Myrian José Thomaz

Papel da nefrectomia do rim atrófico nos portadores de
hipertensão renovascular

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Antônio Marmo Lucon

São Paulo

2008

À minha família,

agradeço a Deus pela sua existência,

obrigado por todo amor e dedicação incondicional.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Antonio Marmo Lucon

Ao Professor Doutor José Néri Praxedes

Ao Professor Doutor Luis Aparecido Bortolotto

Ao Professor Doutor José Luiz Santello

Que através da sua generosidade e apoio permitiram a realização deste trabalho.

Aos amigos, meu muito obrigado pela ajuda e incentivo.

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito benéfico da nefrectomia do rim atrófico em pacientes portadores de hipertensão renovascular no controle da pressão arterial e da função renal.

Casuística e Método: estudo retrospectivo e observacional de 51 pacientes com hipertensão refratária, portadores de um rim atrófico por estenose significativa ou oclusão total da artéria renal, submetidos à nefrectomia no período janeiro 1989 a janeiro 2007. A idade média foi $47,1 \pm 15$ anos (13 a 77 anos), a mediana da creatinina sérica pré nefrectomia de 1,3 mg/dl (0,8 a 4,5), a mediana do *clearance* de creatinina de 54 ml/min (15 a 100ml/min.), a PA sistólica (PAS) média pré de $149,6 \pm 22,5$ mm Hg, a PA diastólica (PAD) média pré de $90,8 \pm 17$ mm Hg e a média do número de hipotensores foi de $2,8 \pm 1$ hipotensores (1 a 5) por paciente por dia. A pressão arterial e creatinina sérica foram analisadas periodicamente de 12 a 60 meses após a nefrectomia.

Resultados: a mortalidade operatória foi de 2%, houve melhora significativa da PAS média nos períodos de 12 a 36 meses ($p \leq 0,028$) e para PAD média de 12 a 48 meses após a nefrectomia ($p \leq 0,045$), acompanhada pela diminuição significativa do uso de hipotensores de 12 a 48 meses ($p < 0,05$). Um ano após a nefrectomia, houve melhora da pressão arterial em 69% dos pacientes e da função renal em 63,8%. Oito por cento dos pacientes que tiveram piora da função renal após os 12 meses iniciais, mostraram recuperação da função durante o período de observação de 60 meses. Não houve diferença significativa entre os pacientes que se beneficiaram e aqueles que não responderam ao tratamento da hipertensão renovascular com a nefrectomia do rim

atrófico quando analisados quanto à idade ($p=0,89$), sexo ($p=0,24$), cor ($p=0,50$), presença de co-morbidades e fatores de risco ($p\geq 0,43$), nível da PA inicial ($p\geq 0,24$), creatinina prévia ($p\geq 0,90$) e existência de lesão bilateral ($p\geq 0,74$). Oito por cento dos pacientes evoluíram com insuficiência renal dialítica no período do estudo, todos com lesão aterosclerótica da artéria renal e com *clearence* creatinina inicial inferior a 25 ml por minuto. Os doentes com fibrodisplasia da artéria renal tiveram melhores resultados tanto no controle da pressão arterial como na função renal. **Conclusão:** a retirada do rim atrófico causado por obstrução da artéria renal é procedimento seguro que traz benefícios para os níveis pressóricos e função renal nos portadores de hipertensão renovascular, com melhores resultados encontrados nos pacientes com fibrodisplasia.

Descritores: 1 -Rim 2 -Atrofia 3 -Hipertensão renovascular 4 -Nefrectomia 5-Creatinina.

Summary

Objective: to evaluate the beneficial effects of the Nephrectomy of atrophic kidney in patients with renovascular hypertension, on blood pressure control and renal function.

Methods: retrospective and observational study using data-base of 51 patients with refractory hypertension, atrophic kidney with significant stenosis or complete occlusion of renal artery undergone nephrectomy, between 1989 to 2005. The mean age of 47 ± 15 years (range 13-77 years), the median of serum creatinine level pre-op was 1.3 mg/dl (0.8- 4.5 mg/dl), the median of clearance of creatinine was estimated with MDRD was 54ml/min, the mean systolic blood pressure (BP) pre-op was $149,6 \pm 22,5$ mmhg and the mean diastolic BP pre-op was $90,8 \pm 16,7$ mmhg with mean $2,8 \pm 1$ of antihypertensive medication per day. The blood pressure and serum creatinine were analyzed each year for five years after nephrectomy.

Results: The operative mortality was 2%, we found significant decrease of the mean systolic BP from 12 month until 36 month ($p \leq 0,028$) and the mean diastolic BP from 12 month until 48 month after nephrectomy ($p \leq 0,045$), associated to significant decrease of antihypertensive medication from 12 month to 48 month per patient ($p \leq 0,05$). One year after the procedure, there was decrease of blood pressure in 69% of patients and improve of renal function in 64% of patients. Eight per cent who had worse of renal function after 12 month, recovery the function during the observation period of 60 month. There were no significant differences between “respondedores” (good response) and “não respondedores (bad response)” after the nephrectomy of the atrophic kidney when we have analyzed age ($p=0,89$), sex ($p=0,24$), color ($p=0,50$), co-morbidity and risk factors ($p \geq 0,43$), level of initial BP, previous serum

creatinine ($p \geq 0,90$) and the existence of bilateral stenosis ($p \geq 0,74$). Eight per cent of patients had end stage of renal disease (ESRD) and dialysis treatment during the study period, all of them with atherosclerotic lesion of renal artery and initial clearance of creatinine less than 25 ml/min. Those patients with fibromuscular dysplasia had better results on the control of BP and renal function than atherosclerotic patients. Conclusion: The take off atrophic kidney caused by obstruction of renal artery is a safe procedure and brings benefits to blood pressure and preserve the renal function, in patients with renovascular hypertension, with better results in those patients with fibromuscular dysplasia

Descriptors: 1-Kidney 2-Atrophy 3 -Renovascular hypertension 4 -Nephrectomy
5 -Creatinine

Sumário

Resumo

Summary

Introdução	1
Revisão da Literatura.....	3
Justificativa e Objetivos	29
Casuística e Métodos.....	30
Resultados.....	42
Discussão	63
Conclusões	76
Referências.....	77
Anexos.....	88

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial acomete 22% da população acima dos 20 anos de idade e é considerado o principal fator de risco para doenças cardiovasculares. O Anuário estatístico do Ministério da Saúde de 2001 ⁽¹⁾ mostrou que as doenças do aparelho circulatório correspondem a 27% das mortes de causas definidas ocorridas no Brasil. A hipertensão arterial está associada a 60% os infartos agudos de miocárdio, 25% das causas de tratamento dialítico e 25% dos acidentes vasculares cerebrais. Tem sido motivo de preocupação das autoridades de saúde frente ao ônus social que acarreta, porque incide em parcela economicamente ativa da população ⁽¹⁾.

Hipertensão arterial é primária ou essencial em 90% dos casos e é secundária em 10%. São causas de hipertensão arterial secundária as doenças do parênquima renal, o feocromocitoma, o hiperaldosteronismo primário, o hipotireoidismo, o hipertireoidismo, o hiperparatireoidismo, a acromegalia, a síndrome de Cushing, a coartação da aorta e a hipertensão renovascular. As causas mais frequentes de hipertensão secundária são as doenças parenquimatosas renais e a hipertensão renovascular ^(2 e 3).

A hipertensão renovascular resulta da isquemia causada por lesão oclusiva parcial ou total de uma ou ambas as artérias renais. Sua prevalência é de 5% da população adulta hipertensa, podendo aumentar em grupos específicos como idosos, diabéticos, hipertensos malignos e refratários ^(3, 4 e 5). As doenças primárias das artérias renais que mais frequentemente causam hipertensão renovascular são aterosclerose, a fibrodisplasia da artéria renal e a arterite de Takayasu ^(4, 5, 6 e 7).

O fato de a hipertensão renovascular poder ser curada é de grande importância. A nefropatia isquêmica, causada pela oclusão crônica e hemodinamicamente significativa da artéria renal provoca redução do ritmo de filtração glomerular, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona e atrofia do parênquima renal ^(4, 5 e 6). A revascularização bem sucedida, cirúrgica ou através da angioplastia percutânea das artérias (PTA), restabelece o fluxo sanguíneo renal adequado, melhorando a hipertensão e a função renal. Quando a isquemia crônica da artéria renal leva a importante e irreversível perda do parênquima renal, a nefrectomia do rim atrofico deve ser considerada.

REVISÃO DA LITERATURA

Nos próximos anos, a maior expectativa de vida associada à baixa atividade física e aos maus hábitos alimentares levarão ao aumento da incidência de obesidade, dislipidemias, diabetes mellitus e hipertensão arterial ⁽⁸⁾. À medida que evoluímos no conhecimento dos diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos, particularmente na hipertensão arterial, médicos de diferentes especialidades se empenham em pesquisar formas de tratamento mais adequadas.

O diagnóstico da hipertensão arterial, suas causas e tratamento têm despertado o interesse de pesquisadores há séculos. Foram os estudos de Bright em 1827 e 1836, que primeiro relacionaram alterações renais com doenças cardiovasculares. Johnson em 1852, foi o primeiro pesquisador a relacionar a hipertrofia da arteríola renal e aumento da pressão intravascular. Gull e Sutton em 1872 descreveram doença vascular sistêmica associada a vários graus de envolvimento renais, mas não era iniciada no rim propriamente dito. Mahomed, em 1874 relacionou a pressão intrarterial e a tensão de pulso, e concluiu que a doença arteriolar poderia ser causada pela hipertensão arterial ^(8,9 e10). Em 1895, o italiano Riva-Rocci inventou manguito inflável de borracha que permitiria medir a pressão arterial sistólica. Só 9 anos após, o cirurgião vascular russo Nikolai Korotkoff através do método auscultatório, mediu a pressão arterial diastólica ⁽⁹⁾. Na década de 20, tornou-se rotina a medida da pressão arterial para graduar a severidade da hipertensão. Médicos da clínica Mayo, descreveram o que chamaram de hipertensão maligna, onde 79% dos pacientes morreram após um ano do diagnóstico e

eram portadores de vasoconstrição arteriolar severa, doença cardíaca hipertensiva ou ainda nefroesclerose. Em 1931 eles apresentaram a primeira classificação de hipertensão arterial, mostrando que quanto maior a gravidade da lesão vascular da retina maior a lesão de órgão alvo e menor tempo de vida, sem porém relatar os níveis pressóricos associados à classificação. São de grande importância os estudos observacionais de Framingham de 1948, que analisaram a população de uma pequena cidade americana por vários anos, mostrando a prevalência, incidência, morbidade e mortalidade da doença vascular relacionadas à hipertensão arterial, informações utilizadas até os dias atuais ⁽¹⁰⁾.

Em 1925 foi a primeira vez que a hipertensão arterial foi relacionada como ameaça à saúde, através de relato de uma companhia de seguro americana. Entre 1930 e 1940, alguns pesquisadores estabeleceram causas multifatoriais para hipertensão arterial. Sir George Pickering em 1972 acreditava que não ter linha divisória entre a pressão arterial normal e hipertensão arterial e pela primeira vez associou o aumento do nível da pressão arterial com aumento da mortalidade ^(8 e 11). Desde então, a classificação de hipertensão arterial vem sofrendo várias alterações à medida que se avança no conhecimento de sua fisiopatologia ⁽¹⁰⁾.

A partir da década de 70, grandes estudos populacionais usando diferentes drogas hipotensoras vem sendo realizados, particularmente na década de 90, através da utilização de diversos inibidores da enzima de conversão de angio I para angio II, tentaram provar que a hipertensão quando tratada reduz risco de acidente vascular cerebral, doença coronariana, doença renal e mortalidade. É interessante ressaltar o estudo prospectivo randomizado MDRD (*“modification of diet in renal disease study”*),

que estudou a hipertensão arterial como fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com nefropatia de diferentes etiologias. Ele mostrou que os pacientes com pressão arterial de PA 125 x 75 mm Hg apresentaram menor taxa de progressão da doença renal, quando comparados aos pacientes com pressão arterial 140 x 90 mm Hg (considerada normal neste estudo), particularmente naqueles casos com proteinúria superior a um grama. Os melhores resultados na evolução de pacientes nefropatas foram observados quando foi associado à dieta hipoproteica a diminuição agressiva da pressão arterial, mesmo em diferentes níveis de função renal ⁽¹²⁾.

Há uma participação crescente da hipertensão arterial como causa de insuficiência renal dialítica. Nos Estados Unidos, em estudos retrospectivos feitos nos períodos de 1970 a 1982 e de 1982 a 1985 a prevalência para hipertensão renovascular como causa de insuficiência renal dialítica foi de 7% a 8% e 16,5%, respectivamente ^(13 e 14). De acordo com dados *United States Renal Data System* apresentados em 2000 e 2006 ⁽¹⁴⁾, a incidência de pacientes com insuficiência renal dialítica vem aumentando progressivamente a cada ano, principalmente pelo aumento do número de diabéticos. Diabetes mellitus é o diagnóstico primário de 50% dos pacientes em tratamento dialítico, enquanto a hipertensão arterial é responsável por 25% dos casos, a segunda maior causa de doença renal dialítica ⁽¹⁴⁾. De acordo com dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, a hipertensão arterial foi responsável por 24% das causas de insuficiência renal dialítica no período de 1996 a 1997, uma incidência parecida com a dos americanos, porém não dispomos de dados mais atualizados ⁽¹⁵⁾.

Na análise dos fatores de risco para hipertensão arterial, o estudo MRFIT (“*multiple risk factor intervention trial*”) é importante pela sua casuística, com 332.544

pacientes do sexo masculino observados por 7 anos, sendo 5061 portadores de hipertensão leve ou moderado. Os pacientes não- africanos com pressão diastólica inferior a 95 mm Hg mostraram estabilização ou melhora da função renal, mas este fato não foi observado em negros. Aqueles pacientes não-africanos com pressão sistólica superior 140 mm Hg tiveram uma perda mais acentuada da função renal. Este estudo sugere que a pressão arterial foi o fator mais importante na evolução para insuficiência renal ⁽¹²⁾. A presença de hipertensão arterial é um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares e de progressão das doenças renais crônicas e sua diminuição reduz tanto o risco cardíaco como renal ⁽¹⁶⁾. Particularmente, os pacientes com hipertensão renovascular tem pior mortalidade cardiovascular do que os portadores de hipertensão essencial, provavelmente relacionada à presença da aterosclerose sistêmica ⁽¹⁷⁾.

A prevalência da hipertensão arterial no mundo é de 26 % da população adulta, com certas diferenças entre os países. Nos Estados Unidos, a prevalência de hipertensão arterial aumentou de 50 milhões em 1990 para 65 milhões de pessoas em 2000. O rim é importante fator, quer como causa ou como consequência da hipertensão arterial. Ela pode ser dividida em hipertensão arterial essencial ou primária e hipertensão arterial secundária. A hipertensão essencial tem caráter genético e causa desconhecida, ocorre em mais de 90% dos casos. A hipertensão secundária pode ter diferentes causas, entre elas destacamos o feocromocitoma, hiperaldosteronismo e a hipertensão renovascular. Kaplan em análise de estudos publicados por diferentes autores, mostrou a seguinte prevalência das causas de hipertensão secundária, a doença do parênquima renal com prevalência de 2,4% a 5%, doença da artéria renal entre de 0,7% a 4%, coartação da

aorta de 0,1% a 1%, hiperaldosteronismo primário de 0,1% a 0,5%, síndrome de Cushing de 0,2% a 0,1%, e o feocromocitoma de 0,1% a 0,2% dos pacientes estudados⁽¹⁸⁾. A prevalência de hipertensão renovascular na população em geral é menor que 1%, variando de 1% a 5% da população adulta hipertensa e com aumento significativo em grupos específicos tais como idosos, diabéticos, hipertensos malignos e refratários^(3, 4 e 19), podendo chegar a 32% em pacientes, especialmente em brancos, portadores de doença arterial aterosclerótica periférica, com hipertensão maligna e nos pacientes com doença coronariana ou carotídea⁽¹⁸⁾. A prevalência da nefropatia isquêmica não é bem conhecida, estima-se que seja responsável por 5% a 22% das causas de insuficiência renal severa em pacientes com mais de 50 anos. A incidência anual de nefropatia isquêmica como causa primária de insuficiência renal dialítica é estimada em 12,4%⁽⁵⁾. Para Scoble⁽²⁰⁾, 14% a 25% dos pacientes idosos com insuficiência renal dialítica tinham sido causadas pela aterosclerose da artéria renal.

