FLÁVIO ANTONIO DE OLIVEIRA BORELLI

**Avaliação da Sensibilidade e Especificidade dos Exames
Utilizados no Diagnóstico da Estenose de Artéria Renal em
Prováveis Portadores de Hipertensão Renovascular**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

São Paulo
2012

FLÁVIO ANTONIO DE OLIVEIRA BORELLI

**Avaliação da Sensibilidade e Especificidade dos Exames
Utilizados no Diagnóstico da Estenose de Artéria Renal em
Prováveis Portadores de Hipertensão Renovascular**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção
em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ibraim Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

São Paulo
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Borelli, Flávio Antônio de Oliveira

Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames utilizados no diagnóstico da estenose de artéria renal em prováveis portadores de hipertensão renovascular. / Flávio Antônio de Oliveira Borelli. — São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

Descritores: 1. ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL/diagnóstico
2.HIPERTENSÃO RENOVASCULAR/diagnóstico. 3. TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA. 4. ULTRASSONOGRAFIA DOPPLER. 5.
CINTILOGRAFIA. 6. ARTERIOGRAFIA.

USP/IDPC/Biblioteca-017/12

”QUEM PENSA SABER TUDO,
PRIVA-SE DE UM DOS
MAIORES PRAZERES DA VIDA:
APRENDER”

SÃO FRANCISCO DE ASSIS

Homenagem Especial

*Ao meu querido avô Flavio Andrade de Oliveira (in memoriam) exemplo
de dignidade e amor ao próximo, com quem tive o prazer de
compartilhar grandes momentos da minha vida.*

Homenagem

*A minha querida esposa Marisa e ao meu querido filho Rafael, parte da
minha vida e responsáveis pelo meu equilíbrio, cujo amor e carinho
ajudaram minhas conquistas.*

*Aos meus pais Caio Duilio e Elóguia, onde tudo começou. Com muito
amor, esforço e dedicação deram a oportunidade para alcançar meus
ideais.*

*Aos meus irmãos Lourdes, Fernando e Caio que sempre torceram por
mim mesmo estando distante.*

Aos meus sogros Pepito e Yara a alegria da convivência.

Agradecimientos

Aos pacientes, pois sem eles nada seria possível.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que desde 1980 me acolheu e permitiu meu desenvolvimento científico e profissional.

A Dr^a Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa pelas palavras de incentivo e atenção aos meus pedidos.

Ao Dr José Eduardo de Moraes Rego Sousa pelas orientações na minha vida no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ao meu orientador Dr Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, pela dedicação, empenho, rigor científico e amizade dedicados a esta pesquisa.

Ao Dr Celso Amodeo, pelo incentivo, apoio e ideias na realização desta tese.

Aos meus companheiros de Seção que sem exceção me apoiaram e deram todas as condições para a conclusão desta tese.

*Aos funcionários da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por ajudarem sem restrições à
todas as solicitações feitas.*

*Aos médicos Drs Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco, José Eduardo
Martins Barbosa médicos da Seção da Ecocardiografia e responsáveis
pelos exames de ultrassom Doppler.*

*Aos Drs Paola Emanuela Poggio Smanio, Marco Antonio Condé de
Oliveira e Leonardo Machado Alexandre médicos da Seção de Medicina
Nuclear e responsáveis pelos exames de cintilografia renal.*

*Aos Drs Antonio Massamitsu Kambara e Samuel Martins Moreira
médicos da Seção de Intervenções em Radiologia.*

*Aos médicos residentes Drs Ricardo Calill de Paiva, Hugo Belotti
Lopes, Laura Alejandra García Romo.*

*A Srt^a Rita de Cássia Lopes Oliveira pelo carinho e dedicação na
confecção desta tese.*

*Ao corpo de médicos e funcionários do laboratório de análises clínicas
do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.*

*Ao meu sobrinho Carlos Borelli Zeller, médico, dono de profunda
sabedoria e capacidade técnica pelo grande apreço que sempre tem
demonstrado por mim.*

*A minha sobrinha Camila Borelli Zeller responsável pela orientação
estatística inicial desta tese de doutorada e disponibilidade em me
ajudar.*

*A estatística Roberta Souza pela paciência, dedicação durante todo o
transcorrer desta tese.*

SUMÁRIO

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	Histórico da hipertensão Renovascular	04
1.2	Doença renovascular como causa de hipertensão arterial secundária	05
1.3	Prevalência, Etiologia e História Natural da Doença Renovascular	07
1.4	A doença renovascular (DRV) e a hipertensão renovascular	10
1.4.1	Fisiopatologia	10
1.4.1.1	Modelo de hipertensão um clipe – um rim (1c1r)	12
1.4.1.2	Modelo de hipertensão um clipe – dois rins (1c2r)	13
1.4.2	Fisiopatologia da hipertensão arterial renovascular em humanos	14
1.4.2.1	Papel do sistema renina angiotensina aldosterona	14
1.4.2.2	Papel de outras substâncias e fatores hormonais	15
1.5	A estenose de artéria renal como marcador de DRV e provável responsável por HA	16
1.5.1	Diagnóstico	16
2	HIPÓTESE	22
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivos Primários	25
3.2	Objetivos Secundários	25
4	MÉTODOS	26
4.1	Delineamento do Estudo	27
4.1.1	Avaliação Inicial	28
4.2	Pacientes	29
4.2.1	Critérios de Inclusão	30
4.2.2	Critérios de Exclusão	31
4.3	Métodos	31
4.3.1	Exames Diagnósticos	31
4.3.1.1	Exames de Análises Clínicas	32
4.3.1.2	Exames de imagem não invasivos	32
4.3.1.2.1	Doppler de artérias renais	32
4.3.1.2.2	Cintilografia renal com DTPA-Tc-99mm (Acido Triamino Dietileno Pentacetico marcado com Tecnécio 99)	34
4.3.1.2.3	Angiotomografia dos rins e artérias renais	36
4.3.1.3	Exames Invasivos	39
4.3.1.3.1	Angiografia digital de artérias renais	40
4.3.1.3.2	Análise quantitativa vascular (QVA)	41

4.3.2	Análise estatística -----	42
5	RESULTADOS -----	46
5.1	Características demográficas e resultados dos exames de análises clínicas -----	47
5.2	Diagnóstico de estenose renal significativa -----	49
5.3	Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo dos Exames Não-Invasivos -----	51
5.4	Associação entre fatores de risco e resultados da arteriografia renal -----	53
5.5	Resultados da análise Quantitativa Objetiva das Artérias Renais (QVA) -----	55
5.5.1	Resultados da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (vpp) e valor preditivo negativo (vpn) associado a diâmetro de estenose calculado pelo QVA -----	57
6	DISCUSSÃO -----	51
6.1	Diagnóstico da estenose da artéria renal e os testes diagnósticos -----	68
6.2	Avaliação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos testes diagnósticos não invasivos -----	70
6.2.1	Ultrassom Doppler -----	71
6.2.2	Cintilografia renal com DTPA -Tc-99mm (Acido Triamino Dietileno Pentacetico marcado com Tecnécio 99) -----	72
6.2.3	Angiotomografia -----	74
6.3	Análise da associação entre os fatores de risco e a arteriografia renal -----	75
6.4	Análise Quantitativa Objetiva das Artérias Renais (QVA) -----	79
6.4.1	Associação entre o QVA e os testes diagnósticos -----	81
6.4.2	Resultados da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (vpp) e valor preditivo negativo (vpn) associado ao diâmetro de estenose calculado pelo QVA -----	82
6.4.2.1	Arteriografia -----	83
6.4.2.2	Angiotomografia -----	84
6.4.2.3	Ultrassom Doppler -----	85
6.4.2.4	Medicina nuclear -----	86
6.4.3	Associação entre fatores de risco e QVA -----	89
7	LIMITAÇÕES -----	91
8	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS -----	93
9	CONCLUSÕES -----	96
10	ANEXOS -----	98
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	109

Lista de Abreviaturas

Acido Triamino Dietileno Pentacetico – DTPA

Acido Triamino Dietileno Pentacetico marcado com Tecnécio ⁹⁹ – DTPA-Tc-99mm

Análise Coronária Quantitativa – QCA

Análise Vascular Quantitativa – QVA

Atividade Plasmática de Renina – APR

Análise Vascular Quantitativa – QVA

Circunferência Abdominal – CA

Cockcroft Gault – CG

Colesterol Total – CT

Colesterol de alta densidade – HDL col

Colesterol de baixa densidade – LDL col

Comitê de Ética e Pesquisa – CEP

Desvio Padrão – DP

Diabetes Melito – DM

Doença Arterial Coronária – DAC

Doença Arterial Obstrutiva Periférica – DAOP

Doença Carotídea – Dça Carotídea

Doença Renal Crônica – DRC

Especificidade – Esp

Hipertensão Arterial – HA

Hipertensão Renovascular – HRV

Índice de massa corpórea – IMC

Inibidor da enzima conversora da angiotensina - iECA

Insuficiência Cardíaca – IC

Intervalo de Confiança de 95% - IC 95%

Máximo – Max

Mínimo – Min

Milímetros de Mercúrio – mmHg

Percentil 25 – Per 25

Percentil 75 – Per 75

Máximo – Max

Nicotinamida Adenina Dinucleótido Hidreto – NADH

Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfatase – NADPH

Pressão Arterial – PA

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona – SRAA

Sensibilidade – Sens

Superfície Corpórea – Sup Cop

Taxa de Filtração Glomerular – TFG

Teste – T

Teste de Fisher – F

Teste qui-quadrado de Pearson – P

Teste de Mann-Whitney – M – W

Teste t de Student – T

Triglicerides – TG

Valor Preditivo Negativo – VPN

Valor Preditivo Positivo – VPP

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP
ATPIII

Lista de Símbolos

1C 1R	Um clipe, Um rim
1C 2R	Dois cliques, Um rim
N	número
Kg	Quilogramas
$\leq$	menor ou igual
$>$	maior
%	percentual
$<$	menor

Lista de Figuras

Figura 1 - Relações hipotéticas entre hipertensão arterial primária, aterosclerose e hipertensão renovascular. As linhas sólidas mostram a sequência na qual a hipertensão observada é causada somente por uma estenose da artéria renal de causa aterosclerótica; as linhas tracejadas mostram o efeito da hipertensão primária no processo. Adaptado de Pickering TG -----	06
Figura 2 - Os dois maiores braços do SRAA. A vasoconstrição e retenção de sódio podem ocorrer na maioria das mudanças vistas na HRV. Adaptado de Pickering TG -----	11
Figura 3 - Demonstração do cálculo automático da área da placa e dos volumes vasculares: Após delimitado os contornos do vaso (linha vermelha no corte tomográfico) e do lúmen (linha amarela) a cada mm, o programa echoPlaque 3.0 calcula a área da placa (área do vaso – área do lúmen) e, através da fórmula de Simpson, calcula-se o volume de todo o segmento analisado. Na figura, observamos as medidas correspondentes ao quadro (“frame”) visualizado (linha interrompida em laranja) e as medidas correspondentes a toda a borda proximal, ou seja, análise volumétrica (linha cheia em azul) -----	24
Figura 4 - Proporção de diagnóstico de alterações significativas nas artérias renais por meio dos diferentes exames e pela análise objetiva-----	56
Figura 5 - Área sob a curva comparando os diferentes tipos de estudo da artéria renal à arteriografia quantitativa -----	58
Figura 6 - Boxplot do diâmetro de estenose (%) - QVA versus a arteriografia -----	60
Figura 7 - Exemplo de paciente portador de hipertensão arterial sistêmica, com obstrução significativa apontada pela angiotomografia (A e B). Neste caso havia diferença entre as curvas da cintilografia (C) e a estenose foi confirmada pela angiografia quantitativa (QCA) (D) -----	63

Lista de Tabelas

Tabela 1 - As diretrizes ACC/AHA para Classe I recomendações para a triagem de estenose de artéria renal -----	18
Tabela 2 - Indicadores clínicos de probabilidade de hipertensão renovascular e proposta de investigação -----	19
Tabela 3 - Testes para detecção de hipertensão renovascular -----	19
Tabela 4 - Medida de concordância de observador para dados categóricos -----	43
Tabela 5 - Estatísticas descritivas das características populacionais, variáveis categóricas -----	48
Tabela 6 - Estatísticas descritivas dos resultados dos testes diagnósticos-----	50
Tabela 7 - Associação entre os testes diagnósticos e a arteriografia digital-----	51
Tabela 8 - Sensibilidade, valor preditivo positivo e medida Kappa para os testes diagnósticos -----	52
Tabela 9 - Especificidade, valor preditivo negativo e medida Kappa para os testes diagnósticos -----	52
Tabela 10 - Associação entre fatores de risco e a arteriografia digital ----	53
Tabela 11 - Diâmetro de estenose – QVA-----	55
Tabela 12 - Associação entre testes diagnósticos e QVA -----	56
Tabela 13 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo. Análise pelo diâmetro de estenose (QVA) -----	57
Tabela 14 - Pontos de corte QVA -----	59
Tabela 15 - Área sob a curva ROC -----	59
Tabela 16 - Concordância entre observadores dos diferentes exames não-invasivos -----	60
Tabela 17 - Associação entre Fatores de Risco e QVA -----	62

RESUMO

BORELLI, FAO. **Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames utilizados no diagnóstico da estenose de artéria renal em prováveis portadores de hipertensão renovascular** [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2012. 123p.

RESUMO: A crescente incidência da aterosclerose na população adulta e a obstrução da artéria renal são condições relacionadas à hipertensão renovascular. Independente das comorbidades presentes, a estenose de artéria renal é, por si só, importante causa de mortalidade cardiovascular. Frente a tal realidade, determinar o exame ou exames que possam identificar precocemente esta condição mórbida pode mudar a história natural da doença renovascular.

OBJETIVO: Definir sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos exames não invasivos na estenose da artéria renal. Associar estes achados com a análise vascular quantitativa (QVA) das artérias renais.

MÉTODOS: Estudo prospectivo com 61 pacientes recrutados entre janeiro de 2008 e agosto de 2011. As características populacionais, os exames de ultrassom Doppler, cintilografia renal com DTPA e a tomografia computadorizada foram selecionados e seus resultados comparados à arteriografia digital das artérias renais e ao QVA.

RESULTADOS: A média das idades foi de **65,43 (DP 8,7)** anos. Das variáveis relacionadas à população do estudo e comparadas à arteriografia, duas identificaram relação com a estenose da artéria renal, a disfunção renal e os triglicerídeos. A mediana do ritmo de filtração glomerular de **52,8 ml/min/m²** identificou uma razão de chance para estenose de artéria renal de até **10** vezes. Os triglicerídeos associaram-se a uma menor presença de estenose na artéria renal, **p < 0,037**. A análise da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos diferentes testes diagnósticos permitiu identificar aquele que melhor detectava a estenose nos suspeitos e afastava nos saudáveis. O ultrassom doppler com sensibilidade de **82,90%**, especificidade **70,00%**, valor preditivo positivo **85,00%** e preditivo negativo **66,70%** e a angiotomografia com sensibilidade de **68,30%**, especificidade **80,00%**, valor preditivo positivo **87,50%** preditivo negativo de **55,20%**, foram os exames que permitiram prever as maiores chances de estenose da artéria renal nos portadores e afastar na população sem estenose. A associação das características populacionais com o QVA, permitiu identificar duas novas variáveis, o sexo e a idade. A média do grau de estenose, **33,47% (DP 29,55)** quantificada pelo QVA, identificou menores graus de estenose que na análise visual dos angiogramas. Exames não invasivos positivos em estenoses menores do que 60% da luz do vaso também foram identificados. Os resultados identificados pela curva ROC demonstraram respectivamente a arteriografia, a angiotomografia e o

ultrassom Doppler como os exames com melhores chances em predizer estenose significativa da artéria renal.

CONCLUSÃO: A angiotomografia e o ultrassom Doppler trouxeram qualidade e alta possibilidade no diagnóstico da estenose da artéria renal, com vantagem para o segundo, pois não há necessidade do uso de meio de contraste na avaliação de uma doença que, frequentemente, está acompanhada por portadores de disfunção renal, disfunção ventricular esquerda grave e diabetes melito. A incorporação de uma forma objetiva de medidas das artérias renais aprimora os resultados da angiografia invasiva.

.

Descritores: Estenose da artéria renal/diagnóstico. Hipertensão renovascular/diagnóstico. Tomografia computadorizada. Ultrassonografia Doppler. Cintilografia. Arteriografia.

SUMMARY

BORELLI, FAO. Evaluation of sensitivity and specificity of tests used in the diagnosis of renal artery stenosis in patients probably with renovascular hypertension [thesis]. São Paulo: "Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Affiliated to Universidade de São Paulo"; 2012. 123p.

ABSTRACT: The increasing incidence of atherosclerosis in adults and renal artery stenosis are conditions related to renovascular hypertension. Regardless all risk factors, renovascular stenosis is by itself an important cause of cardiovascular mortality. Choosing appropriate tests that can early identify this morbid condition can change the natural history of renovascular disease.

OBJECTIVE: To define sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of non- invasive tests in renal artery stenosis. Associate these findings with the renal arteries quantitative vascular analysis (QVA).

METHODS: Prospective study with 61 patients selected between January 2008 and August 2011. The population characteristics, Doppler ultrasound scanning, DTPA renal scintigraphy and computed tomography were selected and their results compared with renal arteries digital angiography as well as the comparison to QVA.

RESULTS: The mean age was 65.43 (SD 8.7). The risk factors of the study population compared to angiography identified two variables: renal dysfunction and triglycerides. The median glomerular filtration rate of 52.8 ml/min/m² identified an odds ratio for renal artery stenosis up to 10 times. Triglycerides were associated with lower presence of renal artery stenosis $p < 0.037$. The analysis of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of different diagnostic tests allowed the identification of the stenosis in the group of suspected patients and this possibility was discarded in the group of healthy patients. Doppler ultrasound scanning with 82.90% sensitivity, 70.00% specificity, 85.00% positive predictive value, 66.70% negative predictive value and computed tomography with 68.30% sensitivity, 80.00% specificity, 87.50% positive predictive value and 55.20% negative predictive value. These were the tests which supplied better chances to predict renal artery stenosis in patients with or without stenosis. The relationship of population characteristics with QVA identified two new variables, gender and age. The mean degree of stenosis 33.47% (SD 29.55) quantified by QVA identified lesser degrees of stenosis than in visual analysis of angiograms. Non- invasive positive stenoses less than 60% of vessel lumen were identified. The results identified by the ROC curve showed respectively angiography, computed tomography, and Doppler ultrasound scanning as better chances for predicting renal artery stenosis.

CONCLUSION: Computed tomography, Doppler ultrasound scanning have brought high quality and ability in the diagnosis of renal artery stenosis, with an advantage to Doppler, which avoids the use of contrast medium in the

evaluation of a disease that is often accompanied by patients with renal dysfunction, severe left ventricular dysfunction and diabetes mellitus. The introduction of new methodology to measure renal arteries will certainly improve the angiography results.

Descriptors: Renal artery stenosis/diagnosis. Renovascular hypertension / diagnosis. Computed tomography. Doppler ultrasound. Scintigraphy. Angiography

A hipertensão arterial (HA) é uma condição clínica de etiologia poligênica e multifatorial caracterizada por níveis elevados e mantidos da pressão arterial (PA), e que sofre importante influência do meio ambiente (1, 2). É a doença cardiovascular prevalente no mundo, acometendo, em média, 30% da população adulta de um país. Frequentemente, encontra-se associada a alterações estruturais de órgãos alvos tais como rins, vasos sanguíneos, coração e cérebro, fazendo deste envolvimento uma relação direta com a presença de eventos fatais e não fatais. (3-5).

Atualmente, aceita-se que valores de PA de 140 x 90 mmHg separariam a população normal daqueles indivíduos com maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Porém, há fortes evidências que, mesmo na presença de valores inferiores a estes, o risco cardiovascular já exista e que aumenta na razão direta do aumento da PA (6).

A despeito do grande interesse no estudo da HA, até mesmo sua prevalência é motivo de controvérsia, pois há uma grande heterogeneidade nos estudos relatando a taxa de comprometimento em diferentes populações. Sua presença pode ser facilitada pela ocorrência de diferentes fatores de risco como idade, sexo, peso, etnia, ingestão de sal, álcool, entre outros. Em virtude do grande número de fatores de risco presentes, os critérios diagnósticos adotados para detectar a presença da HA e a

existência ou não de indivíduos hipertensos controlados têm sido questionados e alterados nos últimos anos (7, 8).

