

MARCELO MACIEL DA COSTA

**Marcadores prognósticos na nefropatia isquêmica em
pacientes submetidos à intervenção terapêutica
(angioplastia com ou sem implante de *stent*)**

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

Área de concentração: Nefrologia
Orientador: Dr. José Nery Praxedes

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Marcelo Maciel da

Marcadores prognósticos na nefropatia isquêmica em pacientes submetidos à intervenção terapêutica (angioplastia com ou sem implante de *stent*). -- São Paulo, 2006.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Nefrologia.

Orientador: José Nery Praxedes.

Descritores: 1.Arteria renal 2.Constricção patológica 3.Angioplastia 4.Prognóstico
5.Hipertensão renovascular 6.Insuficiência renal crônica

USP/FM/SBD-192/06

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Nery Praxedes, meu orientador, pela amizade e sempre prestativa assistência, o que tornaram-se imprescindível para a elaboração e realização desta dissertação. A oportunidade do convívio nestes anos reafirmar seu exemplo como médico, docente e pessoa, o que muito me orgulha ter sido seu orientado.

A Prof. Dr. Ilka Regina Souza pela disponibilidade e dedicação a este protocolo. Características como simplicidade, simpatia e entusiasmo facilitaram a realização conjunta deste trabalho, por tudo isso manifesto minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Rui Toledo, exemplo de responsabilidade, coerência e perseverança na coordenação da pós-graduação da nefrologia. E a secretária Eliana pelos inúmeros lembretes e orientações acadêmicas.

Ao Prof. Dr. Hugo Abensur e Dr. Vitória WoroniK pela cordialidade, respeito e incentivo, especialmente no encaminhamento de pacientes para este protocolo.

Ao Dr. Sergio Blecher pelo apoio incondicional e os ensinamentos em estatística, o que muito facilitou a confecção desse manuscrito. Muito obrigado.

À equipe da Medicina Nuclear pela cordialidade e respeito, em especial ao Dr. Marcelo Tatit pela disponibilidade e importantes sugestões desta dissertação.

À equipe de enfermagem da nefrologia, meu especial agradecimento, pelo carinho, atenção, paciência e amizade.

Ao Dr. Aírton Fratesi e Dr. Valéria da Radiologia Intervencionista pelo apoio e valiosa ajuda na realização dos procedimentos endovasculares.

Aos Residentes da Nefrologia pelo companheirismo, paciência e essencial ajuda, principalmente no agendamento de exames e realização de biopsias renais.

Aos preceptores Carlos, Carla e Erick e ao radiologista Marcio pelo apoio e interesse na realização das biopsias renais.

Aos pacientes que possibilitaram e motivaram a realização deste estudo.

À minha família pelo apoio absoluto as minhas pretensões e realizações pessoais.

SUMÁRIO

LISTAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Etiologia e epidemiologia da nefropatia isquêmica.....	2
1.2. Aspectos clínicos da nefropatia isquêmica.....	4
1.3. Marcadores prognósticos.....	6
1.3.1. Nível de creatinina.....	7
1.3.2. Curva de ascensão da creatinina antes da intervenção.....	7
1.3.3. Presença de proteinúria.....	8
1.3.4. Renograma com ácido dietileno-triaminopentacético (DTPA) – com captopril.....	9
1.3.5. Ultra-sonografia renal.....	9
1.3.6. Doppler renal.....	10
1.3.7. Dosagem de renina de veia cava inferior e veias renais.....	11
1.3.8. Angiografia por ressonância magnética.....	11
1.3.9. Arteriografia renal.....	12
1.3.10. Biópsia renal.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	17
3.1. Local.....	18
3.2. Estudo.....	18
3.3. Desfecho.....	18
3.4. População.....	19
3.4.1. Critérios de inclusão.....	19
3.4.2. Critérios de exclusão.....	20

3.5. Coleta de dados e procedimentos realizados.....	21
3.5.1. Dados demográficos.....	21
3.5.2. Medida da pressão arterial e uso de anti-hipertensivos.....	23
3.5.3. Exames laboratoriais.....	23
3.5.4. Exames de imagens.....	25
3.6. Análise estatística.....	33
4. RESULTADOS.....	35
4.1. Depuração de creatinina e creatinina sérica.....	40
4.2. Pressão arterial e número de drogas anti-hipertensivos.....	41
4.3. Dosagem de ácido úrico, hemoglobina e proteinúria de 24 horas	42
4.4. Atividade de renina plasmática.....	43
4.5. Renograma com DTPA.....	44
4.6. Ultra-sonografia renal.....	45
4.6.1. A medida da ecogenicidade renal – relação parênquimo-sinusal.....	46
4.6.2. Doppler renal.....	48
4.7. Histologia renal.....	50
5. DISCUSSÃO.....	51
6. CONCLUSÕES.....	68
7. ANEXO.....	70
8. REFERÊNCIAS.....	75

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AT1	receptor AT1 da angiotensina
DTPA	acido dietilenotriaminopentacético
EDTA	acido etilenodiaminotetracético
et al.	e outros
GESF	glomeruloesclerose segmentar e fical
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo
IECA	inibidor de enzima de conversão
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
ROC	<i>Receiver Operation Characteristic</i>
RPS	relação parênquimo sinusal

LISTA DE SÍMBOLOS

Cm	centímetro
cm³	centímetro cúbico
f	French
g	grama
g/dl	grama por decilitro
h	hora
kg	quilograma
MBq	MegaBecquerel
mCi	miliCurie
mg	miligrama
mg/dl	miligrama por decilitro
ml	mililitro
ml/min	mililitro por minuto
ml/min/cm³	mililitro por minuto por centímetro cúbico
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio
n^o	número
ng/ml/h	nanograma por mililitro por hora
2D	duas dimensões
3D	três dimensões
^{99m}Tc	isótopo 99 do Tecnécio
%	percentagem
=	igual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Medida da ecogenicidade renal – a relação parênquimo sinusal através da ultrassonografia renal (histograma).....	27
Figura 2. Fluxograma dos exames e procedimentos realizados.....	33
Figura 3. Depuração de creatinina nos pacientes que evoluíram com melhora da função renal no primeiro mês após intervenção – grupo 1.....	40
Figura 4. Depuração de creatinina nos pacientes que evoluíram com estabilização ou piora da função renal no primeiro mês após intervenção – grupo 2.....	40
Figura 5. Resultado da dosagem de hemoglobina nos pacientes do grupo 1 e grupo 2 (n=20).....	42
Figura 6. Resultado da depuração de creatinina no rim submetido à intervenção terapêutica no grupo 1 e grupo 2 (n=20).....	45
Figura 7. Resultado da medida do tamanho renal nos pacientes do grupo 1 e grupo 2 (n=20).....	46
Figura 8. Resultado da relação parênquimo-sinusal nos pacientes do grupo 1 e grupo 2 (n=19).....	47
Figura 9. Curva ROC para relação parênquimo–sinusal como teste de avaliação da evolução da função renal após intervenção terapêutica	47
Figura 10. Resultado do índice de resistividade nos pacientes do grupo 1 e grupo 2.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos de todos os pacientes (n=20).....	37
Tabela 2. Resultado de Exames laboratoriais e medidas ultra-sonográficas (tamanho e espessura renal) de todos os pacientes (n=20).....	38
Tabela 3. Dosagem da atividade de renina plasmática de todos os pacientes (n=16).....	38
Tabela 4. Exames de imagem de todos os pacientes (n=19).....	39
Tabela 5. Histologia renal em todos os pacientes (n=13).....	39
Tabela 6. Distribuição das estenoses em todos os pacientes (n =20).....	39
Tabela 7. Resumo dos resultados da comparação entre o grupo 1 e o grupo 2 com diversas variáveis (n=20).....	49
Tabela 8. Resultados referentes ao renograma, histograma e índice de resistividade no grupo 1 e grupo2 (n=19).....	49
Tabela 9. Resultados histopatológicos (n=13).....	50

RESUMO

COSTA MM. *Marcadores prognósticos na nefropatia isquêmica em pacientes submetidos à intervenção terapêutica (angioplastia com ou sem implante de stent)* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 82 p.

A nefropatia isquêmica é caracterizada pela piora da função renal e perda de massa renal decorrente de uma estenose hemodinamicamente significativa. A reversibilidade potencial da injúria renal após intervenção terapêutica é ponto crucial. A intervenção terapêutica tem como objetivo restabelecer um fluxo renal adequado e conseqüentemente melhorar a taxa de filtração glomerular e obter um melhor controle pressórico. **Objetivo:** avaliar e comparar os marcadores prognósticos tradicionais e novos (quantificação da ecogenicidade renal – relação parênquimo-sinusal (RPS) e histologia renal) na nefropatia isquêmica em pacientes submetidos à angioplastia com ou sem implante de *stent*. **Material e Métodos:** foi realizado um estudo prospectivo de casos consecutivos no HC-FMUSP com duração de dois anos e sete meses. A população foi composta de 20 pacientes com diagnóstico de estenose de artéria renal e com creatinina sérica acima 1,5mg/dl, submetida à angioplastia renal com ou sem implante de *stent*. **Coleta de Dados e Procedimentos:** realizados antes da intervenção - exames laboratoriais (creatinina sérica e cálculo da depuração de creatinina estimada - Cockcroft-Gault e da depuração de creatinina do rim submetido à angioplastia, proteinúria de 24 horas, hemoglobina, ácido úrico sérico, dosagem de atividade de renina plasmática (ATP) em veias renais e veia cava inferior); exames de imagem e de radioisótopos (ultra-sonografia renal com histograma, Doppler renal, renograma com captopril e arteriografia renal digital); biópsia renal com realização de processamento para microscopia óptica. Após a intervenção os pacientes foram divididos em: grupo 1- melhora da função renal (n=14) e grupo 2 - piora ou estabilização da função renal (n=6). **End-points:** Depuração de creatinina estimada - Cockcroft-Gault no primeiro mês após à angioplastia. **Análise Estatística:** os dados foram submetidos a análise uni variada, com aplicação do teste t de *Student* ou do teste de *Mann-Whitney*. O teste exato de *Fisher* foi utilizado para comparação de proporções. A curva ROC foi realizada para análise do RPS. **Resultados:** A dosagem de creatinina sérica (p=0,04), a depuração da creatinina no rim submetido à angioplastia (p=0,02), o tamanho renal (p=0,02), o renograma com captopril - teste positivo (0,04) e o RPS (p=0,02) apresentaram diferença significativa entre os grupos. Através da análise da curva ROC para o RPS, o cálculo da área sob a curva ROC foi 0,833 (0.63-1.0, IC95%). **Conclusão:** O RPS é um novo teste capaz de prever a evolução da taxa de filtração glomerular após angioplastia com e sem *stent* na nefropatia isquêmica.

Descritores: artéria renal, constrição patológica, angioplastia, prognóstico, hipertensão renovascular e insuficiência renal crônica.

SUMMARY

COSTA MM. *Markers prognostics in the ischemic nephropathy in patients submitted to the therapeutic intervention (angioplasty with or without stenting)* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 82 p.

The ischemic nephropathy is characterized by the worsening of the renal function and loss of renal mass due to an renal artery stenosis hemodynamically significant. To the potential reversibility of the renal injury after therapeutic intervention is a crucial point and the therapeutic intervention has as objective to reestablish an appropriate renal flow, and consequently improve the glomerular filtration rate and obtain a better pressorical control. **Objective:** to evaluate and to compare the markers traditional and new prognostics (measure of the renal ecogenicity - relationship sinusal parênquimum (RSP) and renal histology) in the ischemic nephropathy in patients submitted to the therapeutic intervention with success. **Material and Methodology:** prospective studies of consecutive cases were accomplished in HC-FMUSP in two years and seven months time. The population was composed of 20 patients with diagnosis of renal artery stenosis with plasma creatinine level above 1.5 mg/dl; that had indication of therapeutic intervention - angioplasty with or without stenting. Collection of Data and Procedures: accomplished before the intervention - laboratorial exams (plasma creatinine level and calculation of creatinine clearance by Cockcroft-Gault formula, calculation of creatinine clearance of kidney submitted to the therapeutic intervention, proteinuria of 24 hours, haemoglobin, serum uric acid and renin in renal veins and inferior cava vein), image exams and of radioisotopes (renal ultrasonography with histogram, renal Doppler ultrasonography, captopril-enhanced ^{99m}Tc-DTPA renal scintigraphy and digital renal arteriography) and renal biopsy with processing accomplishment for optical microscopy. After the intervention the patients were separate in group 1 - it gets better of the renal function (n=14) and group 2 - it worsens or stabilization of the renal function (n=6). **End-points:** Creatinine clearance by Cockcroft-Gault formula the first month after therapeutic intervention with success. **Statistical analysis:** the data were submitted the unvarieted analysis, with application of the Student test or the Mann-Whitney test. Also the exact test of Fisher was used for proportions comparison. ROC curv was used for RPS analisys **Results:** Plasma creatinine level (p=0,04), creatinine clearance of kidney submitted to the therapeutic intervention (p=0,02), renal size (p=0,02), renal scintigraphy with positive captopril-test (p=0,04) and RSP (p=0,02) presented significant difference among the groups. In the ROC curve analysis of RSP, the calculated area under the curve was 0.833 (95% CI, 0.63-1.0). **Conclusion:** the RSP is a new test to predict the evolution of glomerular filtration rate after angioplasty with or without stenting .

Key words:renal artery, constriction pathologic, angioplasty, prognosis, renovascular hypertension and kidney failure chronic.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A nefropatia isquêmica é uma condição clínica insidiosa e progressiva. Pode conduzir à deterioração total da função renal e geralmente está associada à hipertensão renovascular. Frequentemente a hipertensão renovascular é de difícil controle e determina lesões severas, muitas vezes fulminantes em órgãos alvos como: coração, retina, cérebro e o rim contralateral à estenose. A nefropatia isquêmica é considerada potencialmente reversível com procedimentos de revascularização renal, porém os benefícios não são alcançados em todos os pacientes. Ainda existe muita controvérsia em relação à seleção desses pacientes, o que torna a avaliação preditiva da nefropatia isquêmicas um tema atual e polêmico.

1.1. Etiologia e epidemiologia da nefropatia isquêmica

Na literatura médica internacional, a aterosclerose é responsável por cerca 90% dos casos de estenose de artéria renal e a displasia fibromuscular acomete aproximadamente 10% ¹.

A aterosclerose atinge em sua maioria homens idosos e a displasia fibromuscular acomete frequentemente mulheres jovens. Contudo a faixa etária mais freqüente da nefropatia isquêmica é composta de pacientes acima de 50 anos. Entretanto, em nosso país, observa-se um número considerável de casos de estenose de artéria renal devido a arterite de Takayasu, aumentando a incidência em pacientes jovens e do sexo feminino ².