Em 1934, Harry Goldblatt e cols. demonstraram, através de vários estudos experimentais em cães, a existência de relação entre fluxo renal e elevação persistente da pressão arterial^(21 e 22). Um fato curioso e pouco conhecido é que John Loesch, médico austríaco erradicado nos Estados Unidos, em 1933 já havia publicado um estudo similar aos de Goldblatt, em jornal de língua alemã, "*Zentralblatt für Innere Medizin*", intitulado "a contribuição da nefrite experimental para hipertensão arterial". Ambos os autores tem a mesma proposta central, a isquemia renal causa hipertensão arterial persistente. Loesch estudou em cães, o efeito da isquemia transitória na pressão arterial através do clampeamento do pedículo renal excluindo o ureter, por curtos períodos de 10 a 30 minutos a cada três dias, a pressão era verificada auscultando a artéria femoral do

animal, de maneira análoga ao método utilizado em pessoas. Como o artigo foi publicado em alemão, talvez seja por isto menos conhecido ⁽²²⁾. A história da descoberta do sistema renina angiotensina aldosterona se inicia com os trabalhos experimentais em animais, Tigerstedt e cols., do Karolinska Institute, descobriram em 1898 uma substância pressora, obtida de extratos renais de coelhos a qual deram o nome de renina ^(23 e 24). Em 1936, usando a técnica de Goldblatt, simultaneamente e de modo independente, um grupo argentino liderado por Eduardo B. Menéndez e um grupo americano por Irvine Page, demonstraram a presença de uma substância pressora renal semelhante à renina, porem mais instável e de efeito fugaz. O grupo argentino deu o nome de “hipertensina” e o grupo americano de “angiotonina”, só em 1958, Menéndez e Page concordaram com o nome angiotensina ⁽²⁵⁾. Embora em 1957 Skegs e cols. tenham identificado uma sequência de tetradcapeptídeo isolado no plasma tratado com tripsina, que continha a porção amino terminal do angiotensinogênio, ele só foi identificado no plasma humano em 1980 por Tewksbury e cols. ⁽¹⁰⁾.

A hipertensão arterial experimental serviu de base para compreender um dos mais importantes mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial, o sistema renina angiotensina aldosterona (figura 1).

Angiotensinogênio

Figura 1: Esquema da cascata de ativação do sistema renina-angiotensina

Como no modelo de hipertensão arterial experimental, temos os grupos correspondentes de pacientes com lesão da artéria renal, o primeiro com lesão unilateral e rim contra lateral normal e o segundo grupo com lesão bilateral. O aumento da pressão arterial que encontramos no primeiro grupo, corresponde ao modelo experimental dois rins um clipe, é associado ao aumento da atividade da renina plasmática. O rim normal quando é submetido à maior pressão de perfusão responde aumentando a natriurese (natriurese pressórica) para reduzir a pressão arterial através da excreção aumentada de sódio. A diminuição da pressão arterial leva à diminuição da pressão de perfusão do rim isquêmico que estimula por sua vez a liberação de renina. O aumento da renina leva ao

aumento da angiotensina II , que estimula produção de aldosterona e esta leva à maior reabsorção de sódio pelo túbulo contornado distal. A angiotensina II também causa vasoconstrição renal que piora ainda mais o fluxo plasmático e aumenta reabsorção de sódio pelo túbulo contornado proximal e distal . No segundo grupo, lesão bilateral, o rim contra lateral é também estenótico (corresponde ao modelo experimental um rim um clipe), portanto incapaz de aumentar a excreção de sódio em resposta ao aumento pressórico. A retenção de sódio e água leva à expansão de volume, que é a causadora da hipertensão arterial. Esta expansão de volume suprime a atividade da renina plasmática e diminui os níveis de angiotensina II. Com os níveis normais da atividade da renina plasmática, a pressão arterial não diminui em resposta ao uso de bloqueador de receptor de angiotensina. A depleção de sódio por causa da baixa ingestão ou o uso de diurético convertem o modelo sódio dependente em modelo angiotensina dependente ⁽⁴⁾ .

A liberação de renina pelo aparelho justaglomerular ocorre em resposta a diferentes fatores, diminuição da concentração de NaCl na luz tubular, diminuição da pressão arterial e diminuição do volume extracelular que através da diminuição da concentração de cálcio citosólico e do aumento do AMP cíclico aumentam a liberação de renina, esta atuando na clivagem angiotensinogênio dará início à cascata do sistema renina angiotensina aldosterona e finaliza com ativação dos receptores em membrana plasmática pela angiotensina II, chamados de AT₁ e AT₂, presentes em célula muscular lisa de vasos, rins, adrenal, hipófise e gânglio do sistema nervoso simpático e estruturalmente diferente. A angiotensina II tem igual afinidade aos receptores AT₁ e AT₂. Os receptores de angiotensina II do tipo AT₁, têm massa molecular de 41 KDa , são de maior importância fisiológica conhecida, com expressão em células de órgão

envolvidos na regulação de fluídos e pressão arterial (adrenais, célula muscular lisa vascular, rins e coração) e são subdivididos nos tipos AT_{1A} e AT_{1B}, de expressão diferente entre as espécies. O receptor do subtipo AT_{1A} predomina na célula muscular lisa do vaso, coração e cérebro enquanto o subtipo AT_{1B} é encontrado na hipófise e supra-renal, responsáveis pelo aumento da pressão arterial, vasoconstrição da arteríola aferente e eferente, diminuição da secreção de renina, aumento endotelina 1, espécies reativas ao oxigênio, ativação das cicloxigenases que levarão ao aumento das prostaglandinas E₂, I₂ e tromboxane, entre outras ações. O receptor AT₂ tem também massa molecular de 41KDa, mas difere do receptor AT₁ em sua porção carboxi-terminal, tem maior expressão em vários tecidos fetais, já no adulto tem menor densidade na região medular da supra-renal, cérebro e tecido reprodutivo. É importante o fato de que o receptor AT₂ é novamente expressado (“*upregulated*”) após lesão vascular, infarto agudo, insuficiência cardíaca, refletindo uma possível reativação do programa genético fetal⁽²⁶⁾.

Hilgers e cols.⁽²⁷⁾ mostraram que o bloqueio do receptor AT₁ da angiotensina II pelo valsartan impediu o aparecimento da hipertensão arterial maligna. Em estudo experimental em ratos, mesmo sem a alteração da pressão arterial, foi possível inibir a ação inflamatória mediado pela AT₁, diminuindo a migração de macrófagos no rim. A ativação do sistema renina angiotensina causada pela obstrução da artéria renal presente na hipertensão renovascular, eleva a pressão arterial mas também induz a resposta inflamatória no rim não clipado, mediada pelo receptor AT₁ e independente do nível pressórico. Isto ocorre pela ativação quimoquinase MCP-1, que atrai os macrófagos levando ao desenvolvimento de lesão tecidual e nefroesclerose maligna.

Além do sistema renina angiotensina agindo sobre o vaso, o tônus vascular fisiológico é resultado do equilíbrio entre a constante produção de óxido nítrico e degradação das espécies reativas de oxigênio. O óxido nítrico, produzido pela célula endotelial, é um gás hidrossolúvel altamente volátil com meia vida muito curta (milessegundos).

Foi descoberto por Furchgott e Zawadzki em 1980 e descrito como “fator vasodilatador derivado do endotélio”, mas só em 1987 os grupos de Ignarro e cols. e o de Palmer e cols., de maneira independente, identificaram como sendo o óxido nítrico a substância isolada anteriormente ^(28 e 29). O óxido nítrico é produzido a partir da L-arginina, pela ação da óxido nítrico sintetase (Nos), é transformada em L- citrulina (figura 2). Há três isoformas conhecidas da “Nos”, a que está expressa nos neurônios (Nos 1), com efeitos pouco conhecidos, a Nos 3, também conhecida como “eNos”, tem maior concentração na célula endotelial, responde rapidamente ao influxo intracelular de cálcio, elevando a produção de óxido nítrico. A “eNos” é a principal responsável por manter o tônus vascular fisiológico. A última isoforma Nos2 ou “iNos”, Nos indutível pela citoquinas dos macrófagos e leucócitos, não responde à concentração de cálcio intracelular.

Figura 2: Síntese do Óxido Nítrico

O endotélio vascular produz óxido nítrico em nível basal em respostas aos agonistas que aumentam a concentração de cálcio intracelular, como mediadores da trombina, adenosina difosfato e bradicinina. Gerado na célula endotelial, ele é difundido e promove relaxamento da célula da camada muscular lisa do vaso. O óxido nítrico também inibe a adesão, ativação e agregação plaquetária, que confere efeito antitrombótico ao endotélio e o efeito antiinflamatório é dado pela inibição da adesão e migração de leucócitos. Ele também regula a proliferação da célula muscular lisa do vaso através da inibição do fator de crescimento célula muscular lisa .

Angiotensina II também induz a vasoconstrição, em parte por ativação da NADPH oxidases, que leva à superprodução de espécies reativas ao oxigênio (ROS), sendo o radical superóxido o elemento mais importante, e em parte pela produção de peróxido nítrico (potente oxidante) e peróxido de hidrogênio, todos lesivos à célula por alterarem o DNA celular (Figura 3).

Figura 3: Óxido Nítrico e espécies reativas ao oxigênio na hipertensão arterial, modificado de Sowers, JR. ⁽³⁰⁾.

A principal fonte de radicais superóxido na hipertensão renovascular é a ativação da NA(P)H e NADPH oxidase (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) ligada à membrana da célula endotelial, induzida pela angiotensina II (no endotélio da arteríola aferente renal e endotélio das arteríolas sistêmica) levando ao comprometimento da vasodilatação endotélio dependente. A NADPH e NADH são enzimas de oxidação, estão presentes em outros tecidos como fibroblastos, células

mononucleares fagocíticas, e o seu aumento facilita a produção espécies reativas ao oxigênio pela ativação da xantina oxidase, oxidação da própria NADH e inativação da superóxido desmutase (SOD), enzima que degrada o radical superóxido. Há um desequilíbrio entre a produção e o excesso de consumo de óxido nítrico (NO), sendo o óxido nítrico um potente vasodilatador biológico, há predomínio de fatores vasoconstrictores e tóxicos a célula na hipertensão arterial com aumento da angiotensina II ⁽³¹⁾. A disfunção endotelial também ocorre no processo inicial da aterogênese e pode estar acentuado na presença de estenose da artéria renal ^(31, 32 e 33).

Para Faxon e cols. ⁽³⁴⁾ demonstraram que a geração de espécies reativas ao oxigênio é importante na aterogênese, em particular a oxidação da LDL (*low-density lipoprotein*). A presença da LDL oxidada induz a uma série de processos aterogênicos que incluem a ativação de genes próaterogênicos, produção de matriz celular pela metaloproteinases e de fatores antagonistas endotelial da produção de óxido nítrico, além de promoverem a apoptose da célula muscular lisa do vaso. O aumento da produção do anion superóxido rapidamente reage com o óxido nítrico levando ao aumento do peroxidonitrito, um potente oxidante (figura 3).

O papel da oxidação de fosfolípidos na aterosclerose foi estudado por Berliner e cols. ⁽³⁵⁾. O fosfolípido é componente essencial da membrana celular sendo susceptível a ação de enzimas oxidativas presentes na parede do vaso, tais como as mieloperoxidases, lipoxigenases entre outras e participam de todas as etapas da aterogênese. Os fosfolípidos oxidados se acumulam em condições de stress oxidativo, reagem com receptores específicos de mediadores da aterogênese, formam complexos protéicos e acabam desta maneira inativando as proteínas, levando a apoptose e morte celular. O

papel protetor da HDL (*“high-density lipoprotein”*) se deve a sua capacidade de destruir o fosfolípide oxidado, prevenindo a aterosclerose, mas também pode ser inibida por ele, criando assim um balanço pró-inflamatória e antiinflamatório.

As fontes de espécies reativas de oxigênio no rim são NADP(H) oxidase (na isoforma Nox 1), xantino oxidase, heme-oxigenase 1, cicloxigenase, lipoxigenase entre outras. Em resumo, a angiotensina II induz ao stress oxidativo no rim, pelo estímulo da NADPH oxidase que leva ao aumento dos radicais superóxido, pela oxidação de lípidos e pela indução de citocinas inflamatórias através da ativação do fator NFkB. A angiotensina II também leva à ativação do TGF- β , responsável em última análise pela fibrose intersticial e perda do nefron. A disfunção endotelial leva a apoptose celular, adesão de leucócitos, deposição de lipídeos, vasoconstrição, estimula fator crescimento da célula muscular lisa (VSMC) e trombose ⁽³⁶⁾. Existe grande dificuldade na quantificação de espécies reativas ao oxigênio in vivo, pela falta de sensibilidade e especificidade dos métodos disponíveis⁽³⁷⁾.

Um importante sinergismo existe entre a angiotensina II e a endotelina, é de particular importância pela ação vasoconstrictora renal, coronariana e pulmonar, efeito inotrópico positivo cardíaco, aumento da liberação de aldosterona pelas glândulas supra-renais e hipertrofia da parede vascular. Foi descoberta por Yanagisawa e cols. em 1988, possui três isoformas, ET₁, ET₂ e ET₃. A endotelina 1 é um peptídeo de vinte e dois aminoácidos. A angiotensina II, entre outros fatores, é um potente estímulo para a produção da endotelina 1 pelo endotélio vascular, que se liga aos seus receptores ET-A e ET-B, também presentes no glomérulo e vasos renais. O receptor ET-A é o seu receptor principal, de maior expressão sistêmica, especialmente na célula muscular lisa

vascular, promovem a vasoconstrição. A ET-1 atua também no receptor ET-B de maneira significativa leva a liberação de óxido nítrico, com ação vasodilatadora. Endotelina derivada do endotélio parece ser ativada na hipertensão renovascular aterosclerosclerótica⁽³⁸⁾.

Há também uma ativação do sistema nervoso simpático ao nível da arteríola aferente, pelo estímulo da angiotensina II, aumentando a vasoconstrição renal na hipertensão renovascular (figura 4)⁽⁴⁾.

Figura 4:Resumo da ação da angiotensina II. Modificado de Garovic e Textor⁽⁴⁾

As doenças primárias das artérias renais que mais freqüentemente causam hipertensão renovascular são aterosclerose, fibrodíplasia da artéria renal e vasculites^(4, 6, 7 e 39).

Aterosclerose é a causa de 90% dos casos de hipertensão renovascular. A localização da lesão aterosclerótica é predominantemente ostial em 75% dos casos, de regra estão associadas ao comprometimento da aorta adjacente. A doença renovascular aterosclerótica produz quadro clínico diversificado, freqüentemente associado ao comprometimento coronariano, das artérias carótidas e da doença arterial oclusiva

periférica . A prevalência da aterosclerose da artéria renal aumenta com a idade, diabetes mellitus, doença oclusiva aorto-iliaca, doença coronariana ^(6 e 40). Poderíamos classificar a estenose da artéria ou doença renovascular em: forma assintomática com diagnóstico acidental de estenose da artéria renal, hipertensão renovascular e nefropatia isquêmica.