A prevalência da HA aumenta acentuadamente após os 60 anos de idade, chegando a mais de 50% nesta faixa etária (9). Tal achado torna-se motivo de preocupação devido à relação linear existente entre a sua presença e o aumento da mortalidade cardiovascular (6, 10).

É inquestionável que a HA seja um problema de saúde pública e que, além das manifestações diretamente relacionadas aos níveis elevados de PA, sua participação é efetiva e inequívoca no desenvolvimento da doença aterosclerótica. Da mesma forma, sua relação com outras doenças, tais como o diabetes melito (DM), a insuficiência cardíaca (IC), a doença renal crônica (DRC) e a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), termina por modificar a morbidade e mortalidade cardiovascular. (6, 10-12).

A alta prevalência da HA, seu impacto sobre a doença aterosclerótica fortemente influenciada por outros fatores de risco como o tabagismo, a dislipidemia, o diabetes melito e tantos outros, faz da suspeita daqueles hipertensos que exibam características específicas de hipertensão renovascular (HRV) prioridade na investigação e esclarecimento diagnóstico.

A maior parte da população hipertensa é composta por portadores de hipertensão arterial primária. Vários mecanismos fisiopatogênicos responsáveis por seu aparecimento e desenvolvimento são descritos, o que torna difícil e praticamente improvável a identificação de fatores causais, sua correção e, assim, propor tratamento específico de cura. Diante deste

quadro, o tratamento medicamentoso torna-se boa opção na quase totalidade dos casos e geralmente é mantido por tempo indefinido.

Por outro lado, tem crescido o interesse na identificação das causas secundárias de HA, pois são potencialmente tratáveis e o impacto da terapêutica pode ser positivo sobre a qualidade de vida deste subgrupo de pacientes.

Devido às mudanças no estilo de vida e à crescente incidência de aterosclerose na população adulta, a presença de obstrução arterial provocando redução do fluxo sanguíneo renal e consequente HRV tem suscitado a realização de inúmeras pesquisas nesta área.

Entre outros aspectos, identificar estenoses arteriais, onde exista uma relação causal com HA, apresenta a vantagem adicional de que procedimentos de revascularização podem ser decisivos no controle dos níveis da PA, revelando vantagens claras para seus portadores.

1.1 Histórico da hipertensão Renovascular

A hipertensão renovascular (HRV), secundária a estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou de um de seus ramos, é desencadeada e mantida por isquemia do tecido renal. Um marco no seu conhecimento deu-se há dois séculos com a descoberta, por Tigerstedt e Bergmann, da existência de um extrato renal que exercia efeito pressor em animais de laboratório (13). Porém, foi a partir dos experimentos de Goldblatt e col, em 1930, que os achados de Tigerstedt ficaram mais evidentes, ao

demonstrarem que a ligadura da artéria renal em cães era capaz de promover isquemia tecidual renal e consequente aumento da pressão arterial (14). Em 1939, Page e Helmer, Braun-Menendez e Fasciolo identificaram, no rim, os hormônios com capacidade para aumentar a PA, assim como o mecanismo através do qual se promovia este aumento (15, 16).

Em humanos, informações que permitissem a identificação destes hormônios, em amostras de sangue, colhidas de rins com estenose da artéria renal, introduziram uma nova era na história da HA (17), tornando possível identificar e corrigir, se necessário, a PA e a função renal, ou seja, duas condições relacionadas com a esta doença.

1.2 Doença renovascular como causa de hipertensão arterial secundária

Define-se como HRV a condição clínica em que níveis elevados de pressão arterial resultam de isquemia tecidual renal. Tal identificação tem sido objeto de enorme interesse por aqueles que se dedicam ao estudo da HA, sendo que há uma relação inversa entre a busca da cura e a duração da hipertensão. Em outras palavras, quanto mais precoce e preciso for o diagnóstico, maiores serão as possibilidades de sucesso dos possíveis métodos de intervenção na doença (18).

A elevada prevalência de aterosclerose na sociedade contemporânea também contribui para o desenvolvimento de estenoses nas artérias renais

que podem levar a alterações funcionais do fluxo sanguíneo para o córtex renal. Isto, por um lado, reforça o interesse em pesquisar HRV, mas, ao mesmo tempo, representa um desafio para a prática clínica. Conforme já discutimos, a HA é um dos principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da aterosclerose e pode ser difícil distinguir os casos nos quais obstruções das artérias renais de fato tenham papel causal na elevação da PA (19).

A investigação de HRV deve se iniciar com base em critérios bem definidos de probabilidade da doença (20-22). Sabe-se, porém, que para causar HRV, a estenose deve ser de suficiente magnitude ao ponto de promover isquemia tecidual renal (23). A possibilidade que a HA de etiologia primária apresente um componente renovascular sobreposto deve ser considerada (24). – Figura 1.

FIGURA 1. Relações hipotéticas entre hipertensão arterial primária, aterosclerose e hipertensão renovascular. As linhas sólidas mostram a sequência na qual a hipertensão observada é causada somente por uma estenose da artéria renal de causa aterosclerótica; as linhas tracejadas mostram o efeito da hipertensão primária no processo. Adaptado de Pickering TG (24).

1.3 Prevalência, Etiologia e História Natural da Doença Renovascular

O nosso conhecimento sobre a prevalência da doença da artéria renal é decorrente de estudos angiográficos ou da autópsia realizada em pacientes com provável HRV ou doença vascular extra-renal, após avaliação simultânea das artérias renais (25). O fato de existirem fontes relativamente escassas sobre a real prevalência desta condição clínica contribui para aumentar o desafio que representa diagnóstico e manejo adequados. Sabe-se que estenoses das artérias renais podem existir em indivíduos que jamais apresentarão elevação da PA ao longo de sua evolução, assim como também pode haver estenose das artérias renais em pacientes com disfunção renal que deixaram de ser adequadamente investigados (26).

Utilizando-se a arteriografia convencional, identificou-se que 32% de 304 pacientes normotensos apresentavam algum grau de estenose da artéria renal, e 67% de 193 pacientes hipertensos tinham estenose da artéria renal, cuja prevalência aumentava com o avanço progressivo da idade (27). Holey e col., em 1964, constataram em 295 autópsias consecutivas a presença de variável grau de estenose da artéria renal em 49% daqueles sabidamente normotensos e em 77% dos hipertensos (28).

Estima-se que a prevalência de HRV seja de 1% na população em geral e até 20% a 30% em populações encaminhadas e estudadas em centros de referência (29). Em 4429 hipertensos encaminhados para pesquisa de hipertensão arterial secundária, encontrou-se uma prevalência de 3% de estenoses nas artérias renais que aumentava significativamente

com a idade e a coexistência de doença aterosclerótica (30). Em outro estudo, 123 pacientes com hipertensão acelerada ou maligna foram avaliados e, nesta amostra, o diagnóstico de HRV foi confirmado em 43% de brancos e 7% em pacientes negros. Esta prevalência menor em negros foi entendida pela maior prevalência da doença aterosclerótica na etnia branca (31).

Mais recentemente, no entanto, as informações sobre a maior prevalência da estenose da artéria renal na etnia branca passou a ser vista com reserva. Um estudo populacional realizado em 834 idosos, participantes do Cardiovascular Health Study, que teve sua população submetida a Doppler colorido das artérias renais, constatou em 56 (6.8%) dos casos estenose da artéria renal considerada significativa e, contrariando relatos prévios, sem diferenças entre indivíduos brancos e negros, cuja prevalência de obstrução da artéria renal era 6.9% e 6.7%, respectivamente (32).

Outro aspecto a ser considerado é o de que, habitualmente, a aterosclerose te, compromete diferentes territórios vasculares e há maior número de portadores de estenose de artéria renal quando há aterosclerose obstrutiva em outras artérias. Este comprometimento pode acometer até 13% dos portadores de ateromas significativos em territórios extracardíacos. Naqueles em que havia doença arterial coronária manifesta, encontrou-se estenose de artéria renal com redução luminal maior que 50% (33, 34). Assim, deve-se considerar que a possibilidade de haver lesão obstrutiva nas artérias renais é maior quando há manifestação aterosclerótica em qualquer outro território arterial. (35-37).

Naturalmente, deve ser lembrado que a aterosclerose não é a única causa de estenose das artérias renais. A displasia fibromuscular, em particular na população mais jovem e do sexo feminino, deve ser considerada como elemento causal diante destas características. Tal constatação pode ter consequências práticas, pois nos portadores de aterosclerose, a placa habitualmente é mais fibrosa e tem localização mais ostial e proximal, enquanto que as obstruções provocadas por lesões fibrodisplásicas têm situação mais distal (38, 39).

Lesões ateroscleróticas também costumam apresentar progressão mais acentuada e até 16% dos casos podem evoluir para oclusão em um período de até 52 meses após o diagnóstico, alcançando 39% dos casos, especialmente se a obstrução inicialmente detectada fosse maior do que 75% a luz do vaso (40).

Existem evidências de que progressão para o vaso contralateral pode acontecer em cerca de um terço dos casos diagnosticados, ao mesmo tempo em que pode acontecer redução progressiva da luz da artéria inicialmente diagnosticada (41).

Não se pode deixar de mencionar que a presença de obstruções significativas podem levar à piora da função renal em períodos tão curtos quanto 6 meses, sendo que estes casos podem se acompanhar até de diminuição do volume renal, refletindo a gravidade das lesões funcionalmente significativas e que não foram submetidas à revascularização (42, 43).

1.4 A doença renovascular (DRV) e a hipertensão renovascular

O nosso conhecimento sobre a prevalência da doença da artéria renal é decorrente de estudos angiográficos ou da autópsia realizada em pacientes com provável HRV ou doença vascular extra-renal, após avaliação simultânea das artérias renais (25). O fato de existirem fontes relativamente escassas sobre a real prevalência desta condição clínica contribui para aumentar o desafio que representa diagnóstico e manejo adequados. Sabe-se que estenoses das artérias renais podem existir em indivíduos que jamais apresentarão elevação da PA ao longo de sua evolução, assim como também pode haver estenose das artérias renais em pacientes com disfunção renal que deixaram de ser adequadamente investigados (26).

1.4.1 Fisiopatologia

Várias são as substâncias envolvidas na resposta exacerbada da PA a partir da estenose uni ou bilateral da artéria renal, com destaque especial à participação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Mesmo na vigência do aumento da PA promovida pela condição de hiperreninemia, que não é persistente, a maioria das evidências coloca em destaque o papel dos dois principais efeitos exercidos pelo SRAA, a vasoconstrição e a retenção de sódio. Porém, outro mecanismo, o sistema nervoso simpático, parece exercer importante papel na manutenção de níveis elevados da pressão

arterial nesta população, uma vez que os nervos aferentes renais são os responsáveis pelo componente simpático da HA (44).

Os mecanismos fisiopatológicos que produzem HA na presença de estenose de artéria renal têm sido observados desde os experimentos clássicos de Goldblatt e col. que promoveram HA com a constrição de ambas as artérias renais, ou apenas uma se o outro rim fosse removido. (14). A ação recíproca desses dois mecanismos está ilustrada na figura 2.

Hipótese volume, vasoconstrição e eixo renina

FIGURA 2. Os dois maiores braços do SRAA. A vasoconstrição e retenção de sódio podem ocorrer na maioria das mudanças vistas na HRV. Adaptado de Pickering TG (24).

Os mecanismos fisiopatológicos da HRV são diferentes nos modelos experimentais propostos por Goldblatt, dependentes da presença de um rim contralateral intacto (modelo um clipe, dois rins) ou removido (modelo um clipe, um rim).

Enquanto na fase aguda a constrição de uma artéria renal promove aumento da secreção de renina e aldosterona, o que justificaria níveis aumentados de PA na fase crônica, após alguns dias, mesmo com o aumento mantido da PA, a concentração destes hormônios pode retornar aos valores normais. Neste estágio, o curso da hipertensão arterial tem sua evolução diretamente relacionada à presença ou não de um rim contralateral.

1.4.1.1 Modelo de hipertensão um clipe – um rim (1c1r)

Os níveis de renina estão diminuídos após a clipagem da artéria renal, havendo, em consequência, uma expansão do volume plasmático, secundária a uma maior retenção salina. Fármacos que bloqueiam o eixo renina angiotensina aldosterona promovem diminuta queda nos níveis de PA (45). Assim, este modelo de HRV pode ser considerado tanto renina dependente, quanto volume dependente, uma vez que a depleção de sódio promoverá redução na PA.

Outro mecanismo que parece exercer importante papel na gênese da HA, modelo 1C1R, é o sistema nervoso simpático, porque a denervação é capaz de promover queda dos níveis da pressão arterial (44).

A principal diferença entre os modelos 1C1R e 1C2R é a menor retenção de sódio no segundo (46, 47). Figura 3.

FIGURA 3. Mecanismo fisiopatológico básico dos dois modelos experimentais de HRV descritos por Goldblatt e col.(14).

1.4.1.2 Modelo de hipertensão um clipe – dois rins (1c2r)

A administração de anticorpo anti-angiotensina ou saralazina promove maior queda na PA no modelo 1C2R do que no modelo 1C1R, sugerindo, assim, maior dependência da renina. Da mesma forma, a administração prolongada de captopril também reduziu a PA. A explicação para esta diferença prende-se à presença do rim contralateral, cuja capacidade na excreção de sódio é normal (48). Diferente no modelo 1R1C, observa-se

aqui, mesmo após a infusão prolongada de saralazina, nenhum efeito sobre a PA. Apesar do declínio nos níveis de renina plasmática, os níveis elevados de aldosterona podem contribuir para manutenção da hipertensão arterial (49). Também na situação descrita, o sistema simpático exerce importante papel na manutenção de níveis elevados de PA.

1.4.2 Fisiopatologia da hipertensão arterial renovascular em humanos

1.4.2.1 Papel do sistema renina angiotensina aldosterona

Há poucas evidências que a HRV possa ser dividida em dependente de renina e dependente de volume, mas tais linhas de evidências são consistentes com esses mecanismos e, assim, reforçam a presença destas duas modalidades de hipertensão de origem renovascular.

Primeiro, a atividade plasmática de renina (APR) é geralmente normal ou alta nos pacientes com HRV, mas nunca baixa (50).

Segundo, o padrão de secreção de renina pelo rim isquêmico e contralateral é o mesmo encontrado no modelo de Goldblatt, ou seja, hipersecreção do rim com artéria estenosada e supressão na secreção de renina pelo rim contralateral (51).

Terceiro, em pacientes com estenose de artéria renal unilateral, a remoção da obstrução ou o tratamento com um agente que bloqueie o SRAA pode, em alguns casos, restaurar a pressão para níveis normais.

Quarto, o débito cardíaco é maior em pacientes com doença bilateral do que nos casos com estenose de artéria renal unilateral. Neste caso, a APR é normal e o volume circulante é elevado (52).

1.4.2.2 Papel de outras substâncias e fatores hormonais

O hiperaldosteronismo secundário à estenose das artérias renais, geralmente, é menor do que em outros estados de hiperreninemia. A dissociação existente entre a APR e os níveis circulantes de angiotensina II está relacionada ao balanço de sódio, que pode alterar a sensibilidade da adrenal à angiotensina II. A depleção de sódio aumenta a resposta da aldosterona à angiotensina II nas células glomerulosas. Em outras palavras, o grau de hiperaldosteronismo pode ser um marcador do estado de volume.

Importante papel é exercido pela Angiotensina II na regulação da taxa de filtração glomerular (TFG), graças à própria capacidade de manter em níveis adequados a pressão hidrostática do glomérulo. Níveis elevados de adenosina têm ação sinérgica na regulação da resistência vascular renal, aumentando significativamente a resistência pré-glomerular e promovendo importante queda na TFG. (53, 54).

Outras substâncias parecem modular as ações da angiotensina II e, por este motivo, participarem da fisiopatologia da HRV, tais como o óxido nítrico e a prostaciclina, impedindo a ação de vasoconstrição nos vasos pré-glomerulares. Assim, na hipertensão dependente de angiotensina II, a estimulação de óxido nítrico preserva a função renal, enquanto seu bloqueio

aumenta a resistência vascular renal (55). O ânion superóxido, a proteína cinase-C, a NADH/NADPH oxidase e a superóxido dismutase possuem ação sobre a hemodinâmica renal, tal como o sistema nervoso simpático, promovendo regulação da hemodinâmica renal por meio da interação destes com a angiotensina (56).

Sem dúvida, a capacidade que a estenose da artéria renal possui em promover HA se deve à queda da perfusão renal. Uma vez ativado, o SRAA exerce ação direta sobre a excreção de sódio, atividade simpática, concentração de prostaglandina e liberação de óxido nítrico, porém, quando a hipertensão é sustentada, a APR cai. Tal fenômeno explica por que há uma limitação na mensuração desta substância na identificação dos portadores de HRV.

1.5 A estenose de artéria renal como marcador de DRV e provável responsável por HA

1.5.1 Diagnóstico

Independente das comorbidades, habitualmente presentes e iguais àquelas dos portadores de doença aterosclerótica, a estenose de artéria renal é, por si só, importante causa de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Em população composta por indivíduos portadores de DRC, avaliados por cinco anos, antes do início de tratamento dialítico, 9,2% destes eram

portadores de doença renovascular (DRV), cujo diagnóstico foi realizado durante os dois anos anteriores ao início do tratamento substitutivo renal (57). Assim, o diagnóstico precoce de estenose de artéria renal aumenta a suspeita sobre a presença de HRV e pode, deste modo, fornecer melhor oportunidade para que intervenções terapêuticas apropriadas sejam utilizadas.

Mesmo não apresentando características clínicas diagnósticas específicas, alguns indícios clínicos permitem uma abordagem diagnóstica mais custo efetiva.

Os métodos disponíveis e mais utilizados no diagnóstico de provável HRV apresentam sensibilidade e especificidade distintas, portanto devem ser considerados durante a avaliação desta população. A aplicação de um exame diagnóstico de alta sensibilidade e especificidade (95%) em uma população não selecionada de hipertensos, cuja prevalência de HRV sabidamente é baixa, seria o cenário ideal na busca do portador de hipertensão arterial com estenose de artéria renal. Neste cenário, poucos seriam os diagnosticados e a grande maioria da população seria submetida inutilmente a procedimentos diagnósticos invasivos ou de alto custo - nem sempre isentos de risco - tal como a arteriografia renal.

Três são as etapas sugeridas e que permitem tornar a investigação mais custo efetiva (58): a seleção apropriada da população, os exames que permitem uma avaliação anatômica e funcional da estenose e os métodos utilizados na correção do defeito anatômico e funcional. Tais procedimentos

descrevem o roteiro que melhor permite o estudo de provável hipertensão de etiologia renovascular (36, 58, 59).

As tabelas 1(60), 2 (61) e 3 (62) apresentam em sequência as 3 etapas propostas para esta investigação, fazendo-a mais custo efetiva. Vale lembrar que opções de correção do defeito anatômico fogem do objetivo desta tese de doutorado.

Assim como o indicador de probabilidade aumenta a chance na detecção da HRV, os testes diagnósticos permitem melhor seleção dos casos suspeitos. A escolha do melhor exame está na dependência da sua disponibilidade e na experiência do serviço executante. Mesmo não havendo concordância entre aqueles que estudam a HRV sobre qual a melhor forma na abordagem diagnóstica dos suspeitos, parece lógico e racional que as buscas para este esclarecimento estejam associadas à avaliação funcional e anatômica da estenose nos casos suspeitos.

