ou pelo ambulatório de Hipertensão do Instituto do Coração, no período de março de 2007 a abril de 2009.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão científica e de ética Médica do HCFMUSP (ANEXO 1). Os pacientes foram incluídos no estudo por ordem de atendimento, sem qualquer outra ordem de seleção, após a assinatura da declaração de consentimento informado (ANEXO 2).

Neste estudo, foram incluídos doentes com os seguintes critérios:

- Idade entre 18 e 80 anos;
- Sexo masculino ou feminino;
- Portadores de hipertensão arterial; e
- Terem realizado pesquisa de estenose de artéria renal por algum dos métodos anatômicos: angioressonância, angiotomografia das artérias renais ou arteriografia.

Pacientes com sepse, choque, coma ou doença terminal, tratamento de hemodiálise ou diálise peritoneal ou função glomerular estimada pela equação de Cockcroft-Gault inferior a 15 ml/min, gestação ou amamentação, contraindicações ao uso do captopril (episódio isquêmico transitório, angina instável, acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio) foram excluídos do estudo.

Os seguintes dados clínicos foram registrados: idade, sexo, tempo de hipertensão, fatores de risco para doenças cardiovasculares (dislipidemia, diabetes mellitus e tabagismo atual, quando o paciente era fumante ativo ou havia parado, há menos de seis meses e, prévio, quando havia parado há mais de seis meses) e antecedentes de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

3.2 PROCEDIMENTOS

3.2.1 Estudo da TFG com EDTA-⁵¹Cr

Os pacientes foram submetidos aos exames com EDTA-⁵¹Cr (Centro de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – São Paulo), após terem sido orientados a suspender IECA por um período de três a cinco dias antes do estudo, seguindo o preparo convencional adotado na cintilografia renal dinâmica com captopril (ANEXO 3).

Antes da administração do radiofármaco o paciente foi posicionado em decúbito dorsal horizontal e duas veias periféricas foram puncionadas. O

acesso vascular foi mantido permeável por meio de infusão de solução salina.

O radiofármaco EDTA-⁵¹Cr foi administrado em dose única em bolus de 100 µCi (01 ml) em veia periférica. Após duas, quatro, seis e oito horas da injeção, foram colhidas amostras de 9 ml de sangue na veia contralateral. Para cada tempo, foi feita anotação rigorosa do horário de coleta. As amostras foram centrifugadas a 3500 rpm por 10 minutos e a radioatividade do plasma medida em contador de poço (Modelo Captus 600-Capintec-INC) em 5 minutos. A atividade plasmática nos dois primeiros e nos dois últimos tempos de coleta permitiu ajustar curvas exponenciais, cujas inclinações representam a velocidade do clareamento plasmático do radiofármaco, expressas pela constante de clareamento (k).

Uma solução de referência (“padrão”) foi obtida a partir da diluição de 100 µCi de EDTA-⁵¹Cr em 500 ml de solução fisiológica a 0,9%, estabelecendo-se uma relação entre a atividade/ml da solução padrão e a atividade administrada ao paciente. A relação precisa entre a atividade administrada ao paciente e a atividade diluída na solução “padrão” foi estabelecida com auxílio de balança analítica, pesando-se as seringas antes e após a administração do radiofármaco. A contagem de radiação presente em uma amostra do padrão feita no contador de poço permitiu recuperar a informação sobre a atividade administrada ao paciente:

$$AA = (\text{atividade/ml do padrão}) \times (VDPad) \times (\text{relação EDTA paciente/padrão})$$

Onde:

AA= atividade administrada ao paciente

VDPad= volume de diluição do padrão

Relação EDTA paciente/padrão = relação entre as atividades administradas ao paciente e do padrão, determinadas pelo massa medida em balança analítica

O volume de distribuição do EDTA-⁵¹Cr é calculado, dividindo-se a atividade administrada pela concentração plasmática no tempo zero (definida pelo intercepto da curva plasmática e representa a concentração inicial de EDTA-⁵¹Cr no plasma, assumindo uma perfeita homogeneização e antes de se iniciar a eliminação renal). A inclinação da curva ("slope"), representada pela constante de clareamento (k), representa a taxa de clareamento do EDTA-⁵¹Cr, ou seja, a porcentagem de depuração por unidade de tempo.

A taxa de depuração plasmática do EDTA-⁵¹Cr foi calculada em ml/min pela multiplicação do volume de distribuição do radiofármaco (v) pela constante de clareamento (k):

$$\text{clareamento plasmático} = k.V \text{ ml/min}$$

Onde:

V = volume de distribuição

k = constante de clareamento

A curva de depuração plasmática foi calculada por meio de planilha eletrônica (Excel), com base nos pontos de medida da atividade radioativa nas amostras de plasma. A correção de Brochner-Mortensen ⁽⁸³⁾ foi aplicada aos valores de filtração glomerular obtidos para correção de erros sistemáticos da técnica de inclinação-intercepto.

A **Figura 3** exemplifica a curva de decaimento plasmático do radiofármaco, em modelo unicompartimental.

Figura 3 - Curva de decaimento plasmático do radiofármaco

Cinco horas após a injeção do radiofármaco foram administrados 50 mg de captopril por via oral, e este foi o marco que separou as duas etapas do exame. A pressão arterial foi medida antes e a cada 20 minutos durante 1 hora após a ingestão do captopril, com registro das medidas pressóricas.

As medidas de EDTA-⁵¹Cr plasmático de 2 e 4 horas foram empregadas para o cálculo da TFG pré-captopril e as de 6 e 8 horas para cálculo da TFG pós-captopril (**Figura 4**). A relação entre a função pré e pós-captopril foi calculada dividindo-se o valor da TFG pré-captopril pela TFG pós-captopril.

A relação entre a TFG medida pelo “clearance” de EDTA-⁵¹Cr pré e pós-captopril foi também avaliada seguindo a mesma técnica em um grupo de pacientes hipertensos sem EAR. Este grupo foi composto de 20 pacientes avaliados pelos mesmos parâmetros clínicos e laboratoriais e com EAR excluída por investigação radiológica.

CENTRO DE MEDICINA
NUCLEAR

NOME:

XXXXXXX

data 12-mar-08
 IDADE (anos) 57 anos
 ALTURA (centímetros) 150 cm
 PESO (quilos) 74 kg
 Superfície corpórea = peso elevado a 0,425 x altura
 elevado a 0,725 x 0,007184 1,69 m²

	2 e 4 horas	6 e 8 horas	
k (min ⁻¹) =	0,0043	0,0016	
$T_{1/2}$ (min) =	161	425	
minutos	contagens	contagens	
0	390	192	
120	233		
240	139		
360		107	
480		88	
	2 e 4 horas	6 e 8 horas	
Volume de Distribuição estimado por 2 e 4 horas (ml)	14.875	14.875	14.875
RFG sem correção (ml/min)	39,4	64,2	24,2
RFG ml/min p/ 1,73 m ² de SC	40,2	65,6	24,8
RFG correção Brochmer-Mortensen (ml/min/1,73)	37,9	59,3	23,9
RFG correção Brochmer-Mortensen (ml/min)	37,1	58,0	23,4

Figura 4 - Planilha de cálculo da filtração glomerular de EDTA-⁵¹Cr pré e pós-captopril

3.2.2 Cintilografia renal estática com DMSA-^{99m}Tc

Os pacientes com estenose de artéria renal foram submetidos simultaneamente aos exames com EDTA-⁵¹Cr e DMSA-^{99m}Tc (Serviço de Medicina Nuclear – São Paulo).

A sequência geral de realização dos exames com EDTA-⁵¹Cr e DMSA-^{99m}Tc para o grupo de pacientes com EAR é apresentada na **Figura 5**.

Figura 5- Sequência geral do procedimento

A primeira dose de DMSA-^{99m}Tc, com atividade de 0,5 mCi, foi injetada simultaneamente à administração do EDTA-⁵¹Cr, com a aquisição de imagens cintilográficas após 2 horas. A segunda injeção, com atividade de 4,5 mCi de DMSA-^{99m}Tc, foi feita 6 horas após a primeira (e uma hora após a administração do captopril), com a aquisição de novas imagens cintilográficas após 2 horas. Ressalta-se que a soma das atividades das duas injeções de DMSA-^{99m}Tc foi equivalente à atividade usualmente empregada em um único estudo (5 mCi).

Os estudos foram adquiridos em câmara de cintilação modelo ECAM (Siemens; Hoffman Estates, Illinois, USA) com colimador LEAP. As imagens foram obtidas por 2 minutos nas projeções anterior e posterior do abdome, 2 horas após a injeção do DMSA-^{99m}Tc nas fases pré e pós-captopril.

A função diferencial dos rins foi calculada com base na imagem posterior da cintilografia renal com DMSA-^{99m}Tc pré e pós-captopril. A semiquantificação da captação renal do radiofármaco, com desenho de regiões de interesse nos rins e subtração da atividade de fundo (BG) foi feita, calculando-se a função renal relativa, definida como o percentual que cada rim representa sobre o total de contagens detectado em ambos os rins (**Figura 6**).

Figura 6 - Cintilografia renal estática com imagem na projeção posterior. A definição de regiões de interesse nos rins e em áreas de fundo permite o cálculo da função renal diferencial

A TFG basal de cada rim foi calculada pela multiplicação da TFG basal (“clearance” de EDTA nas medidas de 2 e 4 horas) pela porcentagem de função diferencial representada pelo rim direito ou esquerdo na cintilografia renal estática basal. O mesmo cálculo foi feito para definição da TFG pós-captopril de cada rim, com a multiplicação da TFG pós-captopril (“clearance” de EDTA nas medidas de 6 e 8 horas) pela porcentagem da função diferencial na cintilografia renal estática pós-captopril.

3.3 SUBGRUPOS DE PACIENTES

Avaliação clínica inicial e seguimento

Todos os pacientes realizaram pesquisa de estenose de artéria renal por métodos anatômicos (arteriografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e foram classificados em portadores de estenose de artéria renal (Grupo de pacientes – GP) ou pacientes portadores de hipertensão essencial (Grupo de hipertensos sem EAR - GH). Dos 41 pacientes incluídos no estudo, 21 tiveram o diagnóstico de estenose de artéria renal, sendo que 18 realizaram arteriografia e três estenoses foram diagnosticadas por ressonância magnética. Foi considerada como estenose significativa acima de 50%. Os restantes 20 pacientes apresentaram artérias renais sem obstruções, sendo que 16 pacientes realizaram arteriografia, três ARM e um teve seu diagnóstico firmado por ATC.