Enfim, em sua maioria, são pacientes idosos, do sexo masculino, hipertensos, tabagistas e com hipercolesterolemia. A morbidade e mortalidade por doença coronariana é sem dúvida um fator determinante para a qualidade de vida e sobrevida desses pacientes, não podemos deixar de mencionar a associação freqüente com acidente vascular cerebral e vasculopatia periférica^{3,4}.

Atualmente, a nefropatia isquêmica é responsável por uma parcela cada vez maior dos pacientes com insuficiência renal crônica dialítica. Nos Estados Unidos a incidência de nefropatia isquêmica como causa de insuficiência renal crônica dialítica está aumentando progressivamente com taxas de 12,4% ao ano⁵. Em pacientes idosos, a nefropatia isquêmica acomete 10 a 43% dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal^{1,3,4,6,7,8}.

O aumento da expectativa de vida e o estilo de vida atual, bem como os avanços tecnológicos na medicina que proporcionaram um desenvolvimento e aperfeiçoamento nos exames complementares e conseqüentemente no diagnóstico da nefropatia isquêmica antes rotulado como nefrosclerose hipertensiva, tiveram impacto importante no aumento da incidência e prevalência dos casos de nefropatia isquêmica nas últimas décadas. Fato demonstrado na prevalência de estenose severa de artéria renal em pacientes com insuficiência coronariana submetidos à cineangiocoronariografia que é considerável, 19 a 24% dos pacientes têm estenose incidental severa da artéria renal^{9,10}.

1.2. Aspectos clínicos da nefropatia isquêmica

A estenose da artéria renal é uma afecção que pode estar presente isoladamente ou associada à hipertensão renovascular, nefropatia isquêmica ou ambas. Quanto à distribuição anatômica as estenoses podem ser unilaterais, bilaterais, unilaterais com o outro rim atrófico ou estenose em rim único. A localização da estenose, geralmente depende de sua etiologia: a displasia fibromuscular usualmente acomete os dois terços distais da artéria renal e a aterosclerose freqüentemente envolve o óstio e o terço proximal.

A nefropatia isquêmica é uma entidade que se caracteriza por acometer pacientes com história de hipertensão severa ou refratária, elevação rápida da pressão arterial, assimetria do tamanho renal, episódios recorrentes de edema agudo de pulmão, insuficiência renal aguda após controle da hipertensão, especialmente com uso de inibidor de enzima de conversão, elevação progressiva da creatinina plasmática em idosos com doença aterosclerótica avançada e inexplicável perda da função renal em idosos. Além da história clínica, os exames físico e laboratoriais apoiados nos exames de imagem, são cruciais para o diagnóstico.

No exame físico devemos ficar atentos à presença de sopro abdominal ou lombar, assimetria de pulsos e à hipertensão arterial de difícil controle. Os achados laboratoriais, como: uma inexplicável elevação da creatinina, hipocalemia e proteinúria leve a moderada, são indícios importantes da nefropatia isquêmica. Assimetria renal à ultra-sonografia renal é muito sugestiva para o diagnóstico.

A cintilografia renal é importante para determinar a função de cada rim separadamente e o renograma com teste do captopril para diagnóstico de hipertensão renovascular. Entretanto, a confirmação do diagnóstico de isquemia necessita da avaliação dos vasos renais através dos seguintes exames: ultra-sonografia Doppler renal, angiografia renal por ressonância nuclear magnética, angiografia renal por tomografia computadorizada ou arteriografia renal. A histologia renal, considerada o “padrão-ouro” para avaliar a viabilidade do parênquima renal, e conseqüentemente o resultado da intervenção, pode determinar o grau de comprometimento do parênquima renal, identificar as lesões características da nefropatia isquêmica^{11,12,13} ou evidenciar outra nefropatia concomitante. A biópsia renal, quando realizada por agulha guiada pela ultra-sonografia e em casos excepcionais por videolaparoscopia, apresenta baixo risco de complicações.

A nefropatia isquêmica é considerada potencialmente reversível com procedimentos de revascularização renal bem sucedidos, havendo inclusive pacientes que saíram de diálise após a intervenção. Portanto a reversibilidade da disfunção renal após intervenção terapêutica é ponto crucial no manuseio desses pacientes^{1,6}. Pacientes com estenose de artéria renal bilateral ou estenose de artéria renal unilateral com assimetria do fluxo sanguíneo renal que evoluem com perda de função renal têm indicação para intervenção terapêutica¹, desde que o rim isquêmico apresente condições de viabilidade. O tipo de intervenção - angioplastia renal com ou sem colocação de *stent*, ou a cirurgia de revascularização renal (anastomose aorto-renal, ileo-renal, espleno-renal ou hepato-renal e autotransplante renal)

- depende: da presença ou não de doença aorto-iliaca associada; do grau, da localização e da extensão da estenose; e das condições clínicas do paciente.

A intervenção terapêutica tem como objetivo: restabelecer um fluxo renal adequado, e conseqüentemente melhorar ou estabilizar a função renal e obter um melhor controle pressórico. Entretanto, a injúria renal, principalmente em pacientes com doença aterosclerótica, é determinada por outros fatores além da isquemia macrovascular, como: nefroesclerose, ateroembolismo por colesterol, nefropatia por contraste e a arteriosclerose determinando isquemia microvascular. Portanto, mesmo com o restabelecimento do fluxo renal, uma porcentagem dos pacientes, cerca de 10 a 30%, evolui com piora progressiva da função renal ^{2,6,14,15,16,17,18}. A seleção prévia desses pacientes pode excluí-los de procedimentos de alta complexidade e de custo elevado que serão ineficazes, e em alguns casos, podem ser até deletérios à função renal, possivelmente por ateroembolismo de colesterol decorrente da manipulação da placa de aterosclerose; bem como, prepará-los para a situação de insuficiência renal crônica dialítica.

1.3. Marcadores prognósticos

Os marcadores prognósticos ainda permanecem obscuros. Diversos estudos relatam que o nível de creatinina ¹⁹, a curva de ascensão da creatinina antes da intervenção ²⁰, a presença de proteinúria ^{21,22}, o tamanho renal à ultra-sonografia ²³, a resistividade dos vasos intra-renais à ultra-

sonografia Doppler renal ^{24,25}, a curva no renograma com captopril ^{26,27}, o índice do fluxo sanguíneo pela massa renal na angiografia renal por ressonância magnética ²⁸, o enchimento do leito arterial renal distal por colaterais associado à visualização de excreção do contraste no pielograma após arteriografia renal e o glomérulo intacto na biópsia renal ²⁹, podem ser preditores prognósticos.

1.3.1. Nível de creatinina

A creatinina sérica isolada antes da intervenção não tem valor em prever o resultado, pois não reflete com fidedignidade a real situação do parênquima renal por ser dependente não apenas do parênquima, mas também do grau de isquemia determinada pela estenose da artéria renal. O que se torna fácil de entender quando acompanhamos pacientes em insuficiência renal dialítica que recuperaram a função renal o suficiente para não necessitar de diálise após a intervenção terapêutica, vários casos semelhantes já foram descritos na literatura médica ³⁰.

1.3.2. Curva de ascensão da creatinina antes da intervenção

O seguimento com dosagens seriadas da creatinina sérica de um paciente com nefropatia isquêmica oferece valiosa informação sobre o resultado da intervenção desde que realizada em um período razoável de acompanhamento. Quando a elevação da creatinina é rápida, existe grande

chance de melhora da função renal após a intervenção, ao contrário do que ocorre quando a elevação é lenta e gradual ²⁰. No caso de uma curva de ascensão mais acentuada da creatinina pode-se extrapolar para uma progressão significativa do grau da estenose da artéria renal e no caso de uma piora lenta da função renal para uma injúria gradual do parênquima renal, provavelmente com o grau da estenose estável. Pode-se concluir que, de maneira indireta, a curva de ascensão da creatinina reflete a viabilidade do parênquima renal e a progressão do grau de estenose. A falta de dados prévios, a dificuldade de seguimento e a prenunciada indicação de intervenção terapêutica, na maioria das vezes, impossibilitam tal análise.

1.3.3. Presença de proteinúria

Wright et al.²¹ e Suresh et al.²² relatam a associação (correlação negativa) entre a proteinúria e a função renal após a intervenção. A proteinúria, que pode alcançar até três gramas, reflete a injúria a qual o parênquima renal foi submetido, por conseguinte os pacientes que têm proteinúria apresentam os piores resultados após a intervenção. Entretanto a proteinúria decorrente da hipertensão arterial mal controlada, da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) secundária à hipertensão ou de outras glomerulopatias associadas, determinam a perda da especificidade deste parâmetro. Além disso, pacientes com insuficiência renal crônica pré-dialítica e em diálise têm valores de proteinúria reduzidos

pela redução da filtração glomerular, determinando uma menor sensibilidade do método.

1.3.4. Renograma com ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) - com captopril

Este exame é valioso na avaliação prognóstica de pacientes com hipertensão renovascular que serão submetidos a uma intervenção terapêutica²⁵. Porém nos pacientes portadores de nefropatia isquêmica com perda importante da função renal esta avaliação pode ser prejudicada, pois a filtração do radiofármaco é reduzida e conseqüentemente o resultado do exame pode ser inconclusivo, o que certamente reduz a sensibilidade do método²⁶. Mesmo assim Radermacher et al.²⁵ consideram que a cintilografia renal com captopril e o Doppler renal através do índice de resistividade renal apresentam os melhores resultados para definir os pacientes que terão ou não benefícios com a intervenção, considerando como resultados satisfatórios a melhora da pressão arterial ou da função renal.

1.3.5. Ultra-sonografia renal

É um exame simples e de baixo custo que proporciona valiosas informações sobre a situação do parênquima renal na avaliação do tamanho renal, ecogenicidade do parênquima renal, delimitação córtico-medular, presença ou não de cistos e espessura do córtex renal. Quanto ao tamanho

renal, usualmente um rim menor que 7,0cm com a cortical retraída é considerado inviável e não tem indicação de ser revascularizado quando o intuito for melhora da função renal. Exceto em crianças e adultos de baixa estatura.

A ecogenicidade do parênquima renal quando classificada em normal, discretamente hiperecogênico e hiperecogênico com ou sem delimitação córtico-medular pode ser muito útil na avaliação preditiva destes pacientes. As críticas a ecogenicidade da ultra-sonografia renal recaem sobre a reprodutibilidade do exame, por ser uma avaliação subjetiva operador-dependente. Manley e O'Neill³¹ demonstram um modo de corrigir esse problema: a quantificação da ecogenicidade do parênquima renal através de um índice obtido pela comparação da ecogenicidade do parênquima renal e hepático, que corrige a subjetividade do exame. É evidente que a existência de hepatopatia associada pode limitar o método, mas ainda é uma boa solução para atenuar a subjetividade do operador em relação à ecogenicidade do parênquima renal.

1.3.6. Doppler renal

Rademaker et al.²⁴ demonstram uma correlação entre a resistividade da vascularização intra-renal com o resultado após uma intervenção terapêutica e relatam bons resultados após a intervenção quando o índice de resistividade $[(1 - \text{velocidade diastólica final} / \text{velocidade sistólica máxima}) \times 100]$ tem valor inferior a 80. Em outro estudo, Rademaker et al.³²

também conseguiram correlacionar a resistividade intra-renal com a função renal de pacientes com nefropatia crônica de diversas etiologias. As críticas sobre o método como na ultra-sonografia renal são decorrentes da sua reprodutibilidade operador-dependente.

1.3.7. Dosagem de renina de veia cava inferior e veias renais

É um exame utilizado há mais de duas décadas para diagnóstico de hipertensão renovascular e para avaliação preditiva do controle pressórico após uma intervenção terapêutica. Apresenta uma boa sensibilidade, porém a especificidade não é satisfatória para prognóstico do controle pressórico ³³. Na avaliação preditiva de pacientes com nefropatia isquêmica, principalmente pacientes idosos com aterosclerose que geralmente apresentam estenose bilateral, a interpretação deste exame com objetivo da avaliação preditiva é prejudicada. Diferentemente do seu uso para indicação de nefrectomia de rins hiper-reninêmicos e inviáveis ³⁴.

1.3.8. Angiografia por ressonância magnética

É o exame que apresenta boas perspectivas, tanto para o diagnóstico quanto para avaliação do prognóstico da nefropatia isquêmica, pois permite o diagnóstico da estenose, o estudo do fluxo da artéria renal e do parênquima renal. Na prática clínica atual, este exame é usado para confirmação do diagnóstico da estenose antes da intervenção terapêutica.

Entretanto Binkert et al.²⁸ demonstram seu uso na avaliação preditiva da nefropatia isquêmica com o índice do fluxo renal obtido pelo fluxo sanguíneo renal (ml/min) dividido pelo volume renal (cm³). Valores do índice do fluxo renal abaixo de 1,5 ml/min/cm³ correlacionaram com resultados satisfatórios após a intervenção. Outro ponto ainda não explorado é a avaliação preditiva com o uso do coeficiente de difusão, que pode ser comparado à ecogenicidade utilizada na ultra-sonografia renal. Namimoto et al.³⁵ demonstram a correlação do coeficiente de difusão do parênquima renal com a creatinina sérica.

1.3.9. Arteriografia renal

Apresenta alguns parâmetros para a avaliação preditiva como o tamanho renal e a visualização do enchimento do leito arterial renal-distal por colaterais (associado à visualização de excreção do contraste no pielograma)²⁹. Outro parâmetro também utilizado é o grau da estenose, Giroux et al.³⁶ demonstram uma boa resposta após a intervenção, principalmente para o controle da hipertensão, em pacientes com estenoses severas. Todavia o principal trunfo da arteriografia renal é o diagnóstico da estenose da artéria renal – exame padrão-ouro, podendo ser realizada a intervenção terapêutica – angioplastia da artéria renal com ou sem *stent* no mesmo procedimento.

1.3.10. Biópsia renal

A dúvida em relação à realização da intervenção terapêutica muitas vezes nos leva a este procedimento mais invasivo. A histologia renal poderia ser considerada o exame “padrão-ouro” para avaliar a viabilidade do parênquima renal. Contudo não existem estudos que determinem parâmetros e validem a histologia renal como um marcador prognóstico eficaz para nefropatia isquêmica. A histologia renal quando representada pelos extremos, ou seja, por uma fibrose intersticial difusa e glomérulos esclerosados ou por glomérulos e interstício preservados é de fácil interpretação e de grande valia. Contudo quando apresenta graus moderados de comprometimento glomerular e intersticial, a dúvida em relação à indicação da intervenção pode persistir, principalmente se houver necessidade de uma cirurgia de revascularização renal onde os riscos de complicações são maiores. Ainda é necessário determinar o grau de injúria crônica do parênquima renal que possa conduzir a bons resultados, e com isso, melhorar a eficácia deste método. Entretanto vale a pena ressaltar que a biópsia renal é focal e que em alguns casos não representa a situação global do parênquima renal.