Tabela 1. As diretrizes ACC/AHA para Classe I recomendações para a triagem de estenose de artéria renal (60)

Características Clínicas	Nível de Evidência
Início de hipertensão < 30 anos	B
Início de hipertensão severa > 55 anos	B
Hipertensão Acelerada*	C
Hipertensão resistente†	C
Hipertensão Maligna‡	C
Azotemia ou piora da função renal após o IECA ou BRA	B
Rim atrófico de causa não esclarecida ou discrepância de tamanhos entre os dois de > 1,5 cm	B
Edema pulmonar súbito não esperado (especialmente em pacientes azotêmicos)	B

Tabela 2. Indicadores clínicos de probabilidade de hipertensão renovascular e proposta de investigação (adaptado (61))

Probabilidade	Características Clínicas
Baixa (0,2%)	Hipertensão limítrofe Hipertensão leve/moderada não complicada Hipertensão grave ou refratária Hipertensão recente abaixo dos 30 a. ou acima dos 50 anos Presença de sopros abdominais ou lombares
Média (5-15%)	Assimetria de pulsos radiais ou carotídeos Hipertensos moderados tabagistas ou com aterosclerose em outro local (coronariana ou carotídea) Déficit de função renal não definido Resposta pressórica exagerada aos iECA Hipertensão grave ou refratária com insuficiência renal progressiva
Alta (25%)	Hipertensão acelerada ou maligna Aumento da creatinina induzida por iECA Assimetria de tamanho ou função renal

Tabela 3. Testes para detecção de hipertensão renovascular(62)

Tipo de teste	Sensibilidade	Especificidade
Atividade de renina plasmática	57%	66%
Atividade de renina plasmática com captopril	73-100%	72-100%
Urografia excretora sequenciada	74-100%	86-88%
Renograma radioisotópico	74%	77%
Renograma com captopril	92-94%	95-75%
Renina das veias renais	62-80%	60-100%
Ultrassom com Doppler	84-91%	95-97%
Angiografia digital	88%	90%
Angioressonância*	90-95%	95%

Na identificação de estenoses da artéria renal acima de 50%. Adaptado de Pickering TG (62)

Embora a arteriografia renal seja o “gold-standard” para o diagnóstico da estenose de artéria renal, comorbidades como o diabetes melito, fumo e a dislipidemia são frequentemente parte na história da DRV, aumentando a chance de perda da função renal. Esta constatação determina uma constante busca pela melhor metodologia, considerando o menor risco e o maior custo efetividade melhorando, assim, o diagnóstico da DRV e possibilitando um melhor conhecimento dos parâmetros que possam indicar, ou não, possíveis intervenções (63).

Raros são os estudos existentes na literatura médica que avaliam em uma mesma população, isoladamente ou em associação, a sensibilidade e a especificidade, assim como o valor preditivo positivo e negativo dos mais diferentes métodos diagnósticos para estenose de artéria renal em possíveis portadores de HRV.

Até o presente momento não há, em língua portuguesa, estudo que tenha feito este tipo de avaliação tanto em populações distintas quanto em uma mesma população.

Em levantamento feito pelo endereço eletrônico *www.ncbi.nlm.nih.gov*, conseguimos encontrar a análise comparativa entre os métodos diagnósticos para estenose de artéria renal em metanálises, e em dois estudos publicados mais recentemente (64-66).

Baseado nestas informações, estamos propondo uma análise detalhada da utilização dos mais diversos métodos diagnósticos disponíveis para identificação da estenose da artéria renal, isoladamente ou em

associação, e se esta atitude pode mudar o padrão de investigação da estenose da artéria renal presente na DRV.

Quando o projeto foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto “DANTE PAZZANESE” de Cardiologia, em 04 de dezembro de 2007, sob o número 3592 com o título “Avaliação da sensibilidade e especificidade dos diferentes exames utilizados no diagnóstico da hipertensão renovascular”, a ideia inicial era a realização de todos os exames atualmente recomendados na investigação da estenose da artéria renal e sua possível ligação com a HRV. Após a aprovação pelo CEP, em 18 de dezembro de 2007, foi encaminhada e aprovada a emenda solicitando a não realização do exame de angioressonância.

A troca do título deste projeto de pesquisa para “Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames utilizados no diagnóstico da estenose de artéria renal em prováveis portadores de hipertensão renovascular” deve-se à falta de evidências, até o momento, que comprovem a necessidade de intervenção naqueles portadores de hipertensão arterial.

Foi no intuito de buscar respostas para as questões até aqui expostas, que nos propusemos a realizar o presente estudo.

Hipótese

A hipótese desta pesquisa é a de por meio do ultrassom Doppler da artéria renal, da tomografia computadorizada e da cintilografia renal com DTPA será possível identificar pacientes hipertensos com obstrução superior a 60% da luz em, pelo menos, uma das artérias renais principais.

Objetivos

3.1 Objetivos Primários:

- a) Definir o nível da sensibilidade e o poder preditivo positivo de cada um dos exames não invasivos;
- b) Definir a especificidade e o poder preditivo negativo de cada um dos exames não invasivos

3.2 Objetivos Secundários:

- a) Avaliar se há relação entre os fatores de risco para doença aterosclerótica e a presença de obstruções significativas identificáveis à angiografia invasiva das artérias renais;
- b) Avaliar a relação existente entre os fatores de risco para doença aterosclerótica e a análise quantitativa vascular (QVA) da estenose das artérias renais;
- c) Avaliar a correlação entre os exames não-invasivos e a medida objetiva da redução da luz da artéria renal, a partir da QVA.

Pacientes e Métodos

4.1 Delineamento do Estudo

Este trabalho é um estudo prospectivo, de coorte, no qual os pacientes selecionados foram submetidos a exames não invasivos e à arteriografia invasiva para definir a presença ou ausência de estenoses nas artérias renais.

A investigação iniciou-se com o diagnóstico de hipertensão arterial e a confirmação de que os pacientes incluídos na pesquisa apresentavam características que tornavam possível a presença de obstruções nas artérias renais que, possivelmente, seriam a causa da hipertensão.

Todos os candidatos foram orientados em relação à natureza do trabalho e convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. A seguir, procedeu-se à realização dos exames diagnósticos não-invasivos e invasivos, cujos resultados não eram revelados aos operadores das demais técnicas; apenas o investigador principal conhecia os dados completos de todos os procedimentos. O fluxograma com a sequência dos procedimentos realizados foi seguido igualmente para todos os envolvidos, (anexo A).

4.1.1 Avaliação Inicial

A primeira etapa consistiu de anamnese, exame clínico e medida da pressão arterial, conforme padronizado na V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (67). Em seguida, registrava-se a medicação em uso e o paciente recebia orientações adicionais em relação ao correto emprego dos anti-hipertensivos adequados. Aqueles em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou de bloqueadores do receptor da angiotensina II tiveram tais medicações substituídas por fármacos de outra classe a fim de manter níveis de pressão arterial estáveis, sem qualquer risco adicional.

Para agilizar a realização dos exames, os pacientes eram internados na enfermaria da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia e, durante o período de permanência hospitalar, realizava-se toda a investigação necessária, respeitando-se, porém, as características e as precauções particulares de cada exame.

Os pacientes que usavam metformina tiveram a medicação suspensa por pelo menos 48 horas antes de qualquer procedimento em que se fizesse uso de meio de contraste iodado, sendo este medicamento re-introduzido 72 horas após a utilização do contraste iodado. Isto se deve à possibilidade de comprometimento da função renal quando do uso de meio de contraste em diabéticos (68, 69).

4.2 Pacientes

Recrutamos, inicialmente, 63 indivíduos dos quais dois foram excluídos por terem se recusado a serem submetidos à arteriografia invasiva. Deste modo, a população deste trabalho foi constituída por 61 indivíduos, dos quais analisamos 122 artérias renais. Todos eram portadores de hipertensão arterial, controlados e não controlados.

Foram incluídos apenas, portadores de hipertensão arterial com suspeita clínica de doença renovascular, de etiologia aterosclerótica, que fizessem uso de medicação anti-hipertensiva no momento da seleção, independentemente da idade, sexo, raça, religião, condição socioeconômica, doenças cardiovasculares, ou outras comorbidades, desde que preenchessem os critérios de inclusão como também não apresentassem nenhum dos critérios de exclusão. Selecionamos apenas os casos que apresentassem pelo menos dois dos indicadores de média ou alta probabilidade, isolados ou associados, segundo o proposto por Pickering.

Todos concordaram em participar espontaneamente e, em sequência, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo B).

De modo a assegurar que fossem incluídos pacientes que nos permitissem avaliar o desempenho dos testes não-invasivos, utilizamos os seguintes critérios de inclusão e exclusão, baseados em estudos anteriores (67) abordando populações equivalentes.

4.2.1 Critérios de Inclusão

- idade entre 18 e 80 anos;
- quadro clínico compatível com aterosclerose;
- portadores de hipertensão arterial, controlada ou não;
- hipertensão estágios 2, 3 ou refratária;
- hipertensão de início anterior aos 30 anos ou posterior aos 50 anos de idade;
- presença de sopros abdominais ou lombares;
- doença ateromatosa evidente em artérias coronárias, carótidas ou vasos de extremidades em tabagistas;
- assimetria de pulsos;
- insuficiência renal mal definida;
- edema pulmonar agudo sem causa aparente;
- hipotensão arterial importante com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina;
- hipertensão arterial refratária ou maligna com insuficiência renal progressiva;
- elevação da creatinina sérica com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina;
- assimetria de tamanho ou função renal;
- concordância em participar do estudo;
- ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido

4.2.2 Critérios de Exclusão

- idade menor do que 18 anos ou maior do que 80 anos;
- história de reação alérgica ao meio de contraste iodado;
- mulheres em idade gestacional sem prova negativa de gravidez;
- incapacidade ou recusa de entender o estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- cálculo estimado da filtração glomerular menor que 30ml/min/m²;
- portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC);
- portadores de diásteses hemorrágicas;
- pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção < 40%);
- infarto do miocárdio recente (nos 6 meses que antecederam a realização deste estudo);
- síndromes coronárias agudas, acidente vascular encefálico recente (nos 6 meses que antecederam a realização deste estudo).

4.3 Métodos

4.3.1 Exames Diagnósticos

Toda a pesquisa foi realizada no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil, seguindo os protocolos de boa prática clínica

e de pesquisa regentes nas Seções Clínicas nas quais os exames eram realizados. Os cuidados relativos à necessidade de jejum, suspensão ou troca de medicação e preparo do paciente também seguiam as orientações das diferentes seções clínicas.

4.3.1.1 Exames de Análises Clínicas

Em todos os pacientes realizamos, inicialmente, as seguintes dosagens laboratoriais: glicemia de jejum, ácido urico, sódio e potássio, ureia e creatinina, hemograma, hormônio estimulante da tireóide (TSH), colesterol total e frações e triglicérides. A estimativa da gravidade da função renal, que era importante para outras etapas do estudo, foi realizada pela fórmula de Cockcroft Gault ajustada para a superfície corpórea e corrigido para o sexo. (anexo 3)

4.3.1.2 Exames de imagem não invasivos

4.3.1.2.1 Doppler de artérias renais

Os pacientes recebiam Dimeticona a cada seis horas por 3 dias até a realização do exame de ultrassom, sempre realizado pela manhã. O equipamento empregado era de alta resolução, com transdutor convexo, multifrequencial (3 a 5MHz), sendo que o armazenamento das imagens era feito em VHS e incluíam medidas para detecção de estenose das artérias

renais de forma direta e indireta. A amostra volume do Doppler era posicionada o mais próximo possível do centro das artérias renais, procurando-se manter o ângulo de inclinação igual ou menor a 60°.

A análise direta era feita com o paciente em decúbito dorsal, com análise da aorta em todo seu trajeto abdominal em modo B, fluxo colorido e Doppler espectral, medindo-se o diâmetro arterial em secção transversal.

A partir de imagem reproduzida em corte longitudinal, o operador selecionava um ponto da aorta e nele obtinha a velocidade de fluxo pelo Doppler, com a amostra-volume posicionada imediatamente distal ao óstio da artéria mesentérica superior.

A origem de ambas artérias renais era avaliada a partir de corte transversal da aorta, ao modo B e com fluxo colorido, procurando-se visualizar a maior extensão possível do trajeto do vaso, a presença de turbulência e anormalidades do fluxo, observando a relação entre as curvas de velocidade sistólica e diastólica e a realização do cálculo do índice renal-aorta (IRA). A partir deste cálculo, tornava-se possível definir se as artérias eram livres de estenoses, a presença de casos com estenoses inferiores a 60% do diâmetro dos vasos e os portadores de obstruções de 60% ou mais da luz arterial, segundo os critérios descritos na tabela abaixo:

<i>Grau de estenose</i>	<i>PVS na a. renal principal</i>	<i>IRA</i>
<i>Normal</i>	<i>< 180 cm/s</i>	<i>< 3,5</i>
<i>< 60%</i>	<i>≥ 180 cm/s</i>	<i>< 3,5</i>
<i>> 60%</i>	<i>≥ 180 cm/s</i>	<i>≥ 3,5</i>
<i>Oclusão</i>	<i>Ausência de fluxo</i>	<i>ausência de sinal</i>

O estudo das artérias renais era complementado pela análise indireta, feita com o paciente em decúbito lateral esquerdo e em decúbito lateral direito. A partir destes registros, realizava-se a comparação dos diâmetros longitudinais dos rins (normal entre 9 a 13 cm), considerando-se alterado quando menor que 9 cm, ou se houvesse diferença maior que 2cm entre ambos os rins. Estas imagens também permitiam melhor exploração do segmento distal das artérias renais e nelas se procedia à avaliação do fluxo intrarrenal ao Doppler, nas artérias segmentares ou interlobares, em três segmentos distintos (superior, médio e inferior), e obtenção das curvas de velocidade (sistólica e diastólica) com o objetivo de analisar o índice de resistência (IR), sabendo-se que o normal varia entre 0,56 a 0,7, e o tempo de aceleração do fluxo (TA) normal quando menor que 70ms. Estas informações eram utilizadas na tentativa de encontrar anormalidades que não houvessem sido identificadas pela forma de avaliação direta.

4.3.1.2.2 Cintilografia renal com DTPA-Tc-99mm (Acido Triamino Dietileno Pentacetico marcado com Tecnécio ⁹⁹)

As avaliações cintilográficas foram conduzidas na Seção Clínica de Medicina Nuclear do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia, empregando gama câmara do tipo Millennium VG (GE Medical Systems, Milwaukee, EUA), dotada de dois detectores de cintilação, angulados a 90 graus, com colimadores de furos paralelos de alta resolução e baixa energia. A utilização de inibidores da enzima conversora da

angiotensina e/ou dos bloqueadores do receptor da angiotensina II era suspensa nos três dias que antecederiam a realização do exame. Imediatamente antes do exame, os pacientes ingeriam 4 copos de água e eram orientados a esvaziar a bexiga 30 minutos antes do exame.

Para a aquisição da fase basal do nefrograma radioisotópico, os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, de modo a situar a gama câmara próxima aos rins e em relação direta com estes órgãos. Obtinha-se acesso venoso suficiente para que no seu interior pudesse avançar uma agulha de calibre maior ou igual a 7 Gauge. Após a calibração adequada da câmara, procedia-se à injeção em bolus do radiotraçador na dose de 150uCi/kg, até atingir o volume máximo de 1ml e, a partir deste momento, iniciava-se o registro das imagens.

Finda esta aquisição inicial, passava-se à obtenção dos dados da fase na qual se empregava o inibidor da enzima conversora da angiotensina II. Nesta, repetia-se a administração de 150uCi/kg de DTPA-Tc-99m até o volume máximo de 1ml e os pacientes, 60 minutos antes desta etapa, recebiam um comprimido de Captoril, na dose de 50 mg, 60, permanecendo sob controle da pressão arterial. A gama câmara permanecia na mesma posição da etapa anterior, empregando-se o mesmo acesso venoso e a mesma técnica de administração do radiomarcador.

Quando se considerava necessário, o mapeamento era repetido após a injeção endovenosa de 40 mg de furosemide, 20 minutos após a injeção do de DTPA-Tc-99m.

A interpretação do exame compreendia a marcação do tempo de trânsito do radiofármaco da aorta abdominal até os rins, cujo valor normal é de até 6 segundos. Outro parâmetro é o tempo de acúmulo do indicador nos rins que reflete a taxa de filtração glomerular, cujo normal é, habitualmente, entre 3 e 5 minutos, seguida da fase de excreção que, em geral, fica ao redor de 20 a 30 minutos.

A suspeição da presença de estenose significativa de artéria renal é feita a partir da presença dos seguintes parâmetros:

- 1) Assimetria na contrastação de um dos rins, observada na fase de perfusão;
- 2) Menor concentração em um dos rins, da fase de acúmulo;
- 3) Queda da função global em ao menos 20% em relação ao basal;
- 4) Aumento do tempo necessário para completar o ciclo ($t_{1/2}$) para mais de 6 minutos;
- 5) Assimetria significativa de função entre os rins;
- 6) Prolongamento da fase excretora em pelo menos um dos rins;
- 7) Curva renal mostrando demora na chegada, menor acúmulo do radiofármaco e excreção mais lenta, podendo ser em platô.

4.3.1.2.3 Angiotomografia dos rins e artérias renais

O tomógrafo de múltiplos detectores empregado neste estudo foi o Aquilion® 64 (Toshiba Medical Systems, Ottawara, Japão), com tempo de rotação de 500 milissegundos e com 64 fileiras de detectores, nas quais se

encontram milhares elementos de detecção. Desta forma, pode-se combinar diferentes elementos de modo a garantir a composição de imagens com diferentes espessuras e diversos volumes de cortes que podem ser colimadas em até 0,25 milímetros.

O processo de obtenção de imagens das artérias inicia-se com a punção de uma veia periférica suficientemente calibrosa para permitir a administração de meio de contraste iodado na velocidade de, pelo menos, 3,5 mililitros por segundo. Assim, a aquisição dos dados tomográficos é iniciada pelo registro de um simples localizador para identificar o posicionamento do segmento a ser estudado e, após a definição da área de interesse específica a ser documentada, obtinham-se imagens acompanhadas da injeção de 1,50 mililitros por quilograma de peso de meio de contraste, na velocidade de pelo menos 3,50 mililitros por segundo, reforçando que, para as finalidades deste estudo, utilizou-se o meio de contraste. A programação incluía o uso de colimação de um milímetro, com tempo de rotação do tubo de 500 milissegundos e velocidade de deslocamento da mesa de 1,50 milímetros por rotação do tubo. Durante todo o registro de imagens, solicitava-se aos pacientes que mantivessem apneia de modo a limitar a quantidade de artefatos decorrentes do movimento respiratório.

Para facultar a representação volumétrica da anatomia dos rins e das artérias renais, o incremento entre os cortes anatômicos, isto é, a distância de uma imagem para a seguinte foi menor do que a espessura das secções transversais obtidas. Após a aquisição, os dados foram transferidos para

uma estação de trabalho (Vítrea, Vital Images, Califórnia, EUA), na qual se realizava o pós-processamento, permitindo a reconstrução da anatomia do paciente em diferentes planos. A primeira reprodução compreendia a reconstrução tridimensional das imagens do abdomen superior que serviram de guia para o restante da análise. Empregando-se estas imagens volumétricas como guia, procedia-se à formatação de imagens em múltiplos planos das estruturas de interesse, de maneira a permitir a observação das artérias renais ao longo de todo seu trajeto. Algoritmos de mensuração semi-objetiva procedia-se às medidas dos diâmetros de referência e do diâmetro mínimo da luz que, por sua vez, facultavam o diagnóstico da presença de estenoses e, em caso positivo, da estimativa da gravidade destas.

Conforme o protocolo empregado no Serviço de Diagnóstico por Imagens do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia, os diâmetros e as áreas das artérias estudadas, no caso da presente investigação as artérias renais, era feita com o apoio de traçadores eletrônicos, com a correção feita pelo operador em reproduções da área de secção transversal das artérias renais.

Para permitir a comparação direta entre os dados da tomografia e dos exames invasivos, as estenoses foram classificadas como ausentes, discretas, caso reduzissem a luz arterial em até 60%, e significativas quando promoviam diminuição da luz do vaso entre 61 e 99%. A medida em que não se observava a presença de contraste no interior do vaso no local da estenose ou no leito nativo distal à obstrução, considerava-se como oclusão arterial. De modo a garantir maior segurança do procedimento, mantinha-se

hidratação com 2000 ml solução salina a 0,9% dividida em duas etapas, metade antes e metade após o procedimento.

A consistência dos resultados de todos os estudos incruentos foi avaliada pela realização da variabilidade intra-observador. Esta consistia em repetir a análise dos resultados por outro operador independente, entre 12 e 18 meses após o estudo inicial. Os resultados incluídos na análise, por sua vez, foram decididos por consenso entre os dois operadores, caso houvesse discórdia nos achados.