Posteriormente, os pacientes com estenose foram divididos, conforme o tipo de tratamento escolhido: clínico (GP-GCL) ou por intervenção (GP-GI) (Figura 7). Os resultados da avaliação de TFG com EDTA-⁵¹Cr e da cintilografia renal estática com DMSA-^{99m}Tc não foram considerados na definição da estratégia terapêutica, que se baseou sobretudo nos achados da arteriografia (presença de estenose passível de intervenção), bem como em critérios clínicos, como o controle adequado da pressão após a internação com otimização da medicação.

Nos dois subgrupos (GP-CL e GP-I) foi realizada a avaliação clínica no momento de recrutamento e no seguimento após um período de 9 a 12

meses. A avaliação clínica inicial incluiu a medida e o registro dos valores de PA (ANEXO 4), uso de drogas – tipo, dose/dia, existência de comorbidades como diabetes, dislipidemia e tabagismo, resultados de exames complementares e complicações da hipertensão. No seguimento clínico, realizado nos intervalos de 1, 9 e 12 meses após o exame inicial, foram analisadas as medidas da pressão arterial, número de medicações anti-hipertensivas e a ocorrência de eventos adversos (complicações, óbitos).

Os critérios utilizados para definir a melhora clínica do paciente foram baseados no consenso para relato de revascularização de artéria renal em ensaios clínicos ⁽⁸⁴⁾, que define como:

- Cura: pressão diastólica menor que 90 mmHg e sistólica menor que 140 mmHg, sem medicações anti-hipertensivas.
- Melhora: pressão diastólica menor que 90 mmHg e/ou sistólica menor que 140 mmHg com o mesmo esquema de medicação, ou com um número menor de classe de drogas ou diminuição dos níveis da pressão diastólica em 15 mmHg.
- Não melhora: sem alterações em relação ao exame inicial ou por não preencher os critérios acima descritos.

Além dos parâmetros clínicos de melhora, avaliou-se também a evolução da função renal medida pela TFG com EDTA-⁵¹Cr e da função renal diferencial pela cintilografia com DMSA-^{99m}Tc no período de 6 a 12 meses.

Figura 7 - Fluxograma mostrando a classificação dos pacientes de acordo com a presença ou ausência de estenose de artéria renal e com o tipo de tratamento: clínico (GP-GCL) ou por intervenção (GP-GI)

3.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os grupos GP e GH foram descritos e comparados em relação à TFG e sua variação entre a situação basal e após o uso de captopril. O grupo de pacientes foi subdividido de acordo com o tratamento recebido: clínico (GP-CL) ou por intervenção (GP-I) e, posteriormente, classificados entre melhora clínica e sem melhora (quadro estável ou progressão).

Investigou-se também se os pacientes dos grupos GP-I e GP-CL apresentavam correlação entre os valores iniciais de TFG e sua variação após uso de IECA (determinada pela relação TFG pré-captopril/pós-captopril) e os parâmetros de seguimento (melhora pressórica e função renal no seguimento de 6 a 9 meses).

As variáveis da população total e dos grupos foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, a análise foi feita por meio de valores mínimos e máximos e do cálculo de média e desvio padrão. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas frequências absolutas e relativas.

As diferenças das variáveis quantitativas contínuas entre os grupos foram estudadas pelo teste t de Student de amostras independentes, considerando a hipótese nula bicaudal. As grandezas categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher, comparando a diferença entre as respectivas proporções. Utilizou-se, também, o coeficiente de correlação de Spearman para verificar associação entre medidas quantitativas e categóricas. As evidências foram consideradas estatisticamente significativas para os valores de $p < 0,05$.

4 Resultados

4.1- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram estudados 41 pacientes, 18 (43,9 %) do sexo feminino e 23 (56,1 %) do masculino. A idade média foi de 57,7 anos, variando de 37 a 78 anos (DP=10,6). O tempo médio do início da hipertensão foi de 14,5 anos, variando entre um e 46 anos (DP=10,8 anos).

Quanto às complicações de hipertensão, 11 (26,8 %) pacientes relataram infarto do miocárdio (IM) e sete (17 %) pacientes tinham história de acidente vascular cerebral (AVC). Os dados da Tabela 1 mostram os pacientes quanto às características clínicas.

Tabela 1 - Distribuição das características clínicas da população estudada

	GP	GH	total
Diabetes mellitus	9/21 (42,8%)	8/20 (40,0%)	17/41 (41,4%)
Dislipidemia	20/21 (95,2%)	18/20 (90,0%)	38/41 (92,6%)
Tabagismo			
Tabagismo atual	4/21 (19,0%)	6/20 (30,0%)	10/41 (24,3 %)
Tabagismo prévio	12/21 (57,1%)	5/20 (25,0%)	17/41 (41,4%)
IM	5/21 (23,8%)	6/20 (30,0%)	11/41 (26,8%)
AVC	2/21 (9,5%)	5/20 (25,0%)	7/41 (17,0%)

IM= infarto do miocárdio; AVC=acidente vascular cerebral; GP= grupo de pacientes com estenose de artéria renal; GH= grupo de pacientes sem estenose de artéria renal. As razões foram calculadas entre o número de pacientes com a característica clínica e o total de pacientes.

O GP compôs-se de 21 pacientes com estenose de artéria renal, sendo nove (42,8 %) do sexo feminino e 12 (57,1 %) do masculino. A idade média foi de 62,1 anos, variando de 42 a 78 anos (DP=9,1). O tempo médio do início da hipertensão foi de 16,2 anos, variando entre um e 46 anos (DP=12,0). Quanto aos fatores de risco para doença cardiovascular, nove (42,8 %) pacientes apresentavam diabetes, vinte (95,2%) dislipidemia, quatro (19,0%) fumavam e 12 (57,1%) tinham história de tabagismo prévio. Quanto às complicações decorrentes de hipertensão, cinco (23,8%) tinham história de IM e dois (9,5%) de AVC (Tabela 1).

O GH compôs-se de 20 pacientes sem estenose de artéria renal, sendo nove do sexo feminino (45%) e 11 (55%) do masculino. A idade média foi de 53,1 anos, variando de 37 a 77 (DP=10,3). O tempo médio do início da hipertensão foi de 12,7 anos, variando de três até 34 (DP=9,4). Quanto aos fatores de risco para doença cardiovascular, oito (40%) pacientes apresentavam diabetes, 18 (90%) dislipidemia, seis (30 %) fumavam e cinco (25%) tinham história de tabagismo prévio. Quanto às complicações decorrentes da hipertensão, seis (30%) tinham história de IM e cinco (25%) de AVC (Tabela 1).

A incidência de comorbidades e complicações da hipertensão foi semelhante nos grupos GP e GH. Não foi detectada diferença significativa das características citadas entre esses dois grupos, com os valores de p maiores que 0,10.

Quando se comparou a idade dos pacientes houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,005$), sendo a média de idade do GP (62,1 anos) maior que a média do GH (53,1 anos). Quanto ao tempo de hipertensão, não houve diferença entre os dois grupos ($p=0,3$) (Figura 8).

Figura 8 - Diagrama de barras mostrando a comparação entre idade e tempo de hipertensão arterial (HAS) nos grupos GP (pacientes com estenose de artéria renal) e GH (pacientes sem estenose de artéria renal)

No GP, a pressão arterial sistólica basal média foi de 161 mmHg, variando de 120 a 220 (DP=23), a pressão arterial diastólica média foi de 91 mmHg, variando de 58 até 116 (DP= 14). O número médio de medicações anti-hipertensivas utilizadas pelos pacientes foi 3,9, variando de 1 até 6 (DP=1,4) (Tabela 2).

No GH a pressão arterial sistólica basal média foi de 167 mmHg, variando de 120 a 206 (DP=23), a pressão arterial diastólica média foi de 98 mmHg, variando de 70 até 120 (DP= 14). O número médio de medicações anti-hipertensivas utilizadas pelos pacientes foi 4,6, variando de 3 até 6 (DP=0,9) (Tabela 2).

Quando os dois grupos foram comparados, não houve diferença entre a pressão sistólica ($p=0,44$), a pressão diastólica ($p=0,13$) ou o número de medicações anti-hipertensivas usadas pelos pacientes ($p=0,08$).

Tabela 2- Distribuição dos pacientes (por grupo) quanto aos níveis de pressão arterial e o número de medicações

	MÍNIMA	MÁXIMA	MÉDIA
Pressão Sistólica- GP	120	220	161
Pressão Sistólica- GH	120	206	167
Pressão Diastólica- GP	58	116	91
Pressão Diastólica- GH	70	120	98
Medicações-GP	1	6	3,9
Medicações-GH	3	6	4,6

GP- Grupo de pacientes com estenose de artéria renal; GH- Grupo de pacientes sem estenose de artéria renal.

4.2 VARIAÇÃO DA TFG APÓS O USO DO CAPTOPRIL

No total de pacientes estudados, a média da TFG, medida em unidades de ml/min./1,73m^2 , foi de 56,7, variando de 18,5 a 118,1 (DP=26,5) na fase pré-captopril e 47,0, variando de 9,5 a 103,6 (DP=24,4) após o captopril. A média da relação entre a TFG pré e pós-captopril foi 1,36, variando de 0,21 a 2,77 (DP=0,54). Quando foi feita a comparação entre a TFG pré e pós-captopril, houve uma redução significativa ($p=0,016$).

Quando se comparou a pressão arterial pré-captopril com os valores medidos após 60 minutos da medicação, observou-se uma redução significativa nos valores de pressão arterial sistólica ($p<0,001$), pressão diastólica ($p<0,001$) e na pressão arterial média ($p<0,001$).

No GP, a TFG, medida em unidades de ml/min./1,73m^2 , foi de 48,7 (DP=21,9) variando de 18,5 a 88,0 na fase pré-captopril e de 32,6 (DP=14,8), variando de 9,5 a 66,7 após o captopril. A relação média entre a TFG pré e pós-captopril foi de 1,57 (DP=0,52) variando de 0,91 até 2,77 (Tabela 3).

Tabela 3 - Taxa de filtração glomerular pré e pós- captopril no grupo de pacientes com estenose de artéria renal (GP)

PACIENTE	TFG-PRÉ	TFG-PÓS	PRE/PÓS
1	60,8	39,3	1,55
2	46,6	41,7	1,12
3	24,2	21,3	1,14
4	63,8	35,5	1,80
5	88,0	66,7	1,32
8	38,2	25,6	1,49
9	29,7	15,3	1,94
11	82,7	46,1	1,79
12	32,8	24,5	1,34
14	21,3	23,5	0,91
15	80,9	29,2	2,77
16	68,7	54,0	1,27
18	67,4	44,5	1,51
19	51,1	21,4	2,39
21	54,1	43,5	1,24
22	18,5	10,0	1,85
23	23,2	23,6	0,98
25	31,1	27,7	1,12
28	25,4	9,5	2,67
29	52,4	32,9	1,59
30	60,7	49,0	1,24
média	48,7	32,6	1,57

TFG-PRÉ- Taxa de Filtração Glomerular antes do captopril;TFG-PÓS- Taxa de Filtração Glomerular pós captopril;PRE/PÓS- Relação entre a TFG-PRÉ e aTFG-PÓS

No GH, a TFG média (ml/min./1,73m²) pré-captopril foi de 65,1 (DP=28,7) variando de 20,5 até 118,1 e pós-captopril foi de 62,2 (DP=23,6) variando de 28,2 até 103,6. A relação média foi de 1,13 (DP=0,47) variando de 0,21 até 1,96 (Tabela 4).

