

THIAGO ANDRADE DE MACÊDO

**Estudo dos determinantes de doença arterial coronária grave
em pacientes hipertensos com indicação de
arteriografia renal por suspeita de estenose de artéria renal**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Macêdo, Thiago Andrade de

Estudo dos determinantes de doença arterial coronária grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal por suspeita de estenose de artéria renal / Thiago Andrade de Macêdo. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Descritores: 1.Estenose da artéria renal 2.Hipertensão renovascular 3.Angiografia
4.Doença da artéria coronariana 5.Angiografia coronária

USP/FM/DBD-069/12

Dedicatória

Aos meus queridos pais, Macedo e Conceição, exemplos de força, integridade, generosidade e amor. Pelo incentivo, pelo carinho e pelos belos ensinamentos que levarei por toda a vida.

À minha querida Adriana, pela sua presença em meu coração, pelo apoio e pela paciência, pelo carinho e amor de sempre.

Aos meus queridos irmãos, Diogo, Bruno e Brenda, pelos momentos de alegria e companheirismo, pelo incentivo e amizade de todos esses anos.

Ao meu querido sobrinho e afilhado Arthur, pela pureza do olhar, pelo lindo sorriso, pela benção de estar em nossa família.

Ao meu primo Sebastião, pela amizade e força constante.

À querida sogra Ivete, pelo carinho e pela beleza de ter gerado o amor da minha vida.

Aos nossos avós e antepassados, pelos valores que trazemos como herança do amor familiar.

Agradecimientos

Meu agradecimento especial aos pacientes que participaram do presente trabalho e que contribuíram para os conhecimentos na área estudada.

Agradeço ao Professor Luiz Bortolotto, pelo apoio, pela paciência, pelo incentivo, pelos valorosos ensinamentos, pelo exemplo de simplicidade e grandeza do verdadeiro professor.

Ao grande amigo Rodrigo Pedrosa, pela amizade, pelo companheirismo e pela valiosa contribuição neste estudo.

Ao Dr. Kajita e ao Professor Pedro Lemos, pela realização dos exames angiográficos no setor de hemodinâmica.

Ao Professor José Jaime, pelas orientações ao trabalho e brilhantes discussões acadêmicas.

Ao Dr. Luciano Drager, pelo exemplo de dedicação acadêmica e pelas importantes sugestões na execução do *paper*.

À amiga Valéria Hong, pela amizade, pelo apoio com os procedimentos diagnósticos e pela sua importante contribuição para a realização do trabalho.

Ao Dr. Dante Giorgi, ao Dr. Heno Lopes e à Dra Fernanda Colombo, que contribuíram com sugestões ao desenvolvimento do trabalho.

À Silvia Guarubo, pelo apoio, carinho, pela atenção e pelo incentivo de sempre.

Às amigas Djanira Pereira e Márcia Santos, amizade, gentileza, disponibilidade e colaboração com as resoluções práticas.

Aos meus demais amigos da Unidade de Hipertensão, Rebeca Harmon, Thiago Midlej, Rodolfo Arantes e Sandra, pela amizade, pelo apoio e pelo incentivo de sempre.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
<i>Summary</i>	
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1 Hipertensão renovascular (conceito, fisiopatologia e diagnóstico)	6
2.2 Diagnóstico	8
2.3 Repercussões cardiovasculares da EAR por aterosclerose	12
2.4 Associação de EAR por aterosclerose e lesões em outros territórios arteriais	14
2.5 Avaliação da extensão da doença aterosclerótica por novos marcadores	17
3 OBJETIVOS	20
4 METODOLOGIA	22
4.1 Casuística	23
4.1.1 Seleção dos pacientes	23
4.1.1.1 Aspectos clínicos	23
4.1.1.2 Exames complementares	24
4.1.1.3 Critérios de exclusão	24
4.2 Avaliação clínica e exames complementares	25
4.2.1 Variáveis clínicas	26
4.2.2 Variáveis complementares	27
4.3 Cinecoronariografia e arteriografia renal	30
4.4 Análise estatística	32
5 RESULTADOS	34
5.1 Características clínicas da amostra	36
5.2 Exames complementares	39
5.3 Cinecoronariografia e arteriografia renal	40
5.4 Cintilografia miocárdica	42
5.5 Variáveis clínicas e laboratoriais conforme a presença de DAC significativa	43
5.6 Avaliação dos fatores determinantes da presença de DAC significativa por análise univariada e multivariada	49
5.7 Procedimentos e complicações	52
6 DISCUSSÃO	53
6.1 Limitações do estudo	60
6.2 Implicações clínicas.....	61
7 CONCLUSÕES	62
8 ANEXOS	64
ANEXO A - Termo de consentimento	65
ANEXO B - Formulário do protocolo	68
ANEXO C - Pacientes submetidos à cinecoronariografia e arteriografia renal no mesmo procedimento	69
9 REFERÊNCIAS	72

Listas

ABREVIATURAS

AE	átrio esquerdo
ARNM	angiorressonância de artérias renais
AVE	acidente cerebrovascular
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CF	classe funcional
CT	colesterol total
DAC	doença arterial coronária
DAP	doença arterial periférica
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DTPA	dietilenotriaminopentacético-tecnécio-99m
EAR	estenose de artéria renal
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	insuficiência cardíaca
IMC	índice de massa corpórea
IMT	íntima-medial de carótida
IMVE	índice de massa do ventrículo esquerdo
ITB	índice tornozelo-braquial
HDL	lipoproteína de alta densidade
LDL	lipoproteína de baixa densidade
MDRD	<i>modification of diet in renal disease</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
QCA	<i>quantitative coronary angiography</i>
RFGe	ritmo de filtração glomerular estimado
SDRA	síndrome de desconforto respiratório agudo
SRAA	renina-angiotensina-aldosterona
VOP	velocidade de onda de pulso

SÍMBOLOS

%	porcentagem
≥	maior ou igual
<	menor
±	mais ou menos
cm/seg	centímetros por segundo
Kg/m ²	kilograma por metro quadrado
mg/dl	miligrama por decilitro
ml	mililitro
mmHg	milímetro de mercúrio
n	número de pacientes
p	significância estatística
vs.	versus

TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas de 82 pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de estenose de artéria renal	37
Tabela 2 -	Prevalência de doença cardiovascular em 82 pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de estenose de artéria renal	38
Tabela 3 -	Resultados de exames complementares de 82 pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de estenose de artéria renal	39
Tabela 4 -	Características clínicas de 82 pacientes conforme a presença de doença arterial coronária (DAC) grave (<i>p</i> para as diferenças entre DAC < 70% e DAC ≥70%)	45
Tabela 5 -	Parâmetros ecocardiográficos e avaliação de aterosclerose subclínica de acordo com a presença de DAC grave	48
Tabela 6 -	Análise univariada e multivariada de variáveis clínicas e de avaliação complementar em pacientes submetidos à angiografia renal conforme a presença de DAC grave.....	50
Tabela 7 -	Características clínicas de 50 pacientes sem EAR significativa (<70%), conforme a presença de DAC grave	51

FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma de seleção dos pacientes	35
Figura 2 -	Distribuição dos pacientes conforme a presença de lesão grave em artérias coronária e/ou renal.....	40
Figura 3 -	Prevalência de DAC grave entre os pacientes com EAR significativa.....	46

Resumo

Macêdo T A. *Estudo dos determinantes de doença arterial coronária grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal por suspeita de estenose de artéria renal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 86 p.

INTRODUÇÃO: Em pacientes hipertensos com suspeita de doença arterial coronária (DAC), indicações para a realização de arteriografia renal no mesmo procedimento da cinecoronariografia estão bem estabelecidas. Entretanto, em hipertensos com suspeita de estenose de artéria renal (EAR) com indicação de arteriografia renal, não estão bem definidos os determinantes da presença de DAC grave. **OBJETIVOS:** Avaliar a prevalência e os determinantes de DAC grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal por suspeita de EAR. **METODOLOGIA:** Oitenta e dois pacientes com suspeita clínica de EAR foram submetidos à cinecoronariografia e arteriografia renal no mesmo procedimento. Lesão arterial significativa em artéria renal e/ou coronária foi definida por obstrução luminal maior ou igual a 70%. **RESULTADOS:** Obstrução luminal significativa, tanto em artéria coronária quanto em renal, foi encontrada em 39% dos pacientes. Os pacientes com DAC grave apresentaram idade mais avançada (63 ± 12 vs. 56 ± 13 anos; $p=0,03$), maior prevalência de angina (41 vs. 16%; $p=0,013$), maior diâmetro do átrio esquerdo ($44,7$ vs. $40,6$ mm; $p=0,005$) e maior velocidade de onda de pulso ($12,6$ vs. $10,7$ m/s, $p=0,02$), comparados com os pacientes sem DAC grave. A presença de EAR significativa esteve associada a uma maior prevalência de DAC grave comparada a pacientes sem a lesão (66% vs. 22%; $p<0,001$). A análise multivariada demonstrou que $EAR\geq 70\%$ esteve associada com DAC grave de maneira independente (OR: 11,48; 95%CI 3,2-40,2; $p<0,001$), mesmo em pacientes sem angina (OR: 13,48; 95%CI 2,6-12,1; $p<0,001$). **CONCLUSÃO:** Há elevada prevalência de doença coronária grave em pacientes hipertensos com estenose de artéria renal significativa. A presença de estenose maior ou igual a 70%, verificada em arteriografia renal, é preditor forte e independente para a presença de DAC grave, mesmo na ausência de angina.