O quadro clínico associado à estenose da artéria renal aterosclerótica é caracterizado pelo aparecimento de hipertensão arterial com início após os 50 anos de idade, história de piora súbita da pressão arterial ou ainda hipertensão refratária com necessidade de 3 ou mais drogas, freqüentemente associado a sinais de comprometimento da função renal, como a presença de uremia inexplicável ou induzida pelo uso de inibidores da enzima de conversão, assimetria renal, hipocalemia inexplicável. A presença de sopro abdominal ou em flanco, retinopatia severa , insuficiência cardíaca recidivante ou edema agudo de pulmão são achados freqüentes na hipertensão renovascular ^(3, 6 e 41).

A aterosclerose foi reconhecida há mais de quinhentos anos e como condição patogênica há mais de cento e cinquenta anos, mas só nos últimos vinte e cinco anos recebeu enorme desenvolvimento no campo da biologia molecular⁽³⁴⁾. A placa aterosclerótica além de comprometer a artéria principal, pode atingir o parênquima, piorando a função renal. O sinergismo entre os fatores aterogênicos e a hipoperfusão distal a estenose, aumentariam a ação de fatores pró-inflamatórios, fatores de crescimento, envolvidos na remodelação e fibrose tecidual. A função renal comprometida é acompanhada pela ativação do sistema renina angiotensina e aumento de espécies reativa ao oxigênio (stress oxidativo), que por sua vez também ativam fatores de crescimento vascular. A hipercolesterolemia contribui para progressão da

estenose da artéria através da oxidação de lipoproteínas , interferindo no *turn-over* da matriz celular ^(32 e 42) .

O trabalho experimental realizado em cães publicados por Haimovici e Zinicola em 1962 ⁽⁴⁴⁾ , mostrou não haver efeito hemodinâmico importante quando o diâmetro do vaso era reduzido em até 70%, porém as obstruções maiores que 60% acarretavam aumento da pressão arterial distal à estenose. Achados semelhantes foram encontrados por Gross ⁽⁴⁵⁾ , onde a presença de estenose de 50% da luz do vaso gerava um gradiente de pressão arterial sistólica de 22 mm Hg. Estenoses maiores que 50% elevaram a pressão numa relação quase linear.

A fibrodisplasia das artérias renais é uma doença vascular não inflamatória e não aterosclerótica que comumente atinge as artérias renais e carótidas internas, mas foi descrita eventualmente em todo leito arterial. Entre 60% a 75% dos casos há o envolvimento das artérias renais, sendo 35% bilateral, em 25 a 30% dos pacientes as artérias carótidas ou vertebrais estão comprometidas, estando associada a aneurismas intracranianos em 7 a 50% ⁽⁷⁾ .

Foi inicialmente descrita por Leadbetter e Burkland em 1938 , mas foi com McCormack e cols. ⁽⁴⁶⁾ em 1958, que sua fisiopatologia foi mostrada pela primeira vez através da descrição de quatro casos ⁽⁷⁾. Tem quadro clínico variável, podendo ser assintomática ou ter acometimento multicêntrico, dependente do segmento arterial envolvido e do grau de estenose. Pode ser classificada em três tipos, de acordo com a camada do vaso que acomete, a fibrodisplasia da íntima, média e adventícia ou perivascular. A fibrodisplasia do tipo íntima ocorre em menos de 10% dos casos das displasias, aparece na arteriografia como estenoses focais concêntricas, similares a

arterites de grandes vasos. A fibrodisplasia do tipo média é a sua forma mais comum, ocorre em 90% dos casos e na arteriografia é classicamente conhecida como colar de pérolas, que são imagens dos aneurismas com diâmetro maior que a luz do vaso tipicamente localizados nas porções mais distais da artéria. A fibrodisplasia do tipo adventícia é a mais rara. Tem causa desconhecida, embora uma variedade de fatores mecânicos, genéticos e hormonais tenham sido propostos. A fibrodisplasia das artérias renais afeta predominantemente mulheres brancas na faixa etária dos 15 aos 50 anos, sendo responsável por menos de 10% dos casos de hipertensão renovascular ^(6 e 7). A presença de insuficiência renal não é freqüente nos pacientes com esta doença ⁽⁴⁷⁾.

Dentre as vasculites de artérias de médio e grande calibre que acomete a aorta e seus ramos, destacamos as arterites de células gigantes, arterite de Takayasu. Diferente de outras arterites, a reação inflamatória envolve resposta imune celular, antígenos celulares e macrófagos, elementos fundamentais na patogênese da arterite de Takayasu. O infiltrado inflamatório é associado à ativação dos macrófagos pelas células T, sem evidência de autoanticorpos, mas com a participação de interferon γ , interleucinas, fator de crescimento plaquetáreo, células gigantes e ainda com a proliferação e migração de fibroblastos, que levam à oclusão da luz vascular ⁽⁴⁸⁾. A Arterite de Takayasu, também chamada de doença sem pulso, tem alta incidência entre as mulheres, na idade dos 15 aos 40 anos. É mais comum no Japão, sudoeste da Ásia, Índia e México e América do Sul. Tem incidência anual de 2,6 por milhão de pessoas na América do Norte, sendo considerada baixa. Seu quadro clínico é variável de assintomático até neurológico grave. A maioria dos pacientes tem pressão arterial discrepante entre os membros superiores, conseqüente à estenose da artéria subclávia. Pode haver comprometimento das artérias

carótidas e eventualmente isquemia cerebral. A presença de hipertensão arterial na maioria dos casos reflete o envolvimento das artérias renais (hipertensão renovascular). Tem quadro clínico inespecífico, febre, mal estar, perda de peso, artralgia e mialgia. Diagnóstico é feito pela biópsia do vaso que mostra panarterite granulomatosa, com infiltrado inflamatório mononuclear em todas as camadas do vaso, que pode encapsular a parede causando danos teciduais. Necrose não é característica da arterite Takayasu (arterites de células gigante) e quando presente, faz suspeitar de outras causas (por exemplo de poliarterite nodosa). Há ainda sinais da participação do stress oxidativo, pelo comprometimento da camada média do endotélio, que normalmente é impermeável a células inflamatórias do sangue e passa a permitir sua passagem em consequência do processo inflamatório ^(7, e 48) .

A síndrome de anticorpo anti-fosfolípide é causa rara de hipertensão renovascular. Tem quadro de hipercoagulabilidade, responsável pelo quadro de embolias arteriais ou venosas de repetição, complicações obstétricas e cardiopatias. Pode ser causada por dois tipos de anticorpo que consomem complemento, o anticorpo anti-cardiolipina e o anticoagulante lúpico ^(49 e 50) .

Os métodos diagnósticos da estenose da artéria renal podem ser divididos em estudos fisiológicos, estudos funcionais e finalmente métodos de imagem. Os métodos fisiológicos testam o sistema renina angiotensina aldosterona. O teste do captopril mede a queda da pressão arterial após uso captopril, tem baixa sensibilidade e também é influenciado por muitos fatores. Os estudos funcionais utilizam a medida da creatinina sérica ou a depuração da creatinina para refletir a função global do rim. Não há até o momento um método preciso para medir a função renal.

A ultrassonografia com eco-doppler das artérias renais foi sendo aperfeiçoado ao longo dos anos. Tem sensibilidade de 63% a 100% e especificidade de 73% a 100%. São limitações ao exame a presença de obesidade ou excesso de gases, que dificultam as medidas diretas das velocidades, comprometendo a qualidade das imagens. O fato do diagnóstico depender da experiência do examinador, pode gerar erro de interpretação. O eco-doppler colorido tem sido usado para a localização e grau da estenose e medida direta da velocidade em diferentes partes da artéria renal. A utilização de vários índices, tais como velocidade de pico sistólico, índice reno-aórtico, índice de resistividade, possibilitam a análise da vascularização das artérias interlobares e arqueadas ^(51 e 52).

Recentemente o eco-doppler melhorou seu desempenho com a utilização de contraste da média, que são micropartículas de galactose em suspensão contendo microbolhas com o propósito de melhorar o sinal, tem sensibilidade de 85% a 94% e especificidade de 79% a 88% ⁽⁵¹⁾. O exame agrega também importantes valores como aspecto da camada cortical e a ecogenicidade renal. Souza de Oliveira e cols. ⁽⁵³⁾ mostraram, em estudo feito no hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, que a aplicação dos diferentes índices obtidos com eco-doppler colorido são confiáveis para diagnóstico da estenose da artéria renal no nosso meio.

Grandes estudos populacionais utilizaram o doppler para mostrar a presença de estenose da artéria renal e seu caráter evolutivo ^(6 e 54). Hansen e cols. ⁽⁵⁵⁾ no estudo multicêntrico CHS (*cardiovascular health study*), através da utilização do doppler como método diagnóstico, verificaram a prevalência de doença renovascular de 6,8% (57 pacientes) em 870 pacientes avaliados com mais de 65 anos. Neste grupo encontrou 50 pacientes com doença unilateral e 7 bilateral com idade média de 77,1 anos. A oclusão

total da artéria renal esteve presente em 7 pacientes. Também foi significativa a associação com idade avançada, baixa HDL colesterol (*“low high- density”*) e aumento da pressão sistólica ^(3 e 14). Caps e cols. ⁽⁵⁴⁾ estudaram pacientes hipertensos através da realização seriada da ultrassonografia com eco-doppler. Notaram a presença de rim atrófico em 6,5% dos 274 rins avaliados com lesão aterosclerótica da artéria renal e uremia, 16,2% dos rins evoluíram com redução de tamanho, mas apenas 2% de oclusão da artéria renal no seguimento. Os fatores relacionados com a evolução para perda de massa e atrofia renal foram uma velocidade de pico na art. renal (RAPSV) superior a 400 cm /seg. e velocidade no córtex (CEDV) inferior ou igual a 5 cm/seg. A pressão sistólica superior a 180 mm Hg foi um fator importante observado na evolução para atrofia renal em dois anos (35%).

A cintilografia renal ou renograma utiliza radioisótopos tais com iotalamato 25 e DTPA (Tc^{99} dietilenotriamino-pentacetato). O renograma ou cintilografia renal é um teste funcional, mede função renal global do rim e quanto cada rim contribui para a função. A alteração do renograma pode ser dividida em três categorias, o grau I onde há discreta diminuição da curva do renograma, grau II o retardo da curva é maior e no grau III há redução do aporte de radioisótopo e não há praticamente nenhuma excreção. Quando se associa o uso de inibidores da ECA, acentuam-se as alterações, sendo fortemente sugestivo da presença hipertensão renovascular. O renograma convencional tem sensibilidade e especificidade de 43% a 68% para o DTPA, com o uso de inibidor da enzima de conversão passa a ter melhor sensibilidade e especificidade (de 92% a 96%, em várias revisões). O seu uso tem sido questionado nos casos onde há a presença

de insuficiência renal, mas ele tem mostrado alta sensibilidade mesmo na presença de insuficiência renal leve e moderada (87%). O renograma tem seu resultado alterado pelo uso medicamentoso, principalmente uso de inibidor da ECA isoladamente ou associado a outros hipotensores, diminuindo discretamente a sensibilidade do teste (75%) e sua limitação está no custo do exame e nem sempre estar disponível ⁽⁵¹⁾.

A dosagem da renina periférica, método funcional, tem baixa sensibilidade (57%) e especificidade (66%) para hipertensão renovascular sendo é influenciada por outros medicamentos, por exemplo inibidores de ECA e diuréticos. A dosagem da atividade da renina na veia renal (PRA) tem 62% a 80% de sensibilidade e 60% a 100% de especificidade. É particularmente importante e tem sido motivo interpretações controversas ^(56 e 57). Compara a liberação de renina de cada rim e através da utilização de diferentes índices, tenta agregar um valor preditivo de resultados ao tratamento.

A angiotomografia espiral é um exame sensível e específico para visualizar as artérias renais e também diagnosticar corretamente o grau de estenose. São dois os métodos para processar a imagem, o MIP ("*maximum intensity projection*") ou SSD (tri dimensional "*shaded surface displays*"). A diferença de utilização MIP ou SSD determina também diferentes sensibilidades, sendo que a tomografia o tipo MIP tem sensibilidade de 93% e especificidade de 83% e parece ser superior ao SSD com sensibilidade de 59% e especificidade de 82%. É um método bom para visualizar aorta, artérias acessórias e aberrantes, diferente do que ocorre com o Doppler. É raro este método superestimar ou subestimar o grau da estenose da artéria quando comparado a arteriografia renal. O risco de nefrotoxicidade pelo contraste iodado é similar na angiotomografia e arteriografia renal, apesar da quantidade de contraste utilizado (150

ml) injetado em sangue periférico na angiotomografia ser maior do que a utilizada na arteriografia renal (50ml a 100 ml), injetado intra-renal na arteriografia renal. A angiotomografia fornece apenas dados morfológicos, não acrescenta informações sobre fluxo ou função renal, ao contrário do eco-doppler ou cintilografia renal. Sua grande vantagem é relação à arteriografia é facilidade de acesso vascular, visualização tanto da luz quanto a parede vascular e ser tridimensional ⁽⁵¹⁾. Angiotomografia seriada foi utilizada por Mounier-Vehier e cols. ⁽⁵⁸⁾, em pacientes com HRV, para especificar o exato ponto a partir do qual se deve intervir a fim de evitar a perda do rim. As medidas da área cortical renal até 800 mm² e a espessura cortical (inferior a 8 mm) seriam marcadores precoces da doença aterosclerótica em rins de tamanho normal.

Estudos mostram a prevalência da estenose da artéria renal em pacientes submetidos à angiografia das artérias coronárias foi 18% a 20% e nos pacientes com doença oclusiva de aorta submetidos à arteriografia foi de 35% a 50% ^(4 e 13).

A angioressonância das artérias renais e da aorta perirenal utiliza como contraste o gadolínio, é particularmente útil em pacientes portadores de insuficiência renal, embora tenham sido descritos recentemente o aparecimento da fibrose sistêmica nefrogênica ou da dermatopatia fibrosante nefrogênica, relacionadas ao uso do gadolínio em pacientes com insuficiência renal ^(59 e 60). Tem sensibilidade de 90% a 92% e especificidade 90% a 100%, de acordo com algumas séries. Por ser um exame caro, é menos acessível para diagnóstico e ainda pacientes portadores de próteses e marca passo limitam seu uso. A desvantagem da angioressonância é que tem boa visualização das obstruções localizadas até 3 cm na artéria renal mas tem capacidade limitada no estudo da circulação intra-renal e ramificações arteriais. É mais útil no estudo das lesões da

artéria renal de etiologia aterosclerótica, mas quando há suspeita de fibrodisplasia, onde as lesões são mais distais na artéria renal, não é um exame adequado. O grau de estenose não é bem determinada neste exame quando comparado a angiotomografia ou a arteriografia renal. Recentemente têm se agregado à ressonância o calculo do tempo de passagem do contraste pelo rim (da aorta ao córtex renal) e ainda utilizada em associação com inibidor de IECA, como na cintilografia renal, acrescenta assim um aspecto funcional ao exame de imagem ⁽⁶¹⁾.

A arteriografia renal é o meio mais preciso para o diagnóstico da estenose da artéria renal, fornece imagem das artérias renais e da aorta. Sua maior limitação é o uso de contraste iodado potencialmente nefrotóxico injetado diretamente na artéria renal. É considerado o método “*gold standard*” no estudo das lesões das artérias renais, instrumento fundamental no planejamento do tratamento, a revascularização da artéria ou nefrectomia ^(3 e 6).

O tratamento da hipertensão arterial desenvolveu-se a partir da compreensão adequada do sistema renina angiotensina aldosterona. Surgiram hipotensores que bloqueiam as reações enzimáticas em diferentes pontos, tais como os inibidores da enzima de conversão de angiotensina I para angiotensina II (IECA) e mais recentemente os bloqueadores de receptor de angiotensina II e da renina. Houve uma mudança significativa no tratamento da hipertensão renovascular a partir do aparecimento dos inibidores da enzima de conversão e dos bloqueadores de receptor de angiotensina II, em parte responsáveis pela diminuição das indicações cirúrgicas.