4.3.1.3 Exames Invasivos

O padrão-ouro escolhido nesta pesquisa foi a avaliação invasiva da anatomia das artérias renais, empregando-se, para este fim, a angiografia das artérias renais. Uma vez que a avaliação dos vasos é feita de modo mais efetivo com a contrastação das artérias – alvo, utilizava-se a presença de meio de contraste iodado. Devido a tal procedimento, quando havia disfunção renal caracterizada por clearance de creatinina entre 90ml/min/1.73m^2 e 30ml/min/1.73m^2 era realizada hidratação endovenosa com administração de solução salina antes e depois da realização do exame.

4.3.1.3.1 Angiografia digital de artérias renais

A angiografia digital das artérias renais foi realizada pela Seção de Radiologia Intervencionista do Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia, empregando o equipamento para angiografia digital, flat detector para cardiovascular, Modelo – Axiom Artis, 2005, Simens, Alemanha. O procedimento iniciava-se com o posicionamento do paciente em decúbito dorsal em sala de hemodinâmica digital, puncionava-se a artéria femoral após anestesia local com xylocaína a 2% sem vasoconstritor. Em seguida, avançava-se um introdutor 5F valvulado no interior da artéria femoral direita e, pelo seu interior, introduzia-se um fio guia 0,35 sobre o qual progredia um cateter “pig tail” de alto fluxo utilizado para a opacificação da aorta abdominal. Em seguida, procedia-se à cateterização seletiva das artérias renais com observação das fases arterial, parenquimatosa e venosa. Vale assinalar que procedimento semelhante era realizado quando havia a presença de artérias renais acessórias. O material de contraste utilizado foi o hidrossolúvel, iônico, de baixa osmolaridade com injeção manual, restringindo-se ao mínimo necessário para possibilitar a avaliação adequada e precisa das artérias renais e de seus ramos ao longo de toda sua extensão. As imagens eram adquiridas com filtro de subtração digital e armazenadas em disco compacto para posterior análise.

Após a aquisição das imagens, procedia-se a retirada do introdutor e mantinha-se compressão local efetiva por um período mínimo necessário

para a obtenção de boa hemostasia local, com o paciente mantido em repouso absoluto por 4 horas.

Baseados em estudos prévios, adotou-se como valor limítrofe para caracterizar estenose significativa as que reduzissem a luz arterial em pelo menos 60%, uma vez que existem dados sugerindo que estas placas sejam as que promovam gradiente sistólico médio de pelo menos 20 mmHg, sendo capazes, portanto, de levar à isquemia tecidual renal(23).

4.3.1.3.2 Análise quantitativa vascular (QVA)

Para eliminar a potencial influência que a subjetividade pudesse impor à avaliação dos resultados da angiografia, comparamos a forma de avaliação tradicional com a mensuração do grau de estenose por programa de quantificação angiográfica objetiva da artéria renal (QVA) que permitiu a implementação de um método já tradicionalmente utilizado na doença arterial coronária e, recentemente, validado para o vaso renal. (colocar a referência).

O procedimento iniciava-se com a transferência das imagens para uma estação de trabalho que possibilitasse a análise das imagens. Em seguida, calibrava-se o sistema, utilizando como referência o diâmetro do catéter utilizado para a opacificação das artérias renais, o que permitia ao sistema definir o fator de calibração. A seguir, realizava-se a medida dos diâmetros arteriais nos locais considerados como isentos de aterosclerose, tanto num trecho da artéria proximal como num segmento da artéria distal à

placa de ateroma. Este procedimento permitia ao sistema a definição do diâmetro de referência do vaso-alvo. No caso de obstruções ostiais, adotava-se apenas o diâmetro de referência distal.

O passo seguinte incluía a medida do menor diâmetro disponível para a passagem de sangue no interior do vaso, o diâmetro mínimo da luz. O sistema, então, determinava a relação entre o diâmetro de referência e o diâmetro mínimo da luz, possibilitando, assim, o cálculo do grau de estenose. Conforme estudos anteriores, admite-se que obstruções que reduzam em 60% ou mais o diâmetro arterial provocassem diminuição do fluxo e pudessem provocar isquemia renal, com consequente desencadeamento de alterações que pudessem estar associadas à hipertensão. Devido a tal constatação, este foi o valor escolhido também no nosso trabalho para determinar se as estenoses eram ou não significativas.

Com o objetivo de facilitar a realização deste exame, foi submetida a este tipo de análise um subgrupo de pacientes que compreendia os casos de interpretação visual menos complicada.

4.3.2 Análise estatística

A amostra deste trabalho foi estimada a partir do conceito de que existindo 60 pacientes haveria 120 artérias renais, o que possibilitaria definição da sensibilidade, especificidade e da contribuição relativa de cada um dos exames incruentos.

Foram descritos por estatísticas de frequências, absoluta (n) e relativa (%), quando medida qualitativa, e por estatísticas sumárias de média, desvio padrão (DP), mediana e percentis 25 e 75 (Per 25 e Per 75), quando medida quantitativa.

O efeito dos fatores de risco e dos demais testes diagnósticos no resultado do exame de referência - a arteriografia - foi avaliado. Teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher(70) foram aplicados para avaliação da associação entre medidas qualitativas e o exame de referência. A comparação de medidas quantitativas entre as categorias de resposta da arteriografia foi feita por teste t de Student(70) ou Mann-Whitney (71).

As informações relacionadas aos valores de sensibilidade e especificidade, valores preditivo positivo e negativo(72) foram apresentadas. A intensidade da concordância entre dois métodos diagnósticos - ultrassom Doppler, medicina nuclear e angiotomografia com a arteriografia digital - foi avaliada pelo método Kappa(73) que é definido pelo número de respostas concordantes. A tabela 4 apresenta possível interpretação da medida Kappa (74).

Tabela 4. Medida de concordância de observador para dados categóricos

Valor de Kappa	Interpretação
< 0,00	Nenhuma concordância
0 – 0,19	Concordância fraca
0,20 – 0,39	Concordância suave
0,40 – 0,59	Concordância moderada
0,60 – 0,79	Concordância substancial
0,80 – 1,00	Concordância quase perfeita

A análise vascular quantitativa (QVA), avaliada pelo diâmetro da estenose existente no vaso, foi realizada em 47 indivíduos da população inicial e descrita por média, desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75.

A capacidade preditora que os exames diagnósticos apresentam na identificação de maiores diâmetros de estenose foi avaliada pela curva ROC (Receiver Operating Characteristic)(72), sendo identificada quando a área sob a curva ROC encontrava-se significativamente acima de 0,5.

Valores positivos dos exames diagnósticos deveriam ocorrer quando o diâmetro de estenose era $> 60\%$. Assim, resultados dos testes diagnósticos e os fatores de risco foram avaliados em relação aos grupos com $QVA \leq 60\%$ e $QVA > 60\%$. A concordância entre os exames diagnósticos e os grupos também foi verificada.

Após também verificar a capacidade significativa de valores positivos da arteriografia em indicar maiores valores de QVA, o ponto de corte do diâmetro de estenose, a partir do qual foram apresentadas maiores ocorrências de testes da arteriografia digital positivos, foi obtido na curva ROC, pela maximização da sensibilidade e especificidade, correspondendo ao ponto na curva ROC de menor distância da sensibilidade e especificidade de 100%.

O desempenho dos exames também foi analisado por meio de análises de plotagem em caixa (*boxplot*) em relação ao padrão de cada um dos pacientes, individualmente. Este tipo de procedimento permite que se avalie, além da exatidão do exame, a consistência dos resultados, pois se

observa a forma de distribuição de cada um dos resultados individuais e permite a rápida comparação visual entre os exames.

O nível de significância dos testes foi de 5%, isto é, diferenças foram consideradas significantes quando o nível descritivo do teste (valor de P) foi menor que 5%.

As análises foram obtidas com auxílio do software SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago IL, 2004).

Resultados

5.1 Características demográficas e resultados dos exames de análises clínicas

Entre janeiro de 2008 e agosto de 2011, recrutamos 63 indivíduos dos quais 61 realizaram todos os exames, com exceção de um único caso, o de um paciente que não realizou o nefrograma radioisotópico com DTPA-Tc-99m. Havia 28 indivíduos do sexo masculino e 33 do sexo feminino, sendo a média das idades **65,43 ($\pm$ 8,7)** anos, o peso **71,45 ($\pm$ 11.83)** Kg e a estatura **1,59 ($\pm$ 0,97)** m. Cerca de metade da população estudada apresentava diabetes melito e havia manifestação clínica de aterosclerose em diversos pacientes. A tabela 5 mostra os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes pesquisados neste trabalho.

Existiam alterações do perfil lipídico quanto a triglicérides, colesterol total e frações em mais de um terço dos casos. A função renal, avaliada pela fórmula de Cockcroft Gault ajustada, revelou que havia disfunção renal na maior parte dos casos, pois **85,20%** exibia ritmo de filtração glomerular igual a **61 ml/min/m² ($\pm$ 24,6)**, e mediana igual a **52,8 ml/min/m²**. Estes parâmetros também se encontram descritos na tabela 5.

Tabela 5. Estatísticas descritivas das características populacionais, variáveis categóricas.

POPULAÇÃO		N	%
Sexo	Feminino	33	54,1
	Masculino	28	45,9
Etnia	Negra	14	23
	Branca	47	77
Idade > 60 Anos	Não	17	27,9
	Sim	44	72,1
Tabagismo	Não	53	86,9
	Sim	8	13,1
Faixa IMC	Normal	17	27,9
	Sobrepeso	26	42,6
	Obesidade 1	9	14,8
	Obesidade 2	9	14,8
DM II	Não	30	49,2
	Sim	31	50,8
CT > 200 MG/DL	Não	41	67,2
	Sim	20	32,8
HDL Risco (M < 40 e F < 50)	Não	13	21,3
	Sim	48	78,7
LDL	LDL < 100 mg/dl	30	49,2
	100 <= LDL <= 130 mg/dl	18	29,5
	LDL > 130 mg/dl	13	21,3
TG > 150 MG/DL	Não	33	54,1
	Sim	28	45,9
CA Risco (M > 102 e F > 88)	Não	24	39,3
	Sim	37	60,7
DAOP	Não	48	78,7
	Sim	13	21,3

continua

continuação

POPULAÇÃO		N	%
DAC	Não	37	60,7
	Sim	24	39,3
DOENÇA CAROTÍDEA	Não	45	73,8
	Sim	16	26,2
PROTEINÚRIA	Não	50	82
	Sim	11	18
Disfunção Renal	Não	9	14,8
	Disfunção renal	52	85,2
		Média (DP)	Mediana (Per 25; Per 75)
Idade (anos)		65,43 (8,7)	66,0 (59,5;72,5)
Peso (Kg)		71,45 (11,83)	70,4 (64,0;77,0)
Altura (m)		1,59 (0,97)	1,59 (1,50;1,68)
Superfície Corporal (m ²)		1,73 (0,16)	1,75 (1,61;1,83)
Creatinina (mg/dl)		1,26 (0,47)	1,20 (0,90;1,54)
Crocket Gault ajustado (ml/min/1,73m ²)		61,0 (24,6)	52,8 (41,1;74,4)

IMC: índice de massa corpórea, DM II: diabetes melito tipo II, CT: colesterol total, HDL: colesterol de alta densidade, LDL: colesterol de baixa densidade, TG: triglicérides, CA: circunferência abdominal, DAOP: doença arterial obstrutiva periférica, DAC: doença arterial coronária, DP: desvio padrão

5.2 Diagnóstico de estenose renal significativa

Todos os pacientes completaram os exames definidos pelo protocolo de estudo. O ultrassom Doppler das artérias renais foi feito em um tempo médio de 30 minutos; a cintilografia renal empregou a dose de 150uCi/kg de DTPA-Tc-99m, até o volume máximo de 1ml, sendo o tempo médio para cada etapa de 30 minutos (60 minutos / exame).

Por sua vez, a angiotomografia teve duração de $11,4 \pm 7,6$ min, utilizou 1,5 ml/kg de contraste iodado injetado a 3,5 ml/s e levou à exposição de $12 \pm 3,6$ mSv. Não houve complicações relacionadas aos exames diagnósticos.

A arteriografia invasiva foi realizada em toda a população desta coorte e não houve complicações; o tempo de exame foi 28 ± 13 min, utilizando-se 1,6 ml/kg de contraste iodado com exposição à radiação de $10,1 \pm 7,3$ mSv.

Os exames não-invasivos revelaram alterações sugestivas da presença de estenoses significativas nas artérias renais em mais de dois terços da população do estudo, e estes resultados foram semelhantes àqueles encontrados pela arteriografia invasiva. Também de modo semelhante, havia aparente concordância entre os dados incruentos e o exame invasivo no sentido de apontar comprometimento mais frequente na artéria renal direita do que na artéria renal esquerda. Estes resultados encontram-se descritos na tabela 6.

Tabela 6. Estatísticas descritivas dos resultados dos testes diagnósticos

POPULAÇÃO		N	%
Doppler artéria renal direita	Negativo	39	63,90
	Positivo	22	36,10
Doppler artéria renal esquerda	Negativo	32	52,50
	Positivo	29	47,50
Teste Doppler (n=61)	Negativo	16	34,00
	Positivo	31	66,00
Teste medicina nuclear rim direito	Negativo	39	65,00
	Positivo	21	35,00
Teste medicina nuclear rim esquerdo	Negativo	31	51,70
	Positivo	29	48,30
Teste medicina nuclear (n=60)	Negativo	20	33,30
	Positivo	40	66,70
Teste angiotomografia artéria renal direita	Negativo	39	63,90
	Positivo	22	36,10
Teste angiotomografia artéria renal Esquerda	Negativo	32	52,50
	Positivo	29	47,50
Teste angiotomografia (n=61)	Negativo	20	32,80
	Positivo	41	67,20
Teste arteriografia artéria renal direita	Negativo	39	63,90
	Positivo	22	36,10
Teste arteriografia artéria renal esquerda	Negativo	32	52,50
	Positivo	29	47,50
Teste arteriografia (n=61)	Negativo	20	32,80
	Positivo	41	67,20

5.3 Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo dos Exames Não-Invasivos

A semelhança dos resultados encontrados pelos exames incruentos e pelo estudo invasivo foi avaliada de modo mais íntimo, comparando-se os resultados individuais de cada um dos casos do nosso trabalho. A análise inicial mostrou que havia correlação significativa entre os resultados do ultrassom Doppler e da tomografia com a angiografia invasiva (tabela 7). Os resultados da avaliação cintilográfica não mostraram associação significativa com o padrão-ouro da atual investigação (tabela 7).

Tabela 7. Associação entre os testes diagnósticos e a arteriografia digital

		ARTERIOGRAFIA Direito				ARTERIOGRAFIA Esquerdo				ARTERIOGRAFIA			
		Negativo	Positivo	Total		Negativo	Positivo	Total		Negativo	Positivo	Total	
		(n= 39)	(n= 22)	(n=61)	p	(n=32)	(n=29)	(n=61)	P	(n=20)	(n=41)	(n=61)	p
Angiotomografia													
Negativo	n	36	12	48	0,001	30	7	37	< 0,001	16	13	29	<0,001
	%	92,31%	54,55%	78,69%		93,75%	24,14%	60,66%		80,00%	31,70%	47,50%	
Positivo	n	3	10	13		2	22	24		4	28	32	
	%	7,69%	45,45%	21,31%		6,25%	75,86%	39,34%		20,00%	68,29%	52,46%	
Medicina Nuclear													
Negativo	n	32	18	50	1,000F	25	26	51	0,474F	14	35	49	0,155F
	%	82,05%	85,71%	83,33%		80,65%	89,66%	85,00%		70,00%	87,50%	81,67%	
Positivo	n	7	3	10		6	3	9		6	5	11	
	%	17,95%	14,29%	16,67%		19,35%	10,34%	15,00%		30,00%	12,50%	18,33%	
Doppler													
Negativo	n	30	8	38	0,002	29	7	36	< 0,001	14	7	21	<0,001
	%	76,92%	36,36%	62,30%		90,63%	24,14%	59,02%		70,00%	17,10%	34,40%	
Positivo	n	9	14	23		3	22	25		6	34	40	
	%	23,08%	63,64%	37,70%		9,38%	75,86%	40,98%		30,00%	82,90%	65,6%	

Teste qui-quadrado de Pearson.

Definiram-se também os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos testes não invasivos, assim como o valor de Kappa, adotando-se uma vez mais a arteriografia como exame de referência. Os resultados das análises por paciente e por vaso, encontram-se nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Sensibilidade, valor preditivo positivo e medida Kappa para os testes diagnósticos.

		Sens	VPP	Concordância (Kappa)	
				Medida Kappa	Valor de p
Pacientes(n=61)					
Doppler (n=61)	Rim Esquerdo	75,90%	88,00%	0,669	< 0,001
	Rim Direito	63,60%	60,90%	0,402	0,002
	Geral	82,90%	85,00%	0,523	< 0,001
Medicina Nuclear (n=60)	Rim Esquerdo	10,30%	33,30%	-0,092	0,329
	Rim Direito	14,30%	30,00%	-0,420	0,717
	Geral	12,50%	45,50%	-0,128	0,099
Angiotomografia (n=61)	Rim Esquerdo	75,90%	91,70%	0,702	< 0,001
	Rim Direito	45,50%	76,90%	0,415	0,001
	Geral	68,30%	87,50%	0,433	< 0,001
Arterias (n=122)					
Doppler (n=122)		70,60%	75,00%	0,541	< 0,001
Medicina Nuclear (n=120)		12,00%	31,60%	-0,072	0,453
Angiotomografia (n=122)		62,70%	86,50%	0,579	< 0,001

Tabela 9. Especificidade, valor preditivo negativo e medida Kappa para os testes diagnósticos.

		Esp	VPN	Concordância (Kappa)	
				Medida Kappa	Valor de p
Pacientes (n=61)					
Angiotomografia (n=61)	Rim Esquerdo	93,80%	81,10%	0,702	< 0,001
	Rim Direito	92,30%	75,00%	0,415	0,001
	Geral	80,00%	55,20%	0,433	< 0,001
Medicina Nuclear (n=60)	Rim Esquerdo	80,60%	49,00%	-0,092	0,329
	Rim Direito	82,10%	64,00%	-0,420	0,717
	Geral	70,00%	28,60%	-0,128	0,099
Doppler (n=61)	Rim Esquerdo	90,60%	80,60%	0,669	< 0,001
	Rim Direito	76,90%	78,90%	0,402	0,002
	Geral	70,00%	66,70%	0,523	< 0,001
Arterias (n=122)					
Angiotomografia (n=122)		93,00%	77,60%	0,579	< 0,0001
Medicina Nuclear (n=120)		81,40%	56,40%	-0,072	0,453
Doppler (n=122)		83,10%	83,10%	0,541	< 0,0001

5.4 Associação entre fatores de risco e resultados da arteriografia renal

Conforme proposto, foi analisada a associação entre a presença de estenoses acima de 60% e os diferentes fatores de risco de toda a população. Os resultados encontram-se expostos na tabela 10 e pode-se perceber que a presença de níveis elevados de triglicérides, a existência de disfunção renal, os níveis elevados de creatinina e a redução da taxa de filtração glomerular foram preditores da existência de placas obstrutivas significativas em, pelo menos, uma das artérias renais.