Descritores: Estenose da Artéria Renal, Hipertensão Renovascular, Angiografia, Doença Arterial Coronariana, Arteriografia Coronária.

Summary

Macêdo T A. *Determinants of severe coronary artery disease in hypertensive patients with indications of renal angiography for suspected renal artery stenosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012. 86 p.

INTRODUCTION: In patients with suspected coronary artery disease (CAD), indications for performing coronary and renal angiography at the same setting are well established. However, in hypertensive patients with suspected renal artery stenosis (RAS) with indication for renal angiography, it is not well defined the determinants of the presence of severe CAD. **OBJECTIVES:** We aimed to evaluate the prevalence and determinants of severe CAD in hypertensive patients referred to renal angiography for the diagnosis of RAS. **METHODS:** Eighty-two consecutive patients with high clinical risk for RAS systematically underwent renal angiography and coronary angiography at the same procedure. Significant RAS and CAD were defined as arterial luminal obstruction $\geq 70\%$. **RESULTS:** Either significant RAS or significant CAD were present in 32/82 patients (39%). Patients with severe CAD were older (63 ± 12 vs. 56 ± 13 years, $p=0.03$), had more angina (41 vs. 16%; $p=0.013$), higher left atrial diameter (44.7 vs. 40.6mm; $p=0.005$), and higher pulse wave velocity (12.6 vs. 10.7 m/s; $p=0.02$) compared to patients without significant CAD. Significant RAS was associated with an increased prevalence of severe CAD compared to patients without the lesion (66% vs. 22%, respectively; $p<0.001$). Binary logistic regression analysis showed that RAS $\geq 70\%$ was independently associated with severe CAD (OR: 11.48; 95%CI 3.2-40.2; $p<0.001$), even in patients without angina (OR: 13.48; 95%CI 2.6-12.1; $p<0.001$). **CONCLUSION:** The prevalence of severe CAD in hypertensive patients with significant RAS is high. The presence of RAS $\geq 70\%$, diagnosed by renal angiography, is a strong and useful predictor to identify severe CAD, independently of the presence of angina.

Descriptors: Renal Artery Stenosis, Renovascular Hypertension, Angiography, Coronary Artery Disease, Coronary Angiography.

1 Introdução

A hipertensão arterial sistêmica representa um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A elevada mortalidade cardiovascular associada à doença coronária e ao acidente cerebrovascular apresenta relação direta com o aumento da pressão arterial¹. Na maioria da população de hipertensos, não se identifica uma causa para a elevação da pressão arterial, sendo então chamada de hipertensão primária. Em cerca de 10% dos hipertensos, é possível a identificação de uma causa potencialmente curável reconhecida como hipertensão secundária, o que torna a identificação de um fator possivelmente relacionado ao agravamento da hipertensão uma medida útil ao tratamento mais precoce².

Os pacientes com hipertensão secundária, em geral, apresentam formas mais graves de hipertensão, sobretudo resistentes ao tratamento³, a despeito do uso de três ou mais classes de anti-hipertensivos. Esses pacientes utilizam múltiplos anti-hipertensivos⁴ e geralmente são encaminhados a centros de referência terciários, onde a identificação da forma secundária é importante para o melhor tratamento. Dentre as principais causas de hipertensão resistente, destaca-se a estenose de artéria renal (EAR), principalmente em pacientes com idade mais avançada⁵, cuja dificuldade do controle pressórico pode estar relacionada à presença de lesão vascular de etiologia aterosclerótica. Nesses pacientes, o tratamento

intervencionista da lesão pode proporcionar um melhor controle da pressão arterial^{6,7}.

A aterosclerose em artéria renal acomete cerca de quatro milhões de pacientes nos Estados Unidos⁸. A maioria dos pacientes é assintomática, o que subestima a real prevalência da condição⁹. No entanto, a presença de estenose de artéria renal por aterosclerose, mesmo sem manifestações clínicas, é considerada fator independente de mortalidade cardiovascular¹⁰, principalmente em pacientes com maior grau de obstrução arterial¹¹. Em pacientes com estenose bilateral em artérias renais e sintomáticos, que permanecem sob tratamento clínico, a mortalidade pode atingir até 45% durante evolução em 5 anos, com aumento progressivo na incidência de doença renal crônica avançada¹².

As principais causas de mortalidade em pacientes com aterosclerose em artéria renal estão relacionadas à extensão da aterosclerose em outros territórios arteriais, tais como circulação cerebral e coronária. Diversos estudos mostram a estreita relação entre doença arterial coronária (DAC) e estenose de artéria renal (EAR) aterosclerótica^{13,14,15}. Cerca de 30% dos pacientes submetidos à cinecoronariografia apresentam EAR, com maior prevalência em pacientes com doença coronária multiarterial¹⁴.

Baseada na importância clínica dessa associação, a *American Heart Association* definiu recomendações para a indicação de arteriografia renal em pacientes submetidos à cinecoronariografia por suspeita clínica de doença coronária¹⁶, tais como hipertensão resistente, hipertensão maligna, azotemia relacionada ao uso de inibidores da enzima conversora de

angiotensina, edema pulmonar súbito sem causa definida, doença coronária multiarterial e insuficiência cardíaca de causa indefinida. Entretanto, não existem recomendações para realização de cinecoronariografia em pacientes com indicação de arteriografia renal e nenhum estudo, até o momento, avaliou a prevalência, indicadores clínicos, laboratoriais ou angiográficos da presença de DAC nessa população. Uma melhor caracterização da doença coronária em hipertensos com suspeita clínica de estenose de artéria renal aterosclerótica poderia identificar pacientes de mais alto risco, com possibilidade de tratamento mais adequado, com possibilidade de benefício em redução de mortalidade cardiovascular.

2 Revisão da Literatura

2.1 Hipertensão renovascular (conceito, fisiopatologia e diagnóstico)

A doença renovascular é considerada clinicamente importante quando há estenose hemodinamicamente significativa em artéria renal principal ou em seus ramos, capaz de determinar alterações na pressão de perfusão e no fluxo sanguíneo renal, com consequente hipertensão arterial sistêmica e, eventualmente, comprometimento da função renal¹⁷. A elevação da pressão arterial, assim determinada, pode ser considerada potencialmente curável¹⁸, o que torna importante a identificação dessa condição como causa de hipertensão secundária. Dentre as causas de estenose de artéria renal, podemos citar lesões intrínsecas (aterosclerose, fibrodisplasia ou arterite), lesões extrínsecas (tumor, hematoma, fibrose, etc.) ou mesmo alterações no fluxo sanguíneo renal, causadas pela presença de fístula arteriovenosa ou aneurisma.

Hipertensão renovascular é definida pela elevação da pressão arterial sistêmica causada por diminuição do fluxo renal devido à presença de EAR significativa, cujo controle da pressão arterial seja obtido após intervenção sobre a estenose¹⁹. A aterosclerose se destaca como a principal causa de EAR, responsável por cerca de 90% dos casos, sendo mais prevalente em pacientes com fatores de risco para aterosclerose e geralmente envolve o

óstio e/ou o terço proximal da artéria renal²⁰. A fibrodisplasia é a segunda causa mais comum, principalmente em indivíduos jovens, sobretudo mulheres, acometendo mais frequentemente terço médio e/ou distal da artéria renal²¹. Em nosso meio e em alguns países asiáticos, uma causa importante de EAR é a Arterite de Takayasu, que acomete pacientes jovens, e frequentemente está associada a envolvimento da aorta ou outras grandes artérias.

A progressão da EAR, principalmente por aterosclerose, pode causar restrição importante do lúmen da artéria e progressiva redução na pressão de perfusão renal. A consequência pode ser um déficit de perfusão tecidual que também acomete segmentos distais, apesar dos mecanismos compensatórios de autorregulação²². A redução do fluxo e da pressão de perfusão promove ativação neuro-hormonal, liberação de substâncias vasoconstrictoras e aumento do estresse oxidativo. O mecanismo principal está relacionado ao aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com consequente elevação de angiotensina II e aldosterona, e seus efeitos cardiovasculares e renais. Além disso, pode haver também lesão endotelial, ativação simpática²³ e hipertrofia miocárdica como espectros dos efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular²⁴.

2.2 Diagnóstico

Pacientes hipertensos podem ser classificados em três grupos quanto à suspeita clínica de estenose de artéria renal²⁵:

- a) **Baixo índice de suspeita clínica.** Pacientes com hipertensão leve, sem indícios de hipertensão secundária, ou repercussões de órgãos-alvo. Não está indicada investigação adicional para estenose de artéria renal.
- b) **Moderado índice de suspeita clínica.** Pacientes com pressão arterial diastólica (PAD) > 120 mmHg; hipertensos resistentes (pressão arterial \geq 140/90mmHg em uso regular de 3 classes de anti-hipertensivos); início agudo de hipertensão mantida em indivíduos com menos de 30 anos ou mais de 50 anos; pacientes com sopro abdominal; tabagistas com evidência de aterosclerose difusa e elevação do nível sérico de creatinina sem causa aparente. Nessas condições clínicas, está indicada investigação não invasiva.
- c) **Alto índice de suspeita clínica.** Pacientes com importante elevação da pressão arterial (PAD > 120 mmHg) e piora progressiva de função renal, resistentes à terapia anti-hipertensiva adequada, principalmente se há evidência de aterosclerose em outro território arterial; hipertensão acelerada-maligna; hipertensão de início recente com aumento significativo (>30%) nos níveis séricos de creatinina após tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina; hipertensão associada

com importante assimetria renal. Nesses casos, a arteriografia renal está indicada pela elevada probabilidade (25%) de estenose de artéria renal.