Tabela 4 - Taxa de filtração glomerular pré e pós-captopril no grupo de pacientes sem estenose de artéria renal (GH)

PACIENTE	PRÉ	POS	PRÉ/PÓS
6	69,6	47,9	1,45
10	55,6	39,7	1,40
13	25,0	64,4	0,39
17	87,6	102,1	0,86
24	58,4	32,5	1,80
26	40,4	91,1	0,44
27	48,2	61,2	0,79
31	89,8	53,0	1,69
32	83,4	55,2	1,51
33	39,1	51,4	0,76
34	29,1	28,9	1,01
35	101,7	52,0	1,96
36	77,0	71,0	1,08
37	85,5	80,7	1,06
38	30,6	28,2	1,09
39	118,1	76,1	1,55
40	58,6	46,7	1,25
41	102,4	103,6	0,99
42	81,4	59,1	1,38
43	20,5	98,7	0,21
média	65,1	62,2	1,13

PRÉ- Taxa de Filtração Glomerular antes do captopril; PÓS- Taxa de Filtração Glomerular pós- captopril; PRE/PÓS- Relação entre a TFG-PRÉ e aTFG-PÓS

Quando se comparou a TFG basal (pré-captopril) foi constatada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos GP e GH ($p=0,04$) e o GP apresentou menores valores de TFG (Figura 9). A modificação da TFG determinada pelo captopril, avaliada pela relação da filtração glomerular pré/pós-captopril foi comparada entre o GP e o GH. O GH mostrou relação média da TFG pré/pós-captopril de 1,13, valor significativamente menor que o GP que teve a relação média de 1,57 ($p= 0,007$) (Tabela 5).

Figura 9 - Diagrama de barras mostrando a comparação entre a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) pré e após o captopril entre o GP (grupo de pacientes com estenose de artéria renal) e GH (Grupo de pacientes sem estenose de artéria renal).

Tabela 5- Comparação entre as relações pré/pós-captopril no GP (grupo de pacientes com estenose de artéria renal) e GH (Grupo de pacientes sem estenose de artéria renal)

GRUPO	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA
GP	0,91	2,77	1,57
GH	0,21	1,96	1,13

$p=0,007$

Quando foram comparadas as TFG pré e pós-captopril nos dois grupos separadamente, não foi observada diferença estatisticamente significativa no GH ($p=0,68$), mas percebeu-se diferença significativa no GP ($p<0,001$). (Figura 10).

Figura 10 - Diagrama de barras, mostrando a comparação entre a TFG (Taxa de Filtração Glomerular) pré e após o captopril nos grupos GP (grupo de pacientes com estenose de artéria renal) e GH (Grupo de pacientes sem estenose de artéria renal)

4.3 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS GP-I E GP-CL

Os pacientes do grupo GP, com estenose de artéria renal, foram divididos no grupo GP-I, no qual foi realizada a intervenção e no grupo GP-CL, no qual optou-se por tratamento clínico.

O Grupo GP-I foi composto de dez pacientes, sendo que um foi submetido à nefrectomia e nove realizaram angioplastia. Dentre os pacientes, quatro (40%) eram do sexo masculino e seis (60 %) do feminino. A idade média foi 61,4 anos, variando de 42 a 78 (DP=11,0). O tempo médio de início da hipertensão foi de 19,1 anos, variando de cinco a 38 anos (DP=9,7). Neste grupo, cinco pacientes (50%) apresentavam diabetes e todos tinham dislipidemia. Quanto ao tabagismo, três pacientes (30 %) fumavam no momento do estudo e quatro (40 %) eram ex-tabagistas. Dos pacientes desse grupo, dois (20%) tinham história de infarto do miocárdio prévio e um (10%) de AVC.

O Grupo GP-CL foi composto de 11 pacientes, dentre esses, três (27,2 %) eram do sexo feminino e oito (72,7%) do masculino. A idade média foi de 62,8 anos, variando de 56 a 76 anos (DP=6,3). O tempo médio de início da hipertensão foi de 13,6 anos, variando de um a 46 (DP=12,8 anos). Neste grupo, quatro pacientes (36,3%) apresentavam diabetes e dez pacientes (90,9%) tinham dislipidemia. Quanto ao tabagismo, um (9,1%) paciente fumava no momento do estudo e oito (72,7%) eram ex-fumantes. Dos pacientes desse grupo, três (27,2%) tinham história de IM e um (9,1%) de AVC.

Quando foram comparadas as características clínicas dos dois grupos, não se encontrou diferença significativa entre a idade dos pacientes ($p=0,73$) e o tempo de hipertensão ($p=0,31$).

Em relação aos níveis de pressão arterial basais, medidos em mmHg, foram observados maiores níveis de pressão arterial diastólica (PAD) no GP-I (PAD média=97 e DP=12) que no GP-CL (PAD média= 85 e DP= 14), com $p=0,048$, com diferença não estatisticamente significativa nos níveis de pressão arterial sistólica (PAS), com PAS média do GP-CL de 171 (DP=22) e PAS média no GP-CL de 153 (DP=20), $p=0,07$ ou no número de medicações anti-hipertensivas ($p=0,56$), e no GP-I a média de medicações foi de 4,1 e DP=1,4 e no GP-CL, a média foi de 3,7 e DP=1,4.

4.4 VARIAÇÃO DA TFG NOS GRUPOS GP-CL E GP-I

A TFG foi medida em unidades de ml/min./1,73m^2 . No GP-I, a TFG média pré-captopril foi de 52,3 (DP=19,4), variando de 21,3 a 88,0 e de 39,1 (DP=15,7), variando de 9,5 a 66,7 após o captopril. A relação média entre a TFG pré e pós-captopril foi de 1,44 (DP=0,45) variando de 0,91 a 2,67.

No GP-CL, a TFG média (ml/min./1,73m^2) pré-captopril foi de 45,3 (DP= 22,4), variando de 18,5 a 82,7 e pós-captopril foi de 26,7 (DP=10,0), variando de 10,0 a 46,1. A relação média foi de 1,70 (DP=0,53), variando de 0,98 a 2,77.

Quando se compararam os valores de filtração glomerular entre os dois grupos (GP-CL e GP-I) não foram observadas diferenças entre a TFG basal ($p=0,48$) e a relação pré/pós-captopril ($p=0,26$), com a tendência não estatisticamente significativa de uma menor TFG pós-captopril no grupo GP-CL ($p=0,05$) (Tabela 6). Quando a TFG pré e após captopril nos grupos GP-I e GP-CL foi analisada separadamente observou-se uma diminuição significativa da TFG após o uso do captopril nos dois grupos, com valores de p de 0,000398 e 0,0037, respectivamente, para os grupos GP-I e GP-CL (Figura 11).

Tabela 6- Médias da TFG (Taxa de Filtração Glomerular) pré e pós- captopril e relação pré/pós captopril nos grupos GP-I (grupo de intervenção) e GP-CL (grupo clínico)

GRUPO	TFG		
	MÉDIA PRÉ	MÉDIA PÓS	RELAÇÃO
GP-I	52,3	39,1	1,44
GP-CL	45,3	26,7	1,7

Figura 11- Comparação entre a TFG (Taxa de Filtração Glomerular) pré e pós-captopril nos grupos GP-I (grupo de intervenção) e GP-CL (grupo clínico)

4.5- AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA E COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES COM E SEM MELHORA

Os 21 pacientes que apresentaram estenose de artéria renal foram acompanhados por um tempo médio de 379 dias, variando de 206 a 663 dias (DP=127) após o estudo inicial. Estes pacientes foram classificados como grupo de melhora e não melhora clínica, de acordo com os critérios do consenso para relato de trabalhos clínicos de revascularização da artéria renal ⁽⁸⁴⁾. No total, 15 pacientes apresentaram melhora de seus níveis pressóricos, sendo oito do GP-I e sete do GP-CL, não havendo diferença estatisticamente significativa em relação à melhora clínica entre os grupos submetidos a tipos diferentes de tratamento ($p=0,36$).

A TFG basal média (medida em unidades de ml/min./1,73m^2) do subgrupo de pacientes com melhora (média=53,7 e DP=22,6) foi comparada com a TFG basal média do subgrupo de pacientes sem melhora clínica (36,0 e DP=14,5), não sendo observada diferença estatisticamente significativa ($p=0,09$) (Tabela 7). Ao se analisarem separadamente os pacientes do GP-I e do GP-CL, também, não se observou correlação entre a TFG basal e a melhora da pressão arterial.

Foi realizada comparação entre a relação TFG pré/pós-captopril e a melhora dos pacientes e, novamente, não houve uma correlação significativa ($p=0,74$), e os pacientes com melhora clínica apresentavam relação pré/pós-captopril média de 1,60 (DP= 0,52), comparados aos pacientes sem melhora clínica, com média de relação de 1,51 (DP=0,48) (**Tabela 7**).

Tabela 7- Comparação entre a taxa de filtração glomerular (TFG) basal e a relação pré / pós-captopril entre os pacientes com e sem melhora clínica

EVOLUÇÃO CLÍNICA	TFG BASAL	RELAÇÃO
MELHORA	53,7	1,60
SEM MELHORA	36,0	1,51

Considerando apenas os pacientes submetidos a tratamento por intervenção, não se encontrou diferença significativa entre a relação da TFG pré/pós-captopril entre os pacientes que melhoraram (média= 1,45 e DP= 0,5) e os que não melhoraram (média=1,37 e DP= 0,12), ($p=0,83$). Não se observou também diferença significativa da relação TFG pré/pós-captopril entre os pacientes com e sem melhora do grupo GP-CL ($p=0,63$).