Porém nenhum desses parâmetros, isoladamente, avaliaram com eficácia e reprodutibilidade a viabilidade do parênquima renal. É claro que a procura por métodos não invasivos, de baixo custo, com boa reprodutibilidade tem prioridade. Neste trabalho utilizaremos dois marcadores ainda não utilizados para avaliação prognóstica na nefropatia

isquêmica a medida da ecogenicidade do parênquima renal através da relação parênquimo-sinusal e a histologia renal.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Avaliar e comparar marcadores prognósticos da função renal na nefropatia isquêmica em pacientes submetidos à intervenção terapêutica, com sucesso técnico, no primeiro mês após o procedimento. Incluindo a utilização de novos marcadores prognósticos - medida da ecogenicidade renal e histologia renal.
- Desenvolvimento de uma nova metodologia para avaliação do parênquima renal na nefropatia isquêmica – quantificação da ecogenicidade do parênquima renal.

MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Local

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (local onde foi realizado a ultra-sonografia renal).

3.2. Estudo

Foi realizado um estudo prospectivo de casos consecutivos com duração de 31 meses. Os critérios de resultados após o procedimento seguem as orientações da American Heart Association ³⁷.

3.3. Desfecho

Depuração de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault no primeiro mês após intervenção terapêutica com sucesso em pacientes com nefropatia isquêmica.

3.4. População

3.4.1. Critérios de inclusão

- ambos os sexos;
- idade inferior a 80 anos;
- qualquer raça;
- encaminhados ou em acompanhamento no serviço de nefrologia do HC-FMUSP com diagnóstico de estenose de artéria renal identificado na ultrassonografia Doppler de artérias renais;
- confirmação da estenose de artéria renal maior que 50% em angiorressonância ou angiotomografia de artérias renais;
- com indicação para intervenção terapêutica – angioplastia ou angioplastia com implante de *stent*. Os critérios utilizados para a intervenção terapêutica foram: presença de estenose de artéria renal bilateral ou unilateral com repercussão hemodinâmica na ultrassonografia Doppler de artérias renais e superior a 50% em relação à luz do vaso em exame de imagem (angiografia renal por ressonância magnética ou por tomografia computadorizada); creatinina sérica acima de 1,5mg/dl – inclusive pacientes em programa dialítico e tamanho renal maior que 7,0cm à ultra-sonografia.

3.4.2. Critérios de exclusão

- contra-indicação para realização da biópsia renal ou outro procedimento invasivo. Determinamos as contra-indicações como: distúrbios de coagulação, plaquetopenia, insuficiência cardíaca congestiva classe funcional III e IV, insuficiência coronariana avançada (portador de angina instável ou um evento de infarto agudo do miocárdica há três meses do procedimento).
- ausência da estenose de artéria renal significativa - maior que 50% na arteriografia renal digital;
- recusa do termo de consentimento.

No período de maio de 2003 a dezembro de 2005 foram incluídos 21 pacientes no estudo após a confirmação da estenose de artéria renal na angiografia renal por ressonância magnética ou por tomografia computadorizada. Entretanto três pacientes foram excluídos pela ausência de estenose significativa na arteriografia renal digital. Dois pacientes foram analisados duas vezes, porem em condições diferentes. Um apresentou re-estenose da artéria renal após um ano da intervenção terapêutica e o outro fez intervenção no rim contralateral após seis meses da primeira intervenção terapêutica.

3.5. Coleta de dados e procedimentos realizados

Os dados podem ser separados em demográficos; laboratoriais; dados obtidos de exames de imagem e a histologia renal.

3.5.1. Dados demográficos

Idade, sexo, cor, peso, presença ou não de tabagismo, presença de antecedentes mórbidos: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellito tipo I ou II, coronariopatia, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, vasculopatia periférica e dislipidemia foram obtidos na história clínica e exame físico. As definições ou classificações utilizadas para caracterizar as co-morbidades foram as seguintes:

- O tabagismo foi medido pela quantidade de maços de cigarro fumados diariamente multiplicado pelo tempo de tabagismo em anos;
- Hipertensão arterial sistêmica foi definida pelo uso prévio de anti-hipertensivos ou nos casos novos como recomenda a IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002 ³⁸, ou seja, medida de pressão arterial realizada por três vezes na posição sentada após repouso de no mínimo cinco minutos, em dois consultas médicas;
- Coronariopatia foi definida como um episódio de um evento coronariano prévio como angina instável, infarto agudo do miocárdio, realização de angioplastia coronariana ou cirurgia de

revascularização miocárdica ou portador de angina estável ou alteração eletrocardiográfica isquêmica;

- A insuficiência cardíaca congestiva foi classificada conforme a classificação funcional da *New York Heart Association* e confirmada com a realização do ecocardiograma transtorácico na presença de fração da ejeção < 40%;
- A hipertrofia ventricular esquerda foi definida como presença de septo interventricular ou parede posterior maior ou igual a 11mm;
- A vasculopatia periférica foi definida pela presença de claudicação intermitente ou presença de lesões hemodinamicamente significativa no Duplex Scan em membros inferiores ou em lesões de íliacas ou femorais identificadas durante o procedimento de arteriografia renal;
- A dislipidemia foi definida como colesterol sérico maior ou igual > 240mg/dl ou triglicérides maior ou igual a 200mg/dl³⁹ ou em uso de antilipemiantes - antes ou no momento de inclusão do estudo;
- Acidente vascular cerebral foi caracterizado na história patológica pregressa ou imagens compatíveis com acidente vascular isquêmico ou hemorrágico nos pacientes que realizaram tomografia de crânio.

3.5.2. Medida da pressão arterial e uso de anti-hipertensivos

A pressão arterial foi aferida pelo método oscilométrico com esfigmomanômetro automático Dixtal 2710, São Paulo - Brasil. A medida da pressão arterial foi realizada três vezes após cinco minutos de repouso, foi utilizada a medida mais baixa de pressão arterial para análise. A medida da pressão arterial foi realizada na enfermaria de nefrologia ou no ambulatório de nefrologia. A medida da pressão arterial foi realizada antes da intervenção e no primeiro mês após a intervenção.

O número e dose de medicamentos usados para o controle pressórico foram obtidos na história clínica. O uso dos anti-hipertensivos também foi seguido antes e no primeiro mês após a intervenção.

3.5.3. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais de rotina foram realizados no laboratório central do hospital das clínicas e coletados durante a internação dos pacientes para realização da intervenção terapêutica, ou via ambulatório até um mês antes da intervenção. Os seguintes exames laboratoriais foram realizados: creatinina plasmática (método automatizado colorimétrico com base na reação de Jaffé, utilizando o picrato em meio alcalino, proteinúria de 24 horas), colesterol, triglicérides, ácido úrico sérico, hematócrito e

hemoglobina. A dosagem de creatinina foi realizada durante o seguimento ambulatorial com coleta no primeiro mês após a intervenção.

A depuração de creatinina estimada foi calculada pela fórmula de *Cockcroft-Gault*, utilizando a dosagem da creatinina sérica:

$$\text{CICre} = (140 - I) \times (P) / 72 \times \text{Cr}$$

onde, CICre = depuração de creatinina estimada em ml/min, I = idade em anos, P = peso corpóreo em kg, Cr = concentração da creatinina plasmática em mg/dl. Nas mulheres, o fator de correção 0,85 foi usado.

Dosagem de renina

A coleta de sangue para a realização da dosagem da atividade de renina plasmática foi realizada no setor de radiologia intervencionista do instituto de radiologia - HCFMUSP. A coleta da amostra de sangue (10ml) foi realizada por cateterização seletiva das veias renais e da veia cava inferior com cateter cobra 5 f através da punção de veia femoral direita. Amostra foi colocada em tubo com anticoagulante - EDTA e mantida no gelo durante o transporte. A dosagem da atividade de renina plasmática foi realizada no laboratório de endocrinologia através da técnica de radioimunoensaio, que utiliza a quantificação da Angiotensina I marcada com 125 ml (iodo-125), para medida da atividade da renina plasmática (Kit REN-CT2, distribuída pela CIS bio internacional, França e fabricada pela RADIM, Itália).

A relação entre as dosagens da atividade da renina plasmática da veia renal do rim isquêmico e do rim contra-lateral foi medida. Nos casos de

estenose bilateral, utilizamos como rim isquêmico o que foi submetido à angioplastia renal, independente do valor da renina. A lateralização da renina, que ocorre quando esta relação é superior a um e meio, também foi utilizada como preditor de resultado neste protocolo.

$$\text{Lateralização da renina} = \text{RVRI} / \text{RVRCL}$$

onde, RVRI = atividade de renina plasmática do rim isquêmico; RVRCL = atividade de renina plasmática no rim contra-lateral.

3.5.4. Exames de imagens

Os exames de imagem e de radioisótopos utilizados para a avaliação renal e dos vasos renais foram os seguintes: ultra-sonografia renal, ultra-sonografia Doppler renal, angiografia renal por ressonância magnética, angiografia renal por tomografia computadorizada, renograma com captopril e arteriografia renal digital. Além disso também foi realizado ecocardiograma para diagnóstico de hipertrofia miocárdica e de insuficiência cardíaca. Os exames foram realizados até dois meses antes da intervenção terapêutica, via ambulatorial, ou nos pacientes internados para a intervenção.

- **Ecocardiograma**

O ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler foi realizado no instituto de Radiologia – HCFMUSP. Utilizando parâmetros ecocardiográficos para definir insuficiência cardíaca

sistólica (fração de ejeção < 40%) e hipertrofia de ventrículo esquerdo (parede posterior ou septo interventricular > 11mm).

- **Ultra-sonografia renal com histograma e Doppler renal**

O equipamento utilizado foi o Power Vision 6000 (Toshiba Medical Japão), com transdutor convexo multifrequencial, C37-4.2. Este exame foi realizado no setor de Radiologia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Foram medidos o tamanho renal – comprimento renal em centímetros e a espessura do córtex em centímetros. Análise da ecogenicidade renal foi realizada por Histograma 2D com avaliação da distribuição da intensidade de ecos gerados em 2D dentro da área circular com diâmetro de 10mm.

A medida da ecogenicidade do parênquima renal através do histograma foi obtida com a relação parênquimo-sinusal. O histograma foi medido em uma área de 10mm de diâmetro no parênquima renal e em uma área de 10mm de diâmetro no seio renal (área mais hiperecogênica) na mesma profundidade. A média do valor do histograma em cada área foi utilizada para a obtenção da relação parênquimo-sinusal (figura 1):

$$\text{RPS} = [\text{H P} / \text{H S}] \times 100$$

onde, RPS = relação parênquimo sinusal, HP = valor da média do histograma na área de 10 mm no parênquima renal e HS = valor da média do histograma na área de 10 mm no seio renal.

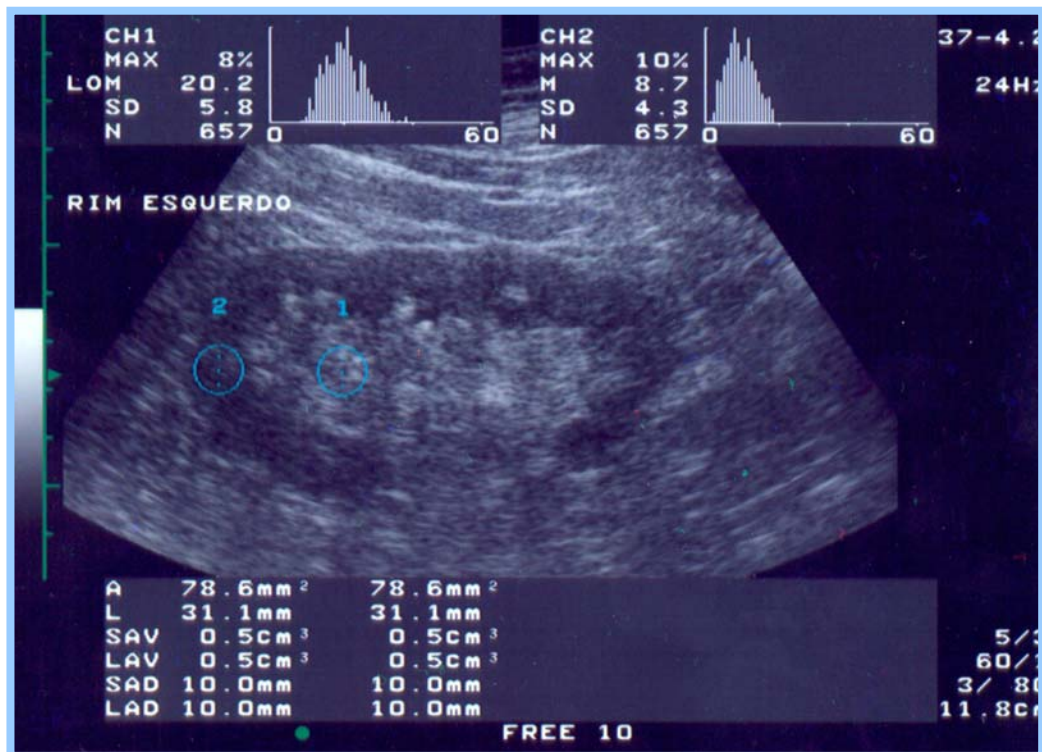


Figura 1. Medida da ecogenicidade renal – a relação parênquima sinusal através da ultrassonografia renal (histograma)

No exame acima a relação parênquima sinusal (RPS = 0,43) foi obtida pela razão do valor da média do histograma do parênquima renal (CH2 = 8,7) na área 2 e pela média do histograma do seio renal (CH1 = 20,2) na área 1.

O estudo vascular foi realizado com mapeamento Doppler a cores e pulsado (espectral). Foram avaliados os seguintes segmentos arteriais: aorta abdominal, artérias renais e as três artérias intrarrenais segmentares principais, nesses seguimentos arteriais foram obtidos as características do fluxo sanguíneo como velocidade, aceleração, relação renal-aorta, relação renal-segmentar e índice de resistividade intra-renal.

Para o cálculo do índice de resistividade nas artérias segmentares foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\text{IR} = [1 - \text{VDF} / \text{VPS}] \times 100$$

onde, IR = índice de resistividade, VDF = velocidade diastólica final e VPS = velocidade de pico sistólico.

O valor do índice resistividade foi a média do índice de resistividade das artérias segmentares do terço superior, médio e inferior de cada rim.

A ultra-sonografia Doppler renal foi utilizada nos pacientes que apresentaram evolução desfavorável em relação à função renal após a intervenção terapêutica para avaliação das condições de perfusão renal e diagnóstico de re-estenose da artéria renal.