Na prática clínica, podemos utilizar como investigação não invasiva a ultrassonografia com Doppler de artérias renais, o estudo funcional com radioisótopos (cintilografia renal - DTPA [dietilenotriaminopentacético]-tecnécio-99m), a angiorressonância de artérias renais e/ou a angiotomografia de artérias renais.

A ultrassonografia com Doppler combina o modo bidimensional com a utilização do Doppler pulsado para obter informação a respeito da velocidade de fluxo ao longo de posições conhecidas do vaso examinado. Um pico de velocidade sistólica de fluxo em artéria renal maior que 180 cm/s ou a relação entre a velocidade na aorta e a velocidade na artéria renal maior que 3,5 sugerem a presença de estenose hemodinamicamente significativa (>60%)²⁶. Apesar de considerado operador-dependente, em centros especializados, o método apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 95% para a detecção de obstrução luminal significativa²⁷. A ultrassonografia com Doppler também pode ser útil na prática clínica para avaliação de possível resposta ao tratamento intervencionista em artéria renal, ao determinar o índice de resistividade $[(1 - \text{velocidade diastólica final} / \text{velocidade sistólica máxima}) \times 100]$, que, segundo alguns autores, está relacionado a essa resposta²⁷.

A Cintilografia Renal com DTPA é uma técnica que permite quantificar a perfusão renal por meio de um rádio-fármaco excretado por filtração glomerular e por secreção tubular. O agente mais utilizado no Brasil é o

DTPA-Tc 99m que apresenta a vantagem de expressar o ritmo de filtração glomerular individual e global. A cintilografia renal dinâmica permite avaliação comparativa da perfusão renal em ambos os rins e, assim, é um método de rastreamento bastante utilizado em nosso meio para investigação de estenose de artéria renal. Quando realizada após a administração de captopril, a sensibilidade aumenta para 90% e a especificidade para 95%²⁸. Além disso, é possível medir a taxa de filtração glomerular utilizando-se o chromium-51 labeled ethylenediamine tetraacetic acid (⁵¹Cr-EDTA) antes e após o uso de captopril, quando a redução na filtração glomerular pode ser mais pronunciada em pacientes com estenose de artéria renal²⁹.

A angiorressonância de artérias renais (ARNM) é outro método não invasivo utilizado na pesquisa diagnóstica de estenose de artéria renal. Diretriz recente do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)³⁰ recomenda a ARNM como classe I, nível de evidência B, para diagnóstico de EAR, com sensibilidade de 93% e especificidade próxima de 100% quando comparada à angiografia renal³¹.

Os pacientes com probabilidade intermediária para o diagnóstico de EAR têm benefício na indicação de um método não invasivo para investigação, mas em casos altamente prováveis de obstrução luminal, principalmente se considerada a possibilidade de revascularização, é necessária a realização de um método mais preciso para determinação da lesão. Nesses casos, a arteriografia renal pode ser indicada sem a necessidade de um exame de rastreamento inicial, sobretudo quando já

houver indicação de algum outro estudo do sistema arterial, como cinecoronariografia.

A arteriografia renal permanece o exame padrão-ouro para definição anatômica de lesão obstrutiva de artéria renal³². A determinação da obstrução luminal tem importância diagnóstica e prognóstica³³. Lesões em artéria renal com menos de 50% de obstrução geralmente não apresentam repercussão hemodinâmica. Obstruções entre 50 e 70% podem apresentar maior repercussão clínica¹³, mas em muitos casos é necessária maior definição da importância hemodinâmica da estenose, o que pode ser feito pela medida do gradiente translesional. Um gradiente máximo de 20 mmHg e/ou gradiente médio de 10 mmHg são sugestivos de lesão hemodinamicamente significativa³⁴. Por outro lado, lesões obstrutivas maiores que 70% geralmente produzem alterações hemodinâmicas significativas, com consequente ativação neuro-hormonal, que justificaria a presença da hipertensão arterial grave ou deterioração da função renal, situações clínicas onde a revascularização renal pode ter potencial benefício³⁵.

2.3 Repercussões cardiovasculares da EAR por aterosclerose

Há várias evidências clínicas de que a EAR por aterosclerose está associada a maiores complicações cardiovasculares, o que reforça a importância do diagnóstico precoce dessa condição. Por exemplo, em pacientes com insuficiência cardíaca secundária à miocardiopatia hipertensiva há demonstração de elevada prevalência (54%) de estenose de artéria renal. Além disso, nesse grupo de pacientes, a presença de EAR é fator de risco independente para mortalidade, principalmente naqueles que apresentam disfunção renal³⁶. Estudos que não incluíram pacientes com insuficiência renal também demonstraram elevada prevalência de estenose de artéria renal em pacientes com insuficiência cardíaca (34%)³⁷.

A EAR também está relacionada a manifestações clínicas não habituais de insuficiência cardíaca congestiva. Pickering *et al*³⁸ descreveram uma entidade clínica denominada edema pulmonar em *flash*, no qual o paciente apresenta, subitamente, dispneia grave por congestão pulmonar associada à elevação da pressão arterial, mesmo sem ter apresentado qualquer manifestação prévia de insuficiência cardíaca. A maioria dos relatos descreve essa manifestação clínica em pacientes com estenose bilateral em artéria renal ou com estenose arterial em rim único. Os principais mecanismos fisiopatológicos implicados nessa situação clínica são a maior ativação do SRAA e alterações de perfusão miocárdica. Como

mencionado anteriormente, a EAR pode promover aumento nas concentrações de angiotensina II que induzem pronunciada vasoconstrição, retenção de sódio e água, além de maior ativação do sistema nervoso simpático e disfunção endotelial. Esses fatores geram diminuição na produção de óxido nítrico, alterações na homeostase de fluidos pulmonares, dano ao endotélio capilar pulmonar e acúmulo de líquido intersticial/alveolar e contribuem para a ocorrência do edema pulmonar hipertensivo associado a EAR. Além disso, a existência de doença coronária associada pode contribuir ainda mais para a ocorrência de eventos, ao diminuir a oferta de oxigênio ao músculo cardíaco. Assim, em pacientes com edema pulmonar hipertensivo recorrente, torna-se imprescindível avaliar a possibilidade de estenose de artéria renal e de doença coronariana associada. O diagnóstico adequado e a revascularização da artéria renal podem trazer benefício em melhora da classe funcional, melhora da função renal e menor número de internações hospitalares por insuficiência cardíaca³⁹, embora não existam estudos randomizados que tenham avaliado prospectivamente os desfechos clínicos maiores após a revascularização em pacientes com insuficiência cardíaca crônica⁴⁰.

2.4 Associação de EAR por aterosclerose e lesões em outros territórios arteriais

A elevação do risco cardiovascular em pacientes com EAR pode estar relacionada à aterosclerose concomitante em outros leitos vasculares⁴¹. A própria associação com hipertensão, fator de risco bem estabelecido para eventos cardiovasculares, pode justificar a associação da EAR com lesões arteriais em outros territórios, além dos outros fatores de risco freqüentemente associados, tais como diabetes e dislipidemia. Em vários estudos clínicos tem sido demonstrada elevada prevalência de EAR em associação com doença aterosclerótica em outros territórios arteriais⁴², tais como em artérias carótidas (20%)⁴³, artérias cerebrais (10,4%)⁴⁴, periféricas (45%)⁴⁵ aorta abdominal (40%), e sobretudo em artérias coronárias (11 - 38%)^{15,46}.

A prevalência de EAR em pacientes com doença coronária conhecida é maior naqueles hipertensos com lesões significativas em coronárias e a extensão da doença no leito arterial é associada de maneira independente com a presença de estenose de artéria renal¹⁴. Embora a artéria renal seja fisiologicamente diferente da artéria coronária, quanto à regulação do fluxo sanguíneo, um estudo utilizando ultrassonografia intravascular em artérias coronárias e renais demonstrou que a distribuição dos componentes da placa aterosclerótica é muito semelhante nos dois locais⁴⁷, porém algumas diferenças foram observadas. Na artéria renal, a presença de cálcio foi o

principal determinante do aumento adaptativo do vaso, enquanto na artéria coronária o aumento adaptativo estava mais associado à presença de núcleo necrótico. O remodelamento vascular foi semelhante em ambos os territórios arteriais.

A associação de EAR com lesões em outros territórios arteriais pode ter importantes implicações clínicas, visto que a presença de aterosclerose em artéria renal tem um relevante impacto no prognóstico cardiovascular. Um estudo⁴⁸ incluiu 1235 pacientes submetidos à cineangiocoronariografia diagnóstica e demonstrou que a presença de estenose $\geq 50\%$ em artéria renal esteve fortemente associada à redução de sobrevida em quatro anos de seguimento, comparada a pacientes sem EAR (65% vs. 86%). Além disso, a sobrevida também tem relação com o número de artérias renais acometidas, sendo 96% para pacientes com estenose unilateral, 74% para acometimento bilateral e 47% para estenose bilateral com oclusão em uma das artérias⁴⁹. A estreita relação entre os territórios coronariano e renal no pior prognóstico cardiovascular também é demonstrada em pacientes que faleceram por infarto agudo do miocárdio, cuja prevalência de EAR apresenta relação linear com a idade de óbito: 0% (< 50 anos), 4% (50-59 anos) e 18% (> 80 anos)⁵⁰.