Tabela 10. Associação entre fatores de risco e a arteriografia digital

	ARTERIOGRAFIA		Total	Valor de p
	Negativo (n=20)	Positivo (n=41)	n= (61)	
Sexo Masculino n (%)	7 (35%)	21 (51,22%)	28 (45,9%)	0,233
ETNIA Branca n (%)	17 (85%)	30 (73,17%)	47 (77,05%)	0,302
IDADE > 60 n (%)	13 (65%)	31 (75,61%)	44 (72,13%)	0,386
FUMO n (%)	3 (15%)	5 (12,2%)	8 (13,11%)	0,761
IMC Normal n (%)	5 (25%)	12 (29,27%)	17 (27,87%)	
IMC Sobrepeso n (%)	7 (35%)	19 (46,34%)	26 (42,62%)	
IMC Obesidade 1 n (%)	4 (20%)	5 (12,2%)	9 (14,75%)	0,659
IMC Obesidade 2 n (%)	4 (20%)	5 (12,2%)	9 (14,75%)	0,525
DM II n (%)	9 (45%)	22 (53,66%)	31 (50,82%)	0,797
CT > 200 MG/DL n (%)	7 (35%)	13 (31,71%)	20 (32,79%)	0,623
HDL RISCO (M < 40 e F < 50) n (%)	15 (75%)	33 (80,49%)	48 (78,69%)	
LDL < 100 mg/dl n (%)	10 (50%)	20 (48,78%)	30 (49,18%)	
100 <= LDL <= 130 mg/dl n (%)	4 (20%)	14 (34,15%)	18 (29,51%)	
LDL > 130 mg/dl n (%)	6 (30%)	7 (17,07%)	13 (21,31%)	0,373
TG> 150 MG/DL n (%)	13 (65%)	15 (36,59%)	28 (45,9%)	0,037
CA RISCO (M > 102 e F > 88) n (%)	14 (70%)	23 (56,1%)	37 (60,66%)	0,297
DAOP n (%)	4 (20%)	9 (21,95%)	13 (21,31%)	0,861
DAC n (%)	8 (40%)	16 (39,02%)	24 (39,34%)	0,942
DÇA CAROTÍDEA n (%)	3 (15%)	13 (31,71%)	16 (26,23%)	0,164
PROTEINÚRIA n (%)	4 (20%)	7 (17,07%)	11 (18,03%)	0,780
Disfunção renal n (%)	13 (65%)	39 (95,12%)	52 (85,25%)	0,002
Idade (anos) Média (DP)	62,95 (9,89)	66,63 (7,92)	65,27 (8,61)	0,122t
Mediana (Per 25; Per75)	63,5 (53;70,75)	66 (60,5;73)	65 (59;72)	
ALTURA (m) Média (DP)	1,59 (0,1)	1,59 (0,1)	1,59 (0,1)	0,824M-W
Mediana (Per 25; Per75)	1,62 (1,49;1,65)	1,59 (1,5;1,69)	1,59 (1,5;1,68)	
Peso (Kg) Média (DP)	71,97 (13,4)	71,2 (11,15)	71,18 (11,73)	0,945M-W
Mediana (Per 25; Per75)	70 (65,43;82,25)	71 (64;77)	70 (64;77)	
SUP CORP (m2) Média (DP)	1,74 (0,18)	1,73 (0,15)	1,73 (0,16)	0,896t
Mediana (Per 25; Per75)	1,72 (1,61;1,81)	1,76 (1,61;1,83)	1,73 (1,61;1,82)	
CREATININA MG/DL Média (DP)	0,96 (0,32)	1,41 (0,47)	1,27 (0,47)	< 0,001M-W
Mediana (Per 25; Per75)	0,92 (0,7;1,24)	1,3 (1,05;1,8)	1,25 (0,9;1,58)	
Crookoft Gault Média (DP)	88,74 (34,21)	56,88 (20,81)	66,63 (29,56)	0,001t
Mediana (Per 25; Per75)	82,78 (59,47;106,73)	55,76 (42,91;66,85)	58,67 (46;82,41)	
CG_ajustado Média (DP)	79,09 (28,51)	52,05 (17,08)	60,3 (24,65)	0,001t
Mediana (Per 25; Per75)	72,27 (56,12;104,5)	49,39 (40,04;62,69)	53,98 (43,03;70,68)	
CG_Sup Corp Média (DP)	78,99 (27,25)	52,23 (17,7)	60,44 (24,39)	< 0,001t
Mediana (Per 25; Per75)	77,05 (52,76;101,98)	47,97 (38,35;63,53)	52,75 (41;72,29)	

teste qui-quadrado de Pearson; t: teste t de Student; M-W: teste de Mann-Whitney.

IMC: índice de massa corpórea; DM II : diabetes melito II; CT: colesterol total; HDL: high density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins; TG: triglicerídeos; CA: circunferência abdominal; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; DAC: doença arterial coronária; Dça carotídea: doença carotídea; SUP. CORP.: superfície corpórea, CG ajustado: Cockcroft Gault ajustado; CG Sup Corp Média: Cockcroft Gault superfície corpórea média; DP: desvio padrão; Per 25: percentil 25; Per 75: percentil 75

5.5 Resultados da análise Quantitativa Objetiva das Artérias Renais (QVA)

Para reduzir o grau de dependência do operador inerente à avaliação visual dos resultados da arteriografia, submetemos parte da amostra à mensuração objetiva, com o auxílio de estações de trabalho por meio de programas específicos para a quantificação dos diâmetros arteriais. Esta foi conduzida em 47 indivíduos, envolvendo 94 vasos, sendo que esta análise avaliou os fatores de risco e os testes diagnósticos. Os resultados da avaliação encontram-se resumidos na tabela 11.

Tabela 11. Diâmetro de estenose – QVA

	N	Média (DP)	Mediana (Per 25- Per 75)
Diâmetro de estenose direito (%)	47 pacientes	31,44 (28,0)	25,58 (6,51 - 53,83)
Diâmetro de estenose esquerdo (%)	47 pacientes	35,57 (31,09)	23,37 (6,78 - 64,31)
Diâmetro de estenose (%)	94 artérias	33,47 (29,55)	25,07 (6,53 - 56,78)

A análise da associação entre os diferentes exames diagnósticos e a QVA encontra-se na tabela 12. A observação dos resultados apresentados naquela tabela permite observar que existiu associação significativa entre os diferentes exames e a análise objetiva, com exceção feita à cintilografia, cujo valor de p foi superior a 0,05.

Tabela 12. Associação entre testes diagnósticos e QVA

		Diâmetro de Estenose Direito				Diâmetro de Estenose Esquerdo				Diâmetro de Estenose			
		≤ 60 %	> 60%	Total	p	≤ 60 %	> 60%	Total	p	≤ 60 %	> 60%	Total	p
		(n=38)	(n=9)	(n=47)		(n=34)	(n=13)	(n=47)		(n=28)	(n=19)	(n=47)	
Arteriografia													
Negativo	n	31	1	32	< 0,001	27	0	27	< 0,001	17	0	17	< 0,001
	%	81,6%	11,1%	68,1%		79,4%	,0%	57,4%		60,7%	,0%	36,2%	
Positivo	n	7	8	15		7	13	20		11	19	30	
	%	18,4%	88,9%	31,9%		20,6%	100,0%	42,6%		39,3%	100,0%	63,8%	
Angiotomografia													
Negativo	n	32	6	38	0,229	30	1	31	< 0,001	19	4	23	0,002
	%	84,2%	66,7%	80,9%		88,2%	7,7%	66,0%		67,9%	21,1%	48,9%	
Positivo	n	6	3	9		4	12	16		9	15	24	
	%	15,8%	33,3%	19,1%		11,8%	92,3%	34,0%		32,1%	78,9%	51,1%	
Medicina Nuclear													
Negativo	n	32	8	40	1,000F	27	13	40	0,163F	21	18	39	0,213F
	%	86,5%	88,9%	87,0%		81,8%	100,0%	87,0%		77,8%	94,7%	84,8%	
Positivo	n	5	1	6		6	0	6		6	1	7	
	%	13,5%	11,1%	13,0%		18,2%	,0%	13,0%		22,2%	5,3%	15,2%	
Doppler													
Negativo	n	29	2	31	0,002	26	2	28	< 0,001	15	1	16	0,001
	%	76,3%	22,2%	66,0%		76,5%	15,4%	59,6%		53,6%	5,3%	34,0%	
Positivo	n	9	7	16		8	11	19		13	18	31	
	%	23,7%	77,8%	34,0%		23,5%	84,6%	40,4%		46,4%	94,7%	66,0%	

A figura 4 mostra a proporção de diagnóstico de alterações significativas nas artérias renais em cada um dos exames, quando comparados à avaliação quantitativa objetiva.

Figura 4. Proporção de diagnóstico de alterações significativas nas artérias renais por meio dos diferentes exames e pela análise objetiva

5.5.1 Resultados da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (vpp) e valor preditivo negativo (vpn) associado a diâmetro de estenose calculado pelo QVA

A determinação da sensibilidade, especificidade, do valor preditivo positivo e do valor preditivo negativo foi repetida para os diferentes exames, adotando-se, agora, a análise quantitativa objetiva como padrão de referência. Os resultados encontram-se nas tabelas 13.

Tabela 13 . Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo. Análise pelo diâmetro de estenose (QVA).

		Sens	Esp	VPP	VPN	Concordância (Kappa)	
						Medida Kappa	Valor de p
Pacientes							
Arteriografia (n=47)	Direito	88,9%	81,6%	53,3%	96,9%	0,562	<0,001
	Esquerdo	100,0%	79,4%	65,0%	100,0%	0,681	<0,001
	Geral	100,0%	60,7%	63,3%	100,0%	0,555	<0,001
Angiotomografia (n=47)	Direito	33,3%	84,2%	33,3%	84,2%	0,175	0,229
	Esquerdo	92,3%	88,2%	75,0%	96,8%	0,752	<0,001
	Geral	78,9%	67,9%	62,5%	82,6%	0,449	0,002
Medicina Nuclear (n=46)	Direito	11,1%	86,5%	16,7%	80,0%	-0,027	0,848
	Esquerdo	0,0%	81,8%	0,0%	67,5%	-0,217	0,099
	Geral	5,3%	77,8%	14,3%	53,8%	-0,187	0,115
Doppler (n=47)	Direito	77,8%	76,3%	43,8%	93,5%	0,417	0,002
	Esquerdo	84,6%	76,5%	57,9%	92,9%	0,535	<0,001
	Geral	94,7%	53,6%	58,1%	93,8%	0,47	0,001
Artérias							
Arteriografia	n= 94	95,5%	80,6%	60,0%	98,3%	0,631	<0,001
Angiotomografia	n= 94	68,2%	86,1%	60,0%	89,9%	0,518	<0,001
Medicina Nuclear	n= 92	4,5%	84,3%	8,3%	73,8%	-0,132	0,175
Doppler	n= 94	81,8%	76,4%	51,4%	93,2%	0,483	<0,001

As análises dos resultados mostram que havia associação entre a avaliação visual da arteriografia e a análise quantitativa. Esta relação também se notava no tocante ao ultrassom Doppler e à angiotomografia; no

entanto não se observava correlação entre os dados das medidas objetivas e a cintilografia renal. Por outro lado, tanto a interpretação do exame invasivo como a tomografia eram mais consistentes ao se abordar a artéria renal esquerda. A capacidade do exame em demonstrar a presença de estenose significativa pela medida objetiva foi avaliada também por meio de curvas ROC, sendo que a área sob a curva reproduz a maior acurácia da arteriografia, seguida pela tomografia e pelo ultrassom Doppler no sentido de antecipar a existência de placas que reduzam a luz arterial em 60%, ou mais, do diâmetro da luz. Mais uma vez, nota-se a baixa associação entre os dados da medicina nuclear e da tomografia (figura 5).

Figura 5: Área sob a curva comparando os diferentes tipos de estudo da artéria renal à arteriografia quantitativa

A tabela 14 mostra os pontos de corte pelo QVA na identificação dos exames não invasivos, e a tabela 15 exibe os valores da área sob a curva ROC apresentados na figura 5.

Tabela 14. Pontos de corte QVA.

	Ponto de corte QVA	Sensibilidade	Especificidade
Direito	44,0	0,800	0,938
Esquerdo	37,5	0,900	0,926
Artérias	37,5	0,857	0,898

Tabela 15. Área sob a curva ROC.

	Area	Erro Padrão	IC95%	Valor de p
Arteriografia	0,915	0,037	0,843 0,987	<0,0001
Angiotomografia	0,824	0,050	0,725 0,923	<0,0001
Medicina Nuclear	0,378	0,083	0,216 0,540	0,1750
Doppler	0,774	0,056	0,664 0,885	<0,0001

A consistência dos resultados dos exames não-invasivos foi verificada por meio da análise dos resultados da interpretação inter-observadores, ou seja, foi encaminhada uma solicitação a outros examinadores experientes que graduassem o percentual de estenose nas artérias renais entre 12 e 18 meses após a análise inicial. Os resultados que se encontram na tabela 16 mostram elevado grau de concordância entre os exames, com exceção feita à medicina nuclear que mostrou resultados intermediários que, por outro lado, também atingiram grau de significância.

Tabela 16. Concordância entre observadores dos diferentes exames não-invasivos

	Kappa	valor de p
Arteriografia	0,8925	< 0,001
Angiotomografia	0,9362	< 0,001
Medicina Nuclear	0,5140	< 0,001
Doppler	0,9647	< 0,001

A despeito da proximidade dos resultados globais, verifica-se que há grande variabilidade na interpretação dos casos individualizados. A Figura 6 mostra os gráficos de distribuição do grau de estenose pela arteriografia tanto para a artéria renal direita como para a artéria renal esquerda, quando comparada às medidas quantitativas. Observa-se que, tanto nos casos em que foram encontradas estenoses menores ou maiores do que 60% nas duas artérias renais havia grande distribuição dos resultados da avaliação visual, o que pode ter impacto relevante no estudo de casos isolados.

Figura 6. Boxplot do diâmetro de estenose (%) - QVA versus a arteriografia

A exemplo do que foi feito com a arteriografia, avaliou-se a associação entre os diferentes fatores de risco e a presença de estenoses superiores à 60% pela análise quantitativa, cujos resultados encontram-se na tabela 17. Pode-se observar que além da disfunção renal e dos triglicerídeos, o sexo e a idade também mostraram correlação com a existência de obstruções significativas da artéria renal por qualquer método diagnóstico.

Tabela 17. Associação entre Fatores de Risco e QVA

	Diâmetro de Estenose		Total n= (47)	Valor de p
	≤ 60 % (n=28)	> 60% (n=19)		
Sexo Masculino n (%)	8 (28,57%)	11 (57,89%)	19 (40,43%)	0,0444 P
ETNIA Branca n (%)	23 (82,14%)	15 (78,95%)	38 (80,85%)	0,7847 P
IDADE > 60 n (%)	18 (64,29%)	16 (84,21%)	34 (72,34%)	0,1340 P
FUMO n (%)	3 (10,71%)	3 (15,79%)	6 (12,77%)	0,6739 F
IMC Normal n (%)	6 (21,43%)	7 (36,84%)	13 (27,66%)	
IMC Sobrepeso n (%)	10 (35,71%)	10 (52,63%)	20 (42,55%)	0,1370 F
IMC Obesidade 1 n (%)	7 (25%)	1 (5,26%)	8 (17,02%)	
IMC Obesidade 2 n (%)	5 (17,86%)	1 (5,26%)	6 (12,77%)	
DM2 n (%)	13 (46,43%)	12 (63,16%)	25 (53,19%)	0,2593 P
CT > 200 MG/DL n (%)	9 (32,14%)	5 (26,32%)	14 (29,79%)	0,6682 P
HDL RISCO (M < 40 e F < 50) n (%)	21 (75%)	16 (84,21%)	37 (78,72%)	0,4490 P
LDL < 100 mg/dl n (%)	13 (46,43%)	9 (47,37%)	22 (46,81%)	
100 ≤ LDL ≤ 130 mg/dl n (%)	9 (32,14%)	7 (36,84%)	16 (34,04%)	0,8765 P
LDL > 130 mg/dl n (%)	6 (21,43%)	3 (15,79%)	9 (19,15%)	
TG> 150 MG/DL n (%)	16 (57,14%)	4 (21,05%)	20 (42,55%)	0,0141 P
CA RISCO (M > 102 e F > 88) n (%)	20 (71,43%)	10 (52,63%)	30 (63,83%)	0,1881 P
DAOP n (%)	6 (21,43%)	5 (26,32%)	11 (23,4%)	0,6978 P
DAC n (%)	12 (42,86%)	8 (42,11%)	20 (42,55%)	0,9592 P
DÇA CAROTÍDEA n (%)	6 (21,43%)	6 (31,58%)	12 (25,53%)	0,4335 P
PROTEINÚRIA n (%)	4 (14,29%)	4 (21,05%)	8 (17,02%)	0,6972 F
Com disfunção renal n (%)	21 (75%)	19 (100%)	40 (85,11%)	0,0317 F
Idade (anos) Média (DP)	64,07 (9,29)	69,11 (7,72)	66,11 (8,96)	0,058 T
Mediana (Per 25; Per75)	64,5 (56,75;71,75)	70 (63;74)	66 (60;74)	
ALTURA (m) Média (DP)	1,56 (0,1)	1,6 (0,1)	1,58 (0,1)	0,140 M-W
Mediana (Per 25; Per75)	1,57 (1,46;1,64)	1,61 (1,5;1,7)	1,57 (1,5;1,68)	
Peso (Kg) Média (DP)	71,9 (11,39)	70,73 (10,42)	71,43 (10,91)	0,723 T
Mediana (Per 25; Per75)	70,23 (64,23;77)	70 (64;77)	70 (64;77)	
SUP CORP (m2) Média (DP)	1,72 (0,16)	1,74 (0,16)	1,73 (0,16)	0,614 t
Mediana (Per 25; Per75)	1,72 (1,6;1,81)	1,72 (1,64;1,9)	1,72 (1,61;1,83)	
CREATININA MG/DL Média (DP)	1,02 (0,36)	1,49 (0,4)	1,21 (0,44)	< 0,001 M-W
Mediana (Per 25; Per75)	0,92 (0,73;1,2)	1,4 (1,2;1,9)	1,2 (0,89;1,5)	
Crocockft Gault Média (DP)	81,65 (28,44)	49,39 (12,85)	68,6 (28,21)	< 0,001 t
Mediana (Per 25; Per75)	78,93 (58,9;98,1)	51,34 (39,9;59,38)	62,52 (47,28;83,16)	
CG_ajustado Média (DP)	72,26 (24,01)	46,38 (12,84)	61,8 (23,82)	< 0,001 t
Mediana (Per 25; Per75)	67,09 (53,61;83,38)	46,11 (37,19;59,38)	59,38 (46,11;70,68)	
CG_SupCorp Média (DP)	73,19 (23,54)	45,89 (11,61)	62,15 (23,69)	< 0,001 t
Mediana (Per 25; Per75)	70,24 (52,76;89,31)	45,58 (36,35;56,2)	58,01 (41,56;76,49)	

P: teste qui-quadrado de Pearson;F: teste de Fisher;t: teste t de Student; M-W: teste de Mann-Whitney.

A figura 7 apresenta 3 dos métodos utilizados para o diagnóstico de estenose da artéria renal.

Figura 7. Exemplo de paciente portador de hipertensão arterial sistêmica, com obstrução significativa apontada pela angiotomografia (A e B). Neste caso havia diferença entre as curvas da cintilografia (C) e a estenose foi confirmada pela angiografia quantitativa (QCA) (D).

Discussão

A arteriografia permanece como o exame de eleição para o diagnóstico de estenoses nas artérias renais, mas ela ainda se acompanha da incidência de complicações, em especial nos casos de maior risco e com maior número de co-morbidades(75). Além disto, a realização do cateterismo arterial exige a internação hospitalar, mesmo que por apenas algumas horas, implicando em custos e riscos adicionais. Por este motivo, há constante interesse em desenvolver protocolos de avaliação dos pacientes com suspeita de apresentar doença renovascular empregando exames incruentos. Esta foi a motivação principal da nossa pesquisa que, por outro lado, valorizou os potenciais benefícios da associação de exames, ao contrário do que se observa na prática, pois diversos trabalhos valorizam apenas uma modalidade diagnóstica em detrimento das demais. (21, 60, 64-66, 76, 77).

A experiência clínica diária, porém, deixa claro que existem limitações na aplicabilidade de todos os métodos atualmente disponíveis. Isto levou-nos a propor o modelo de combinação de exames como alternativa para o diagnóstico de doença renovascular aterosclerótica como causa de hipertensão arterial sistêmica.

Nossos resultados demonstram que a associação de exames não invasivos pode fornecer dados importantes a respeito da presença de

estenose significativa das artérias renais. Alterações vistas no Doppler e na tomografia frequentemente se acompanham de reduções significativas da luz arterial; contudo, algumas particularidades do nosso estudo merecem consideração especial.

A doença renovascular ateromatosa, geralmente colocada como condição mórbida fortemente associada à doença aterosclerótica em outros leitos vasculares e a vários fatores de risco como o tabagismo, a dislipidemia, o diabetes melito, a disfunção renal entre outros, tem seu diagnóstico baseado na identificação e na importância funcional da estenose arterial.