Foi feita uma análise para verificar se existia relação entre a evolução dos pacientes (melhora e não melhora) e as seguintes variáveis: idade, tempo de hipertensão, presença de diabetes, dislipidemia, tabagismo, antecedentes de IM ou AVC, TFG basal, creatinina sérica, relação da TFG pré/pós captopril e tamanho do menor rim. Observa-se uma correlação possivelmente significativa entre evolução e a TFG inicial com $p= 0,087$, isto é, os pacientes que melhoraram tinham TFG basal maior que os que evoluíram sem melhora. Houve também uma correlação negativa estatisticamente significativa dos valores de creatinina sérica com a evolução ($p=0,049$), ou seja, os pacientes com melhora clínica apresentaram menores níveis de creatinina (média=1,4 e DP=0,41) quando comparados com os pacientes sem melhora clínica (média=2,25 e DP=0,88). Nas demais características, não foi possível detectar uma relação significativa das medidas analisadas com a evolução do paciente.

4.6 EVOLUÇÃO DA TFG

Dos 21 pacientes com estenose de artéria renal, 18 repetiram o exame para avaliar a evolução da função renal medida pela TFG com EDTA-⁵¹Cr e da função renal diferencial pela cintilografia com DMSA-^{99m}Tc no período de tempo que variou de 231 a 544 dias (média= 319 e DP=68,6). Os resultados da TFG inicial e no seguimento estão apresentados na figura 12.

Quando se comparou a TFG basal (medida no exame inicial) com a TFG de controle não houve diferença significativa nos dois momentos, e a média de TFG (medida em unidades de ml/min./1,73m²) inicial foi de 52,4 e DP=21,3 e no exame de controle a média da TFG foi de 47,3 e DP=18,8 (p=0,10).

-

Figura 12 - Comparação entre a TFG (Taxa de Filtração Glomerular) basal e a TFG de evolução no GP (pacientes com estenose de artéria renal)

Não houve correlação entre a melhora da taxa de filtração glomerular e a melhora clínica dos pacientes, sendo que nos pacientes que melhoraram a média da TFG inicial foi de 55,8 e DP=21,1 e no exame de controle a média da TFG foi de 51,1 e DP=17,8 ($p=0,23$) e nos pacientes sem melhora clínica a média da TFG inicial foi de 40,5 e DP=14,0 e no exame de controle a média da TFG foi de 33,8 e DP=12,9 ($p=0,16$). Figura 13

Figura 13 - Comparação entre a TFG (Taxa de Filtração Glomerular) basal e a TFG de evolução nos grupos com e sem melhora clínica

Quando se avaliou separadamente a evolução da TFG nos grupos GP-I e do GP-CL, não houve diferença significativa nas TFG obtidas no exame inicial e na evolução, nos pacientes do GP-I a média da TFG inicial foi de 52,3 (DP=19,4) e, no exame de controle, a média da TFG foi de 45,9 e DP=14,1 ($p=0,17$) e, no grupo GP-CL, a média da TFG inicial foi de 52,5 e DP=22,3, e no exame de controle, a média da TFG foi de 49,0 e DP=22,4 ($p=0,41$). Figura 14.

Figura 14 - Comparação entre as TFG (Taxa de Filtração Glomerular) basal e a TFG de evolução nos grupos submetidos a tratamento por intervenção e clínico

4.7 Comparação entre os rins com estenose e os rins sem estenose

Nos pacientes com estenose de artéria renal, os rins foram avaliados de forma isolada, considerando cada rim como uma unidade que foi classificada conforme a presença ou ausência de estenose. No total foram 25 rins estenóticos e 17 sem estenose, pois cinco pacientes apresentavam estenose bilateral.

A multiplicação do percentual de função renal diferencial (obtida pelo DMSA-^{99m}Tc) pela TFG (obtida pelo EDTA-⁵¹Cr) permitiu a calcular a taxa de filtração glomerular por rim.

Os rins com estenose de artéria renal apresentaram TFG basal média de 18,4 ml/min (DP=18,8), significativamente menor que a dos rins sem estenose (média=32,0 ml/min e DP=17,5) ($p=0,01$), sendo mantida uma menor TFG após o captopril ($p=0,04$), porém sem variação significativa da relação pré/pós-captopril entre os dois grupos ($p=0,27$). Os dados das Tabelas 8 e 9 mostram a função renal diferencial obtida pelo DMSA-^{99m}Tc pré e pós-captopril, não se observando diferença estatisticamente significativa nos dois momentos do estudo, com $p=0,9$ nos rins com e sem estenose.

Tabela 8 – Medida da função renal diferencial por DMSA-^{99m}Tc pré e pós-captopril em rins com estenose de artéria renal

FUNÇÃO RELATIVA - RINS COM ESTENOSE		
	Pré captopril	Pós-captopril
	48%	47%
	0%	0%
	20%	18%
	96%	97%
	22%	21%
	66%	65%
	60%	60%
	51%	52%
	11%	9%
	25%	26%
	97%	98%
	24%	26%
	70%	72%
	24%	23%
	76%	74%
	48%	48%
	27%	33%
	52%	52%
	32%	32%
	4%	3%
	4%	2%
	3%	3%
	3%	2%
	0%	0%
	5%	4%
MÉDIA	35%	35%

Tabela 9 - Medida da função renal diferencial por DMSA-^{99m}Tc pré e pós-captopril em rins sem estenose de artéria renal

FUNÇÃO RELATIVA- RINS SEM ESTENOSE		
	Pré captopril	Pós-captopril
	34%	35%
	78%	79%
	40%	40%
	49%	48%
	97%	97%
	89%	91%
	80%	82%
	75%	74%
	100%	100%
	76%	77%
	73%	67%
	95%	96%
	68%	68%
	30%	28%
	96%	98%
	52%	53%
	100%	100%
MÉDIA	72%	73%

Nos pacientes do GP a função renal diferencial medida pelo DMSA-^{99m}Tc não mostrou diferença significativa quando comparamos o exame inicial com o estudo de evolução após intervalo médio de 319 dias, com $p=0,32$ para rins estenóticos e $p=0,169$ para os rins sem estenose - Tabelas 10 e 11.

Tabela 10 – Função relativa medida por DMSA-^{99m}Tc nos rins com estenose

DIAGNÓSTICO	FUNÇÃO RELATIVA	
	INICIAL	EVOLUÇÃO
ESTENOSE	48%	48%
ESTENOSE	22%	23%
ESTENOSE	66%	64%
ESTENOSE	60%	56%
ESTENOSE	51%	52%
ESTENOSE	11%	18%
ESTENOSE	25%	25%
ESTENOSE	97%	99%
ESTENOSE	24%	40%
ESTENOSE	76%	60%
ESTENOSE	24%	26%
ESTENOSE	27%	29%
ESTENOSE	32%	35%
ESTENOSE	70%	75%
ESTENOSE	4%	2%
ESTENOSE	96%	98%
ESTENOSE	20%	23%
OCLUSÃO	3%	1%
OCLUSÃO	3%	1%
OCLUSÃO	0%	0%
ESTENOSE	0%	0%
MÉDIA	36%	36%

Tabela 11 - Função relativa medida por DMSA-^{99m}Tc nos rins sem estenose

FUNÇÃO RELATIVA		
DIAGNÓSTICO	INICIAL	EVOLUÇÃO
S/ESTENOSE	34%	36%
S/ESTENOSE	80%	77%
S/ESTENOSE	78%	77%
S/ESTENOSE	40%	44%
S/ESTENOSE	49%	48%
S/ESTENOSE	97%	99%
S/ESTENOSE	89%	82%
S/ESTENOSE	75%	75%
S/ESTENOSE	100%	100%
S/ESTENOSE	76%	74%
S/ESTENOSE	73%	71%
S/ESTENOSE	68%	65%
S/ESTENOSE	30%	25%
S/ESTENOSE	52%	52%
S/ESTENOSE	100%	100%
MÉDIA	69%	68%

5 Discussão

A hipertensão renovascular é uma patologia de grande relevância por ser potencialmente curável ⁽⁹⁾. A EAR pode estar relacionada a efeitos devastadores renais ou sistêmicos ou permanecer silenciosa clinicamente ⁽⁴⁵⁾. Os objetivos de identificação da estenose de artéria renal incluem o melhor controle pressórico e a preservação da função renal ⁽⁸⁶⁾, porém a constatação da estenose não é suficiente para concluir a etiologia do declínio da função renal ou de um quadro hipertensivo. As dificuldades diagnósticas incluem a limitada habilidade para avaliar a contribuição da estenose na função e no “status” do parênquima renal ⁽⁴⁵⁾.

O manejo da estenose de artéria renal gera muitas controvérsias. Apesar dos recentes avanços em métodos de imagem, medicações e técnicas endovasculares de intervenção, não está claro se os procedimentos de revascularização conseguem mudar a história natural e a mortalidade de pacientes com estenose de artéria renal ⁽⁸⁶⁾.

Há muito tempo, acredita-se que na ativação do sistema renina angiotensina encontram-se as respostas para o diagnóstico da hipertensão renovascular, e o presente trabalho investigou novos parâmetros que pudessem detectar de forma mais objetiva esta ativação. A proposta central do estudo foi medir a TFG antes e após o uso de captopril e correlacionar a queda da filtração glomerular com a presença de estenose de artéria renal e, eventualmente, com a resposta ao tratamento.

5.1 CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DA INCLUSÃO DOS PACIENTES E ESCOLHA DO TRATAMENTO

Os pacientes incluídos neste estudo eram hipertensos graves, em uso de várias medicações e sem controle adequado da pressão arterial. Todos tinham fatores clínicos que sugeriam a hipótese de EAR, após a realização dos exames anatômicos os pacientes foram divididos em dois grupos (GP e GH), de acordo com a presença ou ausência de EAR. As características clínicas dos grupos com e sem EAR foram semelhantes quanto à presença de comorbidades, complicações e tempo de hipertensão, porém com maior idade dos pacientes com EAR. Quando os dois grupos foram comparados, não houve diferença entre a pressão sistólica ($p=0,44$), pressão diastólica ($p=0,13$) ou no número de medicação usada pelos pacientes ($p=0,08$). Para confirmação ou exclusão da EAR, procurou-se realizar a arteriografia em todos os casos. Apenas em sete casos, a pesquisa de EAR foi feita por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, sem a realização da arteriografia.

Embora a randomização dos pacientes para os dois tipos de tratamento seja ideal para avaliar o impacto clínico e funcional da abordagem clínica e intervencionista, a proposta do trabalho não era a modificação da conduta prescrita pelo especialista. Na maioria dos casos, a indicação de intervenção foi baseada na presença e características (grau, localização e acesso às medidas intervencionistas) da estenose detectada à arteriografia e na gravidade da hipertensão, ou seja, pacientes com dificuldade de controle da pressão arterial com múltiplas drogas. Em alguns

pacientes, o tratamento cirúrgico foi indicado, porém sem que tenha havido a internação para realização do procedimento até o momento. Esta demora fez com que pacientes com indicação para tratamento cirúrgico migrassem para o grupo clínico e fossem avaliados como tais.