O pior prognóstico relacionado à presença de EAR também tem sido demonstrado quando da existência de insuficiência renal associada. Em pacientes com hipertensão maligna, cuja taxa de mortalidade apresenta-se elevada quando do tratamento inadequado, a prevalência de EAR pode atingir 45% quando existe insuficiência renal associada⁵¹. A insuficiência

renal é um agravante de desfechos cardiovasculares⁵² e quando associada à EAR apresenta marcante redução na sobrevida⁵³. Pacientes em terapia substitutiva renal com EAR podem apresentar mortalidade de até 84% em cinco anos de seguimento, principalmente aqueles com idade mais avançada e com doença coronária⁵⁴.

Apesar da associação descrita acima entre EAR e doença arterial coronária, são escassos os estudos que avaliam a coexistência de lesões coronárias em pacientes com suspeita clínica de EAR. Em um desses estudos, Carvalho *et al.*⁵⁵ realizaram cinecoronariografia em 23 pacientes com EAR comprovada por arteriografia renal. Associação com DAC foi observada em 74% dos pacientes, mas a cinecoronariografia foi realizada apenas quando a obstrução renal foi maior que 50%, não sendo realizada cinecoronariografia em caso de lesões menores.

Pelo exposto até aqui, torna-se importante a avaliação da prevalência de doença arterial coronária e os fatores associados à presença da mesma nos pacientes com suspeita de EAR que têm indicação de angiografia para identificar a lesão. Além dos determinantes clínicos, novos marcadores de gravidade da doença aterosclerótica podem ser úteis na identificação desses pacientes.

2.5 Avaliação da extensão da doença aterosclerótica por novos marcadores

Recentemente, alguns índices obtidos por metodologia não invasiva têm-se mostrado bons indicadores da presença de aterosclerose ou de sua gravidade, e podem ser marcadores de doença arterial coronária em pacientes de alto risco. Os mais estudados são a medida da espessura íntima-medial de carótida (IMT), a avaliação da rigidez arterial pela velocidade de onda de pulso (VOP) e o índice tornozelo-braquial (ITB).

O aumento na espessura do componente íntima-média da parede arterial, identificado por medidas obtidas por ultrassonografia da artéria carótida, é considerado um marcador precoce de aterosclerose generalizada e tem mostrado associação independente com a ocorrência de eventos cardiovasculares, como AVC e infarto do miocárdio em hipertensos com insuficiência renal⁵⁶.

De maneira semelhante, a rigidez aórtica, avaliada por diferentes métodos, também tem sido correlacionada a eventos cardiovasculares⁵⁷. Os métodos mais utilizados nesses estudos foram: o tempo de propagação do pulso, a análise do pulso da pressão arterial e do contorno da sua onda e a estimativa direta da rigidez, utilizando-se medidas de diâmetro e pressão de distensão⁵⁸. A avaliação da rigidez arterial pela VOP se destaca como marcador de risco, sobretudo no paciente hipertenso⁵⁹. Também existem evidências de que a medida da VOP carótida-femoral seja preditor de

eventos coronarianos⁶⁰, relacionando-se com a extensão da doença aterosclerótica⁶¹. Diante dessas demonstrações, as últimas diretrizes da Sociedade Européia de Hipertensão e da Sociedade Internacional de Hipertensão⁶² recomendam a utilização de métodos para análise da rigidez arterial, na avaliação de doença cardiovascular subclínica do paciente hipertenso, pelas evidências dessa avaliação como preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Além dos marcadores acima descritos, o índice tornozelo-braquial (ITB) é um reconhecido indicador da presença de doença arterial periférica (DAP), além de sua utilidade em estratificar a extensão da doença aterosclerótica⁶³. Trata-se de um método não invasivo, de baixo custo e fácil realização, considerado de escolha para a detecção precoce de DAP, principalmente em pacientes assintomáticos, cuja história e exame clínico apresentam baixa sensibilidade e especificidade. O cálculo do ITB é definido pela relação entre o maior valor de pressão sistólica nas artérias pediosa e tibial posterior de cada lado, dividido pela maior pressão sistólica aferida nas artérias braquiais (Sociedade Americana de Radiologia Intervencionista⁶⁴ - 34th Bethesda Conference⁶⁵). Um valor de ITB menor que 0,9 tem sido utilizado para o diagnóstico de DAP em pacientes assintomáticos ou sedentários, com maior sensibilidade (95%) e maior especificidade (99%) em pacientes sintomáticos com obstrução arterial angiograficamente documentada⁶⁶. Valores entre 0.71 e 0.90 indicam obstrução leve, entre 0.41 e 0.70, obstrução moderada e, menor que 0.40, grave obstrução⁶⁷.

Baixos valores de ITB têm-se mostrado importante marcador de aterosclerose, com forte associação com fatores de risco para doença cardiovascular⁶⁸ e acometimento em outras artérias, tais como coronárias, carótidas e cerebrais⁶⁹. Em pacientes com DAP e obstrução em artéria renal maior que 50% verificada por arteriografia, a mortalidade pode atingir até 33% em dois anos de seguimento⁷⁰.

A presença de EAR em pacientes hipertensos é um fator importante para a ocorrência de maiores complicações cardiovasculares e renais, sobretudo quando associado à aterosclerose. A identificação dos pacientes de maior risco, embora possa ser feita baseada em dados clínicos, pode exigir exames mais específicos. Como a principal complicação cardiovascular desses pacientes está relacionada à doença arterial coronária, torna-se fundamental sua adequada estratificação nos pacientes portadores de EAR, seja por marcadores não invasivos seja pela identificação da lesão pela cinecoronariografia realizada no mesmo procedimento da arteriografia renal, quando indicada.

3 Objetivos

Os objetivos do presente trabalho são:

1. Estudar a prevalência de doença arterial coronária grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal por suspeita clínica de estenose em artéria renal.
2. Definir determinantes associados à presença de doença coronária grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal utilizando-se parâmetros clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e/ou vasculares (índice tornozelo-braquial, velocidade de onda de pulso e espessura íntima-média de carótida).

4 Metodologia

4.1 Casuística

Estudamos pacientes hipertensos acompanhados no ambulatório da Unidade Clínica de Hipertensão e pacientes admitidos no Serviço de Emergência do Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), de fevereiro de 2008 a maio de 2010. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial que apresentassem indícios clínicos e/ou laboratoriais de estenose de artéria renal com indicação de arteriografia renal para confirmação diagnóstica e/ou tratamento intervencionista, segundo os critérios definidos abaixo.

4.1.1 Seleção dos pacientes

4.1.1.1 Aspectos clínicos

Os achados clínicos sugestivos de EAR considerados para a inclusão no estudo foram:

- Hipertensão resistente (definida por pressão arterial $\geq 140 / 90$ mmHg apesar do uso de três anti-hipertensivos, entre esses um diurético);
- Hipertensão acelerada-maligna;
- Hipertensão associada à piora progressiva da função renal;
- Hipertensão associada à assimetria renal ($>1,5$ cm de assimetria renal);

- Hipertensão associada à doença renal crônica sem causa definida;
- Miocardiopatia hipertensiva com disfunção ventricular;
- Edema agudo de pulmão hipertensivo de repetição.

4.1.1.2 Exames complementares

Além do critério clínico, o paciente deveria apresentar pelo menos um dos seguintes exames complementares indicativos da presença de estenose de artéria renal⁷¹:

- Cintilografia renal com DTPA (dietilenotriaminopentacético), com déficit de perfusão uni ou bilateral;
- Ultrassonografia com Doppler de artérias renais, com aumento na velocidade de fluxo renal (≥ 180 cm/s)⁷²;
- Angiorressonância ou Angiotomografia de artérias renais, com imagem sugestiva de estenose uni ou bilateral.

4.1.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com as seguintes condições clínicas:

- Angina estável em classe funcional III-IV, conforme a classificação da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS).
- Angina instável (angina em repouso, angina de aparecimento recente, angina em crescendo);
- Cinecoronariografia e/ou arteriografia renal prévia(s);
- Revascularização miocárdica prévia;

- Indicação de cinecoronariografia por síndrome isquêmica aguda;
- Reação alérgica grave e documentada a contraste;
- Pacientes com instabilidade hemodinâmica em uso de vasopressores;
- Arritmia ventricular não controlada;
- Tromboembolismo pulmonar;
- Insuficiência cardíaca descompensada;
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal aguda;
- Insuficiência respiratória;
- Sepses;
- Infecção ativa;
- Gravidez;

Todos foram orientados sobre as etapas que compunham o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela Comissão de Ética (Nº 1125/07).

4.2 Avaliação clínica e exames complementares

Antes da realização da cinecoronariografia e da arteriografia renal, os pacientes foram admitidos na enfermaria da Unidade Clínica de Hipertensão, pelo menos um dia antes do procedimento, para solicitação de exames,

ajuste de dose de medicações e medidas profiláticas antes do uso de contraste. Todos responderam a um questionário (ANEXO), antes da realização dos exames, para avaliação das condições clínicas relacionadas à doença cardiovascular, possibilitando a estratificação de cada paciente.

4.2.1 Variáveis clínicas

A partir da avaliação clínica geral inicial, definimos as principais características da população estudada: idade, sexo, etnia, hábito tabágico, medida do peso, altura, circunferência abdominal, aferição da pressão arterial, conforme orientação da V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial⁷³, além da descrição do número de medicações anti-hipertensivas utilizadas. Os pacientes foram considerados “ex-tabagistas” apenas se estivessem abstêmios há pelo menos 10 anos⁷⁴.