Os resultados dos exames realizados nos 61 indivíduos recrutados para o estudo permitiram identificar situações relevantes que compuseram o corpo desta tese. A angiorressonância magnética e o teste do captopril eram exames inicialmente incorporados como parte integrante deste material de pesquisa, porém, pela proximidade dos resultados da angiorressonância com a angiotomografia das artérias renais (64-66, 77) e pela baixa possibilidade do teste do captopril em prever estenose das artérias renais, (52, 77, 78) tais procedimentos foram retirados do protocolo deste estudo. Além disso, a realização de angiorressonância, utilizando contraste paramagnético em pacientes com disfunção renal, tem sido mais questionada do que a própria angiotomografia, no que se refere à segurança do método(79).

A população incluída neste trabalho reproduzia muitos dos aspectos ligados à presença de placa de ateroma obstrutiva nas artérias renais

descritos na literatura. Habitualmente, encontra-se idade acima de 60 anos e a etnia branca como maiores preditores para doença aterosclerótica, características dos pacientes deste trabalho (31, 80).

Um dos fatores de risco frequentemente associados à doença renovascular de etiologia aterosclerótica é o tabagismo, principalmente quando a doença aterosclerótica obstrutiva periférica (DAOP)(81) está presente. Nosso estudo mostrou uma realidade diferente daquela vista na literatura, porque havia proporção não relevante de fumantes ou de portadores de DAOP, respectivamente **13,1%, 21,3%**. Em se tratando de uma população de alto risco cardiovascular, esperava-se maior expressividade destas co-morbidades, assim como dos portadores de doença arterial coronária e doença carotídea, pois, mesmo utilizando os mais diferentes métodos para identificá-las, sua representatividade foi muito baixa nesta população: **39,3%, 26,2%**.

O fato dos pacientes terem sido recrutados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia onde existem campanhas antitabaco, uso freqüente de anti-lipêmicos e orientações dietéticas adequadas, poderia ser a razão para justificar a menor incidência destas variáveis neste estudo.

Uma metanálise, voltada à prevalência de doença renovascular em vários grupos de risco, encontrou, em 20% da sua população, portadores de diabetes melito (82). Nossos dados apresentaram uma prevalência 2,5 vezes maior, **50,8%**.

Embora, a hiperlipemia esteja frequentemente identificada nas populações portadoras de doença aterosclerótica, até o momento, nenhum

estudo confirmou ser esta associação preditora de estenose da artéria renal (83). Neste estudo, níveis elevados de colesterol total e da fração LDL do colesterol não foram identificados como mais prevalentes, ao contrário, estavam representados por níveis absolutamente compatíveis com a normalidade. Este padrão lipídico pode permitir um melhor horizonte clínico nesta população, mesmo se levarmos em consideração o fato que **78,7%** dos participantes apresentavam níveis de HDL colesterol menor que os valores mínimos necessários para o sexo.

Acompanhando estes achados, o perfil dos triglicerídeos na população estudada também revelou valores abaixo daqueles considerados aterogênicos. Isto também pode ser explicado pelo fato de todos os pacientes incluídos neste trabalho serem acompanhados na Seção Clínica de Hipertensão Arterial do Instituto “Dante Pazzanese” tendo, portanto, rígido controle dos níveis plasmáticos de lípides.

6.1 Diagnóstico da estenose da artéria renal e os testes diagnósticos

O ultrassom Doppler, a angiotomografia e a ressonância magnética têm conquistado extraordinária aceitação como exames para o diagnóstico de doenças da aorta torácica, abdominal e também para os vasos infrainguinais. Porém, este é um fato que não se repete quando estudamos as artérias renais por meio de técnicas não invasivas. A falta de consenso sobre qual exame diagnóstico deverá ser utilizado no diagnóstico de

estenose da artéria renal possibilitou que estudos fossem realizados com o objetivo de melhor identificação da doença renovascular aterosclerótica.

No ano de 2006, um primeiro estudo comparando as mais diferentes formas não invasivas de detecção da estenose da artéria renal, envolvendo indivíduos de uma mesma população foi publicado. Infelizmente, parte dos pacientes era portadora de displasia fibromuscular e não foram realizados todos os exames que permitiriam uma análise comparativa mais adequada para o diagnóstico de estenose da artéria renal. Estudos clínicos e metanálises, até então realizados, limitam-se a comparar acurácia diagnóstica em populações distintas. No entanto, quando os participantes são parte de uma mesma população, os exames não são, habitualmente, feitos em todos os casos, limitando a tomada de conclusões definitivas, mesmo nos trabalhos que utilizam a arteriografia digital como padrão de referência para a comparação diagnóstica. (84-88).

Na presente pesquisa, logramos realizar a totalidade dos testes em todos os casos, o que fortalece os resultados encontrados, visto que foi possível comparar os métodos em todos pacientes, individualmente. Além disso, houve suficiente número de casos alterados para estimar a possibilidade do exame realizado estar realmente identificando provável estenose da artéria renal. Surpreende, por outro lado, o fato de os métodos de imagem terem apresentado desempenho distintos na dependência do lado avaliado. Houve maior quantidade de alterações encontradas, sistematicamente, relativas à artéria renal esquerda e maior proporção de exames negativo no que se refere à artéria renal direita.

Na análise da associação entre os exames não cruentos e a arteriografia digital, percebe-se uma nítida correlação entre o Doppler e a angiotomografia com a arteriografia digital das artérias renais, tanto na análise feita para o paciente, quanto na feita para os vasos, todas alcançando um valor de p expressivamente menor que **0,05**. Este fato não foi observado quando se fez a análise da associação com o exame de cintilografia renal. Podemos observar também que, para todos os exames, os vasos localizados à esquerda são melhor avaliados do que os que se posicionam à direita.

6.2 Avaliação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos testes diagnósticos não invasivos

Uma análise mais próxima das medidas dedicadas à avaliação da presença de estenose da artéria renal por meio de métodos incruentos foi realizada determinando os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos diferentes testes diagnósticos na análise por paciente.

Neste estudo prospectivo, comparamos o papel de cada método de imagem nas mais diferentes formas de avaliação não invasiva da estenose da artéria renal em indivíduos suspeitos, propôs-se, então, a melhorar a seleção desta população e identificar os exames que melhor orientassem o diagnóstico. Todos os participantes realizaram os mesmos exames na sua totalidade, exceto um, que não realizou o nefrograma radioisotópico. A

análise dos resultados foi realizada por dois revisores experientes, lotados na mesma seção, no Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia. Obrigatoriamente, um médico revisor não tinha conhecimento do exame analisado e interpretado pelo outro.

6.2.1 Ultrassom Doppler

As medidas apresentadas para a avaliação da sensibilidade e especificidade do Doppler de artérias renais na provável estenose da artéria renal evidenciou, respectivamente, os seguintes valores, **82,90%**, **70.00%**, representados por um valor preditivo positivo de **85,00%** e negativo de **66.70%**. A medida Kappa de **0.523** revelou moderado nível de concordância com o padrão de referência para o diagnóstico de estenose da artéria renal, valor representativo, pois atinge valor de significância clínica caracterizada por **$p < 0.001$** .

Estas medidas permitem fazer do ultrassom Doppler uma opção diagnóstica interessante na investigação da doença renovascular aterosclerótica, pois o teste foi capaz de identificar a estenose na população portadora de estenose da artéria renal, excluí-la entre os não portadores e identificá-la entre os que possuem teste positivo com razoável segurança e com valores no atual estudo que reproduzem os apresentados na literatura.

Nas análises feitas para cada vaso, o nível de concordância é mantido, porém com uma melhor avaliação para o rim esquerdo, a exemplo do que já havia sido discutido anteriormente.

O comportamento dos resultados do Doppler não se alterou quando fizemos a análise por vaso, situação na qual obtivemos valores semelhantes.

Conclui-se, então, que as medidas de sensibilidade, especificidade, os valores preditivo positivo e negativo revelados nesta população permitem fazer deste exame, importante ferramenta diagnóstica na investigação da doença renovascular aterosclerótica, mesmo havendo inúmeras limitações descritas na literatura sobre a aplicabilidade do método (85, 89-91).

6.2.2 Cintilografia renal com DTPA -Tc-99mm (Acido Triamino Dietileno Pentacetico marcado com Tecnécio 99)

Com valores baixos de sensibilidade e valor preditivo positivo, respectivamente **12.50%** e **45.50%**, e com uma razoável especificidade, mas com valor preditivo negativo também baixo, respectivamente **70.00%** e **28.60%**, a medicina nuclear não mostrou, nesta população, o mesmo desempenho do Doppler no sentido de prever a presença de estenose significativa nas artérias renais, conclusão traduzida pelo encontro de valor de Kappa de **(-) 0,128**. Deve-se lembrar que valores menores do que zero identificam total discordância entre os achados da medicina nuclear e a arteriografia digital renal. Considere-se também que valores de baixa expressividade também estão presentes nas demais análises realizadas tanto para os pacientes quanto para as artérias.

Este método diagnóstico está sustentado em curvas de chegada, acúmulo e excreção de um radiofármaco, portanto depende diretamente do

grau de integridade da estrutura renal para identificar a estenose de um vaso.

O nefrograma não distingue os portadores de doença renal primária daqueles com comprometimento renal secundário, assim, muito provavelmente, o motivo para tão baixa acurácia nesta população se prenda ao fato de estarmos estudando uma população composta na sua maioria por portadores de disfunção renal, em acordo com o que nos mostra a literatura. (92, 93) Além disso, houve, na nossa população, correlação direta entre disfunção renal e a presença de estenoses nas artérias renais, o que também pode concorrer para justificar o baixo desempenho deste exame.

Tais achados sugerem comprometimento renal em momentos diferentes na evolução da doença renovascular, tais como os níveis elevados de renina que, na presença de uma estenose significativa da artéria renal, tendem a diminuir na hipertensão mantida; (36) o gradiente pressórico promovido pela estenose acaba sendo compensado por perfusão glomerular renal compensatória; o uso de anti-hipertensivos que bloqueiam o sistema renina angiotensina aldosterona pioram a acurácia diagnóstica, assim como a presença da estenose em vasos intrarrenais ou pequenos vasos acessórios também o fazem. (92)

Então, podemos definir que o uso do nefrograma radioisotópico em populações com disfunção renal estimada como estágio 3 não deva ser recomendado para o diagnóstico da estenose da artéria renal.

6.2.3 Angiotomografia

Com resultados superiores, mas muito próximos daqueles apresentados para o ultrassom Doppler das artérias renais, a angiotomografia das artérias renais mostrou ser um exame de grande utilidade na identificação do portador de estenose da artéria renal. Os valores discriminados para a sensibilidade, especificidade, preditivo positivo e negativo, respectivamente **68,30%**, **80,00%**, **87,50%** e **55,20%**, identificaram este exame incruento, ferramenta diagnóstica de grande utilidade no diagnóstico da estenose da artéria renal. Os valores da medida Kappa com uma moderada concordância, **0,433**, e um nível de significância de **$p < 0,001$** confirmam esta afirmação. Também a exemplo do que ocorreu com o ultrassom Doppler, houve melhor desempenho da tomografia ao avaliar a artéria renal esquerda, com piores resultados no tocante à artéria renal direita. Por outro lado, o desempenho global da tomografia não foi alterado ao se realizar a análise por paciente.

Numerosos estudos utilizaram este método diagnóstico na investigação da estenose da artéria renal e seus resultados se mostraram tão interessantes quanto os apresentados nesta população. (87, 88, 94) Usar a angiotomografia como método diagnóstico para a estenose da artéria renal se justifica, porém, algumas discussões firmadas em bases científicas consistentes deverão existir antes da sua indicação. Os benefícios necessariamente deverão ser superiores aos pontos negativos, como em qualquer exame que se dedique à investigação de alguma doença.

Para a angiotomografia, como é fundamental o emprego de meio de contraste iodado, existem limitações como a já detectada possível reação alérgica a este material e a presença de disfunção renal, ambas podem ser limitações importantes. Além disso, em especial nas populações mais jovens, a exposição à radiação deve ser considerada antes de se optar pela realização deste exame. Em nosso trabalho, por exemplo, houve criteriosa seleção no que se refere à função renal e a população era composta, essencialmente, de indivíduos mais idosos, condições que minimizaram o risco ao qual os paciente foram expostos.

6.3 Análise da associação entre os fatores de risco e a arteriografia renal

A análise da relação entre lesões consideradas maiores que 60% de redução da luz do vaso, quantificadas pela análise visual do angiograma, foi realizada para identificar a presença de associação entre os fatores de risco e a arteriografia digital em todos os participantes do estudo. Esta análise permitiu identificar quais os elementos que poderiam estar envolvidos no diagnóstico da estenose da artéria renal, frequente causadora de doença renal crônica. (1-3, 95).

A literatura é rica em associar a estenose da artéria renal com o envelhecimento, (32) com a presença de doença arterial coronária e da aorta, e com fatores de risco como o tabagismo, a dislipidemia e o diabetes

melito (82). Mas, na verdade, ainda não sabemos se estas lesões são fatores causais ativos ou apenas biomarcadores da doença aterosclerótica.

Nossa análise permitiu identificar duas variáveis, a disfunção renal e o nível de triglicerídeos plasmáticos, entre os fatores de risco alocados neste estudo como capazes de associar uma relação causal entre a placa obstrutiva na artéria renal e os fatores de risco já enunciados.

Mesmo apresentando possibilidade de ser representada por qualquer uma das variáveis que identificam disfunção renal, foi o clearance de creatinina ajustado para a superfície corpórea a variável escolhida para demonstrar a relação existente entre a função renal e a presença de estenose, pois há importante correlação entre seus valores e a morte por doença cardiovascular. A relação entre a doença renal crônica e a morte por doença cardiovascular coloca seus portadores com maiores chances de morte. (96-98) Assim, identificar a estenose de artéria renal é condição importante para minimizar a evolução da própria doença cardiovascular. Nossos achados identificaram entre os participantes deste estudo, o valor médio da TFG de **61,0 ($\pm$ 24,6)** ml/min/m² com mediana de **52,8 (41,1; 74,4)** ml/min/m². Estes valores correspondem a níveis de filtração glomerular compatíveis com disfunção renal, classificada como estágio 3, correspondendo exatamente aos indivíduos com maior predisposição a eventos cardiovasculares (99).

Nesta população, **85,2%** dos indivíduos participantes são portadores de disfunção renal. Na avaliação estatística das medidas quantificadas este fator de risco apresentou nível de significância altamente expressivo,

p < 0,002, com uma chance para estenose da artéria renal podendo chegar em até **10** vezes maior do que na falta desta comorbidade.

Os triglicerídeos plasmáticos foram o outro fator de risco que mostrou associação com estenose de artéria renal; aqui, porém, o que se observou foi uma relação inversa ao que habitualmente encontramos. Nesta população, aqueles com níveis de triglicerídeos plasmáticos maiores do que 150 mg/dl identificava-se menor chance de estenose da artéria renal. Outra forma de interpretar estes dados seria imaginar que níveis maiores de triglicerídeos trariam algum efeito protetor no desenvolvimento de placa obstrutiva renal. Estes achados alcançaram, nesta população estudada, nível de significância clínica com valor de **p < 0,037** e assim devem ser interpretados.

É fato, porém, que a literatura não identifica em populações como esta, a possibilidade do desenvolvimento, por si, de doença aterosclerótica. Na presença de níveis menores de triglicerídeos, outras comorbidades poderiam estar presentes com a finalidade de se justificar o aparecimento de doença aterosclerótica.

Geralmente, encontramos concentrações plasmáticas elevadas de triglicerídeos associadas à presença de fatores de risco como a obesidade, síndrome metabólica, estados pró-trombóticos, pró-inflamatórios e o diabetes melito tipo II, todos contribuindo para um risco de doença cardiovascular aumentado. O NCEP ATP III (100) identifica quatro níveis de triglicerídeos plasmáticos na avaliação do risco cardiovascular. Níveis menores do que 150 mg/dl e entre este valor e 200 mg/dl apresentam pouca

participação na avaliação do risco cardiovascular isoladamente. Porém, para valores maiores que 200 mg/dl, hipertrigliceridemia, já é vista como um fator de risco independente para a doença cardiovascular.

Na análise dos nossos resultados, observamos a correlação de menores valores de triglicerídeos com a presença de estenose da artéria renal. Devemos, porém, lembrar que esta população é formada por indivíduos sabedores da sua condição mórbida e que já estavam em uso de fármacos que objetivavam não apenas o controle da pressão arterial, mas também de todos os fatores de risco envolvidos na presença da doença aterosclerótica. Soma-se a este fato um tempo não menor do que 15 dias, entre a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e a coleta de sangue, o que poderia ter permitido que boa parte desta população procurasse, por si só, melhorar seu perfil metabólico.

Porém, a partir dos nossos achados, devemos afirmar que a presença da doença aterosclerótica em outros sítios, como a árvore coronária, a arterial periférica e carótidas, os componentes da síndrome metabólica e todos os outros fatores de risco presentes na população, que não a disfunção renal e os triglicerídeos, não foram capazes em prever maior possibilidade para a detecção da estenose da artéria renal e, assim, permitir identificá-las como fatores ativos para a doença aterosclerótica localizada na artéria renal.

6.4 Análise Quantitativa Objetiva das Artérias Renais (QVA)

Na busca por novas metodologias que permitam discriminar marcadores que identifiquem com maior precisão a estenose da artéria renal, utilizamos a medida do diâmetro de estenose - uma das variáveis analisadas pelo QVA - na tentativa de melhor interpretar o papel dos testes diagnósticos e dos fatores de risco na doença renovascular.

Habitualmente, a quase totalidade dos estudos clínicos divulgados apresenta interpretações de análises visuais dos angiogramas selecionados. Esta atitude mostra-se inadequada para recomendá-la sempre na avaliação da significância hemodinâmica do grau de estenose de um vaso, em particular em estudos científicos. Alguns trabalhos identificam disparidades importantes interobservadores na comparação de resultados de exames analisados pela interpretação visual das imagens adquiridas (101, 102), o que justificaria a metodologia da quantificação objetiva como método a ser empregado.

Três, são as técnicas que nos permitem avaliar as lesões ateroscleróticas de algum segmento vascular. A primeira e mais amplamente utilizada é a quantificação visual do angiograma do segmento vascular afetado. Lesões maiores que 50% de redução da luz do vaso, acompanhadas por uma anormalidade funcional, hemodinâmica ou clínica, são geralmente consideradas significativas.(36) Este tipo de avaliação, porém, apresenta um grande inconveniente, pois costuma subestimar estenoses menores que 50% ou superestimar aquelas maiores que 50%.

A segunda é a quantificação do grau de estenose feita por meio da medida da pressão após o segmento estenosado. Considera-se estenose significativa quando há uma queda na pressão, após a estenose, em um valor maior que 15 mmhg.

A terceira é a análise vascular quantitativa (QVA) das artérias renais, (68) uma ferramenta há muito utilizada na quantificação de lesões das artérias coronárias, a análise coronária quantitativa (QCA). (104).

Até o momento, esta não é uma modalidade diagnóstica utilizada na prática clínica diária para quantificar lesões nas artérias renais e na tomada de decisões terapêuticas nesta população.

Parte da população envolvida neste estudo, 47 indivíduos, 94 artérias, foi submetida à avaliação quantitativa objetiva para análise das artérias renais.

Com o objetivo principal de diminuir a subjetividade que a análise visual poderia trazer, pudemos constatar que os diâmetros de estenose quantificados objetivamente por meio de estações de trabalho e com programas especificamente desenvolvidos para esta finalidade, demonstraram média dos diâmetros dos vasos menor do que o valor de corte entendido como o mínimo necessário para promover isquemia tecidual renal e que, por este motivo, deveria ser identificado.

Os valores quantificados pelo QVA foram respectivamente **31,44% (DP 28,0)**, **35,57% (DP 31,09)** para as médias das artérias renais direita e esquerda e de **33,47% (DP 29,55)** para o conjunto das 94 artérias estudadas. Assim, podemos afirmar que para todos os vasos estudados,

quando as lesões neles existentes foram quantificadas pela análise visual, estas se mostram, em várias ocasiões, superestimadas se comparadas aos valores apresentados na quantificação pelo QVA, mostrando que seria possível que lesões menores do que 60% resultassem em exames diagnósticos não invasivos alterados. Observamos, ainda, que apenas para o percentil **75** e isoladamente para a artéria renal esquerda, encontramos um valor de redução da luz do vaso maior do que o proposto na análise visual, **64,31%**. Para as outras análises neste mesmo percentil, a artéria renal direita e o conjunto das 94 artérias apresentaram uma redução luminal de **53,83%**, **56,78%**, respectivamente.