- **Angiografia renal por ressonância magnética**

Exame realizado no Instituto de Radiologia - HCFMUSP, no aparelho Signa EXCITE HD 1.5T, General Eletric. Foram realizadas seqüências multiplanares FSE e GRE, ponderadas em T1 e T2, antes e após a injeção do meio de contraste paramagnético (20ml de gadolínio), incluindo a seqüência 3D para avaliação vascular. Este exame foi realizado como confirmação da estenose da artéria renal e avaliação do grau e a distribuição da estenose renal.

- **Angiografia renal por tomografia computadorizada**

Exame realizado no Instituto de Radiologia - HCFMUSP, no tomógrafo Multislice Brilliance Philips. As imagens foram obtidas por aquisição volumétrica “multislice” após administração intravenosa do meio de contraste iodado. Este exame foi realizado como confirmação da estenose da artéria renal em substituição a angiografia renal por ressonância magnética quando este não foi utilizado.

- **Renograma**

Os pacientes foram submetidos ao exame basal e ao exame para a prova do captopril com intervalo de no mínimo 72 horas entre os dois exames. Os exames foram realizados no setor de medicina nuclear do Instituto de Radiologia - HCFMUSP, na câmara modelo *e.cam Standard da Siemens*.

Renograma com DTPA – basal

Para a realização deste exame os pacientes foram submetidos a um preparo prévio com suspensão de medicamentos específicos que atuam no sistema renina-angiotensina como diuréticos inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptor de AT1 no período de três e dois dias antes da realização do exame respectivamente. Antes da realização do exame os pacientes foram submetidos à hidratação leve. Após

a punção venosa foi administrado o radiofármaco - DTPA marcado com ^{99m}Tc (tecnécio-99) na concentração radiotiva de 10 a 20mCi (370 a 740MBq). As leituras das imagens foram realizadas em um minuto - fase de fluxo e em 30 minutos - fase dinâmica.

Através do renograma basal com DTPA com o percentual de função renal do rim submetido à intervenção e a depuração de creatinina estimada (função global), foi obtida a depuração de creatinina do rim submetido à intervenção pela seguinte fórmula:

$$\text{CICr I} = \text{FR\%} \times \text{CICr} / 100$$

onde, CICr I = depuração de creatinina do rim submetido à intervenção, FR% = valor percentual obtido no renograma e CICr = depuração de creatinina estimada.

Renograma com DTPA – teste do captopril

O procedimento é idêntico ao exame basal, entretanto é realizada administração de 50mg de captopril uma hora antes da administração do radiofármaco. Os critérios para diagnóstico de hipertensão renovascular são: as alterações nas curvas do renograma em relação ao exame basal e a redução percentual de 10% ou mais na função renal do rim comprometido ⁴⁰.

- **Arteriografia renal digital**

A arteriografia renal foi realizada no setor de radiologia vascular do Instituto de Radiologia – HCFMUSP, utilizando o aparelho Integris Allura 12” and 15” monoplane system, Philips. O acesso para exame

foi feito pela punção da artéria femoral direita ou esquerda pela técnica de Seldinger, dependendo da artéria renal estenosada programada para angioplastia – o acesso é contra-lateral a artéria estenosada para facilitar a cateterização da mesma. Apenas um paciente necessitou de punção braquial devido obstrução da aorta infra-renal.

O contraste utilizado foi o iopamidol - baixa osmolaridade, não iônico. Antes, durante e após o procedimento os pacientes foram submetidos a medidas de proteção para a nefropatia por contraste.

Na arteriografia renal foi avaliado nas artérias renais: o grau, a distribuição e a etiologia da estenose da artéria renal; e na aorta: a presença ou não de aterosclerose e presença ou não de aneurisma de aorta abdominal (aortografia abdominal).

- **Histologia renal**

As biópsias renais por agulha guiada por ultra-sonografia foram realizadas no serviço de nefrologia no Instituto Central do HC-FMUSP. Para o procedimento foi utilizada uma agulha para biópsia semi-automática e retirados dois fragmentos.

Em dois casos de rim com exclusão funcional contralateral no renograma com DTPA foram realizadas biópsias renais por videolaparoscopia no centro cirúrgico, procedimentos esses realizados para redução de riscos e possibilidade de atuar com segurança e rapidez caso ocorresse alguma

complicação. Na existência de estenose bilateral, a biópsia renal foi realizada no rim ipsolateral à artéria renal que foi revascularizada posteriormente.

Os fragmentos de tecido renal foram processados na Anatomia Patológica do Instituto Central do HC-FMUSP para microscopia óptica e imunofluorescência. Na microscopia óptica avaliamos a presença de lesões crônicas do parênquima renal e características da nefropatia isquêmica. Analisamos a percentagem de fibrose intersticial e de glomérulo esclerosados no parênquima renal como marcadores prognósticos. Além disso, foram diagnosticadas outras nefropatias concomitantes a nefropatia isquêmica. Na imunofluorescência avaliamos a presença ou não dos complexos imune no rim isquêmico.

- **Angioplastia da artéria renal com ou sem implante de *stent***

A angioplastia de artéria renal foi realizada em 20 casos, sendo que oito casos foram com implante de *stent*. O implante do *stent* foi decidido pela equipe médica da radiologia vascular sem interferência da equipe de nefrologia.

O fluxograma abaixo (figura 2) descreve temporalmente os exames e procedimentos realizados nos pacientes submetidos a este protocolo.

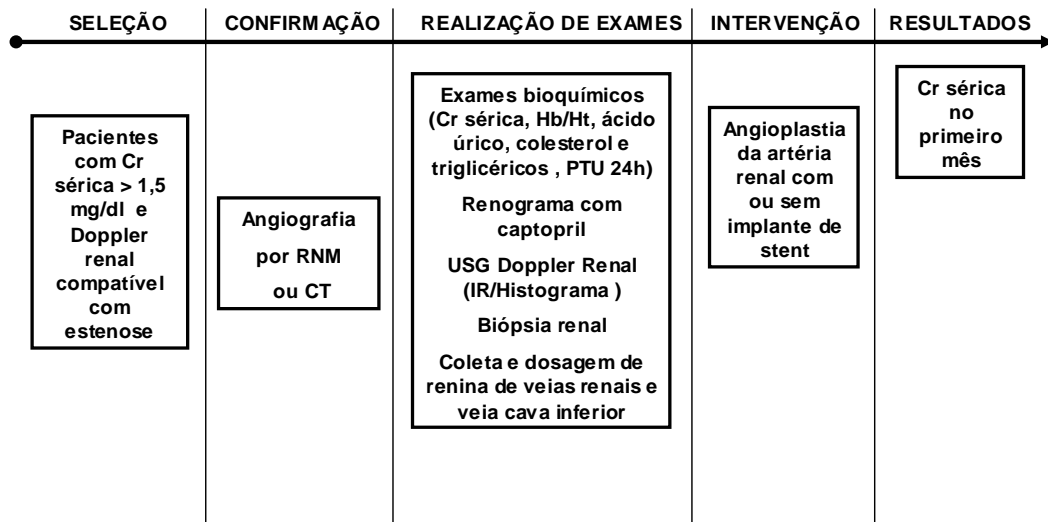


Figura 2. Fluxograma dos exames e procedimentos realizados

onde, Cr = creatinina, RNM = ressonância nuclear magnética, HT = hematócrito, Hb = hemoglobina, PTU = proteinúria USG = ultra-sonografia, IR = índice de resistividade.

3.6. Análise estatística

Os pacientes foram divididos em dois grupos quanto à evolução da função renal após a intervenção:

Grupo 1 - melhora da função renal (elevação da depuração de creatinina de pelo menos 10% da depuração de creatinina antes da intervenção).

Grupo 2 - piora da função renal (queda da depuração de creatinina abaixo de 10% da depuração de creatinina antes da intervenção) ou estabilização (depuração de creatinina com variação até 10% da depuração de creatinina antes da intervenção).

Os resultados foram expressos em média ou mediana, conforme apropriado. As diferenças entre grupos foram testadas inicialmente com uso de análise univariada, com aplicação do teste t de *Student* ou do teste de *Mann-Whitney*, este último em situações onde a variável claramente não apresentava distribuição compatível com a normalidade. Ainda na análise univariada, a comparação entre proporções foi feita com uso do teste exato de *Fisher*.

Na comparação de algumas variáveis entre o grupo 1 e o grupo 2, os resultados foram expressos em mediana, valor mínimo e valor máximo (nos gráficos) ou 1º e 3º quartis (nas tabelas e texto) e não em média e desvio padrão. Este artifício foi utilizado quando a variável apresentou dispersão importante para amostra apresentada.

Para a formulação de um novo teste diagnóstico foi realizada a construção da curva ROC e definido o melhor valor de corte. Em todos os testes utilizou-se 0,05 como nível de significância.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os dados relativos às características demográficas dos pacientes incluídos no estudo estão na tabela 1. Os dados referentes aos exames laboratoriais e medidas ultra-sonográficas são apresentados na tabela 2. O renograma-teste captopril, índice de resistividade e a relação parênquimo-sinusal estão na tabela 3. O renograma - teste captopril foi realizado em 19 pacientes e sete (36,8%) pacientes apresentaram o teste positivo. O índice de resistividade e a relação parênquima sinusal também foram realizados em 19 pacientes e apresentaram respectivamente os seguintes resultados $0,66 \pm 0,11$ e $0,47 \pm 0,13$, esses resultados são expressos na tabela 4. O ecocardiograma foi realizado em 17 pacientes e nenhum apresentava insuficiência cardíaca congestiva, em contrapartida a presença de hipertrofia ventricular foi constata em 58,82% dos pacientes.

A tabela 5 apresenta os resultados da histologia renal. A distribuição das estenoses identificadas na arteriografia renal está na tabela 6. Neste estudo 65% dos pacientes apresentaram estenose bilateral, incluindo as artérias renais ocluídas. Todos os pacientes apresentaram imagem compatível com aterosclerose na arteriografia renal.

Em relação à evolução da função renal no primeiro mês após a angioplastia 14 pacientes foram incluídos no grupo 1 (melhora da função

renal) e seis pacientes foram incluídos no grupo 2 (estabilização ou piora da função renal). Em relação à idade entre os dois grupos não ocorreu diferença significativa ($p=0,417$), o mesmo ocorreu em relação ao peso ($p=0,898$).

Tabela 1. Dados demográficos de todos os pacientes (n=20).

Idade (anos)	62,65 ± 10,24
Sexo (M/F)	13/7 (65%/35%)
HAS	20 (100%)
PAS	141,05 ±16,90
PAD	78,65 ±10,67
Drogas anti-hipertensivas (classe)	3,55 ±0,99
Diabetes mellitus	5 (25%)
Tabagismo	14(70%)
Vasculopatia	4 (20%)
AVC	2 (10%)
ICO	6 (30%)
Dislipidemia	14 (70%)
Aneurisma de aorta abdominal	1 (5%)

HAS = hipertensão arterial sistêmica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; AVC = acidente vascular cerebral; ICO = insuficiência coronariana. Dados são expressos em média ± SD ou percentagem

Tabela 2. Resultado de Exames laboratoriais e medidas ultrasonográficas (tamanho e espessura renal) de todos os pacientes (n=20).

Cr sérica (mg/dl)	3,33 ±2,17
Depuração de creatinina inicial (ml/min)	27,67±15,72
Depuração de creatinina inicial no rim submetido à intervenção (ml/min)	17,49 ±11,15
Hb (g/dl)	12,31 ±1,63
Acido úrico (mg/dl)	8,13±2,43
Proteinúria de 24h (g)	1,17 ±1,58
Tamanho renal na USG (cm)	9,92 ± 1,06
Espessura do córtex na USG (cm)	1,19 ± 0,21

Dados expressos em média ± SD.

Tabela 3. Dosagem da atividade de renina plasmática de todos os pacientes (n=16).

RVCI (ng/ml/h)	3,07 ±3,04
RVRI (ng/ml/h)	5,77 ±8,26
RVRI / RVRCL	1,27± 0,62
Lateralização da renina no rim submetido à intervenção	4 (25%)

RVCI = Atividade de renina plasmática em veia cava inferior, RVRI = atividade de renina plasmática do rim submetido à intervenção terapêutica, RVRCL = atividade de renina plasmática no rim contra-lateral. Dados expressos em média ± SD.

Tabela 4. Exames de imagem de todos os pacientes (n=19).

Renograma com captopril - teste positivo	7 (36,8%)
Relação parênquimo-sinusal	0,47 ±0,13
Índice de resistividade	0,66 ±0,11

Dados expressos em média ± SD.

Tabela 5. Histologia renal em todos os pacientes (n=13).

Percentual de fibrose intersticial #	34,9 ±31,5
Percentual de glomérulos esclerosado #	15,9 ±26,09

Dados expressos em média ± SD.

Tabela 6. Distribuição das estenoses em todos os pacientes (n =20).

Distribuição das estenoses	
Unilateral Direita	1(5%)
Unilateral Esquerda	6 (30%)
Bilateral com oclusão à esquerda	3(15%)
Bilateral com oclusão à direita	4 (20%)
Bilateral	6 (30%)

4.1. Depuração de creatinina e creatinina sérica

Os dados relativos à evolução da depuração de creatinina pré e pós-intervenção de cada paciente do grupo 1 e grupo 2 são apresentados nas figuras 3 e 4, respectivamente.