Os pacientes foram questionados quanto a antecedentes de diabetes mellitus, acidente cerebrovascular, claudicação de membros inferiores e sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca (estratificados conforme a classe funcional - *New York Heart Association*)⁷⁵. Os pacientes também foram questionados quanto à presença de angina estável, caracterizada por dor ou desconforto em tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, sendo tipicamente desencadeada ou agravada por atividade física ou estresse emocional e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados⁷⁶.

4.2.2 Variáveis complementares

A avaliação complementar consistiu em exames laboratoriais habitualmente utilizados na avaliação do paciente hipertenso, tais como, dosagem sérica de creatinina, cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado pelo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*⁷⁷), perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides) e eletrocardiograma de doze derivações.

A dosagem de creatinina sérica foi realizada um dia antes dos exames angiográficos, antes da alta hospitalar (48 a 72 horas após o procedimento) e no retorno ambulatorial (cerca de 30 dias após a internação). Em todas essas etapas também foi determinado o valor do MDRD calculado pelo laboratório de análises clínicas do hospital. Os pacientes foram submetidos às medidas de profilaxia de nefropatia induzida por contraste iodado recomendadas no Instituto do Coração. O protocolo utilizou hidratação com solução salina 0,9% (1 ml/Kg/hora), 24 horas antes do procedimento e 24 horas pós-procedimento, associado à N-acetilcisteína 600 mg VO de 12/12 horas⁷⁸. Aqueles que apresentaram taxa de filtração glomerular estimada menor que 60 ml/min também receberam solução de bicarbonato de sódio (bicarbonato de sódio (8,4%) - 150 ml + soro glicosado (5%) - 850ml) 3 ml/Kg durante 1 hora, antes do procedimento e 1 ml/Kg/h durante 6 horas após os exames angiográficos. Contraste de baixa osmolaridade foi utilizado em pacientes com creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl. Esses cuidados foram realizados para minimizar injúria renal relacionada ao uso do contraste iodado. Disfunção renal relacionada ao uso

do contraste foi definida como um aumento no valor da creatinina sérica maior que 0,5 mg/dl, a partir do valor anterior ao procedimento.

O perfil lipídico utilizado para análise dos dados (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides) foi estabelecido a partir de coleta em jejum. Não foi utilizada a fórmula de Friedewald, tendo-se obtido os valores a partir de dados expressos no laudo do laboratório.

Os pacientes também foram submetidos à avaliação complementar não invasiva (acometimento cardíaco e vascular) que incluiu:

- Ecocardiograma transtorácico;
- Cintilografia de perfusão miocárdica;
- Índice tornozelo-braquial (ITB);
- Análise da velocidade de onda de pulso (VOP) carótido-femoral;
- Avaliação da espessura íntima-média (IMT) de carótida.

O ecocardiograma transtorácico foi realizado para estratificar as repercussões cardíacas da hipertensão. Os parâmetros considerados para análise foram:

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE);
- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE);
- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE);
- Diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo;
- Espessura do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo;
- Índice de massa do ventrículo esquerdo (ImVE).

A cintilografia miocárdica sob estresse farmacológico utilizando-se tecnécio-99m (MIBI) – dipiridamol foi realizada nos pacientes que apresentavam angina estável aos médios e grandes esforços (CCS I-II) e nos pacientes assintomáticos com lesões coronárias detectadas pela cinecoronariografia nos quais houvesse dúvida sobre a possibilidade de isquemia miocárdica associada às lesões.

A presença de aterosclerose em artérias periféricas de membros inferiores foi avaliada por questionamento sobre sintomas de claudicação (ANEXO) e pela aferição do ITB. A técnica empregada foi a mesma descrita pela Sociedade Americana de Radiologia Intervencionista⁶⁴ e pela 34th Bethesda Conference⁶⁵ que utiliza a pressão arterial sistólica verificada pelo Doppler pulsátil em artérias braquiais, pediosas e tibiais posteriores. O valor do ITB consistiu na relação entre o maior valor de pressão arterial sistólica em artérias pediosa e tibial posterior de cada lado e o maior valor de pressão arterial sistólica obtido em ambas as artérias braquiais. Dois valores de pressão arterial foram obtidos, em repouso, antes da realização do ITB, e foram utilizados para a caracterização da pressão arterial basal dos pacientes. Os valores de ITB menores que 0.9 foram considerados anormais.

A velocidade de onda de pulso (VOP) carótida-femoral foi determinada por medida automática utilizando-se o método *Complior*®, validado e utilizado em diversos estudos internacionais e em nosso laboratório⁷⁹. A medida foi realizada a partir da base da onda de pulso, obtida por captadores externos colocados sobre dois pontos conhecidos da

árvore arterial (carótida e femoral). O *software* permite o registro das ondas de pulso em tempo real e a determinação automática no início das curvas registradas. Foram registradas ondas de pulso numa janela de registro de 15 segundos, e a média dos valores foi considerada como valor final. Conhecendo-se a distância entre os dois pontos de avaliação, o *Complior®* automaticamente calcula a VOP por meio da integração eletrônica da fórmula determinante da $VOP = L/dt$ (L corresponde à distância e dt, ao atraso temporal entre as ondas de pulso).

A medida da espessura íntima-média (IMT) foi realizada por um sistema ultrassonográfico pulsátil (echotracking) específico (Wall-Track System2, PIE MEDICAL, Maastricht, Netherlands), onde as imagens de ultrassom são convertidas em radiofrequência permitindo uma precisão de cerca de 30 μm .

4.3 Cinecoronariografia e arteriografia renal

Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia e arteriografia renal, definidos como “padrão-ouro” para a determinação de obstrução, a partir da mesma punção arterial. A abordagem clássica foi realizada, utilizando-se cateteres 6F para punção da artéria femoral (técnica de Judkins⁸⁰). A análise visual do hemodinamicista, em relação à lesão em pelo menos uma artéria epicárdica, foi utilizada para definição do grau de

obstrução luminal. Estenose maior ou igual a 70% foi considerada angiograficamente significativa⁸¹, caracterizada no presente trabalho como DAC grave. Os pacientes foram classificados em dois grupos conforme os achados angiográficos: a) obstrução coronária maior ou igual a 70% (DAC grave) em pelo menos uma artéria epicárdica e b) obstrução menor que 70% (sem DAC grave). Quando houve dúvida sobre a gravidade das lesões angiográficas foi utilizado o *Quantitative Coronary Angiography*⁸² (QCA) - versão 1.1, Medis Inc. Essa abordagem foi escolhida por ser um método capaz de quantificar de maneira mais precisa a porcentagem da obstrução em artéria coronária e/ou renal e assim definir o grupo de cada paciente conforme as lesões encontradas. Uma calibração inicial foi realizada utilizando-se o diâmetro do cateter para a determinação do diâmetro luminal mínimo (extensão do vaso com lesão) e o diâmetro de referência (extensão do vaso sem lesão). Esses valores foram considerados para o cálculo da porcentagem de obstrução por *software*. O QCA não foi utilizado quando a porcentagem de estenose foi nitidamente maior que 70%, por se tratar de lesão grave inequívoca, dispensando a quantificação pelo método. Não foi realizada ventriculografia esquerda rotineiramente, para não aumentar a quantidade de contraste infundida, optando-se por considerar a função ventricular esquerda aquela obtida pelo ecocardiograma transtorácico.

A arteriografia renal foi realizada por injeção seletiva em artérias renais, com utilização de menor volume de contraste. O critério de gravidade para obstrução em artéria renal foi semelhante ao utilizado para a artéria coronária, ou seja, obstrução luminal maior ou igual a 70% foi considerada

significativa. Diante de lesão obstrutiva em artéria renal passível de intervenção, a decisão sobre angioplastia foi considerada conforme a gravidade da lesão e a elegibilidade para o procedimento. Em caso de angioplastia seguida de implante de *stent*, o tratamento foi realizado após avaliação conjunta do médico assistente e do hemodinamicista, independente dos desfechos do protocolo.

4.4 Análise estatística

Todas as variáveis obtidas foram inseridas em um banco de dados apropriado. A qualidade da aquisição foi confirmada por dois observadores antes que os dados fossem transferidos para o programa de estatística SPSS versão 13.0 para Windows (*Statistical Package for the Social Sciences*, de Chicago, Illinois, Estados Unidos). O cálculo da amostra foi baseado na prevalência de 30% de associação de EAR em pacientes submetidos à cinecoronariografia, perfazendo um *n* mínimo de 80 indivíduos para poder estatístico satisfatório para as variáveis analisadas. Na análise estatística univariada, as variáveis categóricas foram descritas por sua frequência e comparadas por meio do teste do qui-quadrado. Realizamos teste de Kolmogorov-Smirnov para testar o ajuste dos dados à distribuição normal. As variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas por meio de sua média e desvio padrão e comparadas por teste *t* independente;

as variáveis contínuas que não apresentavam distribuição normal foram descritas por suas medianas e percentuais e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Os dados paramétricos foram expressos em média e desvio padrão, enquanto os dados não paramétricos foram expressos em mediana e intervalo interquartil.

A presença de DAC grave (obstrução coronária maior ou igual a 70%) foi considerada desfecho principal. As variáveis clínicas e as variáveis de exames complementares foram consideradas na análise univariada para correlação ao desfecho. As variáveis com associação significativa foram elegíveis ao emprego no modelo multivariado, sendo utilizada regressão linear simples e análise de regressão múltipla. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5 Resultados

Cento e nove pacientes apresentavam critérios clínicos e laboratoriais indicativos da presença de estenose de artéria renal para inclusão no protocolo. Vinte e sete foram excluídos pelos seguintes critérios: 6 pacientes relataram história prévia de infarto agudo do miocárdio, 8 tinham queixas compatíveis com angina instável, 7 já haviam sido submetidos à revascularização miocárdica, 5 pacientes já haviam sido submetidos à arteriografia renal e 1 tinha diagnóstico de neoplasia pulmonar com desconforto respiratório agudo.