Os resultados das medidas de TFG pré e pós-captopril e da cintilografia renal estática não foram considerados na definição da estratégia terapêutica, sendo pelo contrário, observada uma tendência a menor TFG pós-captopril (média da relação=1,70) no grupo mantido sob tratamento clínico, ao passo que se esperava que o grupo com maior ativação do SRA (e consequente queda da TFG pós-captopril) fosse o mais beneficiado pela intervenção.

5.2 DETERMINAÇÃO DO CLAREAMENTO PLASMÁTICO DO EDTA-⁵¹Cr ANTES E APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE CAPTOPRIL

O presente estudo encontrou uma redução significativa da TFG desencadeada pela administração do captopril, com média da TFG pré-captopril de 56,7 ml/min/1,73m² e 47,0 ml/min/1,73m² após a administração da medicação. Na literatura, já é bem descrito o uso de IECA na cintilografia para o diagnóstico de hipertensão renovascular, baseado na demonstração da queda da filtração glomerular desencadeada pela inibição da formação de angiotensina II pelo captopril ⁽⁸⁷⁾. Alguns estudos com cintilografia renal demonstraram altos valores de sensibilidade e especificidade, isto é, uma cintilografia com captopril positiva consegue identificar pacientes que

melhorarão após intervenção ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾, mas estes valores não foram reproduzidos por todos os trabalhos ^(88,89). Em primeiro lugar, esta variação nos resultados deve-se à diferente metodologia empregada nos trabalhos: alguns utilizam como comparação os achados anatômicos da arteriografia, isto é, a presença da estenose de artéria renal, e outros a melhora dos níveis de pressão arterial.

Outro problema é que muitos pacientes são classificados como probabilidade intermediária de hipertensão renovascular em razão da função renal basal alterada ⁽⁹⁰⁾. Vale ressaltar que a estenose da artéria renal é, além de importante causa de hipertensão, relacionada à perda da função renal e estima-se que 15% dos pacientes que iniciam o programa de hemodiálise tenham a doença renovascular como principal causa de insuficiência renal ⁽⁹¹⁾. Portanto, pacientes com hipótese diagnóstica de hipertensão renovascular, muitas vezes, têm a função renal de base alterada, o que dificulta a interpretação do exame após o captopril. Assim, um trabalho que demonstrou sensibilidade de 93% e especificidade de 100% da cintilografia com captopril para prever uma resposta satisfatória à intervenção em pacientes com função renal normal obteve piores resultados nos pacientes com alteração da função renal e rins menores, bem como quando a comparação dos achados foi feita com a arteriografia ⁽⁹²⁾. A eficácia da cintilografia também é afetada pelo método diagnóstico de interpretação das imagens e curvas. As alterações detectadas nas curvas do renograma são manifestações das mudanças da TFG induzidas pelo captopril, desta forma espera-se uma melhora da acurácia se a função de

cada rim for expressa não só como porcentagem do total, mas também em termos absolutos. O acréscimo dos dados quantitativos à cintilografia renal dinâmica com captopril mostra um aumento na sensibilidade de 44,4% para 85,2% ⁽⁹³⁾.

Existem vários métodos para a determinação da TFG, mas sabe-se que a acurácia dos métodos cintilográficos é menor quando comparada às técnicas baseadas na coleta de amostras de sangue ⁽⁹³⁾. A TFG medida pelo EDTA-⁵¹Cr é aceita como o melhor índice para a avaliação da função renal, visto que a medida da creatinina sérica e as equações derivadas superestimam a TFG e têm baixa sensibilidade para detectar disfunção renal. Por outro lado, a medida de clareamento da inulina, que é o padrão-ouro, é um exame trabalhoso para ser utilizado na prática clínica ⁽⁹⁴⁾. Já foi demonstrado que a medida da TFG com EDTA-⁵¹Cr apresenta correlação satisfatória com clareamento da inulina ^(95,96). Desse modo, nosso estudo realizou a medida absoluta da queda da filtração glomerular após a administração do captopril, na tentativa de se detectar uma piora da filtração glomerular associada à ativação do sistema renina-angiotensina e, portanto, a uma estenose de artéria renal hemodinamicamente significativa.

A experiência de nosso serviço ⁽⁹⁷⁾ mostra uma boa correlação entre as medidas de TFG pela técnica do EDTA-⁵¹Cr realizadas em 2 e 4 horas e 6 e 8 horas, sendo esperados valores de TFG semelhantes nos dois períodos do exame sem a interferência do captopril. Em um estudo realizado com voluntários para avaliar a absorção do captopril, foi demonstrado que o

pico de sua ação é de uma hora, mas o valor médio de meia-vida foi em torno de 6,2 horas, portanto, existiria ação do captopril durante toda a segunda etapa do exame ⁽⁹⁸⁾.

As medidas da TFG são sujeitas a um pequeno grau de flutuação, próximo a 5 ml/min. Esta flutuação é maior em pacientes com clearance inferior a 40 ml/min, e foi presente em 14 dos pacientes estudados. Outro fator de variação é que o “clearance” plasmático de EDTA-⁵¹Cr pode não ter um comportamento monoexponencial “puro”, ou seja, pode haver uma tendência a superestimar o “clearance” nas medidas precoces (2-4h) quando comparadas às tardias (6-8h). Uma possibilidade para aumentar a reprodutibilidade das medidas de TFG e aumentar a confiança na determinação individual da relação de TFG pré e pós-captopril, seria a realização do estudo em dois dias, com duas injeções separadas de EDTA-⁵¹Cr e coleta de amostras sanguíneas em tempos idênticos, além da coleta de todas as amostras em duplicata para reduzir a possibilidade de erros técnicos. Nesse trabalho, o método apresentado, com estudo em um único dia, apresentava como vantagens a maior praticidade e a segurança de uma reprodução das condições clínicas e do preparo do paciente, muitas vezes usuários de múltiplas drogas e com possibilidade de flutuação do estado funcional hemodinâmico renal.

5.3 A QUEDA DA TFG NOS PACIENTES COM E SEM EAR

Neste estudo, foi evidente a queda na taxa de filtração glomerular após o captopril no total de pacientes ($p=0,016$), bem como nos valores da pressão arterial. Com o propósito de avaliar se as alterações observadas na cintilografia com DTPA- ^{99m}Tc eram relacionadas à diminuição da pressão de perfusão ou específicas do IECA, um estudo comparou os efeitos do captopril com o nitroprussiato e observou que na infusão do nitroprussiato a captação do radiofármaco encontrava-se preservada a despeito da hipotensão induzida ⁽⁹⁹⁾. Quando comparada a redução da pressão arterial em razão da infusão de nitroprussiato, o uso de captopril em pacientes com estenose uniarterial produziu uma seletiva diminuição da TFG a despeito da preservação do fluxo sanguíneo renal ⁽¹⁰⁰⁾.

Observou-se uma diferença significativa quando são comparados pacientes hipertensos com estenose de artéria renal com o grupo de pacientes hipertensos sem estenose de artéria renal. O fato enfatiza o papel do captopril na inibição do sistema renina-angiotensina. Na literatura é descrito que os IECA diminuem a TFG no rim com EAR, mas a despeito da diminuição da pressão arterial a TFG aumenta no rim contralateral como resultado da supressão da vasoconstrição ⁽⁷⁷⁾. Em pacientes com hipertensão essencial, nos quais o tônus vascular é comumente aumentado, os IECA como o captopril induzem uma resposta vascular renal aguda: o fluxo sanguíneo aumenta mais que do que em indivíduos normais ⁽¹⁰¹⁾. Um estudo realizado com animais avaliou a queda da TFG medida por inulina

após o captopril e observou uma queda significativa (31%) da TFG no rim estenótico e uma queda não significativa na TFG no rim contralateral (sem estenose) ⁽⁹⁹⁾.

No presente estudo, observou-se que os pacientes sem estenose de artéria renal detectada por métodos anatômicos (GH) apresentaram uma redução da TFG inferior à observada nos pacientes portadores de EAR (GP). As alterações hemodinâmicas causadas pelo captopril parecem ser específicas desta classe de drogas ⁽¹⁰²⁾ e outros estudos sugerem que a redução na TFG determinada pelo captopril possa indicar a presença de EAR ⁽¹⁰³⁾.

Porém, ao contrário de autores que detectaram a queda de TFG após o captopril apenas no rim com estenose, sem variação no rim não estenótico ^(103,104), não fomos capazes de lateralizar a depressão funcional ou a queda da TFG após o captopril. Estudos avaliaram a cintilografia com DMSA-^{99m}Tc com captopril para pacientes com estenose de artéria renal e ficou claro que a captação do DMSA-^{99m}Tc é alterada pelo IECA ^(105,106). Um estudo realizado com 27 pacientes encontrou uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 91 % para diagnóstico ao empregar o estudo com DMSA-^{99m}Tc pré e pós-captopril para diagnóstico de EAR ⁽¹⁰⁷⁾.

No presente estudo, a função renal diferencial medida com DMSA-^{99m}Tc nos rins com e sem EAR não apresentou alteração após o uso de captopril, contrariando a expectativa de uma queda de função decorrente da perda de mecanismos compensatórios específicos do rim com EAR. A

ausência de lateralização da perda funcional talvez seja decorrente da captação de DMSA-^{99m}Tc não ser predominantemente glomerular nestes pacientes. O mecanismo de captação do ^{99m}Tc DMSA não está bem claro, mas sabe-se que sua distribuição é proporcional ao fluxo sanguíneo renal com extração por captação peritubular e filtração glomerular. Há estimativa de que a filtração glomerular seja responsável por 35 % e a captação tubular por 65 % do “clearance” de DMSA-^{99m}Tc ⁽¹⁰⁸⁾ sendo possível que em situações de perda crônica de função glomerular haja uma modificação do balanço entre os dois sistemas e uma maior secreção tubular de DMSA-^{99m}Tc.

5.4 CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS DE TFG E A EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES

Quando os grupos de tratamento clínico e de intervenção foram comparados, não foram observadas diferenças entre a TFG basal, taxa de filtração pós-captopril e a relação pré/pós-captopril, mesmo quando se avaliou separadamente o grupo submetido à intervenção, no qual se esperava que a queda da TFG após o captopril tivesse correlação com maior chance de resposta clínica.