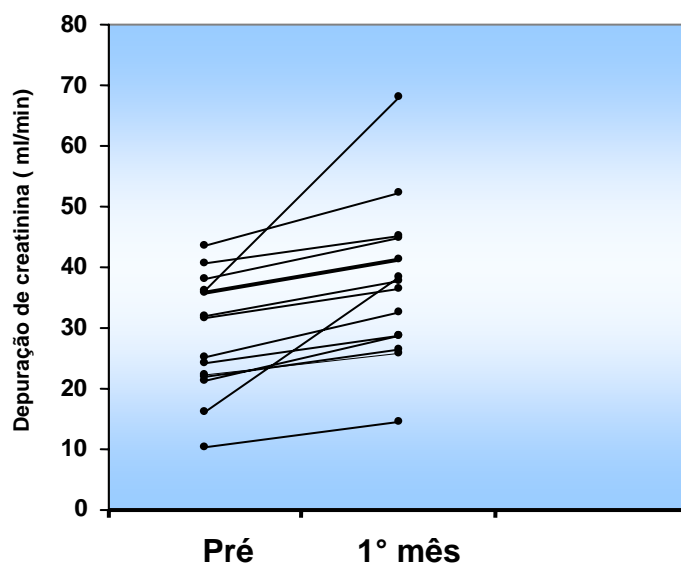


Figura 3. Depuração de creatinina nos pacientes que evoluíram com melhora da função renal no primeiro mês após intervenção - grupo 1

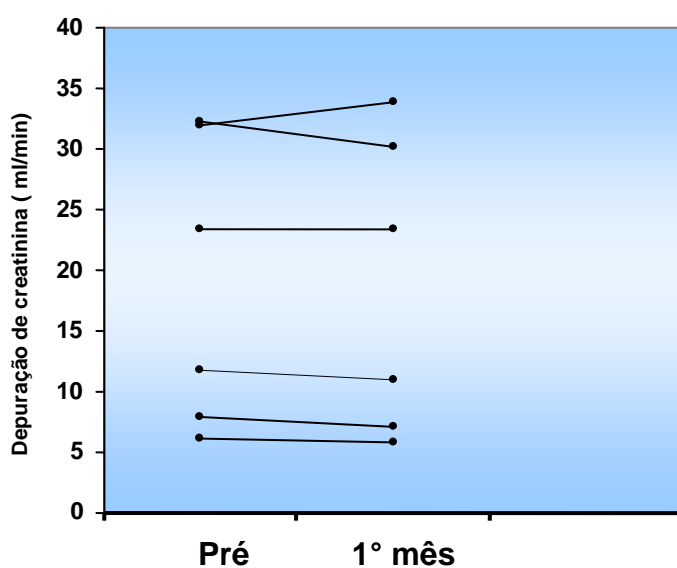


Figura 4. Depuração de creatinina nos pacientes que evoluíram com estabilização ou piora da função renal no primeiro mês após intervenção - grupo 2

A creatinina sérica antes da intervenção foi significativamente diferente entre os dois grupos ($p=0,047$), com média de $2,57 \pm 1,10$ mg/dl no grupo 1 e de $5,1 \pm 3,07$ no grupo 2. A análise da depuração de creatinina estimada inicial em cada grupo demonstrou $28,46 \pm 9,79$ e $18,92 \pm 11,84$ ml/mim, respectivamente no grupo 1 e grupo 2, sem diferença estatística significativa ($p=0,076$).

4.2. Pressão arterial e número de drogas anti-hipertensivos

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram analisadas nos dois grupos, antes e no primeiro mês após a intervenção. Entretanto não apresentaram diferenças estatisticamente significante entre os grupos 1 e 2 em relação à função renal nos dois períodos de avaliação - pré intervenção: PAS = $143,57 \pm 18,96$ mmHg e $135,17 \pm 9,55$ mmHg ($p=0,321$), PAD = $78,85 \pm 12,17$ mmHg e $78,16 \pm 6,68$ mmHg ($p=0,879$) e pós intervenção: PAS = $132,07 \pm 20,35$ mmHg e $127,66 \pm 17,73$ mmHg ($p=0,772$) e PAD = $70,78 \pm 11,67$ mmHg e $72,16 \pm 12,02$ mmHg ($p=0,679$).

Também analisamos o número de classes de medicamentos anti-hipertensivos por paciente. A média de classes de anti-hipertensivos por paciente foi de $3,64 \pm 1,08$ no grupo 1 e de $3,33 \pm 0,81$ no grupo 2 antes da intervenção ($p=0,539$) e de $2,64 \pm 1,21$ e de $2,16 \pm 1,16$ no grupo 1 e 2 respectivamente, no primeiro mês após a intervenção ($p=0,518$). A associação entre a melhora do controle pressórico caracterizada como

redução do número da classe de medicamentos e a melhora da função renal não foi encontrada neste estudo ($p=0,612$).

4.3. Dosagem de ácido úrico, hemoglobina e proteinúria de 24 horas

A análise desses exames laboratoriais de rotina, de fácil execução e amplamente difundidos demonstrou os seguintes resultados: A dosagem do ácido úrico, cujo aumento já foi correlacionado com o pior prognóstico em estudos anteriores, apresentou $8,86 \pm 2,41\text{mg/dl}$ no grupo 1 e $6,41 \pm 1,48\text{mg/dl}$ no grupo 2. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao nível de ácido úrico ($p=0,034$). Os níveis de hemoglobina não apresentam diferença estatística entre o grupo 1 e grupo 2 ($p=0,067$). O grupo 1 apresentou hemoglobina de $12,75 \pm 1,34\text{g/dl}$ e o grupo 2 de $11,3 \pm 1,91\text{g/dl}$ (figura 5).

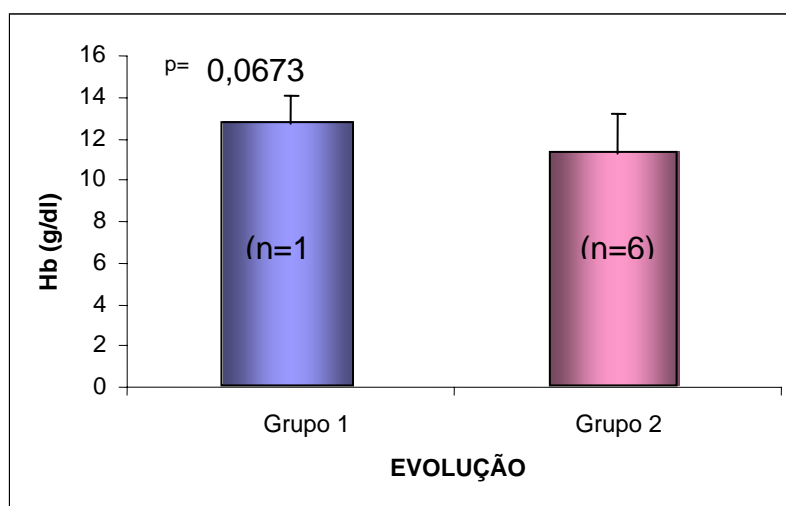


Figura 5. Resultado da dosagem de hemoglobina nos pacientes do grupo 1 e grupo 2 (n=20)

A proteinúria de 24 horas que é um importante marcador de injúria renal apresentou mediana de 0,32 (0,16 - 0,89) gramas no grupo 1 e de 1,49 (0,55 - 2,93) gramas no grupo 2. A diferença estatística em relação à proteinúria não foi significativa ($p=0,149$). Observe-se, entretanto valores individuais muito altos de proteinúria no grupo 2.

4.4. Atividade de renina plasmática

A dosagem da atividade de renina plasmática nas veias renais na veia renal do rim submetido à intervenção e veia cava inferior foi realizada em 17 pacientes, 13 pacientes no grupo 1 e quatro pacientes no grupo 2. O resultado da dosagem da atividade de renina plasmática na veia cava inferior (renina periférica) foi $3,07 \pm 3,04$ ng/ml/h. A mediana no grupo 1 e grupo 2 foi respectivamente 2,5 (1,0-6,8) ng/ml/h e 1,45 (1,0-1,65) ng/ml/h ($p=0,461$). Em sete pacientes (41,18 %) a atividade da renina plasmática em veia cava inferior estava aumentada acima da normalidade (valores de referência: 0,2 a 2,2 ng/ml/h). A dosagem da atividade de renina plasmática na veia renal do rim submetido à angioplastia também não demonstrou diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,428$). A mediana no grupo 1 e 2 foi respectivamente 4,7 (1,9 - 6,9) e 2,3 (1,65 - 3,45).

A dosagem da atividade de renina plasmática obtida nas duas veias renais foi realizada em 16 pacientes, 12 do grupo 1 e quatro do grupo 2. A relação entre as dosagens da atividade da renina plasmática da veia renal do rim isquêmico e do rim contralateral foi de $1,17 \pm 0,48$ e $1,55 \pm 0,96$ no

grupo 1 e no grupo 2 respectivamente, sem diferença estatística ($p= 0,313$). A lateralização da renina foi identificada em sete pacientes (41,18%), porém em dois pacientes (23,1%) a lateralização foi para o rim contralateral à intervenção. A arteriografia demonstrou que esses dois pacientes apresentavam oclusão do rim contralateral. Em relação a lateralização da renina para o rim submetido à intervenção encontramos quatro pacientes no grupo 1 e um paciente no grupo 2, porém sem diferença estatística entre os grupos ($p=1,0$).

4.5. Renograma com DTPA

Foi calculada a depuração de creatinina do rim que foi submetido à intervenção através do renograma basal que determinou a excreção renal percentual isolada de cada rim e do cálculo da depuração de creatinina estimada, determinando a função global. Vinte pacientes realizaram o renograma basal, a depuração de creatinina do rim submetido à intervenção foi de $21,08 \pm 11,01$ e de $9,09 \pm 6,07$ nos grupos 1 e 2 respectivamente ($p=0,023$). Esses dados são demonstrados na figura 6.

O renograma com captopril foi realizado em 19 pacientes antes da intervenção: 13 pacientes pertencem ao grupo 1 e seis ao grupo 2. Mesmo com a disfunção renal deste paciente que interfere com a filtração do DTPA, seis pacientes do grupo 1 apresentaram resultado do renograma com captopril positivo e nenhum paciente do grupo 2 apresentou resultado positivo ($p=0,436$), com sensibilidade de 54% e especificidade de 100%.

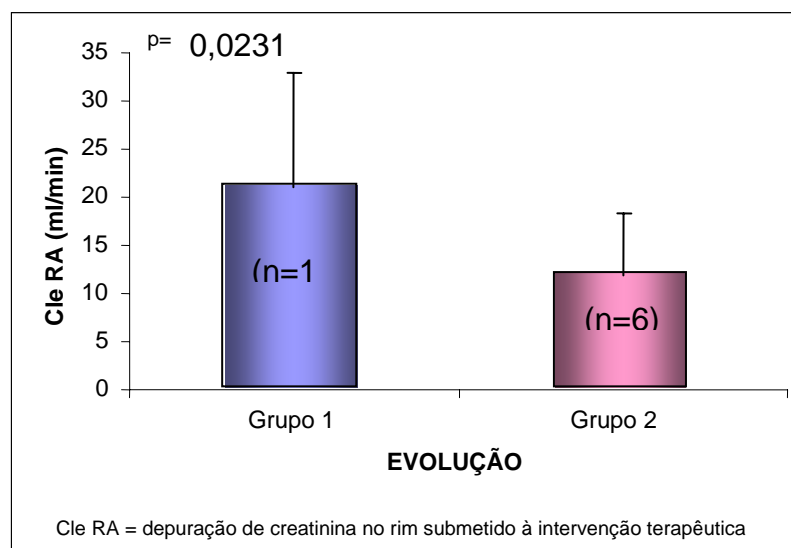


Figura 6. Resultado da depuração de creatinina no rim submetido à intervenção terapêutica no grupo 1 e grupo 2 (n=20)

4.6. Ultra-sonografia renal

A medida do tamanho renal e espessura do córtex foi realizada nos 20 rins submetidos a angioplastia, no grupo 1 a média do tamanho renal foi de $10,26 \pm 0,92\text{cm}$ e da espessura do córtex de $1,21 \pm 0,21\text{cm}$ e no grupo 2 foi de $9,11 \pm 1,00\text{cm}$ e $1,13 \pm 0,15\text{cm}$ para tamanho renal e de espessura de córtex, respectivamente (figura 7). Em relação ao tamanho renal a diferença estatística entre os dois grupos foi significativa ($p=0,022$), o mesmo não ocorreu em relação à espessura do córtex ($p=0,407$).

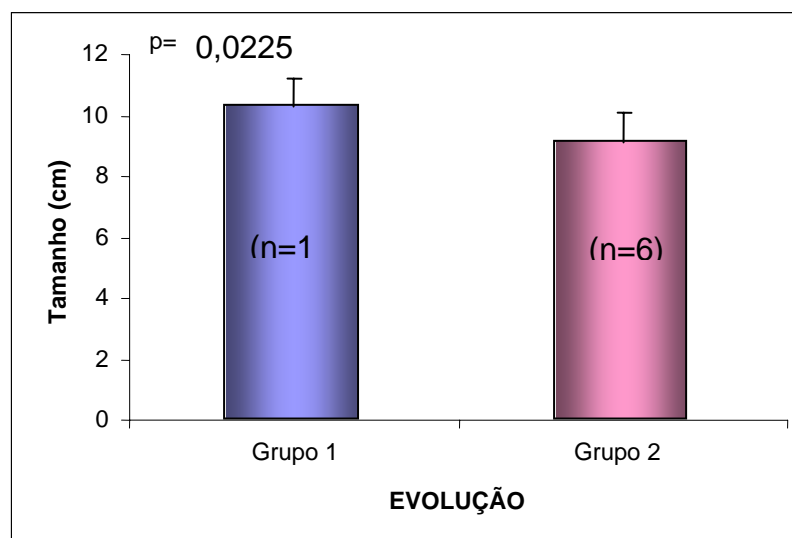


Figura 7. Resultado da medida do tamanho renal nos pacientes do grupo 1 e grupo 2 (n=20)

4.6.1. A medida da ecogenicidade renal – relação parênquimo-sinusal

O histograma permitiu a medida quantitativa da ecogenicidade do parênquima renal com a relação parênquimo-sinusal que foi realizada em 19 pacientes, 13 pacientes pertencem ao grupo 1 e seis ao grupo 2. O grupo 1 apresentou uma relação parênquimo-sinusal de $0,43 \pm 0,12$ e o grupo 2 de $0,57 \pm 0,10$ com diferença significativa entre os grupos ($p= 0,022$). Esses dados são apresentados na figura 8.

Os dados obtidos permitiram o estabelecimento um valor de corte para o RPS igual 0,537 com sensibilidade de 67% e especificidade de 69% para determinar a evolução da função renal após a intervenção. A área sob a curva ROC foi igual 0,833 (IC 95% 0,638 – 1,28) (figura 9).