Estes achados estão muito bem identificados nas análises das proporções de diagnósticos positivos feitas pelos métodos habitualmente utilizados na identificação da estenose da artéria renal e na comparação destes com o QVA. Podemos indentificar com facilidade (figura 4) que **66%** dos testes diagnósticos são considerados positivos na identificação da estenose da artéria renal, porém estes mesmos exames, se realizados após uma quantificação objetiva pelo QVA > 60%, identificariam apenas **40,43%** como positivos.

6.4.1 Associação entre o QVA e os testes diagnósticos

Uma vez identificada a média dos diâmetros luminiais dos vasos estudados, a realização do estudo da associação entre o QVA $\leq 60\%$ ou $> 60\%$ e a presença de exames positivos e negativos, permitiu observarmos

para todos os exames, com exceção para a medicina nuclear, a presença de associação com a análise objetiva dos vasos quantificados em mais de 60% de obstrução, identificados por um nível de significância bem menor do que 0,05.

Porém, vários exames considerados positivos, foram identificados nesta associação com um QVA menor do que 60%. Isto permite inferirmos a possibilidade que lesões menores do que 60% na análise visual identificaram exames positivos; questionando, então, se haveria necessidade da presença de estenoses maiores do que 60% para identificar a presença de exames positivos. Resultados deste tipo fortalecem a importância de se proceder à análise objetiva, uma vez que parece claro que a simples apreciação visual não é suficiente para responder a todas as questões científicas e clínicas relacionadas à possível existência de obstruções no território arterial renal.

6.4.2 Resultados da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (vpp) e valor preditivo negativo (vpn) associado ao diâmetro de estenose calculado pelo QVA

A relação entre os vários exames e o QVA, agora utilizado como padrão de referência, permitiu que as medidas da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo fossem avaliados para todos os exames e discutiremos estes achados a seguir.

6.4.2.1 Arteriografia

Na análise da sensibilidade e valor preditivo negativo deste teste diagnóstico, percebe-se que o máximo valor das medidas, **100%**, foi alcançado. As medidas de especificidade e valor preditivo positivo, respectivamente **60,7% e 63,3%**, não foram menos importantes, pois a medida Kappa identificou uma concordância moderada **0,555** e um nível de **$p < 0,001$** .

As medidas alcançadas para a sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo, nas artérias renais direita e esquerda, estavam assim representadas. À direita, **88,9%, 81,6%, 53,3%, 96,9%** o nível de Kappa foi **0,562**, e um valor de **$p < 0,001$** , indicando uma moderada concordância e um nível expressivo de significância; à esquerda **100,0%, 79,4%, 65,0%, 100,0%**, um nível de concordância Kappa de **0,681** e um valor de **$p < 0,001$** .

As mesmas medidas avaliadas para as 94 artérias identificou, nesta população, valores de sensibilidade, especificidade, preditivo positivo e negativo tão expressivos quanto os anteriormente mostrados, **95,5%, 80,6%, 60,0%, 98,3%**. Uma substancial concordância foi alcançada, **0,631**, e um valor de **$p < 0,001$** .

A falta de concordância integral entre todos os parâmetros de comparação, mostra claramente que a inclusão de método de análise objetiva, menos dependente do operador e que apresenta maior reprodutibilidade, pode ter grande benefício não apenas na pesquisa, mas

até na prática clínica ao se avaliar pacientes com suspeita de doença renovascular.

6.4.2.2 Angiotomografia

Na análise geral, as medidas da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e preditivo negativo foram respectivamente **78,9%**, **67,9%**, **62,5%** e **82,6%**. Um nível de moderada concordância identificou uma medida Kappa de **0,449**, determinando um valor de **p = 0,002**. A análise da artéria renal direita identifica uma importante queda nas medidas realizadas. Os valores baixos de sensibilidade e preditivo positivo de **33,3%** mostraram a dificuldade que este teste diagnóstico possui para detectar a lesão na artéria renal posicionada à direita; por outro lado, falha em tentar encontrar estenose entre os que possam ter o teste positivo. Este aspecto poderá fazer com que alguns portadores de estenose de artéria renal não sejam identificados corretamente. Assim, considerar indivíduos portadores de estenose da artéria renal como saudáveis é uma possibilidade real na análise isolada pela angiotomografia da artéria renal direita. Esta situação não é invalidada; mesmo com a presença de medidas para especificidade e valor preditivo negativo altas, **84,2%**, percebe-se a validade desta argumentação pela fraca concordância do valor Kappa **0,175** e pelo fato de p não ter alcançado nível de significância, **p = 0,229**.

É interessante o que observamos na análise feita para a artéria renal esquerda, pois as medidas identificadas, **92,3%**, **88,2%**, **75,0%** e **96,8%**, são

tão representativas quanto o foram na análise geral, e absolutamente comparáveis aos achados da arteriografia digital renal. O nível de concordância substancial foi **0,752** e o valor de **p < 0,001** e tais valores confirmam estas informações.

Na análise das 94 artérias, verificamos que os valores de sensibilidade e preditivo positivo foram menores do que na análise geral, **68,2%** e **60,0%**, mas o nível de concordância e o valor de p identificaram, neste exame, uma boa opção para o diagnóstico da estenose da artéria renal, Kappa igual a **0,518**, **p < 0,001**.

Mesmo com medidas menores à direita, o teste de angiotomografia digital das artérias é uma opção muito válida para o diagnóstico de estenose da artéria renal, pois as informações obtidas na análise geral permitem, assim, colocá-la.

6.4.2.3 Ultrassom Doppler

Diferentemente do que se encontrou na análise da artéria renal direita para o teste angiotomografia, as medidas da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, para o teste ultrassom Doppler das artérias renais, identificaram valores com maiores chances de predizer melhores resultados, **77,8%**, **76,3%**, **43,8%** e **93,5**. A concordância foi moderada, Kappa igual a **0,417** e o valor de **p = 0,002**. Porém, assim como nos outros testes diagnósticos não invasivos, o lado direito permanece com medidas de pior qualidade quando comparadas às medidas realizadas no

lado esquerdo, **84,6%, 76,5%, 57,9% e 92,9%**. Kappa de **0,535** e valor de **p < 0,001**.

As medidas, geral e das artérias, **94,7%, 53,6%, 58,1%, 93,8%**, Kappa igual a **0,47** e valor de **p = 0,001** para a primeira e **81,8%, 76,4%, 51,4% e 93,2%** com Kappa igual a **0,483** e valor de **p < 0,001** para a segunda, confirmaram o importante papel deste método diagnóstico na estenose da artéria renal, identificando-o como mais uma opção em prever a existência de estenose significativa da artéria renal.

Merece destaque o fato de que os resultados deste exame ficaram fortalecidos ao se reduzir a subjetividade inerentes à análise visual da angiografia, pela forma objetivada traduzida pelo QVA. Considerando-se a disponibilidade e o custo do Doppler, este dado pode ter grande repercussão prática.

6.4.2.4 Medicina nuclear

Infelizmente, os achados para este teste diagnóstico não foram diferentes daqueles encontrados quando se fez a análise das medidas comparadas com a arteriografia digital das artérias renais.

A expectativa por alguma informação mais positiva, que pudesse surgir após a avaliação comparativa com o QVA, não surgiu. Este fato diminui as chances da indicação deste teste na procura por estenose de artéria renal.

Quando se analisam as medidas de sensibilidade e valor preditivo positivo, respectivamente para as artérias renais direita, esquerda e para a análise considerada geral, os valores apresentados para a sensibilidade **11,1%, 0,0% e 5,3%** e preditivo positivo **16,7%, 0,0% e 14,3%** mostram a baixa capacidade que o teste tem em predizer chance de estenose no vaso estudado. Isto também pode ser visualizado na análise dos **92** vasos, baixa sensibilidade **4,5%** e valor preditivo positivo de **8,3%**. Mais uma vez, poder-se-ia interpretar tais achados, levando-se em consideração os anteriormente comentados na associação deste exame com a análise visual do angiograma.

Antecipando uma conclusão, podemos afirmar que a arteriografia digital e os exames ultrassom Doppler e angiotomografia mostraram associação quantificada no mínimo como moderada pelo teste Kappa na comparação feita destes exames com a quantificação objetiva dos vasos analisados. Estes achados não foram encontrados para a medicina nuclear.

Chama a atenção que a artéria renal localizada à esquerda permite melhor análise do que a contralateral, sendo a exceção as provas de medicina nuclear que exibem resultado melhor à direita.

Outra forma de avaliar a sensibilidade de um teste diagnóstico é identificar sua capacidade em predizer resultados positivo - no caso a estenose significativa da artéria renal - pela medida objetiva avaliada pelas curvas ROC, metodologia que permite identificar a acurácia de cada exame em antecipar a presença de placa significativa nas artérias renais. Na associação entre a magnitude do grau de estenose, quantificado pelo QVA e

os testes diagnósticos, a arteriografia digital foi, entre todos os exames, aquele que melhor descreveu esta relação, com uma área sob a curva de **0,915**, e um nível de **$p < 0,0001$** , seguido pela angiotomografia digital e pelo Doppler das artérias renais que identificaram as seguintes áreas sob a curva ROC, **0,824** e **0,774** respectivamente, todos dois com um valor de **$p < 0,0001$** . A medicina nuclear não identifica possibilidade em prever resultado de teste positivo para estenose da artéria renal, pois tanto sua área sob a curva ROC quanto seu valor de p demonstram claramente este achado, **0,378** e **$p < 0,1750$** .

A determinação do ponto de corte para cada vaso e a sua análise por paciente identificaram que a redução mínima da luz capaz de identificar exames não invasivos como preditores de estenoses na artéria renal foi de 44,0% para a artéria renal direita, 37,5% para a artéria renal esquerda e de 37,5% para a análise global dos vasos. Estamos diagnosticando lesões menores do que na realidade se apresentam. O impacto disto na busca de soluções para o tratamento da doença renovascular não é o objetivo desta tese de doutorado.

Apesar da proximidade de resultados, podemos observar a presença de grande variabilidade de resultados individuais (figura 6), o que poderia ter grande impacto em estudo de casos isolados. Fato este não visto na análise de toda a população estudada tanto para as lesões maiores que 60%, quanto para aquelas menores ou iguais a 60%.

Todos os resultados dos exames apresentados podem ser considerados consistentes em relação a seus resultados. Tal consistência foi

verificada por meio da análise dos resultados da interpretação interobservadores que foram analisados pela medida Kappa e encontraram, para todos os métodos diagnósticos exceto a medicina nuclear, excelente concordância. Vale ressaltar que, para a medicina nuclear, a concordância encontrada, mesmo menor que para os outros exames, foi considerada moderada.

6.4.3 Associação entre fatores de risco e QVA

A associação entre os diferentes fatores de risco e a presença de estenoses superiores à 60% pela análise quantitativa foi realizada na tentativa de demonstrar o impacto desta associação no diagnóstico da estenose da artéria renal.

Devido à ausência de informações na literatura médica sobre o uso do QVA no diagnóstico da estenose da artéria renal, informações detalhadas utilizando esta metodologia não foram encontradas, mesmo após busca na base eletrônica de pesquisa www.ncbi.nlm.nih.gov, utilizando-se descritores específicos para estenose de artéria renal e doença renovascular.

Após a análise dos fatores de risco, utilizando-se a comparação com o diâmetro de estenose maior que 60% determinado pelo QVA, observou-se apenas para as variáveis, sexo masculino e idade em anos, nível de significância clínica que permitiu utilizá-las com mais dois preditores para a presença de estenose da artéria renal, além daqueles identificados anteriormente e também presentes nesta associação. Assim, mesmo a

literatura colocando, há tempos, alguns fatores de risco tradicionais como preditores de doença aterosclerótica, não observou qualquer outro ganho nesta análise que não fosse a presença das variáveis sexo e idade.

O tabagismo, a dislipidemia e o diabetes melito, fatores de risco para a doença aterosclerótica (82) conhecidos pelo importante impacto que possuem, não apresentaram, quando analisamos estas mesmas variáveis nesta população, maiores chances no desenvolvimento da doença aterosclerótica renovascular. Mais uma vez, vem à discussão, pelo menos para esta população, se as variáveis selecionadas são preditoras de doença aterosclerótica renovascular.

Na análise utilizada para a associação dos fatores de risco com um diâmetro de estenose quantificado em maior do que 60%, nossos achados identificaram a manutenção das variáveis triglicérides e disfunção renal, **$p < 0,0141$** e **$p < 0,001$** , e incorporaram dois novos fatores preditores de estenose da artéria renal, o sexo e a idade **$p < 0,0444$** , **$p < 0,058$** .

Parece estabelecido, pelo menos na população deste estudo, que estes são os únicos fatores de risco capazes de envolvimento com a presença de obstrução significativa das artérias renais.

Limitações

Como ocorre em todos os estudos científicos, é importante ressaltar que existem limitações no nosso trabalho e que o tamanho da amostra foi calculado de modo a sustentar os achados aqui relatados. Por outro lado, trata-se de trabalho realizado em um único centro no qual há operadores treinados para os diferentes exames. Tal condição foi, ao menos em parte, atenuada pela realização da repetição da interpretação dos resultados por outro observador, fazendo com que os dados tenham maior impacto clínico.

A realização sequencial de todos os métodos diagnósticos aqui envolvidos exige infraestrutura que pode não ser amplamente encontrada. Mas, atualmente, há no Brasil grande número de centros nos quais é possível submeter os pacientes aos mais diversos tipos de exame, de modo que o protocolo aqui apresentado e discutido possa ser reproduzido em outros espaços já devidamente aparelhados.

Nossa amostra incluiu apenas pacientes com suspeita de doença renovascular de causa aterosclerótica; sendo assim, os resultados e conclusões referem-se apenas a esta população, não devendo ser extrapolados para indivíduos com outras condições clínicas.

Implicações Clínicas e Perspectivas

Em conformidade com os achados apresentados, neste momento caberiam algumas sugestões com o intuito de viabilizar, na prática diária, melhores informações para a doença renovascular aterosclerótica.

A incorporação da Análise Vascular Quantitativa poderá ser uma ferramenta de grande valor na identificação da melhor opção terapêutica para o portador de estenose da artéria renal, uma vez que a análise das variáveis possíveis de identificação pelo método permitiria a busca da melhor pressão e do melhor instrumento no tratamento percutâneo do portador de estenose da artéria renal.

Sendo a Análise Vascular Quantitativa capaz de determinar menores diâmetros da lesão estenótica do que os geralmente quantificados pela análise visual dos angiogramas, não é difícil imaginar que o gradiente capaz de provocar isquemia tecidual renal provavelmente seja menor que o habitualmente utilizado nas tomadas de decisão intervencionistas, sendo assim, muitas lesões poderão estar sendo tratadas em momento diferente daquele considerado ideal.

Além disso, muito embora nossos resultados tenham demonstrado que o ultrassom Doppler e a tomografia apresentam excelente desempenho, fica claro também que, em condições individuais, estes testes podem apresentar resultados falso negativo ou, menos freqüentemente, falso

positivo. Assim, diante de dúvidas clínicas justificáveis, ou em casos nos quais a interpretação dos exames não seja a ideal, deve-se prosseguir na investigação, associando outros métodos inócuos ou, até mesmo, a angiografia invasiva, visto não existir teste que, por si só, contemple adequadamente todas as condições clínicas.

Finalmente, um estudo que procure avaliar a custo efetividade destas informações mereceria especial atenção, pois estaríamos aumentando o impacto das informações apresentadas e permitindo, caso os achados fossem positivos, uma melhor distribuição de gastos para o diagnóstico da doença renovascular aterosclerótica. Deste modo, tal trabalho permitiria elaborar um fluxograma de grande aplicabilidade prática para investigação clínica de suspeitas de doença renovascular.

Conclusões

Nossos resultados demonstraram que é possível identificar, na maior parte das vezes, a presença de doença renovascular a partir da associação de exames não invasivos.

A sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo e negativo do ultrassom Doppler e da tomografia são satisfatórios, ao contrário do que ocorre com a cintilografia renal, especialmente quando comparados às medidas objetivas da arteriografia renal (QVA).

A presença de disfunção renal e os níveis reduzidos de triglicérides foram os únicos fatores de risco associados à presença de estenose por meio da análise visual da arteriografia.

Os fatores de risco associados à presença de estenose nas artérias renais, após a realização da análise quantitativa (QVA), foram a presença de disfunção renal e níveis reduzidos de triglicérides, além de idade e sexo.

Então, considerando o processo de investigação e toda a metodologia e análises realizadas, o ultrassom Doppler e a angiotomografia apresentam correlação satisfatória com a análise da luz da artéria renal pelo QVA, ao contrário do que ocorre com a medicina nuclear. A comparação da análise visual com a avaliação quantitativa das artérias renais deixa claro que há potenciais benefícios clínicos resultantes da incorporação da QVA na prática clínica.

ANEXO A Fluxograma de atendimentos

ANEXO B Formulário de consentimento do paciente ou responsável

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS DIFERENTES EXAMES UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO RENOVASCULAR.

Consentimento Informado

Introdução:

O(a) senhor(a) portador(a) de hipertensão arterial, está sendo convidado a participar de estudo clínico de será realizado na Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto “DANTE PAZZANESE” de Cardiologia, pois o motivo de sua hipertensão arterial provavelmente poderá ser identificado e seu tratamento **PODERÁ** trazer o benefício da melhora da pressão arterial com um menor número de medicamentos e em alguns poucos casos a cura em definitivo da hipertensão arterial.

O objetivo desta carta é informá-lo sobre um estudo para avaliar todos os exames necessários na identificação dos pacientes portadores de hipertensão arterial que têm no estreitamento da artéria dos rins a **PROVÁVEL** causa da pressão arterial aumentada. Recentes avanços no tratamento desta doença ocorreram e hoje permitem com a realização de determinados exames a identificação desta situação e na abertura da artéria do rim, que está estreitada, trazer benefícios adicionais ao tratamento dos pacientes com esta forma de hipertensão arterial. Possibilitando de esta forma reduzir complicações próprias da hipertensão arterial, como o Enfarte do Miocárdio, o Acidente Vascular Cerebral (Derrame), a Insuficiência Renal (Parada na Função dos Rins) e a Morte Súbita. A utilização rotineira destes exames e a abertura da artéria estreitada já fazem parte do dia a dia, porém quais exames poderão identificar com maior eficiência seus portadores ainda não está estabelecido.

Objetivo do Estudo:

Comparar os exames utilizados no diagnóstico da hipertensão renovascular (hipertensão provocada pelo estreitamento da(s)

ANEXO B *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

artéria(s) renal(ais) , na tentativa de achar entre estes exames aqueles que possuem maior facilidade na identificação da doença. Os portadores de estenose de artéria renal (estreitamento das artérias dos rins) com necessidade de tratamento intervencionista (dilatação do estreitamento existente na artéria) serão submetidos à angioplastia da artéria renal com implante de STENT na lesão existente. Este procedimento é realizado com a colocação de um cateter na artéria estreitada do rim e através de um balão existente neste cateter se consegue esmagar o estreitamento da artéria, e assim permitir uma maior passagem de sangue para o rim comprometido. Na tentativa para evitar que a artéria volte a estreitar outra vez, após a dilatação do estreitamento será colocado dentro da artéria do rim um dispositivo chamado STENT que nada mais é que uma armação de material especificamente desenvolvido para ser posto no interior da artéria, exatamente no local que estava estreitado, diminuindo assim a possibilidade de um novo estreitamento neste local.

Desenvolvimento do Estudo:

Sua participação neste estudo é voluntária. Se o senhor (a) concordar em participar, será orientado sobre todos os procedimentos que serão realizados e seu devido tempo de realização, desde exames médicos, laboratoriais, tais como, glicemia de jejum, ácido urico, sódio e potássio, ureia e creatinina, hemograma, hormônio estimulante da tireóide (TSH), colesterol total e frações, triglicérides e dosagem de “brain natriuretic peptide” (BNP). Complementares e invasivos, como, eletrocardiograma, ultrassom de rins e doppler colorido de artérias renais, nefrograma radioisotópico com DTPA sensibilizado e não sensibilizado com captopril, dosagem de renina plasmática antes e após sensibilização com captopril, angiotomografia de artérias renais e rins, angio-ressonância de rins e artérias renais e finalmente será usado como exame ouro para o diagnóstico de estenose de artéria renal a angiografia digital, para que se tenha como resultado final o diagnóstico de certeza da hipertensão arterial com estreitamento da

ANEXO B *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

artéria dos rins. Os pacientes portadores de estreitamento da artéria dos rins e que possuam um estreitamento maior que 60% da luz da artéria, serão então encaminhados para tratamento com implante de stent. Todos os pacientes serão acompanhados na Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto “DANTE PAZZANESE” de Cardiologia em datas previamente marcadas.