O tratamento da doença renovascular aterosclerótica foi substancialmente alterado com o desenvolvimento da angioplastia percutânea transluminal (PTA). Gray

⁽⁶²⁾ relata que metade das revascularizações das artérias renais no ano 1998 foram feitas por cirúrgica e metade por via endovascular (PTA), a partir daí, seguiu-se período de enorme crescimento das técnicas de revascularizações endovasculares, de tal modo que no ano de 2002, 90% das revascularizações eram por via percutânea endovascular (PTA). Neste contexto a utilização do *stent* foi o maior responsável pela diminuição das indicações cirúrgicas. A indicação de revascularização da artéria renal é controversa e depende do comprometimento aorto-ilíaco e assim como da presença de co-morbidades associadas ⁽⁶³⁾. Nos casos mais leves sem insuficiência renal, a revascularização com angioplastia, principalmente nas causadas pela displasia fibromuscular tem boas chances de cura. A angioplastia na aterosclerose tem menor a chance de cura, mas é importante na preservação da função renal ^(47 e 63).

A revascularização cirúrgica é preferível nos casos onde há envolvimento associado da aorta, mas não está indicada nos casos onde o leito vascular distal a estenose é pobre ⁽⁶⁾. Em 1999 Estenssoro ⁽⁶⁴⁾, através de estudo retrospectivo, analisou os pacientes hipertensos com oclusão total da artéria renal submetidos a revascularizações cirúrgicas ou nefrectomias e conclui que as revascularizações são eficazes no controle da pressão arterial mas tem elevada taxa de oclusão do vaso, independente do tamanho renal.

A escolha do tipo de tratamento, onde a possibilidade de revascularização ou nefrectomia, deve ser baseada na dosagem da atividade da renina na veia renal, no grau de função residual do rim contraído estimado pela renograma com radioisótopo e avaliação das condições do parênquima renal. Rins menores que 7 cm, hiperecogênicos e com perda da relação córtico medular, com lateralização da atividade da renina,

podem ser retirados sem prejuízo à função renal e com boa possibilidade de melhor controle da pressão arterial ⁽³⁾.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Poucos são os estudos de séries de nefrectomias de rins atróficos feitos com o objetivo de melhorar o controle da pressão arterial ^(63, 65, 66 e 67) e nenhum deles no nosso meio.

O objetivo deste trabalho é saber se há ou não melhora da hipertensão arterial em pacientes com hipertensão renovascular submetidos a nefrectomia do rim atrófico, se esta melhora avaliada após um ano persiste por 5 anos e qual a influência da nefrectomia na função renal remanescente destes pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este trabalho foi retrospectivo e observacional. Os dados foram obtidos através da análise dos prontuários de 61 pacientes com diagnóstico de hipertensão renovascular submetidos à nefrectomia na Divisão de Urologia e provenientes do Incor e da Divisão de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 1989 a janeiro de 2007. Todos os pacientes foram numerados para facilitar a análise dos dados, dez pacientes foram excluídos por perda do seguimento, desta forma, 51 pacientes foram estudados.

A média de idade dos pacientes foi de $47,1 \pm 15$ anos com variação entre 13 a 77 anos, sendo a maioria do sexo feminino (67%) e de cor branca (71%), descritos na tabela 1. A mediana do tempo de hipertensão arterial foi 11,5 anos (1 mês a 30 anos). Padronizou – se como medida da pressão arterial pré-operatória aquela encontrada no primeiro dia de internação do paciente para a cirurgia. A pressão arterial sistólica (PAS) média foi de $149,6 \pm 22,5$ mm Hg e a pressão arterial diastólica (PAD) média de 91 ± 17 mm Hg, com número de hipotensores médio de $2,8 \pm 1$ (1 a 5), demonstrados na tabela 2.

Avaliação laboratorial destes pacientes incluiu a dosagem da creatinina sérica pré e pós operatória seriadas. A creatinina sérica foi analisada pelo método colorimétrico baseado na reação de Jaffé, descrita por Popper ⁽⁶⁸⁾, Seelig, Wurst ⁽⁶⁹⁾ e modificada por Bartels ⁽⁷⁰⁾, fornecida pelo laboratório Roche (*Roche Diagnosticas GmbH, D-68298*

Mannheim for USA Distributor), com leitura no analisador eletrônico Modular ACN 690 Hitachi.

Tabela 1: Dados gerais de 51 pacientes com hipertensão renovascular submetidos à nefrectomia de rim atrófico.

Idade (anos)	
Média $\pm$ desvio padrão	47,1 $\pm$ 15,0
Mínimo - Máximo	13 – 77
Sexo	
Masculino	17 (33,3%)
Feminino	34 (66,7%)
Cor	
Branca	36 (70,6%)
Não Branca	15 (29,4%)

Tabela 2: Características da pressão arterial de 51 pacientes com hipertensão renovascular antes da nefrectomia de rim atrófico.

Tempo de hipertensão arterial em anos	
Mediana (Mínimo – Máximo)	11,5 (0,10 – 30)
Pressão Arterial Sistólica (mm Hg)	
Média $\pm$ desvio padrão	149,6 $\pm$ 22,5
Mínimo - Máximo	110 – 220
Pressão Arterial Diastólica (mm Hg)	
Média $\pm$ desvio padrão	90,8 $\pm$ 17,0
Mínimo - Máximo	50 – 140
Número de hipotensores/ pte/ dia	
Média $\pm$ desvio padrão	2,8 $\pm$ 1
Mínimo – Máximo	1 – 5

Foi utilizado para análise da função renal o menor valor encontrado durante a internação para a nefrectomia e o resultado da mediana da creatinina pré-operatória média foi 1,3 mg /dl (0,8 a 4,5), mostrada na tabela 3.

O diagnóstico de hipertensão renovascular por oclusão total ou parcial da artéria renal foi feito através dos seguintes exames: ultrassonografia renal, ultrassonografia com eco-doppler das artérias renais, cintilografia renal, arteriografia e angioressonância.

No eco-doppler das artérias renais foram consideradas lesões hemodinamicamente significativas as estenoses iguais ou superiores a 70% da luz do vaso, presentes em 33% (18/51) dos rins atróficos. Vinte e dois por cento dos pacientes apresentavam estenose não significativa, isto é, lesão inferior a 70% da luz da artéria renal contra lateral .

A cintilografia renal com radioisótopo dietilenotriaminopentacetato Tc ^{99m} *DTPA* (renograma) associado ao uso de captopril, foi feita em 71% dos pacientes desta série, serviu para quantificar a contribuição o rim atrófico para a função renal global, com mediana de 8% (0-49%).

A dosagem da atividade da renina plasmática foi realizada pelo método de radioimune ensaio *Gamma Coat Plasma Renin Activity II25 Ria Kit*, através da coleta de sangue por cateterismo seletivo das veias renais direita, esquerda e cava inferior. Em 64% dos casos ela foi localizada, tendo sido desprezada em 4% por erro de coleta. O índice de lateralização da renina foi calculado a partir do resultado da atividade da renina obtida no rim atrófico dividido pela renina do rim contra lateral, sendo considerado positivo o valor igual ou maior a 1,5.

Tabela 3: Exames laboratoriais e de imagem dos 51 pacientes com hipertensão renovacular submetidos à nefrectomia do rim atrófico.

Creatinina sérica (mg/dl)	
Mediana	1,3 (0,8 – 4,5)
<i>Clearence</i> de Creatinina <i>MDRD</i>	
(ml/min)	
Mediana	54 (15 – 100)
Ultrassonografia rim atrófico (cm)	
Média $\pm$ desvio padrão	7,1 $\pm$ 1,1
Mínimo – Máximo	5,2 – 10,1
Função renal do rim atrófico medida pela cintilografia com <i>DTPA</i> %	
Mediana	8 (0 – 49)
Ultrassonografia rim contra lateral (cm)	
Média $\pm$ desvio padrão	10,9 $\pm$ 0,9
Mínimo - Máximo	9,3 a 13,5
Função renal do rim contra lateral medida pela cintilografia com <i>DTPA</i> %	
Mediana	92 (59 – 100)
Lesão > 70% da artéria contra lateral ao eco-doppler	
Sim	18 ptes. (35,3%)
Não	33 ptes. (64,7%)
Presença de lateralização da atividade da renina plasmática	
Sim	23 ptes. (74,2%)
Não	8 ptes. (25,8%)

Tabela 4: Presença de co-morbidades e fatores de risco em 51 pacientes com hipertensão renovascular submetidos a nefrectomia de rim atrófico.

Dislipidemia	34 (66,7%)
Tabagismo	27 (52,9%)
Doença Cardiovascular	16 (31,4%)
Acidente vascular cerebral	11 (21,6%)
Doença Arterial Periférica	10 (19,6%)
Diabetes Mellitus	9 (17,6%)
Aneurisma de Aorta	6 (11,8%)
Doença das artérias Carótidas	5 (9,8%)

Em 66,7% dos pacientes deste estudo apresentavam dislipidemia e 53% eram tabagistas ou ex-tabagistas, que foram os fatores de risco mais freqüentes e não raro estavam associados no mesmo paciente (tabela 4). O ecocardiograma e o exame de fundo de olho foram utilizados para estimar a repercussão da hipertensão arterial. Trinta e um por cento dos pacientes desta série apresentavam infarto agudo do miocárdio ou doença coronariana prévios (tabela 4). O ecocardiograma esteve disponível em 62,7% (32/51) dos pacientes e mostrou hipertrofia miocárdica concêntrica de ventrículo esquerdo com grau leve em 53% dos pacientes, com grau grave ou moderado em 4%, 15% (5/32) não apresentavam alterações hipertróficas e não foi informada em 28% (9/32) dos casos. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (método de Teicholz) foi de $68,6\% \pm 8,2\%$ (anexo 1). O exame de fundo de olho (FO) foi analisado em 49% (25/51) dos pacientes (anexo2). No FO as alterações hipertensivas foram descritas de acordo com a classificação de Scheie⁽⁷¹⁾ e são assim distribuídas: H_I em 16% (4/25) dos

pacientes, H₂ em 36% (9/25), 28% dos pacientes possuíam alterações severas (H₃ em 12% e H₄ em 16%), e foram normais em 16% (4/25) dos pacientes estudados. Quarenta e dois por cento dos pacientes apresentavam alterações ateroscleróticas no fundo de olho, A₂ em 56% dos pacientes (14/51), A₁ em 28% dos pacientes (6/51) e o restante normal (16%).

Dos 35% (18/51) dos pacientes portadores de lesão bilateral significativa, 17,6% (9/51) necessitaram revascularização por angioplastia percutânea prévia (PTA) da artéria renal contra lateral, com ou sem colocação de stent, tendo ocorrido à repetição do procedimento em 4% dos casos (2/51). A revascularização cirúrgica através do auto transplante do rim contra lateral foi realizada em 9,8% (5/51) dos pacientes dos quais 4% (2/51) que estavam em diálise, melhoraram a função renal a ponto de não precisarem mais de terapia dialítica após auto-transplante do rim contra lateral. Oito por cento (4/51) não foram submetidos a qualquer procedimento. As descrições das lesões das artérias renais contra – laterais e dos procedimentos estão demonstrados na tabela 5.

A arteriografia, realizada através do cateterismo seletivo das artérias renais, disponível em 74% (38/51) dos pacientes, foi utilizada para determinar o tipo e extensão do comprometimento da artéria renal e aorta, número de artérias envolvidas assim como o grau de vascularização intra - parenquimatosa.

A angioressonância das artérias renais foi realizada em 16% (8/51) dos pacientes e sua principal indicação foi a presença de creatinina maior ou igual a 2 mg/dl na época do exame, contra-indicação relativa para utilização de contraste iodado.

Tabela 5: Tipo de lesão e procedimentos usados na revascularização do rim contra lateral em 29 pacientes com hipertensão renovascular submetidos à nefrectomia de rim atrófico.

Idade anos	Nefrectomia	Lesão da artéria do rim contra lateral
62	RE	lesão de 50 % art. RD
62	RD	lesão < de 70 % art. RE.
54	RE	lesão <de 70 % art. RD
37	RE	lesão < de 70% da art. RD
42	RE	Auto – transplante RD
60	RD	lesão de 50% art. RE.
62	RE	Auto - transplante RD
40	RD	angioplastia art. RE com stent
26	RE	Duas angioplastias da art. RD
36	RD	lesão > 70% art. RE e aneurisma aorta.
64	RE	Auto - transplante RD
54	RE	lesão > 70% art. RD com angioplastia
46	RE	lesão < 70% da art. RD
54	RD	lesão < de 70% da art. RE.
17	RD	lesão < 70% art. RE
48	RD	lesão < 70% art. RE
63	RE	angioplastia c/ stent art. RD
43	RD	angioplastia art. RE c/ estenose residual.
44	RE	trombose da art. + Auto-transplante RD.
53	RE	angioplastia com stent art. RD
54	RE	Auto-transplante RD
72	RD	lesão < 70% art. RE c/ tamanho reduzido.
33	RE	duas angioplastias da art. RD
59	RE	lesão > 70% art. RD
54	RD	angioplastia com stent art. RE
39	RE	lesão > 70% art. RD
42	RE	angioplastia art. RD
55	RD	lesão < 70% art. RE
29	RD	lesão > 70% art. RE c/ lesão aorta difusa.

A indicação cirúrgica teve como base os dados da arteriografia ou da angioressonância que demonstravam a impossibilidade de revascularização deste rim em conjunto com a ultrassonografia que mostrava um rim pequeno e da cintilografia renal que indicava um rim com pouca função. A retirada do rim atrófico foi realizada após evidência da presença de oclusão da artéria renal, associada à pouca função deste rim e sem necessariamente apresentar lateralização da renina. A trombose após angioplastia da artéria renal foi responsável por 16% das nefrectomias desta amostra. Setenta e meio por cento (36/51) dos pacientes foram submetidos à nefrectomia por videolaparoscopia e 29,5% (15/51) dos casos à nefrectomia por lombotomia.

As medidas ambulatoriais da pressão arterial seguiram as recomendações da Organização Mundial de Saúde e foram comparadas com as medidas obtidas no primeiro dia de internação hospitalar.

Comparamos o comportamento das pressões arteriais sistólicas e diastólicas obtidas aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses, assim como o número de drogas hipotensoras utilizadas e os resultados das creatininas séricas encontrados neste período. Não foi objeto de análise o tipo de hipotensor empregado.

O **critério de melhora** da pressão arterial seguiu os critérios do “*guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trial*”⁽¹⁷⁾, onde a pressão arterial dos pacientes que se beneficiaram da nefrectomia deve-se enquadrar em um dos critérios abaixo de cura ou melhora da hipertensão:

1. Cura da hipertensão arterial: PAD < 90 mm Hg e PAS < 140 mm Hg sem medicação hipotensora.

2. Melhora da hipertensão arterial: PAD < 90 mm Hg e / ou PAS < 140 mm Hg com a mesma ou com redução da medicação hipotensora, ou ainda redução PAD em pelo menos 15 mm Hg com o mesmo número ou redução da medicação hipotensora.

Obtiveram benefício após a nefrectomia, os pacientes que apresentaram cura ou melhora da hipertensão arterial de acordo com os critérios já citados e foram considerados respondedores (R). Consideramos falha terapêutica a piora da pressão arterial ou aumento do número de hipotensores para os mesmos níveis pressóricos e estes pacientes foram considerados não respondedores (NR).

Na avaliação da função renal utilizamos a dosagem da creatinina sérica e o calculo do “*clearence*” estimado de creatinina, obtido a partir da fórmula MDRD (“*modification of diet in renal disease study prediction equation*”),^(17, 72 e 73). A tabela MDRD utiliza a medida da creatinina sérica corrigida pela idade e sexo do paciente e nos dá um valor estimado da depuração de creatinina em mililitros por minuto. Quando encontramos mais de um resultado para a creatinina sérica em um mesmo período, o valor utilizado foi sempre o menor, por considerarmos que a piora da função poderia ser causada por algum procedimento, como contraste ou jejum prolongado e não refletiria a situação real do paciente. No estudo MDRD, o ritmo de filtração glomerular é determinado pelas equações:

$$RFG \text{ (ml / min)} / 1,73m^2 = 186 \times [\text{creat. s mg / dl}]^{-1.154} \times [\text{idade}]^{-0.203} [0,72]$$

utilizada para mulheres ou [1,212] utilizada para afro – americanos.