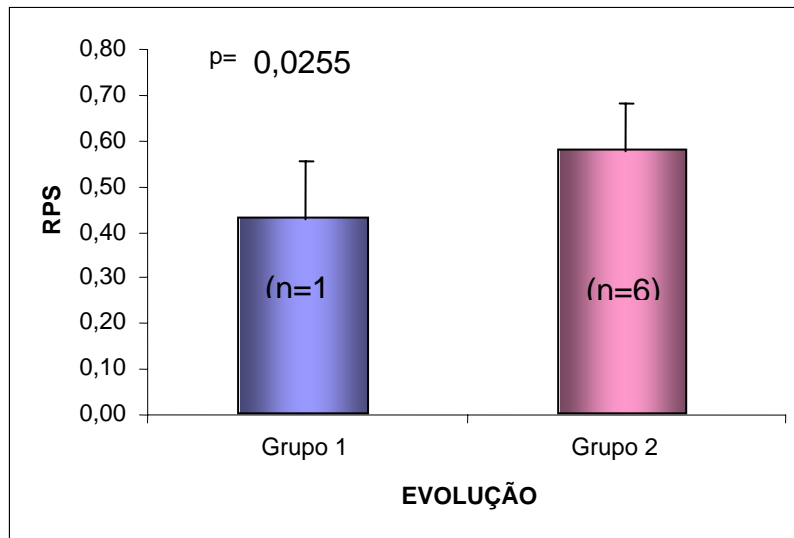


Figura 8. Resultado da relação parênquimo-sinusal nos pacientes do grupo 1 e grupo 2 (n=19)

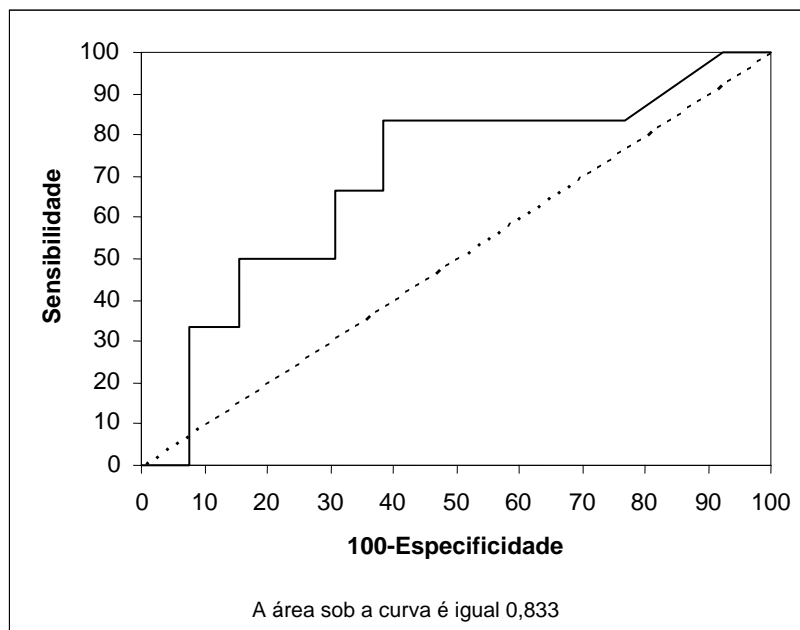


Figura 9. Curva ROC para relação parênquimo-sinusal como teste de avaliação da evolução da função renal após intervenção terapêutica

4.6.2. Doppler renal

Analizamos as artérias segmentares intra-renais de 19 pacientes e o índice de resistividade medido no grupo 1 foi de $0,67 \pm 0,12$ e no grupo 2 foi de $0,65 \pm 0,12$, não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,788$).

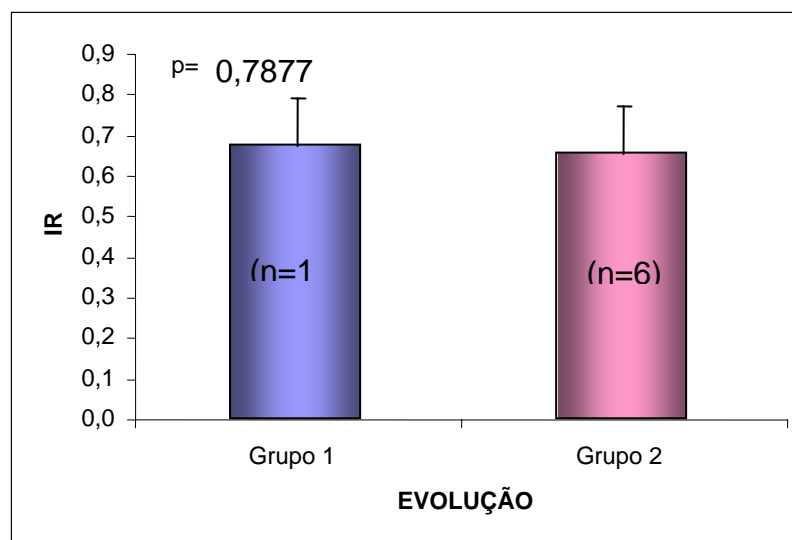


Figura 10. Resultado do índice de resistividade nos pacientes do grupo 1 e grupo 2

A tabela 7 apresenta os dados relativos à comparação entre os dois grupos com diversas variáveis clínico-laboratoriais. A tabela 8 apresenta os resultados referentes ao renograma e ultrassonografia.

Tabela 7. Resumo dos resultados da comparação entre o grupo 1 e o grupo 2 com diversas variáveis (n=20).

Variável	Grupo 1 (n=14)	Grupo 2 (n=6)	Valor de P
Idade (anos)	63,92 ± 9,77	59,66 ± 12,12	p=0,417
Pressão arterial sistólica (mmHg)	143,57 ± 18,96	135,16 ± 9,55	p=0,321
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,85 ± 12,17	78,16 ± 6,88	p=0,898
Drogas anti-hipertensivas (classe)	3,64 ± 1,08	3,33 ± 0,81	p=0,539
Cr sérica inicial (mg/dl)	2,57 ± 1,10	5,1 ± 3,07	p=0,047
Depuração de creatinina inicial (ml/min)	28,46 ± 9,79	18,92 ± 11,84	p=0,076
Depuração de creatinina inicial no rim submetido à intervenção (ml/min)	21,08 ± 11,01	9,09 ± 6,07	p=0,023
Acido úrico (mg/dl)	8,86 ± 2,41	6,41 ± 1,48	p=0,034
Hb (g/dl)	12,75 ± 1,34	11,3 ± 1,91	p=0,067
Proteinúria de 24h (g)	0,32 (0,16-0,89)	1,49 (0,55-2,93)	p=0,137
Tamanho renal na USG (cm)	10,26 ± 0,92	9,11 ± 1,0	p=0,022
Espessura do córtex na USG (cm)	1,21 ± 0,21	1,13 ± 0,15	p=0,407

Dados expressos em média ± SD ou mediana (1º e 3º quartis)

Tabela 8. Resultados referentes ao renograma, histograma e índice de resistividade no grupo 1 e grupo2 (n=19).

Variável	Grupo 1 (n=13)	Grupo 2 (n=6)	Valor de P
Renograma com captopril – nº teste positivo/ nº exames	7 (53,8%)	0 (0%)	p=0.043
Relação parênquimo-sinusal	0,43 ± 0,12	0,57 ± 0,10	p=0,025
Índice de resistividade	0,67 ± 0,12	0,65 ± 0,12	p=0,788

Dados referentes à relação parênquimo-sinusal e índice de resistividade são expressos em média ± SD

4.7. Histologia renal

A biópsia renal foi realizada em 17 pacientes, entretanto três pacientes incluídos no estudo não a realizaram por dificuldade técnica: cisto renal no polo inferior, espessura do córtex delgada com hiperecogenicidade acentuada e inúmeros pequenos cistos renais. A biópsia por agulha foi realizada em 17 pacientes, em dois pacientes a biópsia foi por videolaparoscopia.

Do total de 17 biópsias, quatro foram inconclusivas por apresentar material insuficiente para análise, oito pertenciam ao grupo 1 e cinco ao grupo 2. A comparação estatística entre os dois grupos foi realizada, a fibrose intersticial no grupo 1 foi de $21,87 \pm 21,70$ % e no grupo 2 foi de $50,80 \pm 38,15$ %, porém sem diferença estatística ($p=0,105$). Em relação a glomeruloesclerose, o grupo 1 e o grupo 2 apresentaram respectivamente $7,12 \pm 20,15$ % e $26,8 \pm 30,36$ %, também sem diferença estatística significativa ($p=0,184$). A tabela 9 apresenta o resultado dos diagnósticos histopatológicos.

Tabela 9. Resultados histopatológicos (n=13).

Achados histológicos	n (%)
➤ Alterações histológicas isquêmicas	12 (92,3)
➤ Outros diagnósticos	6 (53,8)
• Nefroesclerose Benigna	4 (30,7)
• Nefroesclerose Maligna	1 (7,7)
• GESF secundária	1 (7,7)
• Arteriosclerose	1 (7,7)
➤ Rim normal	1 (7,7)

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A nefropatia isquêmica é uma entidade clínica que apresenta um aumento progressivo na sua incidência tanto por meio dos avanços e da difusão dos exames diagnósticos quanto pelo aumento da expectativa de vida e conseqüentemente maior exposição a fatores exógenos como tabagismo, hábitos alimentares inadequados, sedentarismo, estilo de vida e também maior tempo de exposição a doenças crônicas. A incidência de nefropatia crônica em pacientes com insuficiência renal crônica dialítica, notadamente em pacientes idosos é elevada (16 a 46%)^{7,8,41}.

Neste presente estudo os pacientes apresentaram disfunção renal importante com depuração de creatinina de $27,67 \pm 15,72$ ml/min. A evolução para a insuficiência renal crônica naqueles pacientes com estenose hemodinamicamente significativas apresenta-se de duas maneiras: progressão rápida da estenose e conseqüente piora da função renal, porem não necessariamente com piora da lesão crônica do parênquima renal ou por lesão isquêmica constante e mais lenta com pouca ou nenhuma progressão da estenose hemodinamicamente significativa, nesta forma a perda da função renal depende necessariamente da evolução da injúria crônica do parênquima.

Considerando apenas a injúria renal decorrente da isquemia, sem a interferência de outras patologias que também podem estar presentes superajuntada.

O manuseio desses pacientes divide-se em duas frentes: tratamento clínico e intervenção terapêutica (angioplastia renal com ou sem *stent* e cirurgia de revascularização renal) para restabelecimento do fluxo renal. Ainda existe muita dúvida na literatura médica em relação à indicação da intervenção terapêutica. Os resultados após uma intervenção terapêutica podem variar conforme a evolução da taxa de filtração glomerular: 25 a 30% melhoram, 40 a 45% estabilizam e 20 a 25% pioram após o procedimento^{6,10}. Porém acreditamos que a seleção adequada desses pacientes que serão submetidos à intervenção terapêutica seja condição decisiva neste processo.

A heterogeneidade das doenças que em estar associada a nefropatia isquêmica e dificuldade de estabelecimento da intensidade da injúria crônica do parênquima renal e conseqüente prognóstico do resultado terapêutico para melhora da função renal é responsável por essa indecisão terapêutica. O estudo de diversos marcadores prognósticos ainda não estabeleceu um marcador prognóstico incontestável. A eficácia e reprodutibilidade desses marcadores são conflitantes o que dificulta o médico diante de uma decisão terapêutica. Neste presente estudo analisamos diversos marcadores já existentes na literatura e demonstramos dois novos marcadores: a medida da ecogenicidade do parênquima renal na ultra-sonografia e a histologia renal em pacientes com disfunção renal.

Alguns autores demonstram que pacientes com disfunção renal severa têm pior prognóstico para a evolução da função renal após uma intervenção terapêutica^{24,18,42,43}. O fato da disfunção renal avançada e pior

prognóstico conduzem na prática clínica a muitos médicos a não indicarem uma intervenção terapêutica nos pacientes com este grau de disfunção renal. No entanto neste presente estudo, mesmo com uma amostra de pacientes com disfunção renal importante, encontramos uma evolução satisfatória na maioria dos casos (70%), o que corrobora a idéia de selecionar melhor os pacientes com estas características.

A utilização da função renal (creatinina sérica e depuração de creatinina) como preditor da evolução da função renal após a intervenção terapêutica é complexa. Outros estudos não encontraram a correlação da função renal com a evolução após uma intervenção terapêutica ^{44,45}, pois a função renal não é determinada apenas pelo grau de estenose e conseqüentemente redução do fluxo sanguíneo renal, mas também pelo grau de injúria do parênquima renal, além da presença ou não de estenose no rim contralateral e grau de injúria renal contralateral. E mais ainda, a injúria do parênquima renal não é determinada somente pela isquemia – nefropatia isquêmica isolada, mas também por outras patologias como aterosclerose microvascular, ateroembolismo, embolia por colesterol, nefropatia do contraste, nefrosclerose benigna, nefrosclerose maligna e maligna nefropatia diabética, entre outras. Por todos esse fatores determinantes da função renal e considerando que em certos casos, pacientes dialíticos recuperam a função renal e saem do programa dialítico, a função renal não é capaz de definir isoladamente a indicação da intervenção terapêutica.

Entretanto, concordamos com o fato que esses pacientes tem uma pior evolução, por acreditar que, em sua maioria, os pacientes com nefropatias isquêmicas com disfunção severa apresentam injúria do parênquima renal mais avançada. Por isso que a presença de lesão renal crônica avançada e irreversível nos pacientes com nefropatia isquêmica e disfunção renal severa é esperada se já não estiver presente. Ainda mais, a progressão da injúria renal depende do tempo da estenose hemodinamicamente significativa instalada com ou sem sinergismo de outras patologias renais concomitantes e da velocidade da progressão do grau da estenose e a insuficiência renal crônica é reversível ao menos em parte. Conseqüentemente a identificação do grau de injúria renal é fator essencial no resultado, ou seja, em que ponto o rim é viável para o restabelecimento do fluxo renal.

Este estudo demonstrou que pacientes com valores de creatinina sérica elevada têm pior evolução após a angioplastia em relação à função renal. Ao analisarmos a depuração de creatinina estimada encontramos uma tendência ao resultado insatisfatório naqueles pacientes com menor depuração de creatinina. Fato semelhante a outros estudos ^{18,24,42,43} que demonstram uma pior evolução nos pacientes com depuração de creatinina reduzida, e explicado pela maior freqüência de pacientes com injúria renal mais acentuada neste tipo de paciente, possivelmente uma indicação de intervenção tardia.

Vale a pena ressaltar que, neste presente estudo, um paciente em programa de diálise peritoneal (14 meses em CAPD) recuperou a função

renal suficiente para não necessitar da diálise. Esse resultado deve ser lembrado que o uso da depuração de creatinina como marcador isolado é incorreto e que o tempo de terapia dialítica com rim ainda viável pode ser longo.

Analisamos a função renal separada do rim submetido à intervenção com intuito de retirar da análise a interferência da filtração glomerular do rim contralateral. Demonstramos que a função renal do rim submetido à intervenção terapêutica apresentou uma resposta insatisfatória no grupo 2, com uma depuração de creatinina mais reduzida. Esse resultado corrobora a idéia de injúria renal crônica irreversível é mais freqüente no paciente com disfunção renal severa. Porém a identificação dos pacientes com disfunção renal severa que possam melhorar a função renal após a intervenção não é possível somente pela análise da depuração de creatinina, pois existem aqueles casos em que a perda da função renal é resultado principalmente da redução de fluxo sanguíneo renal e que não apresentam, ainda, injúria crônica avançada do parênquima renal.