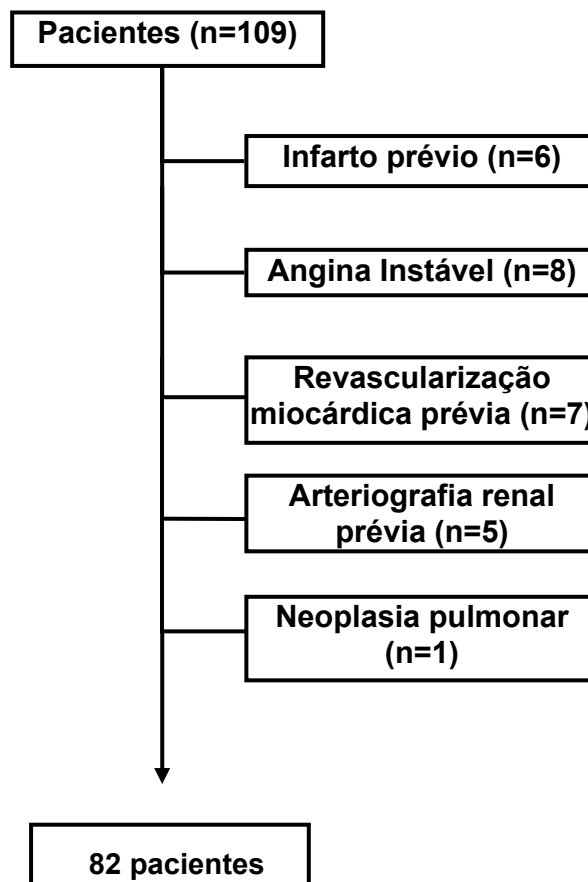


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes

5.1 Características clínicas da amostra

Os achados clínicos sugestivos de estenose de artéria renal que justificaram a inclusão dos 82 pacientes foram os seguintes:

- Hipertensão resistente = 27
- Hipertensão associada à doença renal crônica sem causa definida = 24
- Miocardiopatia Hipertensiva = 15
- Hipertensão maligna = 9
- Edema agudo de pulmão hipertensivo de repetição = 7

A média de idade foi de 59 ± 13 anos, com predominância do sexo feminino (66%) - Tabela 1. Todos os pacientes tinham diagnóstico confirmado de hipertensão arterial e apresentaram médias de pressões sistólica e diastólica em 145 ± 28 mmHg e 76 ± 12 mmHg, respectivamente, sob uso regular de 4 ± 1 classes de anti-hipertensivos. Houve predominância de indivíduos pardos (41%), seguidos por negros (30%), brancos (26%) e amarelos (3%), com média de IMC de $26,4 \pm 6,4$ Kg/m².

Tabela 1 - Características clínicas de 82 pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de estenose de artéria renal

VARIÁVEIS	Total (N=82)
Idade, anos	59 ± 13
Sexo, % feminino / masculino	66 / 34
Etnia, %	
pardos	41
negros	30
brancos	26
amarelos	3
Pressão arterial sistólica, mmHg	145 ± 28
Pressão arterial diastólica, mmHg	76 ± 12
Anti-hipertensivos, n	4 (3-5)
Índice de massa corpórea, kg/m ²	26,4 ± 6,4

Quanto à presença de doença cardiovascular ou demais fatores de risco associados (Tabela 2), observou-se elevada prevalência de diabetes (44%) e de tabagismo (32%). Vinte e seis por cento relataram antecedentes de acidente cerebrovascular e 35% apresentavam história clínica compatível com claudicação em membros inferiores.

Tabela 2 - Prevalência de doença cardiovascular em 82 pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de estenose de artéria renal

VARIÁVEIS	Total (N=82)
Diabetes mellitus, %	44
Tabagismo, %	32
Insuficiência Cardíaca, %	29
Angina estável (CF I-II), %	26
Acidente Cerebrovascular, %	26
Claudicação, %	35

Quase um terço dos pacientes (29%) apresentava sintomas de insuficiência cardíaca e 26% dos pacientes apresentavam sintomas de angina estável (classe funcional I-II *Canadian Cardiology Society*) previamente ao tratamento anti-hipertensivo otimizado, permanecendo sem sintomas após o melhor controle da pressão arterial.

5.2 Exames complementares

A creatinina sérica média foi 1,44 mg/dl (1,1-2,3) e 52 pacientes (63%) apresentavam taxa de filtração glomerular estimada menor que 60 ml/min/1,73m² (Tabela 3). Em relação ao perfil lipídico, encontramos elevada prevalência de colesterol total > 200 mg/dl (35,3%), HDL < 40mg/dl (44%), triglicérides > 150 mg/dl (44%) e LDL > 100 mg/dl (56%). Dois terços (66%) dos pacientes eram sabidamente portadores de dislipidemia.

Tabela 3 - Resultados de exames complementares de 82 pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de estenose de artéria renal

VARIÁVEIS	Total (N=82)
Creatinina sérica, mg/dl	1,44 (1,1-2,3)
Ritmo de Filtração Glomerular estimado < 60 ml/min/m ² , %	63
Colesterol Total, mg/dl	184 ± 47
LDL, mg/dl	110 ± 35
HDL, mg/dl	40 (35-48)
Triglicérides, mg/dl	134 (95-178)

5.3 Cinecoronariografia e arteriografia renal

Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia e arteriografia renal durante o mesmo procedimento. A figura 2 demonstra a distribuição dos indivíduos conforme a presença de lesões obstrutivas graves nos respectivos territórios arteriais.

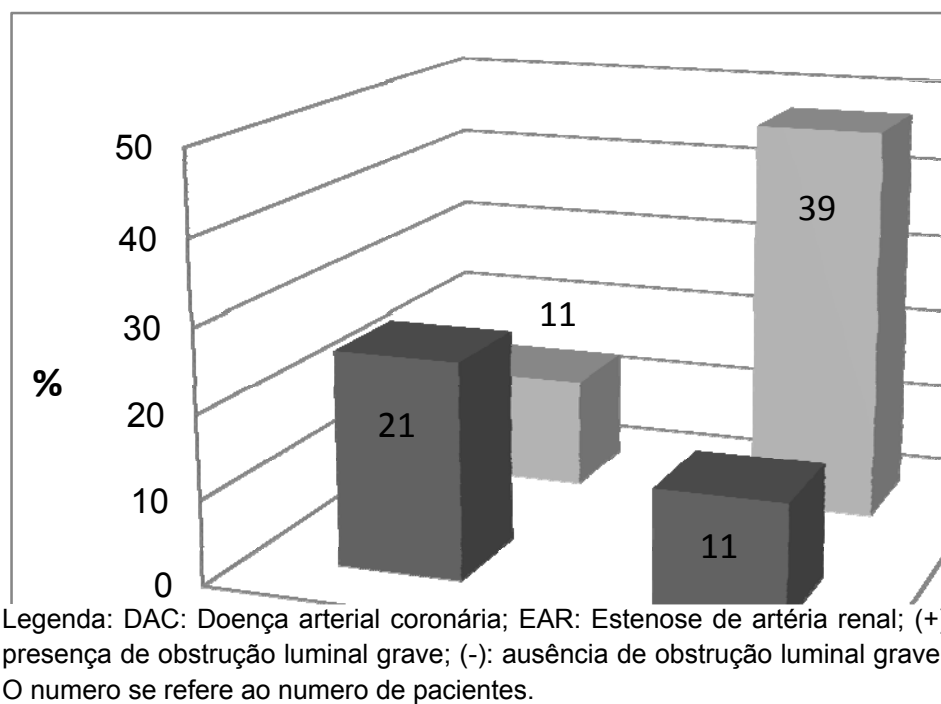


Figura 2 - Distribuição dos pacientes conforme a presença de lesão grave em artérias coronária e/ou renal

A presença de obstrução luminal em artéria renal maior que 70% foi observada em 39% dos pacientes. De maneira semelhante, 39% dos pacientes selecionados apresentaram doença coronária grave (obstrução

luminal $\geq 70\%$). Considerando-se a presença de lesão obstrutiva grave em pelo menos uma artéria, seja renal ou coronária, observamos que a maioria dos pacientes incluídos (52,4%) apresentava lesão grave em pelo menos um território arterial (Figura 2). Mesmo em pacientes sem sintomas de angina (25%), houve elevada prevalência (59%) de obstrução coronária significativa.

5.4 Cintilografia miocárdica

Sessenta e sete pacientes (82%) foram submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica.

No grupo sem DAC grave, doze pacientes (24%) não fizeram a cintilografia por não terem comparecido à data prevista para a realização do exame, ultrapassando o limite previsto para a realização da cintilografia (até 15 dias da inclusão no protocolo).

No grupo com DAC grave, três pacientes (9%) não realizaram a cintilografia visto que a gravidade das lesões coronárias e a presença de sintomas indicaram a realização de intervenção por revascularização cirúrgica.

Na população geral estudada, vinte e quatro por cento dos pacientes apresentaram algum defeito de perfusão (hipocaptação transitória ou persistente) e 12% apresentavam hipocaptação transitória em pelo menos um segmento.