A maioria dos pacientes em ambos os grupos obteve melhora clínica no seguimento, não havendo diferença entre os grupos com ou sem intervenção. Os pacientes que sofreram intervenção, não apresentaram maior taxa de cura quando comparados ao tratamento clínico. O fato é

concordante com a literatura, que não evidencia diferenças entre os dois tipos de tratamento nos trabalhos randomizados prospectivos com maior número de pacientes ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Tanto pacientes submetidos a tratamento clínico como à intervenção evoluíram com melhora. No total, 15 pacientes apresentaram melhora dos seus níveis pressóricos, sendo oito pacientes do GP-I e sete do GP-CL. Esta melhora deve-se em grande parte a otimização do tratamento medicamentoso e a mudanças do estilo de vida. A melhora do controle pressórico com o tratamento clínico pode ser observada até mesmo no período de permanência hospitalar de alguns pacientes para a realização de angiografia.

Vale enfatizar, que comparar os dois tipos de tratamento não foi o objetivo principal do estudo, e o pequeno número de pacientes limita esta avaliação e a análise estatística de outros fatores que podem ser relacionados à resposta, tais como a TFG (estimada pelo EDTA-⁵¹Cr e pela creatinina sérica), que tende a ser maior nos indivíduos com melhora pressórica durante o seguimento.

Esperava-se que a queda da TFG após o uso de captopril estivesse relacionada diretamente à ativação do sistema renina-angiotensina. Por este motivo, acreditava-se que a maior relação da TFG pré/pós-captopril pudesse estar associada à melhora clínica nos pacientes, particularmente no grupo submetido à intervenção. Esta associação não foi observada nas análises efetuadas. Quando a estenose de artéria renal é corrigida precocemente tem

maior chance de curar a hipertensão. Entretanto, tardiamente a atrofia glomerulotubular induzida por isquemia progride e o tratamento por intervenção não cura a hipertensão. Tanto a nefroesclerose induzida por hipertensão e glomeruloesclerose contribuem para a diminuição da TFG ⁽¹⁰⁹⁾, o que pode ajudar a explicar por que alguns pacientes não responderam com melhora clínica a despeito da correção da estenose. Em nossa instituição, que presta atendimento hospitalar em nível terciário e quaternário, pode haver uma seleção de pacientes com maior tempo de evolução da doença e características clínicas mais graves, portanto com maior comprometimento da função renal e menor chance de resposta ao tratamento.

6 Conclusões

-
- A utilização de captopril acarreta uma redução significativa da TFG em pacientes hipertensos, que pode ser medida pelo EDTA-⁵¹Cr
 - A queda da TFG após o captopril é mais acentuada em pacientes portadores de estenose de artéria renal. A redução é constatada por um aumento da relação entre o “clearance” estimado pelas amostras pré-captopril (2-4 horas) e pós-captopril (6-8 horas), com valor médio de 1,57 na população de pacientes com estenose de artéria renal e 1,13 na população sem estenose.
 - Não houve correlação entre as medidas da TFG e a evolução clínica dos pacientes com estenose de artéria renal, não sendo observada associação significativa entre a relação de TFG pré e pós-captopril nos indivíduos com boa ou má resposta ao tratamento clínico ou por intervenção.

7 Anexos

Anexo 1 –

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20.12.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1104/06** intitulado: **"Redução da filtração glomerular determinada por EDTA-⁵¹Cr e DMSA^{99mTc}-Tc após a administração de captopril: valor preditivo de resposta à revascularização em pacientes com estenose de artéria renal"**, apresentado pelo Departamento **RADIOLOGIA**, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Anna Alice Rolim Chaveses

CAPPesq, 20 de dezembro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

PROTOCOLO

Local: *MM - Anna Alice*
Recebido por: *Katia*
Data: *04/01/07*

Anexo 2

- Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "REDUÇÃO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR DETERMINADA POR EDTA-⁵¹Cr E DMSA-^{99m}Tc APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE CAPTOPRIL: VALOR PREDITIVO DE RESPOSTA À REVASCULARIZAÇÃO EM PACIENTES COM ESTENOSE DE ARTÉRIA RENAL".

PESQUISADOR: Marcelo Tatit Sapienza

CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº Nº 69553

UNIDADE DO HCFMUSP: INRAD – Serviço de Medicina Nuclear

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

O estudo determina a exposição a uma pequena dose de radiação (comparável à de uma tomografia computadorizada), não se demonstrando efeitos adversos nesta faixa de dose.

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e objetivos da pesquisa

O Sr (a) está sendo convidado para participar do protocolo de pesquisa “Redução da filtração glomerular determinada por EDTA-⁵¹Cr e DMSA-^{99m}Tc após a administração de captopril: valor preditivo de resposta à revascularização em pacientes com estenose de artéria renal”.

O Sr (a) tem um estreitamento da artéria do rim, que leva a aumento da pressão arterial. Existem duas formas de tratamento: uma com medicação e a outra com intervenção que pode ser angioplastia ou cirurgia. Alguns pacientes apresentam melhora importante com os procedimentos, outros não. É importante a disponibilidade de exames que indiquem quais pacientes melhorarão com os procedimentos. O presente projeto tem por objetivo estudar se os exames de medicina nuclear, no caso o EDTA-⁵¹Cr e o DMSA-^{99m}Tc, podem determinar quais pacientes tem maior chance de melhora com tratamento invasivo.

2. Procedimentos utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos experimentais

Serão convidados a participar do estudo os pacientes que apresentem estenose da artéria renal e que farão tratamento com cirurgia ou angioplastia.

O exame é feito após a injeção de DMSA marcado com tecnécio-99m (DMSA-^{99m}Tc), uma substância que é concentrada pelo rim e emite uma pequena quantidade de radiação, a qual é detectada por um aparelho chamado câmara de cintilação e permite a realização de imagens e cálculo de quanto cada rim está funcionando em relação ao total. O exame com EDTA-⁵¹Cr permite o cálculo de quanto o rim está filtrando, isto é, como o seu rim está funcionando.

O procedimento será feito da seguinte maneira: o Sr (a) receberá um pequeno volume de solução contendo DMSA-^{99m}Tc e EDTA-⁵¹Cr injetado em uma veia do seu braço. As imagens serão feitas na câmara de cintilação, 2 horas após a injeção. O seu sangue será colhido 2, 4, 6 e 8 horas após a injeção para calcularmos como o seu rim está funcionando.

Após 5 horas do início do exame o Sr. receberá uma medicação para hipertensão chamada captopril por boca e uma nova injeção de DMSA. Faremos imagens novamente na hora 8 do exame. Nós compararemos o exame feito antes e após o Sr. tomar a medicação (todo o exame é realizado em um único dia).

Os achados dos exames serão comparados com a sua evolução após o procedimento (cirurgia e angioplastia). O Sr (a) continuará o acompanhamento no ambulatório de nefrologia e observaremos a melhora da sua pressão arterial e a função do seu rim.

3. Desconfortos e riscos esperados

Os riscos dessa pesquisa são mínimos. Os exames são realizados de rotina no nosso serviço, sem maiores complicações. História de alergia é extremamente improvável. O desconforto provocado pela injeção na veia é igual ao de qualquer exame de sangue e não há reação adversa frequente após a injeção da EDTA-⁵¹Cr e DMSA-^{99m}Tc em seres humanos.

Cada lote de EDTA-⁵¹Cr e DMSA-^{99m}Tc é avaliado antes da injeção, confirmando sua segurança. A dose de radiação do exame é baixa, não trazendo qualquer risco detectável de câncer ou mal-formações.

4 e 5 . Benefícios que poderão ser obtidos e procedimentos alternativos que possam ser vantajosos

A intenção do estudo é verificar se a medida da taxa de filtração glomerular e a cintilografia com DMSA-^{99m}Tc antes e após o captopril conseguem prever a possibilidade de sua angioplastia ou cirurgia ter ou não bons resultados. Para verificar isto, o exame será comparado com a sua evolução após o procedimento terapêutico, não interferindo no seu diagnóstico ou tratamento. Da mesma forma, caso você se recuse a participar deste protocolo, não haverá nenhuma modificação do tratamento planejado ou de outros procedimentos planejados pelo seu médico. Após o término deste protocolo poderemos, em casos semelhantes ao do senhor indicar angioplastia ou cirurgia com maior definição quanto ao resultado.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Os pesquisadores se comprometem a esclarecer dúvidas e prestar informações adicionais sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa a qualquer momento que o Sr (a) solicite.

O Sr (a) é livre para retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem que isto interfira ou prejudique o seu tratamento ou assistência. Mesmo se Sr (a) não aceitar participar ou desistir de participar do estudo, receberá os tratamentos disponíveis e necessários para o seu caso.

Os seus dados pessoais são confidenciais e sigilosos, não sendo divulgados de forma individualizada ou que permita sua identificação.

Os serviços responsáveis pelo protocolo (Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, Divisão de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP) se comprometem a fornecer assistência por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, não estando previstas indenizações.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Marcelo Tatit Sapienza

travessa da Rua Ovídio Pires de Campo s/n fone (0xx11) 3081-5411
Rua Conselheiro Brotero 1486, 1 andar, ala Norte fone (0xx11) 3825-4433

Celular: 9893-6026

Dra. Anna Alice Rolim Chaves

travessa da Rua Ovídio Pires de Campo s/n fone (0xx11) 3081-5411
Rua Paris, 241 Apto:21 fone (0xx11) 3676-1084

Celular: 8536-6769

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de 200 ____.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO 3 - MEDIDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E DMSA PRÉ E APÓS O CAPTOPRIL

O estudo será realizado no Centro de Medicina Nuclear

Preparo do exame:

Não é necessário jejum.

O tempo de permanência do paciente no CMN é de 8 horas.

SUSPENDER AS MEDICAÇÕES ABAIXO APÓS FALAR COM O SEU MÉDICO:

	MEDICAÇÃO	NOME COMERCIAL
SUSPENDER POR 2 DIAS:		
	Captopril	Capoten, Catoprol, Hipocaltril
	Losartan	Corus, Cozaar, Redupress
	Valsartan	Diovan
SUSPENDER POR 3 DIAS:		
	Lisinopril	Privinil, Zestril
	Enalapril	Atens, Corenitec, Eupressin, Neolapril, Renitec, Vasopril
	Ramipril	Triatec
SUSPENDER POR 5 DIAS:		
	Irbesartan	Avapro, Aprovel
	Candesartan	Atacand, Blopress
	Telmisartan	Micadir, Pritor
	Fosinopril	Monopril
	Trandolapril	Odrik, Gopten
	Perindopril	Coversyl

ANEXO 4 – MÉTODO DE MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

Realizar, no mínimo, duas medidas de pressão por consulta, na posição sentada. Se as medidas de pressão diastólica apresentarem diferença de mais de 5 mmHg fazer novas medidas até se obter menor diferença.

Na primeira avaliação as medidas devem ser obtidas nos dois membros superiores. Em caso de diferença, utilizar o braço de maior pressão.

As medidas devem ser efetuadas em duas ou mais consultas antes de se estabelecer o diagnóstico de hipertensão arterial.