Neste presente estudo a análise da dosagem de ácido úrico, que poderia ter correlação negativa com a depuração de creatinina e conseqüentemente com o resultado após intervenção, apresentou um resultado contraditório, ou seja, aqueles pacientes que tem valores inferiores na dosagem de ácido úrico apresentaram pior evolução clínica. O uso de alopurinol prévio em 5 pacientes do grupo com evolução insatisfatória provavelmente interferiu no resultado. Rademacher et al.²³ demonstram que

a hipeuricemia (maior ou igual a 7,3mg/dl) é útil na identificação de pacientes com pior prognóstico.

Um outro exame de rotina que foi utilizado como marcador prognóstico foi a hemoglobina que mostrou uma tendência a valores inferiores no grupo que teve evolução insatisfatória. A análise da hemoglobina se justifica, pois reflete a associação da avançada insuficiência renal não apenas em relação à depuração de creatinina, mas também em relação à insuficiência endócrina do rim na produção de eritropoetina. Essa tendência a valores inferiores de hemoglobina no grupo com resposta insatisfatória é semelhante à depuração de creatinina reduzida neste grupo, porém os valores de hemoglobina diferem em relação à influência da estenose. A estenose pode determinar uma correlação positiva com a dosagem de hemoglobina, com aumento da produção de eritropoetina e conseqüentemente maior produção de glóbulos vermelhos, pelo menos em uma fase inicial sem injúria crônica do parênquima renal. A estenose de artéria renal é responsável por casos de hipertensão renovascular e policitemia ⁴⁶.

A redução dos valores de hemoglobina são decorrentes injúria crônica do parênquima renal, tornando-o incapaz de manter a resposta exacerbada à hipóxia tecidual permanente determinada pela estenose da artéria renal. Portanto a hemoglobina pode ser utilizada como uma medida indireta da lesão crônica do parênquima renal na nefropatia isquêmica e que valores inferiores tendem a um pior prognóstico. Entretanto a produção de eritropoetina que é decorrente também do rim contralateral com ou sem

estenose, e com ou sem nefropatia crônica, interfere na utilização da hemoglobina como um bom preditor para evolução da função renal após uma intervenção terapêutica. Em grupos de pacientes com disfunção severa e com atrofia renal importante contralateral, talvez essa interferência possa ser reduzida.

Em relação à utilização da proteinúria como marcador prognóstico não identificamos diferença entre os dois grupos, e pela pequena amostra neste estudo esse resultado foi inconclusivo. Entretanto diversos autores ^{21,22,24,42} demonstram que a proteinúria maior que 1g prediz uma evolução insatisfatória após a intervenção terapêutica, sugerindo o dano ao parênquima renal como determinante do prognóstico.

Apesar desses resultados a utilização da proteinúria como preditor isolado não é apropriado, pois alguns fatores inerentes a nefropatia isquêmica podem interferir esta avaliação, como por exemplo: a proteinúria, que pode ser encontrada em pacientes com estenose de artéria renal independente da injúria renal crônica e se correlaciona com a atividade da renina plasmática que resulta na ação da Angiotensina II ⁴⁷; a hipertensão arterial de difícil controle determina variações nos níveis de proteinúria – elevação da pressão arterial aumenta a proteinúria de 24h; a redução da proteinúria pode ocorrer com redução da função renal nos casos com disfunção renal severa, podendo diminuir paradoxalmente à intensificação da lesão crônica; a presença de lesões glomerulares que determinam elevação dos níveis de proteinúria. Neste presente estudo um paciente

apresentou proteinúria nefrótica com diagnóstico histológico de GESF secundária.

O uso da biópsia renal como avaliação do parênquima renal na nefropatia isquêmica não faz parte do manuseio rotineiro da nefropatia isquêmica. Entretanto em casos de dúvida quanto à viabilidade do parênquima renal e na impossibilidade da realização de uma intervenção terapêutica menos agressiva como os procedimentos endovasculares, a biópsia renal tem sido utilizada na prática clínica para tomada de decisões terapêuticas.

Em relação à histologia renal o presente estudo foi o primeiro em avaliar a histologia renal como marcador prognóstico. O resultado demonstrou uma tendência em relação à fibrose intersticial em prever a evolução da função renal, ou seja, aqueles pacientes com maior percentagem de fibrose intersticial apresentaram uma evolução insatisfatória após a intervenção terapêutica. Entretanto pela pequena amostra obtida neste estudo, esses resultados são inconclusivos na utilização da histologia renal como preditor de prognóstico após intervenção terapêutica.

Algumas considerações devem ser ressaltadas em relação às dificuldades técnicas na realização da biópsia renal. A delgada espessura do córtex renal, a difícil diferenciação cortico-medular ou a presença de cistos em alguns casos impossibilitaram o procedimento ou determinaram material insuficiente para análise histológica. Um fator possível de interferência da histologia renal em prever o resultado é a característica focal da biópsia

renal, podendo o material analisado não ser representativo do parênquima renal.

Neste presente estudo todos os pacientes eram hipertensos em média usavam 3,5 classes de medicamentos anti-hipertensivos. Ao analisarmos a influência dos níveis pressóricos sob a evolução da filtração glomerular após a angioplastia não obtivemos diferença entre os grupos, o mesmo foi constatado com o número de classes de anti-hipertensivos. Giroux et al.³⁶ e Burket et al.⁴⁵ também não conseguiram prever a evolução da função renal após a intervenção terapêutica utilizando a pressão arterial sistólica e diastólica pré-intervenção.

Em relação atividade de renina plasmática de veia cava inferior e veias renais as seguintes considerações podem ser feitas neste presente estudo. A atividade de renina plasmática de veia cava inferior em média apresentava valores superiores ao valor de referência normal. Portanto podemos inferir o papel da estenose de artéria renal na gênese e manutenção da hipertensão renovascular em todos os pacientes deste estudo. Porém a coexistência de outros fatores também pode influenciar a pressão arterial neste grupo de pacientes como, por exemplo, a insuficiência renal crônica ou a hipertensão arterial essencial já instalada antes do início da hipertensão renovascular. A análise dos valores da atividade de renina plasmática da veia cava inferior em relação ao prognóstico da função renal não verificou diferença entre os grupos. Este fato pode ser explicado pela produção de renina contralateral nos pacientes com estenose bilateral e

conseqüente interferência no valor da atividade de renina plasmática em veia cava inferior.

A análise da atividade de renina plasmática da veia renal do rim submetido à intervenção também não identificou diferença entre os grupos. A manutenção da produção exacerbada de renina mesmo em rins atróficos reflete a heterogeneidade dessa variável para prever a evolução da função renal após a intervenção terapêutica, ou seja, a produção de renina pode permanecer elevada mesmo com atrofia do parênquima em rins inviáveis. Esta característica é utilizada para a indicação de nefrectomia para controle pressórico ³⁴.

Associação entre a melhora pressórica (redução do número de classe de anti-hipertensivo) e a melhora da função renal não foi observada neste presente estudo. Vale a pena ressaltar que o desenho desse estudo foi realizado com propósito de observar a ação da intervenção terapêutica unilateral sobre a evolução da função renal e que os pacientes com rins hiperreninêmico contralateral não sofreram intervenção.

A lateralização da renina também não teve diferença estatística entre os dois grupos. Fato este decorrente da presença de estenose bilateral em 61,5% dos casos e conseqüente equilíbrio dos valores da atividade de renina plasmática nas veias renais e até pela lateralização da renina contralateral em dois casos. A lateralização quando presente é útil na avaliação preditiva da melhora da pressão arterial após à intervenção terapêutica ^{48,49,50}, porem com a piora da função renal a lateralização da renina perde essa capacidade preditiva ⁵¹.

Outro resultado interessante neste estudo foi o renograma com captopril que apresentou uma diferença significativa entre os dois grupos. Quando analisamos a evolução satisfatória em relação à função renal o renograma apresentou uma sensibilidade de 54% e especificidade de 100% em predizer um bom resultado quando o teste foi positivo (considerando alta e intermediária probabilidade para hipertensão renovascular). Outros autores demonstram que o renograma teste captopril é um bom exame em predizer o resultado de uma intervenção terapêutica em pacientes com hipertensão renovascular, e que a presença da nefropatia isquêmica com o agravamento da função renal é acompanhado pela redução da filtração do radiofarmaco – DTPA ^{26,27}. Esse fato corrobora a baixa sensibilidade encontrada neste estudo que utilizou pacientes com disfunção renal. Por outro lado à especificidade elevada do renograma teste do captopril neste estudo suporta a utilização deste exame na prática clínica em caracterizar uma indicação para uma intervenção terapêutica com alta probabilidade de um bom resultado quando este for positivo, porém a sensibilidade baixa não habilita este exame como um teste eficiente para a intervenção terapêutica nos pacientes com nefropatia isquêmica e disfunção renal.

O resultado obtido com o renograma com captopril pode ser explicado pela integridade funcional do parênquima renal ao sistema renina-angiotensina, mais especificamente na ação da Angiotensina II sobre a arteríola eferente, que atua na filtração glomerular. A redução da filtração glomerular do radioisótopo à utilização do captopril, expresso pelo renograma - teste captopril positivo, é resultado da inibição da

vasoconstrição na arteríola eferente decorrente do bloqueio da enzima conversora. A manutenção da integridade funcional e conseqüente alteração da filtração glomerular ao captopril nos pacientes que evoluíram com melhora da função renal apóia a idéia da avaliação da viabilidade do parênquima renal para o sucesso terapêutico.

A utilização da ultrassonografia como método na avaliação do parênquima renal é difusamente utilizada, pois a medida do tamanho e córtex renal é de fácil execução e com boa reprodutibilidade. Neste presente estudo, os rins com tamanho reduzido apresentaram evolução insatisfatória em relação à função renal. O fato é condizente com a evolução para atrofia renal nos pacientes com estenose de artéria renal hemodinamicamente significativa, que tem pior prognóstico²³. Entretanto a existência de rins com tamanho e espessura do córtex dentro do limite da normalidade, mas com parênquima renal inviáveis é inquietante. Além disso, a determinação da viabilidade renal apenas pela análise do tamanho renal nos rins que estão entre os valores normais e rins atróficos é difícil e conflitante. Em revisão realizada por Bracco et al.³⁰, a revascularização renal em rins de pequeno tamanho (7 a 9cm) recupera a função renal em pacientes em diálise em 87% dos casos relatados. Em relação à espessura do córtex renal não encontramos diferença entre os dois grupos.

A utilização do índice de resistividade demonstrada por Rademarcher et al.²⁴ como um bom preditor de resultado após a intervenção terapêutica tanto para a melhora da pressão arterial como da função renal foi realizada neste estudo. Embora não identificamos diferença entre os grupos, a

pequena amostra neste estudo torna este resultado inconclusivo. Radermacher et al.²⁵ em comparação com outros marcadores preconizam que o índice de resistividade > 0,80 ao Doppler renal e a cintilografia renal teste com captopril – não respondedor apresentam-se como melhores preditores de resultado insatisfatório após uma intervenção. A utilização do índice de resistividade na avaliação da progressão de nefropatia crônica de várias etiologias e no rim transplantado em relação à evolução com perda do enxerto, também já foi realizado e aqueles pacientes com o índice de resistividade > 0,80 têm um pior prognóstico^{32,52}. Esses dados reforçam a idéia da utilização do índice de resistividade como determinante da viabilidade do parênquima renal. Contudo outros autores relatam resultados discordantes em relação ao índice de resistividade como um marcador prognóstico na nefropatia isquêmica para evolução da função renal após uma intervenção^{53,54}.

A principal crítica em relação à utilização do índice de resistividade como marcador prognóstico é sua reprodutibilidade. Esse fato pode ser decorrente do exame ser operador-dependente, demorado e de difícil realização, notadamente em pacientes obesos. Além disso necessita da cooperação do paciente e de preparo intestinal. Um outro fator interferente é alteração hemodinâmica pós-estenótica intra-renal em estenoses críticas, resultando em reduções importantes no pico de velocidade sistólica das artérias e conseqüentemente no valor do índice de resistividade⁵⁵.

Na prática clínica utilizamos a ecogenicidade renal como um indicador para realização de uma intervenção terapêutica principalmente nos casos de

disfunção renal importante com rins de tamanho normais ou com tamanho pouco reduzido. Nestes casos utilizamos a ecogenicidade do parênquima renal como um parâmetro de medida de intensidade da injúria crônica do parênquima renal, isso é possível porque a textura do parênquima renal resulta em diferentes ecos (velocidade de retorno do som) conforme o grau de injúria crônica do parênquima renal ⁵⁶. Essa correlação positiva entre a intensidade da ecogenicidade e o grau de injúria crônica renal é capaz de diferenciar a viabilidade parênquima renal pelo menos nos extremos (parênquima normal e perda da delimitação corticomedular). Rotineiramente a medida da ecogenicidade é um parâmetro semi-quantitativo avaliado de forma subjetiva, operador dependente. Além disso, a imagem formada pelos ecos depende da profundidade da estrutura analisada e das estruturas interposta em seu caminho até o transdutor, tornando a diferenciação exata da intensidade da lesão crônica muito difícil à ultra-sonografia renal.

Na tentativa de quantificar a ecogenicidade renal Tsau et al.⁵⁷ relatam que a medida da ecogenicidade renal através do histograma usando a relação renal-hepática correlaciona-se com a função renal em crianças portadoras de nefropatias, posteriormente Manley e O'Neill³¹ também quantificaram a ecogenicidade do parênquima renal utilizando metodologia semelhante. Entretanto outros autores discordam do uso da ecogenicidade hepática como padrão para a quantificação da ecogenicidade renal ^{58,59}. A diferença de profundidade das estruturas analisadas, as diferentes estruturas interpostas à passagem do som e a possibilidade da existência de hepatopatias que alterem a textura hepática não consolidaram essa medida

quantitativa da ecogenicidade renal para a prática clínica. Portanto a inovação de medir a ecogenicidade do parênquima renal através da relação do histograma do parênquima e do seio renal foi realizada neste estudo. O uso da relação parênquimo-sinusal reduz drasticamente a subjetividade do operador e utiliza o próprio órgão como controle da imagem formada (mesma profundidade entre a área do parênquima renal e do seio renal e o som atravessa praticamente as mesmas estruturas interposta entre o transdutor e o órgão).

A medida da ecogenicidade através da relação parênquimo-sinusal foi significativamente diferente entre os dois grupos de pacientes, o grupo com a relação parênquimo-sinusal maior apresentou uma evolução insatisfatória após a angioplastia. A utilização dessa relação como teste para avaliar a evolução da função renal após a intervenção terapêutica foi realizada e um valor de corte = 0,53 de relação parênquimo-sinusal apresenta uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 69%.

Tecnicamente é uma medida pouco operador dependente e de execução fácil e rápida. Entretanto para realização da medida é necessário um histograma (*softwer*) no aparelho de ultra-sonografia. A dependência do operador reside na escolha das áreas analisadas que devem ser as mais representativas possíveis do parênquima e do seio renal respectivamente.