Considerando-se apenas os 32 pacientes com DAC grave, vinte e nove pacientes (91%) foram submetidos à cintilografia miocárdica e observamos o seguinte quanto às alterações observadas:

- A) Treze pacientes (45%) apresentaram algum defeito de perfusão na cintilografia miocárdica: sete pacientes (24%) com hipocinesia persistente e seis pacientes (21%) com hipocaptação transitória;
- B) Dezesesseis pacientes (55%) não apresentavam evidência cintilográfica de isquemia.

5.5 Variáveis clínicas e laboratoriais conforme a presença de DAC significativa

Analisamos as características clínicas dos pacientes conforme as lesões coronárias (Tabela 4). Os pacientes com DAC grave eram significativamente mais idosos (63 ± 12 vs. 56 ± 13 anos, $p<0,05$), apresentaram maior prevalência de angina estável prévia (41% vs. 16%, $p=0,013$) e tendência a ter creatinina sérica mais elevada ($1,59$ [$1,11-2,76$] vs. $1,38$ [$1,00-1,89$] mg/dl, $p=0,08$) e tendência a menor HDL-colesterol (37 [$32-34$] vs. 41 [$36-48$] mg/dl, $p=0,08$). Não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes com ou sem DAC grave em relação à presença de diabetes mellitus, tabagismo ou dislipidemia. Os níveis médios de pressão arterial foram semelhantes em pacientes com DAC ou sem DAC grave, assim como número de medicações anti-hipertensivas utilizadas.

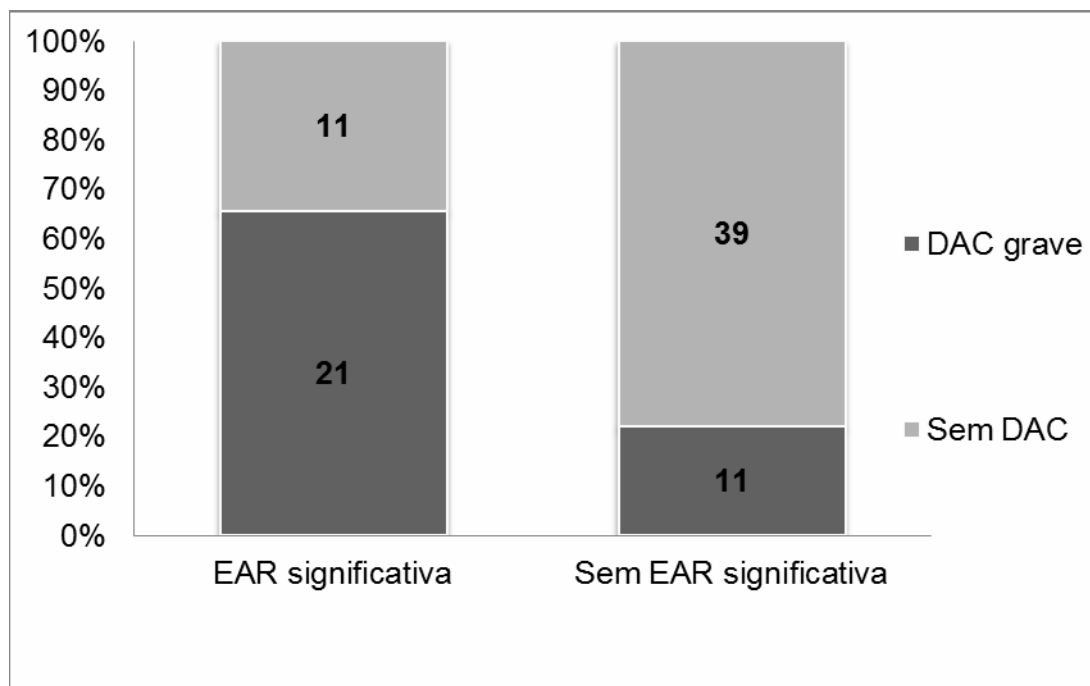
Tabela 4 - Características clínicas de 82 pacientes conforme a presença de doença arterial coronária (DAC) grave (p para as diferenças entre DAC < 70% e DAC \geq 70%)

Variáveis	Total (N=82)	DAC não grave (N= 50)	DAC grave (N=32)	p
Idade, anos	59±13	56±13	63±12	0,03*
Masculino, %	34	34	44	0,38
Branco, %	26	22	31	0,54
Diabetes mellitus, %	44	42	47	0,66
Tabagismo, %	32	30	34	0,67
Sintomas de IC, %	29	24	38	0,19
Angina, %	26	16	41	0,013*
AVE, %	26	22	31	0,35
Claudicação, %	35	30	44	0,20
PAS, mm Hg	145±28	141±29	151±27	0,14
PAD, mm Hg	76±12	75 ±12	77±12	0,35
Anti-hipertensivos, n	4 (3-5)	4,5 (4-5)	4 (3-5)	0,19
IMC, kg/m ²	29,5±6,4	30,0±6,5	28,7±6,2	0,30
Creatinina sérica, mg/dL	1,44 (1,1-2,3)	1,38 (1,00-1,89)	1,59 (1,11-2,76)	0,08
RFGe < 60 ml/min/m ² , %	63	56	75	0,08
CT, mg/dL	184± 47	179± 38	193±58	0,22
LDL, mg/dL	110 ± 35	107± 33	114± 39	0,40
HDL, mg/dL	40 (35-48)	41 (36-48)	37 (32-44)	0,08
Triglicérides, mg/dL	134 (95-178)	130 (90-170)	154 (98-234)	0,15

Legenda: DAC = doença arterial coronária; IC = insuficiência cardíaca; AVE = acidente cerebrovascular; EAR = estenose de artéria renal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; IMC = índice de massa corpórea; RFGe = ritmo de filtração glomerular estimado; CT = colesterol total; LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade.

Em relação aos achados observados na arteriografia renal (Figura 3), houve uma maior prevalência de lesões graves em artérias coronárias em pacientes que também apresentavam lesões significativas (\geq 70%) em artéria renal, quando comparados aos pacientes sem EAR significativa

(66% vs. 22%, $p < 0,01$). Dessa maneira, partindo-se da investigação de estenose em artéria renal, a presença de lesão grave em artéria renal, verificada por arteriografia, tem nítida correspondência com a presença de DAC grave, comparando-se aos pacientes sem lesão grave em artéria renal. A partir da distribuição dos pacientes descrita na figura 3, foi possível reagrupá-los em uma tabela 2 x 2 (EAR significativa vs. DAC grave). Considerando-se DAC grave como desfecho principal, pôde-se calcular a sensibilidade (66%), especificidade (78%), valor preditivo positivo (66%) e valor preditivo negativo (78%) da presença de EAR significativa na predição de DAC grave.



Legenda: DAC grave: obstrução coronária $\geq 70\%$; EAR significativa: estenose de artéria renal $\geq 70\%$

Figura 3 - Prevalência de DAC grave entre os pacientes com EAR significativa

Coincidentemente, a prevalência de EAR significativa (21 pacientes) em pacientes com DAC grave (32 pacientes) também foi 66% (Figura 2).

A tabela 5 descreve os parâmetros ecocardiográficos e a avaliação vascular não invasiva. Em relação ao ecocardiograma, não foi observada diferença significativa nas dimensões de câmaras ventriculares ou na fração de ejeção entre os pacientes com DAC grave e sem DAC grave; entretanto, os pacientes com DAC grave apresentaram maior diâmetro de átrio esquerdo ($[44\pm 7,0]\text{mm}$ vs. $[40\pm 6,0]\text{mm}$, $p=0,005$). No que se referem aos parâmetros vasculares, os pacientes com DAC grave apresentaram maior velocidade de onda de pulso ($12,6 [10,9-14,1]\text{m/s}$ vs. $10,7 [9,5-13,4]\text{m/s}$, $p=0,02$) do que os sem DAC significativa, enquanto não foi encontrada diferença significativa nas medidas da espessura íntima-medial de carótida ($783 [708-879]$ vs. $770 [640-910]$, $p=0,73$) e em relação à porcentagem de índice tornozelo-braquial (ITB) alterado ($<0,9$), mesmo classificando-se em diferentes graus de gravidade (Tabela 6).

Tabela 5 - Parâmetros ecocardiográficos e avaliação de aterosclerose subclínica de acordo com a presença de DAC grave

Variáveis	Total (N=82)	DAC (<70%) (N= 50)	DAC (≥70%) (N=32)	p
AE, mm	42±6,5	40±6,0	44±7,0	0,005*
FEVE	0,61 (0,50-0,67)	0,61 (0,55-0,67)	0,59 (0,46-0,68)	0,78
Septo, mm	12 (10-13)	12 (10-13)	12 (10-13)	0,34
Parede posterior, mm	11 (10-12)	11 (10-12)	11 (10-12)	0,58
ImVE, g/m ²	121 (104-152)	118 (99-140)	123 (110-176)	0,12
DDVE, mm	50 (46-54)	49 (45-54)	51 (47-56)	0,46
ITB < 0,9, %	29	26	34	0,42
IMT, mm	780 (670-890)	770 (640-910)	783 (708-879)	0,73
VOP, m/s	11,4 (9,8-13,6)	10,7 (9,5-13,4)	12,6 (10,9-14,1)	0,02*

Legenda: AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ImVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; ITB: índice tornozelo-braquial; IMT: espessura íntima-medial; VOP: velocidade de onda de pulso.