A medida na posição ortostática deve ser feita pelo menos na avaliação inicial especialmente em idosos, diabéticos e portadores e disautonomias, dependentes do álcool e usuários de medicação anti-hipertensivas.

MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

1. Certificar-se de que o paciente não está com a bexiga cheia, praticou exercícios físicos, ingeriu bebidas alcoólicas, café, alimentos ou fumou até 30 minutos antes. Manter as pernas descruzadas e braços na altura do coração.
2. Deixar o paciente descansar por 5 a 10 minutos.
3. Usar manguito de tamanho adequado (bolsa de borracha com largura = 40 % e comprimento = 80 % da circunferência do braço).
4. Palpar o pulso radial e inflar até o seu desaparecimento para estimar a sistólica.
5. Posicionar a campânula do estetoscópio sobre a área braquial e inflar rapidamente até ultrapassar 20 a 30 mmHg o nível estimado da pressão sistólica. Desinflar lentamente.
6. Determinar a sistólica no aparecimento dos sons e a diastólica no desaparecimento dos sons. Não arredondar os valores para dígitos terminados em zero ou cinco.

8 Referências

-
- (1) Bolduc JP, Oliva VL, Therasse E, Giroux MF, Bouchard L, Perreault P, et al. Diagnosis and treatment of renovascular hypertension: a cost-benefit analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2005 Mar;184(3):931-7.
 - (2) sbh.org.br. A hipertensão em números. 2006.
Ref Type: Internet Communication
 - (3) Ayres JE. [Prevalence of arterial hypertension in Piracicaba City]. *Arq Bras Cardiol* 1991 Jul;57(1):33-6.
 - (4) de Lolio CA. [Prevalence of arterial hypertension in Araraquara, Brazil]. *Arq Bras Cardiol* 1990 Sep;55(3):167-73.
 - (5) Martins IS, Marucci MF, Velasquez-Melendez G, Coelho LT, Cervato AM. [Atherosclerotic cardiovascular disease, lipemic disorders, hypertension, obesity and diabetes mellitus in the population of a metropolitan area of southeastern Brazil. III--Hypertension]. *Rev Saude Publica* 1997 Oct;31(5):466-71.
 - (6) Omary RA, Henseler KP, Salem R, McDermott JC, Sproat I, Wojtowycz M, et al. Effect of MR angiography on the diagnosis and treatment of patients with suspected renovascular disease. *J Vasc Interv Radiol* 2001 Oct;12(10):1179-83.
 - (7) Helin KH, Lepantalo M, Edgren J, Liewendahl K, Tikkanen T, Tikkanen I. Predicting the outcome of invasive treatment of renal artery disease. *J Intern Med* 2000 Jan;247(1):105-10.

-
- (8) Morton KA, Rose SC, Haakenstad AO, Handy JE, Scuderi AJ, Datz FL. Diagnostic use of angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibited renal scintigraphy in the identification of selective renal artery stenosis in the presence of multiple renal arteries: a case report. *J Nucl Med* 1990 Nov;31(11):1847-50.

 - (9) Fang BR, Lin CY. Reversible renin-dependent renovascular hypertension successfully treated with percutaneous transluminal renal angioplasty and stenting. *Int Heart J* 2005 Mar;46(2):339-45.

 - (10) Fraioli F, Catalano C, Bertoletti L, Danti M, Fanelli F, Napoli A, et al. Multidetector-row CT angiography of renal artery stenosis in 50 consecutive patients: prospective interobserver comparison with DSA. *Radiol Med* 2006 Apr;111(3):459-68.

 - (11) Leiner T, de Haan MW, Nelemans PJ, van Engelshoven JM, Vasbinder GB. Contemporary imaging techniques for the diagnosis of renal artery stenosis. *Eur Radiol* 2005 Nov;15(11):2219-29.

 - (12) Schillinger M, Minar E, Ahmadi R. Treating renal artery stenosis. A statement pro endovascular therapy. *Herz* 2004 Feb;29(1):68-75.

 - (13) Soulez G, Therasse E, Qanadli SD, Froment D, Leveille M, Nicolet V, et al. Prediction of clinical response after renal angioplasty: respective value of renal Doppler sonography and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Oct;181(4):1029-35.

 - (14) Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 Nov;10(6):799-805.

-
- (15) Basso N, Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2001 Dec 1;38(6):1246-9.
- (16) Eknoyan G. On the central role of studies on the kidney in the recognition, conceptual evolution, and understanding of hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004 Apr;11(2):192-6.
- (17) Poutasse EF. Occlusion of a renal artery as a cause of hypertension. *Circulation* 1956 Jan;13(1):37-48.
- (18) Garovic VD, Kane GC, Schwartz GL. Renovascular hypertension: balancing the controversies in diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2005 Dec;72(12):1135-7.
- (19) Silva HB, Frimm CC, Bortolotto LA, Esteves A, Kajita L, Arie S, et al. [Percutaneous angioplasty and surgical revascularization in renovascular hypertension: experience in treatment and long-term follow up in 124 patients]. *Arq Bras Cardiol* 1994 Jun;62(6):417-23.
- (20) Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990 Jan;88(1N):46N-51N.
- (21) Gowda MS, Loeb AL, Crouse LJ, Kramer PH. Complementary roles of color-flow duplex imaging and intravascular ultrasound in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia: should renal arteriography serve as the "gold standard"? *J Am Coll Cardiol* 2003 Apr 16;41(8):1305-11.
- (22) Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2000 Jan;12(1):41-7.

-
- (23) Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? J Am Soc Nephrol 2004 Aug;15(8):1974-82.
 - (24) Guyton AC, Hall JE. Urine formation by the kidneys: I. Glomerular filtration and renal blood flow. Textbook of Medical Physiology. 1996. p. 315-30.
 - (25) Guyton AC, Hall JE. Role of the kidneys in long-term regulation of arterial pressure and hyperension. Textbook of Medical Physiology. 1996. p. 221-37.
 - (26) Lucius R, Gallinat S, Busche S, Rosenstiel P, Unger T. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. Cell Mol Life Sci 1999 Dec;56(11-12):1008-19.
 - (27) Taylor A. Renovascular hypertension: nuclear medicine techniques. Q J Nucl Med 2002 Dec;46(4):268-82.
 - (28) Vashist A, Heller EN, Brown EJ, Jr., Alhaddad IA. Renal artery stenosis: a cardiovascular perspective. Am Heart J 2002 Apr;143(4):559-64.
 - (29) Pipinos II, Nypaver TJ, Moshin SK, Careterro OA, Beierwaltes WH. Response to angiotensin inhibition in rats with sustained renovascular hypertension correlates with response to removing renal artery stenosis. J Vasc Surg 1998 Jul;28(1):167-77.
 - (30) Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? Kidney Int 2006 Mar;69(6):967-73.

-
- (31) Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004 Feb 1;61(2):238-46.
 - (32) Parildar M, Parildar Z, Oran I, Kabaroglu C, Memis A, Bayindir O. Nitric oxide and oxidative stress in atherosclerotic renovascular hypertension: effect of endovascular treatment. *J Vasc Interv Radiol* 2003 Jul;14(7):887-92.
 - (33) Welch WJ. The pathophysiology of renin release in renovascular hypertension. *Semin Nephrol* 2000 Sep;20(5):394-401.
 - (34) Cheung CM, Hegarty J, Kalra PA. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. *Br Med Bull* 2005;73-74:35-55.
 - (35) Bell GM, Reid J, Buist TA. Percutaneous transluminal angioplasty improves blood pressure and renal function in renovascular hypertension. *Q J Med* 1987 May;63(241):393-403.
 - (36) Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, Saddekni S, Case DB, Silane MF, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 1983 Aug 4;309(5):274-9.
 - (37) Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005 Aug 30;112(9):1362-74.
 - (38) Weinrauch LA, D'Elia JA. Renal artery stenosis: "fortuitous diagnosis," problematic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004 May 5;43(9):1614-6.

-
- (39) van d, V, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999 Jan 23;353(9149):282-6.
- (40) 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.
- (41) 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.
- (42) 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.
- (43) Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003 Jan;114(1):44-50.
- (44) Isles CG, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *QJM* 1999 Mar;92(3):159-67.

-
- (45) Kashyap VS, Sepulveda RN, Bena JF, Nally JV, Poggio ED, Greenberg RK, et al. The management of renal artery atherosclerosis for renal salvage: does stenting help? *J Vasc Surg* 2007 Jan;45(1):101-8.
- (46) Covit AB. Medical treatment of renal artery stenosis: is it effective and appropriate? *J Hypertens Suppl* 2005 Oct;23(3):S15-S22.
- (47) sbn.org.br. *III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial*. 15-2-1998.
Ref Type: Internet Communication
- (48) Engelhorn CA, Engelhorn AL, Pullig R. Vascular color Doppler ultrasound for assessing renovascular hypertension: accuracy of the direct technique for assessing the renal arteries. *Arq Bras Cardiol* 2004 May;82(5):477-6.
- (49) Patel ST, Mills JL, Sr., Tynan-Cuisinier G, Goshima KR, Westerband A, Hughes JD. The limitations of magnetic resonance angiography in the diagnosis of renal artery stenosis: comparative analysis with conventional arteriography. *J Vasc Surg* 2005 Mar;41(3):462-8.
- (50) Zucchelli PC. Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: diagnostic approach. *J Am Soc Nephrol* 2002 Nov;13 Suppl 3:S184-S186.
- (51) de Haan MW, Kroon AA, Flobbe K, Kessels AG, Tordoir JH, van Engelshoven JM, et al. Renovascular disease in patients with hypertension: detection with duplex ultrasound. *J Hum Hypertens* 2002 Jul;16(7):501-7.

-
- (52) Lee HY, Grant EG. Sonography in renovascular hypertension. *J Ultrasound Med* 2002 Apr;21(4):431-41.
- (53) Drieghe B, Madaric J, Sarno G, Manoharan G, Bartunek J, Heyndrickx GR, et al. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008 Feb;29(4):517-24.
- (54) Radermacher J. Echo-doppler to predict the outcome for renal artery stenosis. *J Nephrol* 2002 Nov;15 Suppl 6:S69-S76.
- (55) Soulez G, Oliva VL, Turpin S, Lambert R, Nicolet V, Therasse E. Imaging of renovascular hypertension: respective values of renal scintigraphy, renal Doppler US, and MR angiography. *Radiographics* 2000 Sep;20(5):1355-68.
- (56) Leiner T, Michaely H. Advances in contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008 Nov;16(4):561-72, vii.
- (57) Leung DA, Hoffmann U, Pfammatter T, Hany TF, Rainoni L, Hilfiker P, et al. Magnetic resonance angiography versus duplex sonography for diagnosing renovascular disease. *Hypertension* 1999 Feb;33(2):726-31.
- (58) Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004 Nov 2;141(9):674-82.