Acreditamos que ainda há necessidade de aumentar a amostra para atingir um valor de corte mais apropriado e da realização de outros estudos para validar esse exame como um teste para a avaliação de uma intervenção terapêutica na nefropatia isquêmica. Esse estudo também abre

a possibilidade do uso dessa medida como uma ferramenta na avaliação da viabilidade renal em outras patologias renais crônicas.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 1.** A depuração de creatinina do rim submetido à intervenção, o tamanho renal, o renograma com DTPA - teste do captopril e a relação parênquimo-sinusal na ultra-sonografia renal com histograma foram capazes de predizer o resultado da função renal nos pacientes com nefropatia isquêmica submetidos a uma intervenção terapêutica.
- 2.** A relação parênquimo-sinusal pode ser utilizada como um novo teste para a avaliação da evolução da função renal após uma intervenção terapêutica nos pacientes com nefropatia isquêmica.

ANEXO

7. ANEXO

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

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

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: MARCADORES PROGNÓSTICOS NA NEFROPATIA ISQUÊMICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA (ANGIOPLASTIA OU ANGIOPLASTIA COM IMPLANTE DE STENT OU CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO RENAL).

2. PESQUISADOR: JOSÉ NERY PRAXEDES.

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR DOUTOR DA DISCIPLINA DE NEFROLOGIA

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 14494 UNIDADE DO HCFMUSP : NEFROLOGIA..

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO [x]

RISCO MAIOR

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 03 anos.

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

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo;
- 1) O Sr (a) tem um problema no rim decorrente de um estreitamento na artéria do rim que impede a passagem de sangue, o que leva a uma piora progressiva do funcionamento do rim e a elevação da pressão arterial, e o Sr (a) poderá no futuro necessitar de diálise. A angioplastia ou a cirurgia na artéria do rim que o Sr (a) realizará é uma tentativa de melhorar o funcionamento do rim, porém nem sempre a melhora acontece, e em alguns casos os pacientes continuam piorando a função do rim. Neste protocolo avaliaremos se alguns exames realizados antes da angioplastia ou da cirurgia são capazes de prever o resultado.
- 2) O Sr (a) realizará todos os exames disponíveis para avaliar o rim e o seu funcionamento, bem como, o estreitamento da artéria do rim. Também realizará exames para identificar outras doenças comuns em casos semelhantes ao do Sr (a). Os seguintes exames serão realizados: a) exames de sangue e urina – para avaliar o funcionamento do rim e identificar alterações frequentes como elevação do colesterol, elevação do ácido úrico, perda de proteína na urina, entre outros; b) USG Doppler renal - para visualizar as condições do rim e da circulação do sangue em seus vasos (artérias e veias); c) Eletrocardiograma – para identificar a presença de doença coronariana; d) Ecocardiograma – para verificar a força (fração de ejeção) do coração e o tamanho de suas câmaras, que podem estar afetados pela hipertensão arterial geralmente associada ao problema do rim; e) Duplex Scan de carótidas: identifica a presença ou não de estreitamento da artéria do pescoço; f) Duplex Scan de membros inferiores: visualiza a existência ou não de estreitamento nas artérias das pernas; g) Angiografia renal por Ressonância Magnética: este exame também serve para visualizar as características do rim e de sua artéria; h) Renograma – determina a função de cada rim separadamente; i) Arteriografia Renal – atualmente é o melhor exame para avaliar a circulação do rim e o estreitamento da artéria do rim; j) Dosagem de renina na veia cava inferior e veias renais: demonstra as alterações desta substância decorrente do estreitamento da artéria do rim e que podem estar provocando a elevação da sua pressão arterial; l) Biópsia renal: é o exame ao microscópio de um pequeno fragmento retirado do rim, que determina a possibilidade de recuperação do rim.
- 3) A Angiografia renal por RNM pode causar desconforto por apresentar sensação de confinamento dentro do aparelho em alguns pacientes; A Arteriografia Renal é realizada pela introdução de um cateter pelos vasos da virilha, com anestesia local, que chega até o rim, onde é injetado o

contraste para a visualização da circulação do rim. Pode existir: dor ou sangramento no local da punção na virilha, raros episódios de reações alérgicas, sensação de calor no momento de injeção do contraste, e até piora da função renal, o que geralmente é transitório. A Biópsia renal que é realizada por uma agulha guiada por USG na região lombar com anestesia local, pode causar: dor no local da punção (região lombar), sangramento no local da retirada do fragmento do rim ou na urina. Em casos em que existe apenas um rim funcionando, será realizada biópsia renal por videolaparoscopia, que é uma pequena cirurgia com anestesia geral, porém é um procedimento seguro quanto ao menor risco de sangramento no rim. No seu caso este tipo de procedimento será (ou não será) necessário.

- 4) a) A realização de todos esses exames permitirá: identificarmos alguma doença associada, pois analisaremos outros órgãos (coração, retina, carótida) freqüentemente acometidos, e se necessário, encaminharemos para o tratamento adequado; prever a possibilidade da sua angioplastia ou cirurgia ter ou não bom resultado; indicar com maior segurança qual o tipo de intervenção a ser realizada no Sr (a). b) Após o término deste protocolo poderemos, em casos semelhantes ao do Sr (a), indicar a angioplastia ou cirurgia com maior definição quanto ao resultado, podendo até excluir certos pacientes da intervenção. c) Também identificaremos os melhores exames a serem realizados, podendo no futuro selecionar os exames da nossa rotina de investigação clínica.
 - 5) Todos os exames que serão realizados pelo Sr (a) são comuns e úteis à prática clínica de pacientes com o mesmo problema de rim que o Sr (a) possui, e atualmente não dispomos de nenhum exame ou tratamento alternativo para conduzir o caso do Sr (a).
-

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 431.
2. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcusshamer J, et al. Takayasu`s arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977 Jan; 93(1): 94-103.
3. Rimmer JM, Gennari JF. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med.* 1993 May 1; 118(9): 712-9.
4. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease. Incidence, clinical correlates and outcomes: A 20 year clinical experience. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24: 622-9.
5. Fatica RA , Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jun; 37(6): 1184-90.
6. Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Méd.* 2001; 52: 421-42.
7. Coen G, Manni M, Giannoni MF, Calabria S, et al. Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol.* 1998; 18(3): 221-7.
8. Simon P, Benarbia S, Charasse C, et al. Ischemic renal diseases have become the most frequent causes of end stage renal disease in the elderly. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1998 Aug; 91(8): 1065-8.

9. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc.* 2002, 77: 309-316.
10. Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1998 Mar; 53(3): 799-811.
11. Marcussen N. Atubular glomeruli in renal artery stenosis. *Lab Invest.* 1991; 65: 558-65.
12. Truong LD, Farhood A, Tasby J, Gillun D. Experimental chronic renal ischemia: Morphologic and immunologic studies. *Kidney Int.* 1992; 41: 1676-89.
13. Wright JR, Duggal A, Thomas R, et al. Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 765-70.
14. Hansen KJ, Cherr GS, Craven TE, Motew SJ, et al. Management of ischemic nephropathy: dialysis-free survival after surgical repair. *J Vasc Surg.* 2000; 32: 472-81.
15. Morganti A. Angioplasty of the renal artery: antihypertensive and renal effects. *Nephrol.* 2000; 13 Suppl 3: S28-3.
16. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, et al. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *QJM.* 1994; 87:413-21.
17. Rundback JH, Gray RJ, Rozenblit G, et al. Renal artery placement for the management of ischemic nephropathy. *J Vasc Interv Radiol.* 1998; 9: 413-20.

18. Paulsen D, Klow NE, Rogstad B , et al. Preservation of renal function by percutaneous transluminal angioplasty in ischemic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:1451-61.
19. Beutler JJ, Van Ampting JM, Van De Ven PJ, et al. Long-term effects of arterial stenting on Kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1475-81.
20. Muray S, Martin M, Amoedo ML, et al. Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 60-6.
21. Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, et al. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1153-61.
22. Suresh M, Laboi, Mamtora H, Kalra PA. Relationship of renal dysfunction to proximal arterial disease severity in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 631-6.
23. Guery B, Launay-Mignot P, Picard C, Coupaye M, Plouin PF. Revascularization of atherosclerotic stenosis of the renal artery. Indications and results. *Presse Med.* 2001 Oct 13; 30(29): 1456-61.
24. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 410-7.
25. Radermacher J, Weinkove R, Haller H. Techniques for predicting a favourable response to renal angioplasty in patients with a renovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10:799-805.
26. Fommei E, Ghione S, Hilson AJ, et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. *Eur J Nucl Med.* 1993; 20: 617-23

27. Taylor A. Functional testing: ACEI renography. *Semin Nephrol.* 2000 Sep; 20(5): 437-44.
28. Binkert CA, Debatin JF, Schneider E, et al. Can MR measurement of renal artery flow and renal volume predict the outcome of transluminal renal angioplasty? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2001; 24: 233-9.
29. Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG, et al. Trends in surgical revascularization for renal artery disease. Ten year's experience. *JAMA.* 1987; 257:498-501.
30. Bracco A, Garrido SA, Valdecantos J. Kidney revascularization and function recovery in patients in dialysis. *Medicina (B Aires).* 1998; 58(6): 747-rr.
31. Manley JÁ, O'Nei, WC. How Echogenic is Echogenic ? Quantitative Acoustics of the Renal CórteX. *Am J Kidney Dis.* 2001; pp 706-711.
32. Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension.* 2002 Feb; 39 (2 Pt 2): 699-703.
33. Whelton PK, Harrington DP, Russell RP, White RI, Walker WG. Renal vein renin activity: a prospective study of sampling techniques and methods of interpretation. *Johns Hopkins Med J.* 1977 Sep;141(3):112-8.
34. Rossi GP, Cesari M, Chiesura-Corona M, Miotto D, Semplicini A, Pessina AC. Renal vein renin measurements accurately identify renovascular hypertension caused by total occlusion of the renal artery. *J Hypertens.* 2002 May; 20(5): 843-5.
35. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Jun; 9(6): 832-7.

36. Giroux MF, Soulez G, Therasse E, et al. Percutaneous revascularization of the renal arteries: predictors of outcome. *J Vasc Interv Radiol*. 2000 Jun; 11(6): 713-20.
37. Rundback JH, Sacks D, Kent CK, et al. Guidelines for the Reporting of Renal Artery Revascularization in Clinical Trials. *Circulation*. 2002; 106: 1572-1585.
38. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. SBH / SBC / SBN, Campos do Jordão, SP, 2002.
39. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Soc. Bras. Cardiol*. 77(Suppl 3): 1-48, 2001.
40. Nally JV Jr, Chen C, Fine E, Fommei E, Ghione S, Geyskes GG, Hoffer PB, Sfakianakis G. Diagnostic criteria of Reno vascular hypertension with captopril renography. A consensus statement. *Am J Hypertens*. 1991 Dec; 4(12 Pt 2): 749S-752S.
41. Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2000 Apr, 35(4): 573–87.
42. Campo A, Boero R, Stratta P, Quarello F. Selective stenting and the course of atherosclerotic renovascular nephropathy. *J Nephrol*. 2002 Sep-Oct; 15(5): 525-9.
43. Perkovi V, Thomson KR, Becker GJ. Factors affecting outcome after percutaneous renal artery stent insertion. *J Nephrol*. 2002 Nov-Dec; 15(6): 649-54.
44. Barri YM, Davidson RA, Senler S, Flynn TC, Seger JM, Harward TR, Wilcox CS. Prediction of cure of hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *South Med J*. 1996 Jul; 89(7): 679-83.

45. Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ, Brewster PS, Ansel GM, Moore JA, Venkatesan J, Henrich WL. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J.* 2000 Jan; 139(1 Pt 1): 64-71.
46. Luke R, Kennedy A, Stirling W, McDonald G. Renal artery stenosis, hypertension, and polycythaemia. *Br Med J.* 1965 Jan 16; 5428: 164-6.
47. Rossignol P, Chatellier G, Azizi M, Plouin PF. Proteinuria in renal artery occlusion is related to active renin concentration and contralateral kidney size. *J Hypertens.* 2002 Jan; 20(1): 139-44.
48. Marks LS, Maxwell MH, Varady PD, Lupu AN, Kaufman JJ. Renovascular hypertension: does the renal vein renin ratio predict operative results? *J Urol.* 1976 Apr; 115(4): 365-8.
49. Hansen HJ, Nielsen I, Ladefoged J, Nerstrom B. Renal vein renin ratio. Predictive value in renal and renovascular hypertension. *Acta Chir Scand Suppl.* 1976; 472: 99-102.
50. Luscher TF, Greminger P, Kuhlmann U, Siegenthaler W, Largiader F, Vetter W. Renal venous renin determinations in renovascular hypertension. Diagnostic and prognostic value in unilateral renal artery stenosis treated by surgery or percutaneous transluminal angioplasty. *Nephron.* 1986; 44 Suppl 1: 17-24.
51. Martin LG, Cork RD, Wells JO. Renal vein renin analysis: limitations of its use in predicting benefit from percutaneous angioplasty. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1993 Mar-Apr; 16(2): 76-80.
52. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10; 349(2): 115-24.

53. Garcia-Criado A, Gilabert R, Nicolau C, Real MI, Muntana X, Blasco J, Ganau S, Bru C. Value of Doppler sonography for predicting clinical outcome after renal artery revascularization in atherosclerotic renal artery stenosis. *J Ultrasound Med.* 2005 Dec; 24(12): 1641-7.
54. Zeller T, Frank U, Muller C, Burgelin K, Sinn L, Horn B, Flugel PC, Schwarzwald U, Roskamm H, Neumann FJ. Stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic renal artery stenosis preserves renal function and improves blood pressure control: long-term results from a prospective registry of 456 lesions. *J Endovasc Ther.* 2004 Apr; 11(2): 95-106.
55. Radermacher J. Resistive index: an ideal test for renovascular disease or ischemic nephropathy? *Nature Clinical Practice Nephrology.* 2006, 2, 232-233.
56. Rosenfield AT, Siegel NJ. Renal parenchymal disease: histopathologic-sonographic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1981 Oct;137(4):793-8.
Tsau YK, Lee PI, Chang LY, Chen CH. Correlation of quantitative renal cortical echogenicity with renal function in pediatric renal diseases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1997 Jul-Aug; 38(4): 276-81.
57. Platt JF, Rubin JM, Bowerman RA, Marn CS. The inability to detect kidney disease on the basis of echogenicity. *AJR Am J Roentgenol.* 1988 Aug;151(2): 317-9.
58. Lamont AC, Pelmore JM, Thompson JR, Norton-Wayne L. Ultrasound assessment of liver and kidney brightness in infants. Use of the gray-level histogram. *Invest Radiol.* 1995 Apr; 30(4): 232-8.