Os períodos de estudo da função renal dos pacientes são os mesmos utilizados para pressão arterial com dados obtidos por ocasião do retorno ambulatorial. Os

pacientes foram avaliados quanto à função renal da mesma maneira utilizada no estudo da pressão arterial.

Utilizamos a variação do *clearance* estimado da creatinina ao longo dos 60 meses do estudo para construirmos uma curva de resposta da função renal, que foi elaborada com pelo menos dois valores de *clearance* consecutivos. Foi considerado melhora da função a presença de linha ascendente ou horizontal e piora da função uma curva descendente. Após 12 meses da nefrectomia dividimos os pacientes em dois grupos, seguindo os mesmos critérios estabelecidos no “*guideline*” de hipertensão renovascular para a função renal ⁽¹⁷⁾, grupo com melhora e grupo com piora da função renal, na tentativa de identificar características próprias de cada grupo importantes para o resultado encontrado

Análise Estatística

Os dados foram resumidos como número e porcentagem para as variáveis qualitativas e como média $\pm$ desvio padrão para as variáveis quantitativas onde a suposição de normalidade dos dados foi satisfeita e nos casos em que tal suposição não ocorreu, utilizou-se mediana (mínimo – máximo).

A avaliação dos níveis pressóricos ao longo do período de estudo foi realizada através de um modelo de análise de variância (ANOVA) com medida repetida; as comparações múltiplas foram submetidas a construção de contrastes.

A comparação entre os grupos (R x NR ou Melhora x Piora) foi feita através do teste Qui-Quadrado quando a variável era qualitativa e nos casos em que algum valor esperado fosse menor do que cinco, utilizou-se o Teste Exato de Fisher. Para as

variáveis quantitativas utilizou-se o teste t de *Student* ou teste de *Mann – Whitney* nos casos onde a suposição de normalidade não fosse satisfeita.

Em toda a análise foi adotado um nível de significância de 5%, ou seja, foram consideradas como estatisticamente significantes os resultados que apresentaram o valor de p inferior a 5% ($p < 0,05$). Foi utilizado o software SAS (*Statistical Analysis System* V. 9.0) para análise dos dados.

RESULTADOS

Houve variação estatisticamente significativa tanto para a PAS ($p<0,001$) como para PAD ($p=0,005$) ao longo do tempo. O decréscimo observado aos 12 meses pós nefrectomia foi de $14,5 \pm 2,8$ mm Hg ($p<0,001$) para a PAS e de $9,7 \pm 2,4$ mm Hg ($p<0,001$) para a PAD. Do momento 12 meses até o momento 60 meses não houve variação estatisticamente significativa nem da PAS ($p>0,05$) nem da PAD ($p>0,05$), mostradas nas tabelas 6 e 7 respectivamente. Observamos que o decréscimo médio da PAS entre o momento pré nefrectomia e cada um dos momentos avaliados foi significativo até os 36 meses após a nefrectomia, enquanto que o decréscimo médio da PAD apresentou significância estatística até 48 meses quando comparado ao período pré nefrectomia, representados na tabela 8.

Tabela 6: Médias das pressões arteriais sistólicas do período pré até 60 meses após a nefrectomia de rim atrófico em pacientes com hipertensão renovascular.

mm Hg	Pré	12m	24m	36m	48m	60m
Média	149,6	135,2	140,0	136,0	139,0	140,4
DP	22,5	21,8	23,3	20,6	28,3	26,1
Mediana	140,0	136,0	134,0	132,5	132,0	130,0
Mínimo	110,0	100,0	100,0	100,0	105,0	110,0
Máximo	210,0	190,0	186,0	176,0	220,0	200,0
Nº. obs.	51	49	37	26	23	19

Tabela 7: Médias das pressões arteriais diastólicas do período pré até 60 meses após a nefrectomia de rim atrófico em paciente com hipertensão renovascular .

mm Hg	Pré	12m	24m	36m	48m	60m
Média	90,8	81,1	82,7	83,6	83,0	82,6
DP	16,7	15,0	14,1	14,0	16,0	13,1
Mediana	90,0	80,0	81,0	83,5	81,0	80,0
Mínimo	50,0	47,0	50,0	65,0	60,0	66,0
Máximo	140,0	130,0	110,0	120,0	130,0	120,0
Nº. obs.	51	49	37	26	23	19

Tabela 8: Diferenças da pressão sistólica e diastólica entre o período pré nefrectomia de rim atrófico e cada um dos instantes avaliados em pacientes com hipertensão renovascular (em *mm Hg*).

Meses	Δ PAS (PAS _{pós} menos PAS _{pré})	Δ PAD (PAD _{pós} menos PAD _{pré})
12 m	14,5 $\pm$ 2,8 (p<0,001)	9,7 $\pm$ 2,4 (p<0,001) g
24 m	8,5 $\pm$ 3,9 (p=0,028)	6,9 $\pm$ 3,0 (p=0,023)
36 m	10,9 $\pm$ 4,7 (p=0,022)	7,1 $\pm$ 3,5 (p=0,045)
48 m	10,1 $\pm$ 5,2 (p=0,055)	7,9 $\pm$ 3,7 (p=0,035)
60 m	9,1 $\pm$ 5,8 (p=0,117)	7,6 $\pm$ 4,0 (p=0,062)

Figura 5. Pressões arteriais médias sistólica (PAS) e diastólica (PAD) pré e pós nefrectomia dos rins atroficos em pacientes com hipertensão renovascular.

A figura 5 mostra o decréscimo na média das PAS e PAD do período pré para o período 12 meses após a nefrectomia e esta queda se mantém nos 60 meses de seguimento.

Figura 6. Número médio de medicamentos hipotensores utilizados do período pré até 60 meses após nefrectomia do rim atrófico.

Podemos observar a presença de um decréscimo significativo ($p < 0,05$) quando comparamos o número médio de hipotensores utilizado no momento pré nefrectomia até 48 meses após nefrectomia (figura 6). Quando se comparou o número médio de hipotensores utilizado no momento pré nefrectomia com o utilizado no momento 60 meses, não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p = 0,286$).

Após um ano da nefrectomia observou-se que dos 51 pacientes iniciais, 49 pacientes restaram (um óbito e um paciente iniciou tratamento dialítico) e destes, 69% (34/49) obtiveram benefício com o procedimento do ponto de vista pressórico. Estes pacientes apresentaram cura ou melhora da pressão arterial ou menor necessidade de medicação hipotensora. O valor das variações das PAD e das PAS a cada 12 meses de

cada paciente são mostradas nas figuras 7 e 8 respectivamente, onde na parte inferior da figura estão os pacientes com melhora dos níveis pressóricos.

Após 12 meses da nefrectomia, 8% dos casos (4/51) foram considerados curados, sendo 2 pacientes do sexo feminino e 1 do sexo masculino, todos os 3 eram portadores de fibrodisplasia da artéria renal (6%) com diagnóstico recente de hipertensão arterial e evoluíram sem recidiva da hipertensão arterial durante o período de observação. Em 1 paciente (2%) com mais de 60 anos e portador de doença aterosclerótica com hipertensão de longa data, houve recidiva da hipertensão com necessidade de medicação hipotensora 36 meses após a nefrectomia.

A variação da PAS foi calculada subtraindo-se a PAS encontrada aos 12 meses menos a PAS encontrada no período pré nefrectomia e repetiu-se o procedimento para estimar a variação da PAD.

Figura 7: Variação da Pressão Arterial Diastólica (PAD) aos 12 meses após a nefrectomia ($n=49$). Cada símbolo representa um paciente. ● diminuição do número de hipotensores, ▲ igual número de hipotensores e ■ aumento do número de hipotensores utilizados. O número da legenda refere-se ao número do paciente na amostra.

Figura 8: Variação da Pressão Arterial Sistólica (PAS) aos 12 meses após a nefrectomia ($n=49$). Cada símbolo representa um paciente. ● diminuição do número de hipotensores, ▲ igual número de hipotensores e ■ aumento do número de hipotensores utilizados. O número da legenda refere-se ao número do paciente na amostra.

Sessenta e nove por cento (34/49) dos pacientes foram considerados *respondedores* pois mostraram melhora da pressão e 30,6% (15/49) pacientes são *não respondedores* por terem piorado a pressão arterial. A média de idade do grupo (R) foi 46 anos e do grupo (NR) foi 45,5 anos. Não houve diferença significativa entre os

grupos quando analisamos a idade, sexo e cor ($p>0,50$). Em ambos havia o predomínio do sexo feminino e da cor branca (tabela 9). No grupo (R) observou-se a média de PAS de 149 ± 23 mm Hg e de PAD de $92,7 \pm 14,7$ mm Hg, com 2,9 hipotensores (1 a 5) por dia. O grupo (NR) teve média da pressão sistólica de $150,9 \pm 22,9$ mm Hg e da diastólica de $86,5 \pm 21,4$ mm Hg com uso 2,5 hipotensores (1 a 4) por paciente por dia (tabela 10), sem diferença estatística significativa ($p>0,24$). A mediana da creatinina apresentada pelos pacientes do grupo (NR) foi maior do que a observada o grupo (R), porém sem significância estatística ($p=0,116$). O *clearance* de creatinina mediano foi maior no grupo (R) em relação ao grupo (NR), mas esta diferença foi apenas marginalmente significativa ($p=0,095$). Embora a existência de estenose maior que 70% da luz da artéria renal contra lateral tenha sido maior no grupo (NR) (40%) quando comparado ao grupo (R) (35%), esta diferença também não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,753$), assim como a presença da lateralização da atividade renina não foi diferente entre os grupos estudados ($p=0,633$), não tendo influência nos resultados encontrados (tabela 11). Os fatores de risco e co-morbidades mais frequentes nestes grupos foram a dislipidemia no grupo (R) 62% (21/34) e 73% (11/15) dos pacientes do grupo (NR), tabagismo 50% (17/34) no grupo (R) e 60% (9/15) no grupo (NR), tabela 12.

Tabela 9: Características dos pacientes com hipertensão renovascular classificados de acordo com a resposta pressórica à nefrectomia de rim atrófico.

	Respondedores (n=34)	Não Respondedores (n=15)	p-valor
Idade (anos)	46,2 ± 13,7	45,5 ± 15,8	0,891
Sexo			0,894
Masculino	12 (35,3%)	5 (33,3%)	
Feminino	22 (64,7%)	10 (66,7%)	
Cor			0,502
Branca	25 (73,5%)	9 (60,0%)	
Não Branca	9 (26,5%)	6 (40,0%)	

Tabela 10: Características das pressões arteriais pré nefrectomia dos grupos respondedor e não respondedor.

	Respondedores (n=34)	Não Respondedores (n=15)	p-valor
Tempo HAS em anos	12 (0,10 – 25)	9 (0,75 – 30)	0,585
PAS _{pré}	149,1 ± 23,0	150,9 ± 22,6	0,800
PAD _{pré}	92,7 ± 14,7	86,5 ± 21,4	0,247
Nº. hipotensores	2,9 ± 0,9	2,5 ± 1,2	0,267

Tabela 11 : Exames laboratoriais e de imagem dos grupos respondedor e não respondedor.

	Respondedores (n=34)	Não Respondedores (n=15)	p-valor
Creatinina sérica (mg/dl)	1,1 (0,8 – 4,5)	1,5 (0,8 – 4,4)	0,116
<i>Clearence</i> de Creatinina (ml/min)	60,5 (15 – 100)	44,0 (17 – 83)	0,095
Ultrassonografia do rim atrófico (cm)	7,3 ± 1,2	6,6 ± 1,0	0,061
Lesão >70% da art. renal contra lateral ao doppler	12 ptes.(35,3%)	6 ptes.(40,0%)	0,753
Função renal pela cintilografia com DTPA			
rim atrófico %	9,6 (0 – 49)	5,0 (0 – 17)	0,115
rim contra lateral %	90,4 (59 – 100)	95,0 (83 – 100)	0,099
Presença de lateralização da atividade da renina plasmática			0,633
Sim	15 ptes. (75,0%)	8 ptes. (88,9%)	
Não	5 ptes. (25,0%)	1 pte. (11,9%)	

Tabela 12: Co-morbididades e fatores de risco presentes nos grupos respondedor e não respondedor.

	Respondedores (n=34)	Não Respondedores (n=15)	p-valor
Dislipidemia			0,433
Sim	21 (61,8%)	11 (73,3%)	
Não	13 (38,2%)	4 (26,7%)	
Tabagismo			0,518
Sim	17 (50,0%)	9 (60,0%)	
Não	17 (50,0%)	6 (40,0%)	
Doença Cardíaca			>0,999
Sim	10 (29,4%)	5 (33,3%)	
Não	24 (70,6%)	10 (66,7%)	
Acidente Vascular Cerebral			>0,999
Sim	7 (20,6%)	3 (20,0%)	
Não	27 (79,4%)	12 (80,0%)	
Doença Arterial Carótidas			>0,999
Sim	3 (8,8%)	1 (6,7%)	
Não	31 (91,2%)	14 (93,3%)	
Diabetes Mellitus			>0,999
Sim	6 (17,6%)	2 (13,3%)	
Não	28 (82,4%)	13 (86,7%)	
Doença Arterial Periférica			>0,999
Sim	6 (17,6%)	3 (20,0%)	
Não	28 (82,4%)	12 (80,0%)	
Aneurisma Aorta			>0,999
Sim	4 (11,8%)	2 (13,3%)	
Não	30 (88,2%)	13 (86,7%)	

Quatro por cento dos pacientes (2/49) foram excluídos no estudo da função renal por falta de dados.

No período de 12 meses após a nefrectomia, conforme verificamos na figura 9, houve melhora do *clearence* estimado de creatinina representados pelas curvas *ascendentes* em 64% (30/47) pacientes. Na figura 10 podemos observar que 36% (17/47) dos pacientes evoluíram com curvas descendentes mostrando *piora* da função renal após 12 meses, porém neste grupo devemos ressaltar que 4 (23%) pacientes que inicialmente perderam a função renal, exibiram sua recuperação após 24m, 36m, 48m e 60 meses, respectivamente. Os 8% dos pacientes considerados curados da hipertensão arterial também melhoraram a função renal.

No grupo onde houve melhora da função renal, apenas 16% dos pacientes não se beneficiaram também do controle da pressão arterial após a nefrectomia. Vinte e três por cento dos pacientes do grupo (R) evoluíram com *piora* da função renal mesmo após a melhora da pressão arterial. Oito por cento (4/51) dos pacientes evoluíram com insuficiência renal terminal com necessidade de diálise, sendo que 1 paciente (2%) iniciou a terapia após 12 meses, outro paciente (2%) após 24 meses e 2 (4%) pacientes após 60 meses da nefrectomia. Em 2 (4%) destes casos houve a presença de nefropatia crônica não isquêmica associada.

Figura 9. Pacientes com melhora do *clearance* de creatinina MDRD.

O número da legenda de cada curva refere-se a um paciente da amostra.

Quando estudamos as características dos pacientes classificados de acordo com a função renal, grupo com melhora e com piora da função renal, podemos observar que os dois grupos são homogêneos ($p > 0,05$). Como ocorreu no estudo da pressão arterial aos 12 meses, houve predomínio do sexo feminino e da cor branca no grupo melhora da função, mas não encontramos diferenças significativas ($p > 0,051$) entre os grupos (tabela 13). A PAS média e PAD média iniciais, tempo de hipertensão e número mediano de hipotensores são mostrados na tabela 14, sem diferenças significativas ($p > 0,337$).

Figura 10: Pacientes com piora do *clearance* de creatinina MDRD. O número da legenda de cada curva refere-se a um paciente da amostra. Os pacientes 11, 16, 32 e 58 melhoraram a função após queda inicial. Os pacientes 4, 28 e 38 iniciaram hemodiálise.