Segue algumas explicações adicionais aos exames que o Senhor (a) será submetido:

1. Exames laboratoriais – serão realizados como a rotina de todos os pacientes que se tratam nesta Instituição, não havendo necessariamente riscos em sua realização, porém caso algum desconforto ocorra medidas serão tomadas para seu controle. A dosagem de renina plasmática é feita antes e após o uso de um medicamento chamado Captopril, durante o intervalo da coleta inicial e final se sangue será medida a pressão arterial a cada 30 minutos.
2. Eletrocardiograma – é exame de rotina em pacientes que se tratam de problemas do coração e pressão alta, habitualmente não causam desconforto em quem o faz.
3. Ultrassom dos rins e doppler das artérias renais – este exame é realizado com a finalidade de encontrar através do ultrassom algum estreitamento na artéria do rim. É exame igual ao realizado quando se deseja avaliar o desenvolvimento de uma criança no útero da mãe. Não costuma causar desconforto, porém é necessário preparo antes do exame com o uso de medicamento que diminua os gases nas alças do intestino, permitindo assim uma melhor visão dos rins e suas artérias.
4. Nefrograma radioisotópico com DTPA com e sem captopril – este exame consiste na utilização de equipamento específico (semelhante a tomografia) que permite através do uso de uma substância chamada DTPA, que não costuma trazer prejuízo à saúde, avaliar se o rim tem

ANEXO B *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

função normal e se o provável estreitamento da artéria do rim é importante a ponto de prejudicar a ida de sangue até ele.

5. Angiotomografia digital das artérias renais – consiste na utilização de equipamento específico, para após a injeção de contraste, visualizar as artérias dos rins. Este exame pode naquelas pessoas sensíveis ao contraste provocar reação alérgica que é na maioria das vezes combatida com medicamentos específicos para este tipo de intercorrência. Não existe impedimento formal para os pacientes selecionados, para este estudo realizarem este exame, porém aqueles que estão perdendo a função dos rins este exame poderá prejudicar rins já doentes, mas também poderá trazer os benefícios em se encontrar a artéria estreitada e tratá-la adequadamente. Este exame será realizado nos pacientes que já possuem função renal prejudicada com internação antes da sua realização e acompanhamento posterior com o objetivo de diminuir as possibilidades de piora da função renal.
6. Angio-ressonância – este exame será realizado no Hospital do Coração por meio de uma parceria entre esta Instituição e aquele Hospital, única e exclusivamente para este estudo e para os pacientes selecionados. Este exame não costuma trazer desconfortos em quem está sendo submetido. Os pacientes com perda de função renal serão orientados se necessário for para algum evento adverso.
7. Angiografia de artérias renais – é o exame que visualiza diretamente o estreitamento da artéria do rim e até hoje o único utilizado na definição se o paciente com estreitamento da artéria do rim deve ou não ser submetido à dilatação desta artéria. Por ser exame invasivo poderá trazer algum desconforto ao paciente.

ANEXO B *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

Em algumas ocasiões poderá trazer prejuízo à função do rim. Assim pacientes que já tenham função renal alterada serão internados antes de sua realização para que medidas de preservação da função renal sejam tomadas e possa diminuir as chances de piora da função dos rins, assim como acompanhamento posterior será realizado conforme a necessidade de cada caso.

O senhor (a) também será acompanhado por visitas médicas e se necessário por contatos telefônicos para informações do seu estado de saúde.

Podem ocorrer efeitos colaterais na realização dos exames, conforme já informado anteriormente, porém todos já conhecidos e incorporados na rotina médica. Antes da realização de cada exame os pacientes serão informados e assinarão termo de conhecimento e consentimento. Saiba, porém que tais exames já são usados há vários anos na prática médica e por isso estão perfeitamente adequados e liberados para sua realização.

Sua participação, neste estudo é voluntária, sigilosa, não remunerada, e o Senhor (a) poderá abandoná-lo a qualquer momento, sem prejuízo em seu tratamento.

Somente o pesquisador e o médico terão os seus dados.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois você está autorizando os seus dados a serem publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

ANEXO B *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo.

Caso ocorra alguma complicação, o Senhor (a) será assistido neste hospital.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo, tampouco trará qualquer tipo de penalidade. Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e poderá ser devido a alguma alteração médica que possa colocá-lo em risco de outras complicações, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. Flávio A. O. Borelli, tel_11-50856089 ou a Enfermeira _____ tel _____, irão responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tel 5085-4040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

ANEXO B *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas.

Consinto voluntariamente em participar deste estudo, compreendi todas as suas propostas e entendo que possa sair dele a qualquer Momento. Ao assinar essa ficha, dou meu consentimento informado a participar neste estudo.

Assinatura do paciente

____ / ____ / ____
dia mês ano

Nome paciente letra de forma

ANEXO B *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

Eu expliquei cuidadosamente ao paciente a natureza da proposta de pesquisa acima. Certifico que pelo que sei a pessoa que está assinando este termo de consentimento informado, entendeu claramente a natureza, necessidades, benefícios e riscos envolvendo sua participação e que sua assinatura é legalmente válida.

Nome do pesquisador

____ / ____ / ____
dia mês ano

ANEXO C Fórmula de Cockcroft Gault

$$CG = \frac{140 - \text{idade (anos)} \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina plasmática} \times 72} \times 0,85 \text{ (mulher)}$$

Referências Bibliográficas

- 1 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999 Feb;17(2):151-83.
- 2 Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988 Jul 30;297(6644):319-28.
- 3 Ferreira C, Povia R. Hipertensão arterial e coração. In: Amodeo C, Lima E, Vazquez E, editores. Hipertensão arterial São Paulo; 1997. p. 133 - 40.
- 4 Malta D, Moura L, Souza F, Rocha F, Fernandes F. Doenças crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006 Saúde Brasil 2008. Brasília: Ministério da Saúde 2009. p. 337-62.
- 5 Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 29;55(1):65-73.
- 6 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.

- 7 Januszewicz W, Chodakowska J, Styczynski G. Secondary hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens*. 1998 Sep;12(9):603-6.
- 8 Libertino JA. Renovascular hypertension in elderly patients. *Cardiol Clin*. 1991 Aug;9(3):543-5.
- 9 Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1571-6.
- 10 MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl*. 1994 Dec;12(10):S5-14.
- 11 Detection, evaluation, and treatment of renovascular hypertension. Final report. Working Group on Renovascular Hypertension. *Arch Intern Med*. 1987 May;147(5):820-9.
- 12 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990 Mar 31;335(8692):765-74.
- 13 Tigerstedt R BP. Niere und kreislauf. *Skand Arch Physiol*. 1898;8:223-71.
- 14 Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on Experimental Hypertension : I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. *J Exp Med*. 1934 Feb 28;59(3):347-79.
- 15 Page IH HO. A crystalline pressor substance: angiotonin. *Proc Centr Soc Clin Invest*. 1939;12(17).

- 16 Braun-Menendez E; Fasciolo JC; Leloir LF MJ. La sustancia hipertensora de la sangre del rinon isquemiado. *Rev Soc Arg Biol.* 1939;15:420-5.
- 17 Helmer OM, Judson WE. The quantitative determination of renin in the plasma of patients with arterial hypertension. *Circulation.* 1963 Jun;27:1050-60.
- 18 Lim ST, Rosenfield K. Renal Artery Stent Placement: Indications and Results. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2000 May;2(2):130-9.
- 19 Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1998 Mar;53(3):799-811.
- 20 Cardiology BSo. [VI Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension]. *Arq Bras Cardiol* 2010;95 ((1 supl.1)):1-51.
- 21 Zierler RE. Screening for renal artery stenosis: is it justified? *Mayo Clin Proc.* 2002 Apr;77(4):307-8.
- 22 Ram CV. Secondary hypertension: workup and correction. *Hosp Pract (Off Ed).* 1994 Apr 15;29(4):137-40, 43-6, 49-50.
- 23 Gross CM, Kramer J, Weingartner O, Uhlich F, Luft FC, Waigand J, et al. Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology.* 2001 Sep;220(3):751-6.
- 24 Pickering TG. Diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. Indications for therapy. *Circulation.* 1991 Feb;83(2 Suppl):I147-54.

- 25 Hansen KJ. Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population. *Am J Kidney Dis.* 1994 Oct;24(4):615-21.
- 26 Textor SC, Wilcox CS. Ischemic nephropathy/azotemic renovascular disease. *Semin Nephrol.* 2000 Sep;20(5):489-502.
- 27 Eyler WR, Clark MD, Garman JE, Rian RL, Meininger DE. An angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology.* 1962 Jun;78:879-92.
- 28 Holley KE, Hunt JC, Brown AL, Jr., Kincaid OW, Sheps SG. Renal Artery Stenosis. A Clinical-Pathologic Study in Normotensive and Hypertensive Patients. *Am J Med.* 1964 Jul;37:14-22.
- 29 Derkx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet.* 1994 Jul 23;344(8917):237-9.
- 30 Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens.* 1994 May;12(5):609-15.
- 31 Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 1979 Dec 6;301(23):1273-6.
- 32 Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg.* 2002 Sep;36(3):443-51.

- 33 Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int.* 2001 Oct;60(4):1490-7.
- 34 Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc.* 2002 Apr;77(4):309-16.
- 35 McGrath BP, Clarke K. Renal artery stenosis: current diagnosis and treatment. *Med J Aust.* 1993 Mar 1;158(5):343-6.
- 36 Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):431-42.
- 37 White CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):1464-73.
- 38 Cunha Telles E, Silveira Machado F, de Oliveira I. [Renovascular arterial hypertension. From physiopathology to therapy]. *Rev Port Cardiol.* 1996 Jan;15(1):59-69.
- 39 Stansby G, Hamilton G, Scoble J. Atherosclerotic renal artery stenosis. *Br J Hosp Med.* 1993 Mar 17-Apr 6;49(6):388-95, 98.
- 40 Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am.* 1984 Aug;11(3):383-92.
- 41 Tollefson DF, Ernst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg.* 1991 Sep;14(3):327-31.

- 42 Carmichael P, Carmichael AR. Atherosclerotic renal artery stenosis: from diagnosis to treatment. *Postgrad Med J*. 1999 Sep;75(887):527-36.
- 43 Dean RH, Kieffer RW, Smith BM, Oates JA, Nadeau JH, Hollifield JW, et al. Renovascular hypertension: anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch Surg*. 1981 Nov;116(11):1408-15.
- 44 Katholi RE, Whitlow PL, Winternitz SR, Oparil S. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension*. 1982 May-Jun;4(3 Pt 2):166-74.
- 45 Miller ED, Jr., Samuels AI, Haber E, Barger AC. Inhibition of angiotensin conversion and prevention of renal hypertension. *Am J Physiol*. 1975 Feb;228(2):448-53.
- 46 Swales JD, Thurston H, Queiroz FP, Medina A, Holland J. Dual mechanism for experimental hypertension. *Lancet*. 1971 Nov 27;2(7735):1181-4.
- 47 Tobian L, Coffee K, McCrea P. Contrasting exchangeable sodium in rats with different types of Goldblatt hypertension. *Am J Physiol*. 1969 Aug;217(2):458-60.
- 48 Bengis RG, Coleman TG. Antihypertensive effect of prolonged blockade of angiotensin formation in benign and malignant, one- and two-kidney Goldblatt hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. 1979 Jul;57(1):53-62.
- 49 Watkins BE, Davis JO, Hanson RC, Lohmeier TE, Freeman RH. Incidence and pathophysiological changes in chronic two-kidney hypertension in the dog. *Am J Physiol*. 1976 Sep;231(3):954-60.

- 50 Brown JJ, Davies DL, Lever AF, Robertson JL. Plasma Renin Concentration in Human Hypertension. 1. Relationship between Renin, Sodium, and Potassium. *Br Med J*. 1965 Jul 17;2(5454):144-8.
- 51 Fiorentini C, Guazzi MD, Olivari MT, Bartorelli A, Necchi G, Magrini F. Selective reduction of renal perfusion pressure and blood flow in man: humoral and hemodynamic effects. *Circulation*. 1981 May;63(5):973-8.
- 52 Bianchi G, Campolo L, Vegeto A, Pietra V, Piazza U. The value of plasma renin concentration per se, and in relation to plasma and extracellular fluid volume in diagnosis and prognosis of human renovascular hypertension. *Clin Sci*. 1970 Nov;39(5):559-76.
- 53 Traynor T, Yang T, Huang YG, Arend L, Oliverio MI, Coffman T, et al. Inhibition of adenosine-1 receptor-mediated preglomerular vasoconstriction in AT1A receptor-deficient mice. *Am J Physiol*. 1998 Dec;275(6 Pt 2):F922-7.
- 54 Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JP, Schnermann J. Synergistic effects of angiotensin and adenosine in the renal microvasculature. *Am J Physiol*. 1994 Feb;266(2 Pt 2):F227-39.
- 55 Sigmon DH, Beierwaltes WH. Renal nitric oxide and angiotensin II interaction in renovascular hypertension. *Hypertension*. 1993 Aug;22(2):237-42.
- 56 Lake CR, Chernow B, Goldstein DS, Glass DG, Coleman M, Ziegler MG. Plasma catecholamine levels in normal subjects and in patients with secondary hypertension. *Fed Proc*. 1984 Jan;43(1):52-6.

- 57 Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Collins AJ, et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. *Circulation*. 2007 Jan 2;115(1):50-8.
- 58 Senitko M, Fenves AZ. An update on renovascular hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2005 Nov;7(6):405-11.
- 59 Krumme B, Donauer J. Atherosclerotic renal artery stenosis and reconstruction. *Kidney Int*. 2006 Nov;70(9):1543-7.
- 60 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1239-312.
- 61 Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 15;117(10):845-53.

- 62 Pickering TG. The role of laboratory testing in the diagnosis of renovascular hypertension. *Clin Chem*. 1991 Oct;37(10 Pt 2):1831-7.
- 63 van Helvoort-Postulart D, Dirksen CD, Nelemans PJ, Kroon AA, Kessels AG, de Leeuw PW, et al. Renal artery stenosis: cost-effectiveness of diagnosis and treatment. *Radiology*. 2007 Aug;244(2):505-13.
- 64 Eklof H, Ahlstrom H, Magnusson A, Andersson LG, Andren B, Hagg A, et al. A prospective comparison of duplex ultrasonography, captopril renography, MRA, and CTA in assessing renal artery stenosis. *Acta Radiol*. 2006 Oct;47(8):764-74.
- 65 Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001 Sep 18;135(6):401-11.
- 66 Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail*. 2007;29(3):295-302.
- 67 [V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension.]. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Sep;89(3):e24-79.
- 68 Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, Blankenship J, Bhalla NP, Block PC, et al. Prevention of contrast induced nephropathy:

- recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Jan;69(1):135-40.
- 69 Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996 Feb 29;334(9):574-9.
- 70 Pereira JCR. Bioestatística em Outras Palavras. 1 ed. São Paulo: EDUSP; 2010.
- 71 Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric Statistics. 2ed ed.: New York: McGraw-Hill; 1988.
- 72 Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica – bases científicas da conduta médica. Porto Alegre: Artes Médicas; 1989.
- 73 Fleiss JL. Statistical Methods for rates and proportions. New York: John Wiley; 1981.
- 74 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33(1):159-74.
- 75 Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology.* 2006 May;239(2):392-7.
- 76 Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med.* 2004 Mar;71(2):73-85.
- 77 Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 2;141(9):674-82; discussion 82.

- 78 Muller FB, Sealey JE, Case DB, Atlas SA, Pickering TG, Pecker MS, et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med.* 1986 Apr;80(4):633-44.
- 79 Thomsen HS. How to avoid nephrogenic systemic fibrosis: current guidelines in Europe and the United States. *Radiol Clin North Am.* 2009 Sep;47(5):871-5, vii.
- 80 Schwartz CJ, White TA. Stenosis of Renal Artery: An Unselected Necropsy Study. *Br Med J.* 1964 Dec 5;2(5422):1415-21.
- 81 Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension.* 1998 Mar;31(3):823-9.
- 82 de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 2009 Jul;27(7):1333-40.
- 83 Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol.* 1992 May;2(11):1608-16.
- 84 Soulez G, Oliva VL, Turpin S, Lambert R, Nicolet V, Therasse E. Imaging of renovascular hypertension: respective values of renal scintigraphy, renal Doppler US, and MR angiography. *Radiographics.* 2000 Sep-Oct;20(5):1355-68; discussion 68-72.

- 85 Rabbia C, Valpreda S. Duplex scan sonography of renal artery stenosis. *Int Angiol.* 2003 Jun;22(2):101-15.
- 86 Nchimi A, Biquet JF, Brisbois D, Reginster P, Bouali K, Saive C, et al. Duplex ultrasound as first-line screening test for patients suspected of renal artery stenosis: prospective evaluation in high-risk group. *Eur Radiol.* 2003 Jun;13(6):1413-9.
- 87 Wittenberg G, Kenn W, Tschammler A, Sandstede J, Hahn D. Spiral CT angiography of renal arteries: comparison with angiography. *Eur Radiol.* 1999;9(3):546-51.
- 88 Johnson PT, Halpern EJ, Kuszyk BS, Heath DG, Wechsler RJ, Nazarian LN, et al. Renal artery stenosis: CT angiography--comparison of real-time volume-rendering and maximum intensity projection algorithms. *Radiology.* 1999 May;211(2):337-43.
- 89 Lee HY, Grant EG. Sonography in renovascular hypertension. *J Ultrasound Med.* 2002 Apr;21(4):431-41.
- 90 Conkbayir I, Yucesoy C, Edguer T, Yanik B, Yasar Ayaz U, Hekimoglu B. Doppler sonography in renal artery stenosis. An evaluation of intrarenal and extrarenal imaging parameters. *Clin Imaging.* 2003 Jul-Aug;27(4):256-60.
- 91 Zubarev AV. Ultrasound of renal vessels. *Eur Radiol.* 2001;11(10):1902-15.
- 92 Huot SJ, Hansson JH, Dey H, Concato J. Utility of captopril renal scans for detecting renal artery stenosis. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 23;162(17):1981-4.

- 93 van Jaarsveld BC, Krijnen P, Derkx FH, Oei HY, Postma CT, Schalekamp MA. The place of renal scintigraphy in the diagnosis of renal artery stenosis. Fifteen years of clinical experience. *Arch Intern Med*. 1997 Jun 9;157(11):1226-34.
- 94 Beregi JP, Louvegny S, Gautier C, Mounier-Vehier C, Moretti A, Desmoucelle F, et al. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: comparison of helical CT angiography and arteriography. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jan;172(1):27-34.
- 95 Kendrick J, Chonchol M. Renal artery stenosis and chronic ischemic nephropathy: epidemiology and diagnosis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008 Oct;15(4):355-62.
- 96 Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2034-47.
- 97 Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998 Sep 17;339(12):799-805.
- 98 Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jul;10(7):1606-15.
- 99 Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):85-97.
- 100 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And

- Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
- 101 Schoenberg SO, Knopp MV, Londy F, Krishnan S, Zuna I, Lang N, et al. Morphologic and functional magnetic resonance imaging of renal artery stenosis: a multireader tricenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):158-69.
 - 102 Schreij G, de Haan MW, Oei TK, Koster D, de Leeuw PW. Interpretation of renal angiography by radiologists. *J Hypertens*. 1999 Dec;17(12 Pt 1):1737-41.
 - 103 van Assen HC, Vasbinder GB, Stoel BC, Putter H, van Engelshoven JM, Reiber JH. Quantitative assessment of the morphology of renal arteries from X-ray images: quantitative vascular analysis. *Invest Radiol*. 2004 Jun;39(6):365-73.
 - 104 Tuinenburg JC, Koning G, Hekking E, Zwinderman AH, Becker T, Simon R, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology International Study of Angiographic Data Compression Phase II: the effects of varying JPEG data compression levels on the quantitative assessment of the degree of stenosis in digital coronary angiography. Joint Photographic Experts Group. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1380-7.