-
- (59) Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001 Sep 18;135(6):401-11.
- (60) Eisenhauer AC. Atherosclerotic renovascular disease: diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000 Nov;9(6):659-68.
- (61) de Leeuw PW. On the significance of renal vein renins in renovascular hypertension. *J Hypertens* 2002 May;20(5):843-5.
- (62) Rossi GP, Cesari M, Chiesura-Corona M, Miotto D, Semplicini A, Pessina AC. Renal vein renin measurements accurately identify renovascular hypertension caused by total occlusion of the renal artery. *J Hypertens* 2002 May;20(5):975-84.
- (63) Luscher TF, Greminger P, Kuhlmann U, Siegenthaler W, Largiader F, Vetter W. Renal venous renin determinations in renovascular hypertension. Diagnostic and prognostic value in unilateral renal artery stenosis treated by surgery or percutaneous transluminal angioplasty. *Nephron* 1986;44 Suppl 1:17-24.
- (64) Hasbak P, Jensen LT, Ibsen H. Hypertension and renovascular disease: follow-up on 100 renal vein renin samplings. *J Hum Hypertens* 2002 Apr;16(4):275-80.
- (65) Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Clinical utility of the resistive index in atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2009 Jan;49(1):148-55, 155.

-
- (66) Fine EJ. Diuretic renography and angiotensin converting enzyme inhibitor renography. *Radiol Clin North Am* 2001 Sep;39(5):979-95.
- (67) Mitty HA, Shapiro RS, Parsons RB, Silberzweig JE. Renovascular hypertension. *Radiol Clin North Am* 1996 Sep;34(5):1017-36.
- (68) Trepashko DW, Warner D, Arruda J, Pavel DG. Positive captopril renal scintigraphy in a patient with extensive bilateral renal interlobar arterial disease. *Clin Nucl Med* 1994 Aug;19(8):727-30.
- (69) Picciotto G, Sargiotto A, Petrarulo M, Rabbia C, De Filippi PG, Roccatello D. Reliability of captopril renography in patients under chronic therapy with angiotensin II (AT1) receptor antagonists. *J Nucl Med* 2003 Oct;44(10):1574-81.
- (70) Itoh K, Tsukamoto E, Nagao K, Nakada K, Kanegae K, Furudate M. Captopril renoscintigraphy with Tc-99m DTPA in patients with suspected renovascular hypertension. Prospective and retrospective evaluation. *Clin Nucl Med* 1993 Jun;18(6):463-71.
- (71) Taylor AT, Jr., Fletcher JW, Nally JV, Jr., Blaufox MD, Dubovsky EV, Fine EJ, et al. Procedure guideline for diagnosis of renovascular hypertension. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998 Jul;39(7):1297-302.
- (72) Dondi M, Fanti S, De FA, Zuccala A, Gaggi R, Mirelli M, et al. Prognostic value of captopril renal scintigraphy in renovascular hypertension. *J Nucl Med* 1992 Nov;33(11):2040-4.
- (73) Geyskes GG, de Bruyn AJ. Captopril renography and the effect of percutaneous transluminal angioplasty on blood pressure in 94

- patients with renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1991 Dec;4(12 Pt 2):685S-9S.
- (74) Meier GH, Sumpio B, Setaro JF, Black HR, Gusberg RJ. Captopril renal scintigraphy: a new standard for predicting outcome after renal revascularization. *J Vasc Surg* 1993 Feb;17(2):280-5.
- (75) Dey HM, Hoffer PB, Lerner E, Zubal IG, Setaro JF, Black HR. Quantitative analysis of the technetium-99m-DTPA captopril renogram: contribution of washout parameters to the diagnosis of renal artery stenosis. *J Nucl Med* 1993 Sep;34(9):1416-9.
- (76) Blaufox MD, Fine EJ, Heller S, Hurley J, Jagust M, Li Y, et al. Prospective study of simultaneous orthiodohippurate and diethylenetriaminepentaacetic acid captopril renography. The Einstein/Cornell Collaborative Hypertension Group. *J Nucl Med* 1998 Mar;39(3):522-8.
- (77) Durand E, Prigent A. The basics of renal imaging and function studies. *Q J Nucl Med* 2002 Dec;46(4):249-67.
- (78) Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996 Nov;37(11):1883-90.
- (79) Piepsz A, Pintelon H, Ham HR. Estimation of normal chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid clearance in children. *Eur J Nucl Med* 1994 Jan;21(1):12-6.

-
- (80) Larar GN, Treves ST. Accelerated renovascular hypertension following angioplasty. Assessment of therapy by Tc-99m DMSA imaging. Clin Nucl Med 1993 Apr;18(4):278-80.
- (81) Ono CR, Sapienza MT, Machado BM, Pahl MMC, Liberato Jr WP, Okamoto MRY, Garcez AT, Watanabe T, Costa PLA, Buchpiguel CA. Padronização do método para cálculo da captação renal absoluta do ^{99m}Tc -DMSA em crianças. Radiol Bras 2006;39(1):33-8.
- (82) Mandell GA, Egli DF, Gilday DL, Heyman S, Leonard JC, Miller JH, et al. Procedure guideline for renal cortical scintigraphy in children. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1997 Oct;38(10):1644-6.
- (83) Brochner-Mortensen J, Haahr J, Christoffersen J. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. Scand J Clin Lab Invest 1974 Apr;33(2):140-3.
- (84) Rundback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. J Vasc Interv Radiol 2003 Sep;14(9 Pt 2):S477-S492.
- (85) Nelemans PJ, Kessels AG, De LP, De HM, van EJ. The cost-effectiveness of the diagnosis of renal artery stenosis. Eur J Radiol 1998 May;27(2):95-107.
- (86) Textor SC. Managing renal arterial disease and hypertension. Curr Opin Cardiol 2003 Jul;18(4):260-7.
- (87) Gunay EC, Ozturk MH, Ergun EL, Altun B, Salanci BV, Ugur O, et al. Losartan renography for the detection of renal artery stenosis:

- comparison with captopril renography and evaluation of dose and timing. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 Sep;32(9):1064-74.
- (88) Huot SJ, Hansson JH, Dey H, Concato J. Utility of captopril renal scans for detecting renal artery stenosis. *Arch Intern Med* 2002 Sep 23;162(17):1981-4.
- (89) van Jaarsveld BC, Krijnen P, Derkx FH, Oei HY, Postma CT, Schalekamp MA. The place of renal scintigraphy in the diagnosis of renal artery stenosis. Fifteen years of clinical experience. *Arch Intern Med* 1997 Jun 9;157(11):1226-34.
- (90) Blaufox MD. Should the role of captopril renography extend to the evaluation of chronic renal disease? *J Nucl Med* 1994 Feb;35(2):254-6.
- (91) Bettmann MA, Dake MD, Hopkins LN, Katzen BT, White CJ, Eisenhauer AC, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group VI: revascularization. *Circulation* 2004 Jun 1;109(21):2643-50.
- (92) Fommei E, Ghione S, Hilson AJ, Mezzasalma L, Oei HY, Piepsz A, et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. European Multicentre Study Group. *Eur J Nucl Med* 1993 Jul;20(7):617-23.
- (93) Kumar R, Padhy AK, Machineni S, Pandey AK, Malhotra A. Individual kidney glomerular filtration rate in the interpretation of non-diagnostic curves on captopril renography. *Nucl Med Commun* 2000 Jul;21(7):637-43.

-
- (94) Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl* 1997 Dec;63:S151-S154.
- (95) Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci (Lond)* 1984 May;66(5):613-9.
- (96) Stamp TC, Stacey TE, Rose GA. Comparison of glomerular filtration rate measurements using inulin, ⁵¹CrEDTA, and a phosphate infusion technique. *Clin Chim Acta* 1970 Nov;30(2):351-8.
- (97) Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MH, Lemos FB, et al. Validation of plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int* 2009 Mar;22(3):323-31.
- (98) Soares SK. Biodisponibilidade de formulação do captopril. *RBPS* 2006;19(1):5-10.
- (99) Nally JV, Jr., Clarke HS, Jr., Gupta BK, Gross ML, Low LR, Potvin WJ, et al. Captopril renography in two kidney and one kidney Goldblatt hypertension in dogs. *J Nucl Med* 1987 Jul;28(7):1171-9.
- (100) Textor SC, Tarazi RC, Novick AC, Bravo EL, Fouad FM. Regulation of renal hemodynamics and glomerular filtration in patients with renovascular hypertension during converting enzyme inhibition with captopril. *Am J Med* 1984 May 31;76(5B):29-37.

-
- (101) Hollenberg NK. Renal hemodynamics in essential and renovascular hypertension. Influence of captopril. *Am J Med* 1984 May 31;76(5B):22-8.
- (102) Davidson R, Wilcox CS. Diagnostic usefulness of renal scanning after angiotensin converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 1991 Sep;18(3):299-303.
- (103) Miyamori I, Yasuhara S, Takeda Y, Koshida H, Ikeda M, Nagai K, et al. Effects of converting enzyme inhibition on split renal function in renovascular hypertension. *Hypertension* 1986 May;8(5):415-21.
- (104) Sfakianakis GN, Bourgoignie JJ, Jaffe D, Kyriakides G, Perez-Stable E, Duncan RC. Single-dose captopril scintigraphy in the diagnosis of renovascular hypertension. *J Nucl Med* 1987 Sep;28(9):1383-92.
- (105) Kremer Hovinga TK, de Jong PE, Piers DA, Beekhuis H, van der Hem GK, de ZD. Diagnostic use of angiotensin converting enzyme inhibitors in radioisotope evaluation of unilateral renal artery stenosis. *J Nucl Med* 1989 May;30(5):605-14.
- (106) Hovinga TK, Beukhof JR, van Luyk WH, Piers DA, Donker AJ. Reversible diminished renal ^{99m}Tc -DMSA uptake during converting-enzyme inhibition in a patient with renal artery stenosis. *Eur J Nucl Med* 1984;9(3):144-6.
- (107) Gomez MJA, Elvira JML. Diagnostico de hiperension vascularrenal mediante gammagrafia renal com ^{99m}Tc - DMSA pre y pstcaptopril. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20(7):537-43.

- (108) de Lange MJ, Piers DA, Kosterink JG, van Luijk WH, Meijer S, de ZD, et al. Renal handling of technetium-99m DMSA: evidence for glomerular filtration and peritubular uptake. J Nucl Med 1989 Jul;30(7):1219-23.

- (109) Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. Eur J Nucl Med 1993 Jul;20(7):625-44.