Na tabela 15 podemos notar que a creatinina sérica pré nefrectomia também não foi diferente entre os grupos melhora e piora da função, com a mediana da creatinina 1,3 (0,8 a 4,5) e 1,3 (0,8 a 4,4) respectivamente ($p=0,991$). A presença de lesão significativa da artéria renal contra lateral não alterou a resposta ao procedimento, esteve presente em 43% dos casos do grupo com melhora e 18% do grupo com piora da função renal ($p=0,074$), assim como a presença da lateralização da atividade da renina plasmática também não foi diferente entre os dois grupos ($p=0,665$). As co-morbidades

e fatores de risco mais encontrados estão demonstrados na tabela 16, onde notamos predomínio de dislipidemias e tabagismo em ambos os grupos, mas sem significância estatística ($p>0,114$).

Tabela 13: Características dos pacientes de acordo com a resposta da função renal à nefrectomia de rim atrófico.

	Melhora (n=30)	Piora (n=17)	p-valor
Idade (anos)	47,1 ± 15,3	46,1 ± 14,3	0,825
Sexo			0,892
Masculino	10 (33,3%)	6 (35,3%)	
Feminino	20 (66,7%)	11 (64,7%)	
Cor			0,051
Branca	24 (80,0%)	9 (52,9%)	
Não Branca	6 (20,0%)	8 (47,1%)	

Tabela 14 : Dados da pressão arterial dos dois grupos de acordo com a resposta da função renal à nefrectomia de rim atrófico.

	Melhora (n=30)	Piora (n=17)	p-valor
Tempo HAS anos	8,5 (0,10 – 30)	13,0 (0,75 – 30)	0,337
PAS _{pré}	148,2 ± 23,3	148,5 ± 23,2	0,963
PAD _{pré}	90,7 ± 16,4	91,8 ± 15,9	0,824
Nº. hipotensores	2,8 ± 1	2,8 ± 1	0,939

Tabela 15: Exames laboratoriais e de imagem dos dois grupos classificados de acordo com a resposta da função renal à nefrectomia.

	Melhora (n=30)	Piora (n=17)	p-valor
Creatinina sérica (mg/dl)	1,3 (0,8 – 4,5)	1,3 (0,8 – 4,4)	0,991
<i>Clearence</i> de Creatinina (ml/min)	57 (15 – 100)	54 (17 – 83)	0,903
US do rim atrófico (cm)*	7,1 ± 1,0	7,1 ± 1,3	0,929
Lesão >70% da artéria renal contra lateral ao doppler	13 ptes.(43,3%)	3 ptes. (17,6%)	0,074
Função renal pela cintilografia com DTPA %			
rim atrófico	9 (0 – 49)	7 (0 – 28)	0,649
rim contra lateral	91 (59 – 100)	93 (72 – 100)	0,600
Lateralização da atividade da renina plasmática			0,665
Sim	15 ptes. (78,9%)	7 ptes.(70,0%)	
Não	4 ptes. (21,1%)	3 ptes.(30,0%)	

* US ultrassonografia renal

Tabela 16: Co-morbidades e fatores de risco de acordo com a resposta da função renal à nefrectomia de rim atrófico.

	Melhora (n=30)	Piora (n=17)	p-valor
Dislipidemia			0,114
Sim	18 (60,0%)	14 (82,4%)	
Não	12 (40,0%)	3 (17,6%)	
Tabagismo			0,159
Sim	13 (43,3%)	11 (64,7%)	
Não	17 (56,7%)	6 (35,3%)	
Doença cardíaca			0,782
Sim	10 (33,3%)	5 (29,4%)	
Não	20 (66,7%)	12 (70,6%)	
Diabetes Mellitus			0,692
Sim	4 (13,3%)	3 (17,6%)	
Não	26 (86,7%)	14 (82,4%)	
Acidente Vascular Cerebral			0,252
Sim	4 (13,3%)	5 (29,4%)	
Não	26 (86,7%)	12 (70,6%)	
Doenças das arts. carótidas			0,613
Sim	2 (6,7%)	2 (11,8%)	
Não	28 (93,3%)	15 (88,2%)	
Doença arterial periférica			>0,999
Sim	6 (20,0%)	3 (17,6%)	
Não	24 (80,0%)	14 (82,4%)	
Aneurisma aorta			0,336
Sim	2 (6,7%)	3 (17,6%)	
Não	28 (93,3%)	14 (82,4%)	

Os resultados das dosagens da atividade da renina plasmática foram obtidas em 64% (33/51) dos pacientes, mas foram consideradas válidas só em 60% (31/51), em 4% dos casos houve erro na coleta. Entre os 31 pacientes estudados, houve 74 % (23/31) de lateralização da atividade da renina plasmática, 52 % (16/31) dos pacientes apresentaram melhora da pressão arterial e 48% (15/31) mostraram recuperação da função renal após a nefrectomia. Portanto, encontramos lateralização da renina em uma parcela de pacientes sem o benefício esperado tanto do ponto de vista pressórico como da função renal após a nefrectomia.

A análise histopatológica da artéria renal esta descrita na tabela 17. Os diagnósticos mais freqüentes foram a aterosclerose da artéria renal em 43 % das artérias enviadas e a fibrodisplasia em 37,5%. Onze artérias não foram localizadas.

Quando consideramos o quadro clínico da doença aterosclerótica, com a presença de quadro radiológico de lesão osteal da artéria renal na arteriografia ou quadro de aterosclerose sistêmica associados a um ou mais dos fatores de risco (dislipidemia e tabagismo) ela foi responsável por 70,5% dos casos (36/51) de HRV.

Os dados histológicos do parênquima renal estão na tabela 18, onde encontramos pacientes com mais de um diagnóstico ao exame anátomo-patológico. Houve atrofia isquêmica do parênquima renal em 62% dos casos; nefroesclerose em 51% dos pacientes. A nefroesclerose foi benigna em 78% e maligna em 21,7% destes pacientes. Outras nefropatias não isquêmica: pielonefrite crônica em 4 pacientes, nefrite intersticial eosinofílica em 2 pacientes e tumores renais malignos (inferiores a 1 cm) em 2 casos .

Tabela 17: Diagnósticos histopatológicos da lesão da artéria renal .

Diagnóstico da artéria renal	Nº. ptes.(%)
Normal	2 (5,0%)
Aterosclerose	17 (42,5%)
Trombose	1 (2,5%)
Fibrodisplasia	15 (37,5%)
Pós Trauma (fibrose)	1 (2,5%)
Arterite Takayasu / vasculite	4 (10,0%)
Total	40 (100,0%)

Obs: 11 pacientes sem informação do diagnóstico etiológico

Tabela 18: Achados do anátomo-patológico do parênquima renal dos pacientes submetidos a nefrectomia do rim atrófico.

AP parênquima renal	Nº. ptes.(%)
Atrofia isquêmica	29 (62%)
Nefroesclerose	23 (51,1%)
Benigna	18 (78,3%)
Maligna	5 (21,7%)
Aterioloesclerose	5 (11,9%)
Pielonefrite crônica	4 (9,1%)
Nefrite intersticial	2 (4,8%)

De acordo com a tabela 19, observamos que no grupo respondedor (R), 44,4% dos pacientes tiveram o diagnóstico de aterosclerose da artéria renal e 44,4% de fibrodisplasia da artéria renal. No grupo (NR), os diagnósticos mais frequentes foram

aterosclerose da artéria renal (36,4%) e arterite de Takayasu (27,35%). Através da Generalização do Teste Exato de Fischer observamos que não há significância estatística entre o resultado encontrado para a pressão arterial e o diagnóstico etiológico ($p=0,065$). Em ambos os grupos a aterosclerose foi mais frequente, 44,4% para o grupo (R) e 36,4% para o (NR).

Tabela 19: Diagnóstico histopatológico da artéria renal de acordo com os grupos de resposta da pressão arterial em pacientes submetidos a nefrectomia de rim atrófico.

Diagnóstico da artéria renal	Respondedor (n=27)	Não Respondedor (n=11)
Normal	1 (3,7%)	1 (9,1%)
Aterosclerose	12 (44,4%)	4 (36,4%)
Aterosclerose / Trombose	1 (3,7%)	-
Fibrodisplasia	12 (44,4%)	2 (18,2%)
Trauma	-	1 (9,1%)
Takayasu	1 (3,7%)	3 (27,3%)

Tabela 20: Diagnóstico histopatológico da artéria renal de acordo com os grupos de função renal em pacientes submetidos a nefrectomia de rim atrófico.

Diagnóstico da artéria renal	Melhora (n=24)	Piora (n=12)
Normal	1 (4,2%)	1 (8,3%)
Aterosclerose	7 (29,2%)	8 (66,7%)
Aterosclerose / Trombose	1 (4,2%)	-
Fibrodisplasia	13 (54,2%)	-
Trauma	-	1 (8,3%)
Takayasu	2 (8,3%)	2 (16,7%)

No grupo com *melhora* da função renal, 54,2% dos pacientes possuíam o diagnóstico de fibrodisplasia e 29,2% de aterosclerose da artéria renal. Neste grupo, através da Generalização do Teste Exato de Fischer, observou-se associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico de fibrodisplasia da artéria renal e melhora da função renal ($p=0,003$). No grupo onde houve *piora* da função renal, a análise da artéria renal mostrou a presença de aterosclerose em 66,7% dos pacientes e de arterite de Takayasu em 16,7% dos pacientes (tabela 20).

DISCUSSÃO

O tratamento HRV tem mudado nos últimos anos. A nefrectomia foi utilizada no tratamento de hipertensão de 1930 até 1960 ⁽⁶⁵⁾ e depois entrou em declínio graças ao aparecimento de novas drogas hipotensoras. Na década de 80, o desenvolvimento das técnicas de angioplastia percutânea com o implante de “*stents*” também contribuiu para diminuição de sua indicação ^(4 e 62).

Aqueles médicos que preferem o tratamento clínico ao da revascularização devem ficar atentos ao risco de oclusão da artéria renal sem manifestação clínica evidente. No estudo Drastic (“*dutch renal artery stenosis intervention cooperative*”), houve oito obstruções completas da artéria renal no grupo tratado clinicamente versus nenhuma obstrução no grupo intervencionista ⁽⁷⁴⁾.

A retirada do rim atrofico causado por estenose severa ou obstrução completa da artéria renal foi feita em pacientes com hipertensão arterial refratária sem possibilidade de revascularização. Estes pacientes eram portadores de hipertensão renovascular tratados até então clinicamente ou já submetidos à revascularizações que evoluíram com atrofia renal unilateral, associadas ou não à lesão da artéria contra lateral e de outros órgãos.

Não há na literatura muitos estudos sobre a nefrectomia do rim atrofico como uma alternativa de tratamento ao paciente portador de hipertensão renovascular com pressão arterial de difícil controle ^(63, 65, 66 e 67).

No período de janeiro de 1989 a janeiro de 2007, foram realizadas 51 nefrectomias para retirada de rim atrófico por obstrução da artéria renal, sendo 70,5% por videolaparoscopia e 24,5% por lombotomia. Houve predomínio da técnica por videolaparoscopia a partir dos anos 90, por ter recuperação pós operatória mais rápida, menor incidência de complicações, menor taxa de permanência hospitalar e consequentemente com menores custos. Não encontramos diferenças significativas de complicações pós operatórias entre as duas técnicas, ambas foram praticamente ausentes nesta amostra. A única exceção foi a presença de um óbito no período peri-operatório, após nefrectomia laparoscópica, em paciente que apresentou sangramento significativo do leito renal seguido de IAM e morte.

O estudo foi retrospectivo e observacional, sendo os dados coletados a partir dos prontuários dos pacientes submetidos a nefrectomia. Uma parcela de pacientes da amostra continuou o tratamento da hipertensão renovascular no Hospital das Clínicas e Incor, o que possibilitou o seguimento desta população a longo prazo. Dez por cento dos pacientes perderam o seguimento, alguns retornaram às suas cidades de origem, outros não foram encontrados nos endereços, dado ao longo tempo transcorrido das primeiras cirurgias, problema encontrado também por outros pesquisadores^(55 e 63). O número de pacientes da amostra não foi constante durante o estudo, em parte por ainda não ter transcorrido o período de observação completo para algumas cirurgias realizadas há pouco mais de um ano e em parte pela evasão do paciente.

A avaliação do tratamento foi feita aos 12 meses após a nefrectomia por ser tempo suficiente para que houvesse regressão das alterações inflamatórias pós-operatórias e da hipertensão residual, assim como realizar o ajuste necessário da

medicação. Embora o número de pacientes tenha diminuído com o tempo, a queda da PAS e da PAD verificadas após um ano, para 135 ± 21 mm Hg e 81 ± 15 mm Hg respectivamente, foi mantida até os 48 meses, acompanhada pela diminuição da média do número de hipotensores utilizados, apesar da evolução da doença aterosclerótica neste período.

A divisão entre grupos de resposta de acordo com a pressão arterial e função renal após um ano da nefrectomia, foi feita na tentativa de se identificar a presença de um conjunto de características dos pacientes determinantes dos resultados. Sessenta e nove por cento dos casos apresentaram melhora da hipertensão arterial, sendo 8% com cura após um ano, foram incluídos no grupo respondedor (R) e 30,6% dos casos pertenciam ao grupo não respondedor (NR), sem resposta esperada ao procedimento (figuras 7 e 8). Em ambos os grupos, as características estudadas, tais como sexo, idade, tabagismo, hipercolesterolemia e diabetes mellitus apresentaram distribuição similar sem diferença significativa (tabelas 9 a 12). Houve predomínio de hipercolesterolemia em todos os grupos (R, NR, melhora e piora) e os outros fatores de risco tiveram distribuição variada entre os grupos, semelhantes aos já descritos ^(4, 5, 63 e 65).

A dosagem da renina plasmática foi realizada em todos os pacientes, contudo muitos resultados não foram localizados por terem sido feitos antes da informatização dos resultados dos exames laboratoriais. Não encontramos lateralização da renina como fator preditor de resultados, dados semelhantes são descritos por Hasbak e cols. ⁽⁵⁶⁾. Os fatores que explicariam a ausência da lateralização da renina seriam a presença de estenose bilateral da artéria renal, estados depleção volêmica, uso crônico de inibidores de enzima de conversão de angiotensina I para II (IECA) e insuficiência renal. Quando

há lateralização da atividade da renina plasmática, entendemos que o rim isquêmico é o principal responsável pela ativação exagerada do sistema renina angiotensina aldosterona neste paciente e conseqüente expansão volêmica. Rossi e cols. ⁽⁵⁷⁾ encontraram melhor correlação da dosagem da lateralização da atividade da renina plasmática naquela população de portadores de HRV com rim atrófico unilateral causada por oclusão completa da artéria renal que se beneficiaram com a nefrectomia, mas não houve correlação da lateralização da renina plasmática nos casos de estenoses da artéria renal tratados com angioplastia. Wammer e cols. ⁽⁷⁵⁾ estudaram pacientes submetidos a nefrectomia por lesão não vascular do parênquima renal associada à hipertensão arterial e encontraram melhora ou cura da hipertensão naqueles pacientes com presença de lateralização da renina, contudo, o número de pacientes deste estudo é menor que os mencionados anteriormente.

Quando relacionamos a presença da lesão bilateral com a resposta da pressão arterial ou da função renal, encontramos estenose significativa da artéria contra lateral em 35% dos pacientes do grupo (R), em 40% dos casos no grupo (NR), em 43,3% dos pacientes no grupo melhora e em 17,6% dos casos no grupo piora. A presença de lesão da artéria renal contra lateral significativa (>70%) é fator agravante para a função renal e para a hipertensão arterial, porém sem diferença estatisticamente significante neste estudo ($p=0,753$).

A nefrectomia foi realizada após revascularização da artéria renal contra lateral em 27% (14 pacientes) dos casos, sendo 10% (5/51) após auto-transplantes e 17% (9/51) após a realização de angioplastia per cutânea. Setenta e um por cento (10/14) dos pacientes evoluíram com melhora ou estabilidade do *clearance* de creatinina. Entre os

10% de pacientes submetidos a auto-transplante antes da nefrectomia, 40% (2/5) ficaram livres do tratamento dialítico, mostrando que foi possível resgatar parte da função renal com a revascularização associada a nefrectomia contra lateral. Dois outros auto-transplantes evoluíram com trombose da artéria renal e iniciaram a diálise durante o seguimento. Outras causas da perda do rim encontradas nos pacientes que iniciaram a diálise foram a presença de aneurisma da aorta abdominal extenso e nefropatia crônica não isquêmica associada à hipertensão renovascular. Não foi significativo para os resultados a presença de outras alterações renais tais como pielonefrite crônica, diabetes mellitus ou neoplasias, provavelmente pelo número restrito destas patologias na amostra.

Nos estudos retrospectivos de Kane ⁽⁶⁵⁾ e Geyskes ⁽⁶⁶⁾, após a nefrectomia do rim atrofico em pacientes com HRV, houve melhora da pressão arterial em 59% dos pacientes, com PAS de 136 ± 18 mm Hg e PAD de 76 ± 9 mm Hg ⁽⁶⁵⁾ e sem perda adicional da função renal⁽⁶⁶⁾. A comparação da nefrectomia com a revascularização do rim isquêmico feita por Oskin e cols. ⁽⁶³⁾ para avaliar a pressão arterial e função renal, mostrou que a nefrectomia foi igualmente eficaz a revascularização no controle da hipertensão arterial, mas a revascularização foi melhor para preservar a função renal. A mortalidade da cirúrgica da revascularização renal esteve associada a procedimentos complexos e as suas causas foram assim descritas: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e falência múltipla de órgãos ^(13, 63 e 65). A nefrectomia unilateral por lesão do parênquima renal não vascular realizada em 20 pacientes hipertensos mostrou que 50% dos casos se beneficiaram com melhora ou cura da hipertensão após 3 anos de seguimento ⁽⁷⁵⁾.

A média de idade de 47 anos desta série é inferior a 62 e 65 anos de outras ^(4, 63 e 65), contudo nestes relatos, a etiologia aterosclerótica da estenose da artéria renal foi a maioria dos casos. Houve maior presença da HRV em pacientes do sexo feminino (67%) e de cor branca (71%) e estão descritos na tabela 1 e confirmaram os achados de outras séries ^(63 e 65).

Cinco casos de gravidez com hipertensão renovascular foram relatados, todas portadoras de fibrodysplasia da artéria renal, 4 foram tratadas com angioplastia percutânea, 1 paciente com lesão bilateral também foi submetida a nefrectomia do rim isquêmico e a última paciente permaneceu em tratamento clínico ⁽⁷⁶⁾. Entre as 34 mulheres deste estudo (67%), 38% (13/34) estavam em idade fértil (anexo 3), portanto com risco de engravidar e ter agravada a hipertensão arterial levando a quadros de abortamento ou associação com doença específica da gravidez (DHEG) e às vezes com necessidade de interrupção da gravidez antes do termo. A nefrectomia parece ser importante no tratamento de hipertensão renovascular em mulheres em idade reprodutiva ⁽⁷⁶⁾. Não sabemos a prevalência da hipertensão renovascular na gravidez, mas conhecemos o risco significativamente maior de pré-eclampsia na mulher com hipertensão arterial crônica. A nefrectomia do rim atrofico antes de uma nova gravidez após um insucesso, pode melhorar o prognóstico materno e fetal. ⁽⁷⁶⁾.

Há maior incidência de estenose da artéria renal nos pacientes com doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e doença aterosclerótica oclusiva de membros inferiores e nesta situação, a presença de insuficiência renal aumenta a mortalidade ^(77, 78, 79, 80 e 81), de tal forma que quanto maior a estenose da artéria renal,

maior é a mortalidade cardíaca ^(74 e 81) . Em estudo retrospectivo da prevalência da estenose da artéria renal em 346 autópsias realizadas em pacientes que faleceram por AVC ⁽⁷⁷⁾, foram encontrados estenose da artéria renal significativa (maior que 75%) em 10,4% dos casos, 4,6% destes pacientes com oclusão total do vaso e 28,6% dos casos com insuficiência renal ⁽⁷⁷⁾ . Pacientes portadores de doença vascular periférica associada a estenose da artéria renal aterosclerosclerótica tiveram maior mortalidade de causa cardíaca (32%) em relação aos que não possuíam lesão da artéria renal em seguimento de 2 anos ⁽⁷⁸⁾.

Na investigação cardiológica pré-operatória feita com ecocardiograma nos pacientes submetidos a nefrectomia, 62,7% dos exames mostraram a presença de hipertrofia concêntrica de VE. Em estudo com ecocardiograma em portadores de estenose da artéria renal aterosclerótica houve maior presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo, de disfunção diastólica de VE e maior índice de massa ventricular, todos esses achados provavelmente estão relacionados aos altos níveis de angiotensina II ⁽⁷⁴⁾. Novos estudos deverão mostrar se estas alterações encontradas irão regredir com revascularização do vaso ou após a nefrectomia do rim atrofico.

A ultrassonografia renal com eco-doppler das artérias renais utilizou medidas de índices já descritos para determinar o grau de estenose ^(51 e 52). Os índices reno-aórtico, de resistividade e velocidade de pico sistólico não foram apresentados neste estudo pois foram realizados por examinadores diferentes e nem sempre mencionados. A crença que o diagnóstico da estenose do vaso dependia da experiência do observador tem-se enfraquecido, pois os aparelhos estão melhores e mais sensíveis, compensando na parte tecnológica possíveis falhas do examinador ⁽⁷⁴⁾. A exata relação entre o grau de

estenose e a perda de massa não é conhecida. Em pacientes hipertensos através da ultrassonografia com eco-doppler seriado das artérias renais, foi acompanhada a evolução da estenose aterosclerótica da artéria renal. Foi observado que naqueles pacientes com lesão superior a 60% do vaso, houve a evolução para atrofia renal em 21% dos casos em cinco anos ⁽⁶⁾.

A cintilografia renal com DTPA, foi feita em 71% dos pacientes da amostra, mostrou o rim isquêmico com mediana de função de 8% enquanto a mediana de função renal do rim contra lateral foi de 92%. Uma exceção encontrada foi a presença neste estudo de paciente com hipertensão renovascular com lesão hemodinamicamente significativa bilateral, tendo o rim esquerdo à cintilografia 49,7% de função e o rim direito 59,3%. Foi submetido à angioplastia bilateral (PTA) e após o procedimento a artéria renal esquerda evoluiu com trombose e atrofia do rim esquerdo, que foi retirado.

A arteriografia foi o principal exame para determinar a presença da obstrução, o grau de estenose e a viabilidade do rim atrofico, que pode ser estimada pelo grau de comprometimento das artérias pós-estenóticas. O risco de a arteriografia piorar a função renal é de 10% para aqueles com função renal pouco alterada, mas chega a 90% nos pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* menor que 30 ml/ minuto), mesmo com o emprego de contraste de baixa osmolaridade, baixo volume, de n-acetilcisteína e bicarbonato de sódio profiláticos ^(5 e 51). Não foi objeto de estudo a incidência de nefropatia por contraste ou a presença de dermopatia fibrosante relacionada ao uso do gadolínio ^(59e 60). Atualmente a angioressonância e angiotomografia das artérias renais podem ser usadas como alternativa à arteriografia com a vantagem de se evitar o

cateterismo arterial, sendo preferível na avaliação de massas renais, obstruções urinárias e pré e pós operatório de doadores de transplantes renais ^(51 e 61).

Na nossa amostra, entre as causas de hipertensão renovascular com atrofia renal que levaram à nefrectomia, encontramos o trauma da artéria renal em um paciente responsável pela nefrectomia um ano após ferimento por arma de fogo. Trauma da artéria causado por queda de grande altura com evolução para trombose da artéria renal com hipertensão renovascular, curada com a nefrectomia já foi descrita ⁽⁸²⁾. Outras causas encontradas em nosso estudo para a nefrectomia por obstrução da artéria renal foram a trombose da artéria renal em pacientes submetidos ao auto transplante renal em 7,8% (4/51) dos casos e após tentativa de revascularização endovascular em 10 % (5/51) dos pacientes. A alta incidência de trombose deve-se ao fato das artérias renais nestes casos serem pequenas, de difícil manipulação e terem lesões agravadas por procedimentos anteriores ^(64 e 66).

A utilização da curva do *clearance* estimado da creatinina sérica (MDRD) para avaliar a função renal foi feita com base nos dados da literatura ^(72, 73 e 83), demonstrou que o comportamento da curva da creatinina parece ser mais importante do que a creatinina sérica da admissão, principalmente nos pacientes já portadores de insuficiência renal.

Da mesma maneira que foi feito para o estudo da pressão arterial, classificamos os 47 pacientes em dois grupos, melhora e piora da função renal aos 12 meses. Houve melhora do *clearance* estimado de creatinina (MDRD) após 1 ano da nefrectomia em 64% (30/47) dos casos e piora em 36% (17/47), quando comparados aos valores pré-operatórios. As linhas ascendentes ou horizontais na figura 9 representam os

pacientes que melhoraram a função renal ao longo do período de observação, mesmo com a perda de massa renal. Em 6 pacientes (12%) com clearance de creatinina inferiores a 30 ml/min inicialmente, mantiveram-se sem necessidade de diálise no período analisado de até 60 meses. A figura 10 mostrou a evolução da função renal nos pacientes que pioraram o clearance de creatinina, representados pelas curvas descendentes. Oito por cento dos pacientes não participaram desta análise, porém, 8,5% (4/47) dos que pioraram inicialmente, mostraram recuperação da função renal no decorrer dos 60 meses. Se compararmos o *clearance* de creatinina inicial dos pacientes que evoluíram com melhora e com piora da função renal, não há diferença significativa entre eles ($p=0,903$). A presença de insuficiência renal inicial grave que deveria ser fator importante para o desfecho diálise, não foi significativa nesta amostra possivelmente pelo número reduzido de casos.

Os grupos com melhora ou piora da função renal também são homogêneos quanto aos mesmos fatores analisados para a pressão arterial (tabelas 13 a 16). Em ambos os grupo também houve predomínio de pacientes do sexo feminino e de cor branca ($p>0,825$). A presença de dislipidemia foi de 60% e 82% para grupo com melhora e piora da função renal, também sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,114$).

Não encontramos nesta amostra o diagnóstico de ateroembolismo, presente após a manipulação do vaso aterosclerótico e responsável pela diminuição de função renal ou perda do rim como foi descrito ⁽⁶²⁾.

O diagnóstico etiológico de aterosclerose ou de fibrodisplasia foi inicialmente clínico e com base em exames radiológicos, muitas vezes sem comprovação anátomo-

patológica pela ausência do segmento estenótico da artéria renal no material analisado. Por este motivo, não pudemos correlacionar o tipo histológico com a resposta à nefrectomia tanto do ponto de vista pressórico como da função renal, pois não dispúnhamos de todas as artérias renais.

O predomínio do diagnóstico de aterosclerose (70,5%) nesta amostra, é semelhante a de outras séries ^(4, 5, 6, 13, 34 e 74). O diagnóstico de fibrodisplasia da artéria renal foi associado a melhor prognóstico tanto do ponto de vista pressórico como da função renal. Dos 8% (4/51) de pacientes considerados curados da hipertensão arterial, 75% (3/4) eram portadores de fibrodisplasia da artéria renal. Dos 37,5% pacientes com este diagnóstico, 80% (12/15) melhoram os níveis pressóricos após 12 meses de avaliação e 86% (13/15) dos pacientes melhoraram o *clearence* de creatinina (MDRD), diferença estatisticamente significativa apenas para a função renal ($p=0,003$). A angioplastia indicada para a revascularização da lesão por fibrodisplasia da artéria renal obteve melhores resultados do que a angioplastia da lesão aterosclerótica e a fibrodisplasia foi causa rara de insuficiência renal dialítica ⁽⁴⁷⁾. Para a lesão aterosclerótica, o tratamento clínico conservador da hipertensão renovascular obteve resultados a longo prazo semelhantes aos da revascularização ⁽⁸⁴⁾.

Quando analisamos os pacientes divididos em grupos, o diagnóstico de fibrodisplasia das artérias renais foi o mais freqüente no grupo R (44,4%) e no grupo de pacientes com melhora da função renal (54,2%), ressaltando-se que 20 % das artérias deste grupo não foram analisadas (tabelas 19 e 20). O fato de incidir em uma faixa etária mais jovem pode ter contribuído para este resultado. Entretanto o diagnóstico de

fibrodisplasia pode ter sido superestimado no rim isquêmico terminal, onde o vaso está muito atrofiado e com severas alterações da parede, dificultando o seu diagnóstico.

Do ponto de vista fisiológico, a diminuição dos níveis de angiotensina II após a nefrectomia do rim atrófico causaria menor o estímulo do stress oxidativo e poderia levar a restauração da dilatação endotélio dependente, responsável em última análise pelas lesões vasculares (renais, coronárias e cerebrais), principalmente de etiologia aterosclerótica. Sabemos que os altos níveis de angiotensina II estão relacionados com aumento dos fatores pró-fibróticos, com a conseqüente substituição de glomérulo funcionante por fibrose levando a perda de massa renal e progressão da insuficiência renal. Chade e cols.⁽³²⁾ em estudo experimental realizado em porcos mostraram que a hipercolesterolemia, particularmente o aumento da LDL oxidada, associada a estenose da artéria renal, acelera o desenvolvimento de fibrose no rim isquêmico pela ampliação dos mecanismos pró-fibróticos (NF-kappa β , TGF- β , stress oxidativo entre outros) e supressão do remodelamento tecidual^(32 e 85).

No futuro, teremos mais opções de tratamento da hipertensão arterial e das obstruções vasculares. Novas terapias não medicamentosas estão surgindo, a terapia gênica e a terapia celular. A implantação de células embrionárias (*stem cells* da medula ou células mononucleares da sangue periférico) ou de genes que codificam os fatores angiogênicos, estão sendo utilizadas como alternativa terapêutica nas obstruções arteriais de membros, quando não é possível a cirurgia⁽⁸⁶⁾. A terapia gênica leva fatores de crescimento de endotélio e de fibroblasto, através de vetores (vírus) ou através do bloqueio de genes prejudiciais envolvidos na patogênese da doença (por exemplo, o que codifica a angiotensina). A disfunção endotelial causada pelo stress oxidativo,

importante mecanismo de lesão vascular aterosclerótica, pode ser tratado no futuro tanto pela terapia celular como pela terapia gênica em associação com a terapia farmacológica (86 e 87).

CONCLUSÕES

Em pacientes com hipertensão renovascular a nefrectomia do rim atrófico é procedimento seguro e resulta em melhora da hipertensão arterial e da função renal em dois terços dos pacientes. A presença de lateralização da renina não foi útil na previsão dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Anuário Estatístico do Ministério da Saúde 2001. Indicadores de saúde [monografia na internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [Acesso em 2007 Abr 20]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicações/anuário/2001>
2. Bravo EL. The adrenal cortex. In Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: A companion to Brenner and Rectors the kidney. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000. p.662-701.
3. Praxedes JN. Revisão – atualização em hipertensão arterial: quando investigar hipertensão secundária. *J Bras Nefrol.* 1999; 21(1): 30-37.
4. Garovic VD, Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. *Circulation.* 2005; 112(9): 1362 - 1374.
5. Garcia-Donaire JA, Alcazar JM. Ischemic nephropathy: detection and therapeutic intervention. *Kidney Int.* 2005; 68 (99): S131-S136.
6. Safian RD and, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 431-442.
7. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular Dysplasia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1862-1871.
8. Kaplan NM, Flynn JT. Hypertension in the population at large. Clinical Hypertension. 9^a ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Co.2006;p1- 17.

9. Schevchenko Y, Tsitlik J. 90th Anniversary of development by Nikolai S. Korotkoff of auscultatory method of measuring of blood pressure. *Circulation*.1996;94 (2): 116-118.
10. Dustan HP. Hystory of Clinical Hypertension. In Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney 5^a ed.. Philadelphia: WB Saunders Co.2000. p1-2 .
11. Pickering G. Normotension and hypertension: the mysterious viability of the false. *Am S Med*. 1978; 65: 561.
12. Staessn JA, Wang JG. Characteristicis of published, ongoing and planned outcome trials in hypertension .Modification of Diet in Renal Disease MDRD trial.In Oparil S, Weber M. eds. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney 5^a ed. Philadelphia. WB Saunders Co.2000; p 289- 359.
13. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Annals Intern Med*. 1993; 118(9): 712-19.
14. United States Renal Data System. 2000 e 2006 [Acesso em 2007 Feb 15]. Disponível em: <http://www.usrds.org>.
15. Sesso R, Gordon P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol*.2007; 29: (S1) 9-12.
16. Klag MJ, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men (MRFIT multiple risk factor interventional trial). *N Engl J Med*.. 1996; 334 (1):13-18.

17. Rundback JH, Sacks D, Craig K, Cooper C, Jones D, Murphy T, Rosenfield K, White C, Bettmann M, Cortell S, Puschett J, Clair D, Cole P. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. American Heart Association. *Circulation*. 2002; 106: 1572-1585.
18. Kaplan NM, Flynn JT. Renovascular hypertension. *Clinical Hypertension*. 9^a ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2006; p 348.
19. Missouris CG, Belli AM, MacGregor GA. Apparent heart failure: a syndrome caused by renal artery stenosis. *Heart*. 2000; 83: 152-55.
20. Scoble JE. Atherosclerotic nephropathy. *Kidney Int*. 1999; 56: 1523- 1755.
21. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal R, Summerville WW. Studies on experimental hypertension the production of persistent elevation of systolic blood pressure by mean of renal ischemia. *J Exp Med*. 1937; 347-379.
22. Glodny B, Glodny D. John Loesch, discover of renovascular hypertension and Harry Goldblatt: two great pioneers in circulation research. *Annl Intern Med*. 2006;144: 286-95.
23. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und kreislauf. *SC and Arch Physiol*. 1898; 8: 223-27.
24. Lucon AM, Praxedes JN, Mion D. Ponto de vista histórico: aspectos históricos da hipertensão renovascular. *J Bras Nefrol*. 1995;17(1): 9-12.

25. Basso N, Norberto T. History about the discovery of rennin-angiotensin system. *Hypertension*. 2001; 38: 1246-49.
26. Deinum J, Schalekamp MADH. Renin and Prorenin. Oparil S, Weber M. eds. *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney 5^a ed.* Philadelphia. WB Saunders Co. 2000. p71-109.
27. Hilgers KF, Hartner A, Porst M, Veelken R, Mann JFE. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents lethal malignant hypertension. *Circulation*. 2001; 104: 1436-1440.
28. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med*. 1995; 333: 251-253.
29. SoRelle R. Nobel prize awarded to scientists of nitric oxide discovers. *Circulation*. 1998; 98:2365-2366.
30. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1999-2001.
31. Higashi Y, Sasai S, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* . 2002; 346: 1954 – 1962.
32. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, Zhu X, Sica V, Napoli C, Sawamura T, Textor SC; Lerman A, Lerman LO. Mechanism of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 1295-1301.

33. O’Riordan E, Chen JC, Brodsky V, Smirnova I, Li H, Goligorsky M. Endothelial cell dysfunction: the syndrome is making. *Kidney Int.* 2005; 67: 1654-58.
34. Faxon DP, Cochair VF, Libby P, Beckman JA, Hiatt W, Thompson RW, Topper JN, Amex BA, Robertson RM, Loscalzo J, I. Atherosclerotic vascular disease conference: pathophysiology. *Circulation.* 2004; 109: 2617-25.
35. Berliner JA, Watson AD. A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. *N Eng J Med.* 2005; 353: 9-11.
36. Wolin MS, Ahmad M, Gupte SA. The sources of oxidative stress in the vessel wall. *Kidney Int.* 2005; 67: 1657-61.
37. Brandes RP, Janiszewski M. Direct detection of reactive oxygen species ex vivo. *Kidney Int.* 2005; 67: 1662-64.
38. Burnett JC. Endothelin in Hypertension. In Oparil S, Weber M.eds. Hypertension: a companion to Brenner and Rector’s The Kidney 5^a ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 2000. p152- 155.
39. Mesquita ZB, Sacchetti S, Andrade VB, Mastrocinque TH, Okuda EM, Bastos W, Toporovski J. Arterite Takayasu na infância. Revisão da literatura. *J. Bras Nefrol.* 1998; 20 (3):263- 275.
40. Safian RD. Atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Treat Options Cardiovascular Med.* 2003; 5(2): 91-101.

41. Klomer RA, Textor SC, Tavel M. Renovascular hypertension problems in evaluation and management. *Chest*. 2002 Mar;121(3):964-8.
42. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, Krier JD, Lerman A, Romero JC, Napoli C, Lerman LO. Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation*. 2002; 106: 1165-71.
43. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* . 2005; 45: 1042-49.
44. Halmovici H, Zinicola N. Experimental renal artery stenosis diagnostic significance of arterial hemodynamics. *J Cardiovasc Surg*. 1962;3: 259-262.
45. Gross CM, Krämer J, Weingärtner O. Determination of renal stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology*. 2001;220: 751-755.
46. McCormack LJ, Hazard JB, Poutasse EF. Obstructive lesions of the renal artery associated with remediable hypertension. *Am J Pathol*. 1958; 34: 582.
47. Mounier-Vehier C, Lions C, Devos P, Jaboureck O, Willoteaux S, Carre A, Beregi JP. Parenchymal consequences of fibromuscular dysplasia renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 1138-45.
48. Weyand CM, Goronzy JL. Medium and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 160-9.
49. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346(10): 752-63.

50. Sangle SR, D'Ruz DP, et al. Renal artery stenosis in the antiphospholipid (Hughes) syndrome and hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 999-1002.
51. Pedersen EB. New tools in diagnosing renal artery stenosis. *Kidney Int*. 2000; 57: 2657-77.
52. Praxedes JN. Evolução no diagnóstico de hipertensão renovascular. *J Bras Nefrol*. 1997;19(4):412- 13.
53. Souza de Oliveira IR, Widman A, Molnar LJ, Fukushima JT, Praxedes JN, Cerri G. Colour Doppler ultrasound: a new index improves the diagnosis of renal artery stenosis. *Ultrasound Med Biol*. 2000; 26: 41-7.
54. Caps MT, Zieler ER, Polissar NL, Bergelin RO, Beach KW, Cantwell-Gab K, Davidson RC. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int*. 1998; 53: 735-42.
55. Hansen KJ, Edwards MS, et al. Prevalence of renovascular disease in elderly: a population based study. *J Vasc Surg*. 2002; 36(3):443-51.
56. Hasbak P, Jensen LT, Ibsen H and the east Danish study group on renovascular hypertension. Hypertension and renovascular disease: follow up on 100 renal vein rennin samplings. *Journal of Human Hypertension*. 2002; 16: 275-280.
57. 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 renal artery. *J Hypertension*. 2002; 20: 975-984.

58. Mounier-Vehier C, Lions C, Devos P, Jaboureck O, Willoteaux S, Carre A, Beregi JP. Cortical thickness: an early morphological marks of atherosclerotic renal disease. *Kidney Int.* 2002; 61: 591-98.
59. Grobner T. Gadolinium- a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1104-08.
60. Centers for disease control and prevention- CDC. Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents. *Jama.* 2007; 297:14.
61. Lee V. The 89th. Annual Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America. Renal MRI: Novel techniques and contrast agents. Monografia na internet, 2006 [Acesso em 2006 Jan 06]. Disponível em: www.medscape.com
62. Gray BH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens.* 2005; 23 (S3): S23-S29.
63. Oskin TC, Kimberley JH, Deitch J, Craven TE, Dean RH. Chronic renal artery occlusion : nephrectomy versus revascularization. *J Vasc Surg.* 2002; 347: 1256-61.
64. Extensoro AEV. Tratamento cirúrgico da hipertensão renovascular com oclusão total crônica da artéria renal. [Tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1999.

65. Kane GC, Textor SC, Schirger A, Garovic VD. Revisiting the role of nephrectomy for advanced renovascular disease. *Am J Med.* 2003; 114: 729-735.
66. Geyskes GG, Klinge J, Koocker CJ, Dorhoutmees EJ. Renovascular hypertension: the small kidney updated. *Quarterly Journal of Medicine.* 1988; 66(251): 203-17.
67. Haward JE, Berthrong M, Gould BM. Hypertension resulting from unilateral renal vascular disease and its relief by nephrectomy. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1954;94:51.
68. Popper H, et al. *Biochemz.* 1937; 291-354.
69. Seelig HP, Würst H. *Arz labor.* 1969: 15-34.
70. Bartels H, et al. *Clin Chin Acta* .1972;37-193.
71. Scheie HG. Evaluation of ophtalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophtalmol.* 1953; 49: 117.
72. Pereira AB, Kirsztajn GM. O laboratório clínico no rastreamento da doença renal. *J Bras Nefrol.* 2007; 29(S1): 13-17
73. Metrology Institute Reference Laboratory – National Kidney Disease Education Program –NKDEP. MDRD (monografia na internet). [Acesso em 2006 Ago 21].Disponível em: <http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/national>.
74. Krumme B, Donauer J. Atherosclerotic renal artery stenosis and reconstruction. *Kidney Int.* 2006; 70: 1543-1547

75. Wanner C, Lüscher T, Hauri D, Grening P, Kuhlman V, Vetter W. Unilateral parenchymatous kidney disease and hypertension. Results of nephrectomy and medical treatment. *Nephron*. 1985; 41: 250-57.
76. Thorsteinsdottir B, Kane GC, Hogan M, Watson W, Grande JP, Garovic VD. Adverse outcomes of renovascular hypertension during pregnancy. *Nephrology*. 2006; 2: 651-56.
77. Kuroda S, Nishida N, Uzu T, Takeji M, Takashi U, Kimura G. Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. *Stroke*. 2000; 31: 61-65.
78. Pillay WR, Kan YM, Crinnion JN, Wolfe JHN. Prospective multicentre study of the natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *British Journal of Surgery*. 2002; 89(6): 737.
79. Leertouwer TC, Patynama PMT, Vandenberg-Huysmans A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *Kidney Int*. 2001; 59: 1480- 83.
80. Colon PJ, Little MA, Pieper K, Mark D. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*. 2001; 60: 1490-1497.
81. White CJ, Haskal ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Sangh K, Rosenfield KA, Rundback J, Linas SL. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography. *Circulation*. 2006, 114: 1892-1895.

82. Negoro H, Iwamura H, Oka H, Kawakita M, Ariyoshi K, Koda Y, Imai Y. Traumatic renal artery thrombosis with renovascular hypertension. *Int J Urol*. 2004; 11: 903-905.
83. Poggio ED, Wang X, Weinstein DM, Issa N, Dennis VW, Braun WE, Hal PM. Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006; 6(1): 100-108.
84. Plouin JF, Chalellier G, Darné B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. A randomized trial. *Hypertension*. 1998; 31: 823-29.
85. Chade AR, Bentley MD, Zhu X, Rodriguez-Porcel M, Amores-Arriaga B, Napoli C, Ritman EL, Lerman A, Lerman LO. Antioxidant intervention prevents renal neovascularization in hypercholesterolemic pigs. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1816-25.
86. Higashi Y, Nishioka K, et al. Oxidative stress, endothelial function and angiogenesis induced by cell therapy and gene therapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006; 7: 109-116.
87. Melo LG, Gneccchi M, Pachori A, Kai KD, Liu KW, Pratt RE, Dzau VJ. Endothelium target gene and cell-based therapies for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 1761- 1774.

Anexo 1

Ecocardiograma

<i>Pte.</i>	Hipertrofia concêntrica VE	Função VE	Fração de Ejeção Teichholz
3	grau discreto	normal	
5	grau discreto		64%
6	ausente	normal	
7	grau discreto		
8	grau discreto	normal	74%
9	grau discreto		
11		diminuída	
13	grau discreto		
14	grau discreto	normal	72%
17		diminuída	
18	grau discreto		
21	grau discreto	normal	69%
23	comprometimento miocardico difuso	diminuída	59%
24	grau discreto	normal	67%
25	miocardiopatia hipertrófica importante	normal	77%
27		diminuída	51%
28	grau discreto		
29	gau discreto	normal	72%
32		diminuída	
34	ausente	normal	
35	ausente	normal	
36	grau discreto	normal	
37	grau discreto	normal	
38	grau discreto	normal	75%
42	ausente	normal	62%
43	grau discreto		
45	grau moderada		51%
46			53%
49			72%
51	grau discreto disfunção sistolica		
54		normal	75%
56			80%
58		normal	78%
59	ausente	normal	71%

Anexo 2

Classificação de Scheie ⁽⁷¹⁾

Hipertensão (H) H₀, H₁ , H₂ , H₃ , H₄.

O Normal

I Estreitamento arterial difuso calibre normal sem vasoconstrição

II Maior estreitamento arterial, áreas focais de vasoconstrição.

III Estreitamento arterial difuso e vasoconstrição focal mais severa.

Hemorragia pode estar presente

IV Todas as anteriores além de: edema de retina, exsudatos duros e papiledema.

Arterioloesclerose (A) A₀ , A₁ , A₂ , A₃ , A₄ .

Espessamento da parede arteriolar mais comprometimento do cruzamento A/V.

0 Normal.

I Aumento do reflexo arteriolar, sem cruzamento A/V patológico.

II Aumento do reflexo arteriolar, com cruzamento A/V patológico.

III Fio de cobre , com cruzamento AV patológico maior.

IV Fio de prata, com cruzamento AV patológico maior.

Anexo 2

Fundo de Olho de 26 paciente			
Pte.	Fundo de Olho	Pte.	Fundo de Olho
6	A ₂ H ₁	45	A ₂ H ₂
8	A ₂ H ₂	23	A ₂ H ₄
27	A ₁ H ₂	25	A ₂ H ₃
32	A ₂ H ₁	39	A ₁ H ₁
33	A ₂ H ₂	40	A ₁ H ₂
35	A ₀ H ₀	48	A ₀ H ₂
42	A ₂ H ₀	49	A ₂ H ₃
18	A ₂ H ₂	50	A ₁ H ₁
24	A ₂ H ₄	51	A ₂ H ₃
26	A ₁ H ₂	54	A ₀ H ₀
29	A ₂ H ₄	56	A ₀ H ₀
31	A ₁ H ₂	57	A ₁ H ₀
37	A ₂ H ₁		
38	A ₂ H ₄		

Anexo 3

Dados demográficos dos 51 pacientes submetidos a nefrectomia de rim atrófico

Pte.	sexo	cor	Idade anos	Tempo HAS anos	Pte.	sexo	cor	Idade anos	Tempo HAS anos
2	F	branca	13	0,25	46	F	branca	60	7
3	F	branca	62	20	47	M	n.branca	47	3
4	M	n.branca	24	0,75	48	M	n.branca	26	3
5	M	branca	66	13	49	F	branca	37	20
6	F	branca	37	5	51	M	branca	50	25
7	F	branca	64	20	54	F	branca	54	19
8	F	branca	72	15	55	F	n.branca	39	1,5
9	M	branca	62	7	56	M	branca	42	3
11	M	branca	46	12	57	M	branca	55	20
12	M	n.branca	62	23	58	F	n.branca	45	11
13	F	branca	58	10	59	F	n.branca	20	5
14	F	branca	77	30	61	F	branca	29	2
16	F	n branca	25	5					
17	F	n.branca	37	2					
18	M	branca	52	15					
20	F	n.branca	44	15					
21	M	branca	51	15					
22	F	branca	35	4					
23	M	branca	42	2					