5.6 Avaliação dos fatores determinantes da presença de DAC significativa por análise univariada e multivariada

As variáveis que se correlacionaram significativamente com a presença de DAC grave na análise univariada foram: idade, ritmo de filtração glomerular estimado, triglicerídeos, velocidade de onda de pulso, ITB, angina e $\text{EAR} \geq 70\%$ (Tabela 6). Na análise multivariada, a presença de angina (OR: 6,56, IC 95%: 1,70-25,30, $p=0,006$) e de estenose em artéria renal maior que 70% (OR: 11,48, IC 95%: 3,26-40,25, $p<0,001$) foram as únicas variáveis independentes associadas à presença de DAC grave.

Quando considerados apenas os pacientes que não apresentavam angina, a presença de $\text{EAR} \geq 70\%$ também foi um fator independente e forte preditor de DAC grave (OR: 13,48; 95%CI 2,6-12,1; $p<0,001$)

Considerando-se apenas o subgrupo de pacientes sem EAR significativa (Tabela 7), aqueles com DAC grave apresentaram maior prevalência de homens (63,6% vs. 30,8%, $p=0,04$), maior presença de angina (63,6% vs. 18%, $p=0,006$) e uma tendência a maior percentagem de tabagismo (54,5% vs. 23,1%, $p=0,05$). No entanto, a análise multivariada mostrou que a presença de angina foi a única variável independente associada à presença de DAC grave.

Tabela 6 - Análise univariada e multivariada de variáveis clínicas e de avaliação complementar em pacientes submetidos à angiografia renal conforme a presença de DAC grave

Variáveis	Univariada		Multivariada			
	OR (IC)	p	Coefficiente (β)	SE	OR (IC)	p
Idade	1,04 (1,00-1,08)	0,03				
RFGe	2,36 (0,89-6,25)	0,09				
Triglicérides	1,01 (1,00-1,01)	0,06				
VOP	1,22 (1,02-1,48)	0,03				
Angina	3,60 (1,28-10,10)	0,015	1,88	0,69	6,56 (1,70-25,30)	0,006*
EAR > 70%	6,77 (2,52-18,21)	<0,001	2,44	0,64	11,48 (3,26-40,25)	<0,001*

Legenda: OR = *odds ratio*, RFG= ritmo de filtração glomerular estimado; IC = intervalo de confiança; HDL= lipoproteína de alta densidade; VOP = velocidade de onda de pulso; ITB = índice tornozelo-braquial; EAR= estenose de artéria renal

Tabela 7 - Características clínicas de 50 pacientes sem EAR significativa (<70%), conforme a presença de DAC grave

Variáveis	Total (N=50)	DAC (<70%) (N=39)	DAC (≥70%) (N=11)	p
Idade, anos	59±13	55±12	59±10	0,27
Masculino, %	38	30,8	63,6	0,047
Branco, %	30	23,1	54,5	0,11
Diabetes mellitus, %	42	43,6	36,4	0,47
Tabagismo, %	30	23,1	54,5	0,054
Sintomas de IC, %	30	25,6	45,5	0,18
Angina, %	28	18	63,6	0,006
AVE, %	20	18	27,3	0,38
Claudicação, %	26	25,6	27,3	0,38
PAS, mm Hg	146±31	147±32	143 ±28	0,73
PAD, mm Hg	77±13	78 ±14	72±12	0,19
Anti-hipertensivos, n	5 (3,75-5)	5 (4-5)	4 (3-5)	0,046
IMC, kg/m ²	30±7	31±7	28±7	0,17
Creatinina sérica, mg/dL	1,44 (1,1-2,3)	1,38 (1,00-1,89)	1,59 (1,11-2,76)	0,08
CT, mg/dL	179±38	182±40	171±29	0,46
LDL, mg/dL	107±32	109±34	102±20	0,56
HDL, mg/dL	41 (37-48)	41 (37-47)	42 (33-62)	0,67
Triglicérides, mg/dL	132 (98-171)	134 (101-173)	111 (69-179)	0,48

DAC = doença arterial coronária; IC = insuficiência cardíaca; AVE = acidente cerebrovascular; EARS = estenose de artéria renal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; IMC = índice de massa corpórea; RFG_e = ritmo de filtração glomerular estimado; CT = colesterol total; LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade.

5.7 Procedimentos e complicações

Dos 32 pacientes submetidos à cinecoronariografia que apresentavam DAC grave, 8 pacientes (25%) foram submetidos a algum tipo de intervenção coronária. Desse grupo, 4 pacientes foram submetidos à revascularização por angioplastia transluminal percutânea seguida por colocação de *stent* e 4 pacientes realizaram revascularização cirúrgica.

Do grupo de pacientes com lesão significativa em artéria renal (32), intervenção percutânea ocorreu em 24 pacientes (75%). Em todos os casos, a revascularização em artéria renal foi realizada por via percutânea com angioplastia da lesão seguida pela colocação de *stent*. Oito pacientes apresentavam oclusão em artéria renal e não foram submetidos à intervenção por impossibilidade técnica.

A realização de cinecoronariografia e arteriografia renal durante o mesmo procedimento não aumentou a taxa de complicações. Apenas 1 paciente (1,2%) apresentou complicação vascular representada pela formação de pseudoaneurisma após punção em artéria femoral e apenas 7 pacientes (8,5%) apresentaram critérios diagnósticos para nefropatia induzida por contraste (conforme descrito na metodologia). Não houve nenhuma morte relacionada ao procedimento.

6 Discussão

Em nosso estudo observamos que a presença de estenose significativa em artéria renal, diagnosticada por meio de arteriografia, está fortemente associada à presença de doença coronária obstrutiva grave verificada por cinecoronariografia. A aterosclerose em artéria renal é uma condição frequente em pacientes com múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular, principalmente em indivíduos com acometimento em outros leitos arteriais. Vários estudos têm demonstrado elevada prevalência de aterosclerose em artéria renal em pacientes submetidos à cinecoronariografia eletiva^{83,11,84}. Os resultados destes estudos levaram a American Heart Association junto com o American College of Cardiology a publicar recomendações de quando estudar as artérias renais, durante o mesmo procedimento, quando cinecoronariografia estiver indicada para determinado paciente. No entanto, pouco se sabe sobre o comportamento da doença coronária em pacientes com indicação de arteriografia renal, e quando devemos indicar o estudo das artérias coronárias nestes pacientes. Em um dos poucos estudos relacionados ao tema, Carvalho *et al.*⁵⁵ realizaram cineangiocoronariografia em 23 pacientes com EAR verificada em arteriografia renal, no mesmo procedimento. Diabetes mellitus, retinopatia grau III (*Keith-Wagener*), doença arterial periférica e doença cerebrovascular foram mais prevalentes em pacientes com doença coronária, sugerindo tais características clínicas como possíveis indicadores da presença de DAC em pacientes com estenose em artéria renal. Apesar de doença arterial

coronária ter sido diagnosticada em 74% dos pacientes, um número relativamente pequeno de pacientes foi incluído (n=23) e a cinecoronariografia foi realizada apenas quando detectada obstrução maior que 50% em arteriografia renal, não sendo realizada cinecoronariografia em caso de lesão em artéria renal menor que 50%. Em contrapartida, nosso estudo incluiu um número maior de pacientes (n=82) e todos os pacientes submetidos à arteriografia renal também foram submetidos à cinecoronariografia, independente da presença de estenose em artéria renal. Na população geral de pacientes com indicação de arteriografia renal, a prevalência (39%) de DAC grave foi maior que aquela encontrada em hipertensos primários em geral e semelhante à encontrada em estudos do nosso grupo em pacientes com doença renal crônica em terapia de substituição renal⁸⁵. Assim, foi possível caracterizar uma população de hipertensos com alta prevalência de DAC grave.

Em recente análise retrospectiva de nosso grupo⁸⁶, foram estudados 91 pacientes com hipertensão renovascular. Quarenta e dois pacientes (46%) foram submetidos à cinecoronariografia e doença coronária foi identificada em 37% dos pacientes estudados. Como mais da metade dos pacientes não foi submetida à cinecoronariografia, a real prevalência de doença coronariana pode ter sido subestimada. A presença de DAC seria definida de maneira mais precisa por cinecoronariografia realizada em todos os pacientes portadores de estenose de artéria renal. Em nosso estudo, todos os pacientes com suspeita clínica de EAR foram submetidos à cinecoronariografia e arteriografia renal no mesmo procedimento e

obtivemos uma elevada prevalência de DAC grave entre os portadores de EAR.

A presença de estenose significativa em artéria renal foi fortemente associada com DAC grave (OR:11,48), com magnitude de associação até maior que a presença de angina (OR:6,56). A prevalência de DAC grave em pacientes com EAR significativa, em nosso estudo, foi mais que o dobro (66%) da prevalência de EAR significativa (30%) em pacientes submetidos à cinecoronariografia por suspeita de DAC observada na literatura¹³. Além disso, nosso estudo mostrou coincidentemente, a mesma porcentagem de pacientes com EAR significativa (66%) em pacientes com DAC grave, superior a encontrada na literatura (30% em média), provavelmente porque eram pacientes que já apresentavam algum sinal sugestivo de EAR prévio ao exame. Mesmo assim, em nosso estudo, a prevalência de EAR significativa em pacientes com DAC grave foi superior (54%). Angina estável, obviamente, foi uma variável fortemente associada à presença de DAC grave. No entanto, mesmo nos pacientes sem sintomas de angina houve elevada prevalência (59%) de obstrução coronária significativa, de modo que a indicação de cinecoronariografia, considerando-se apenas a presença de sintomas, pode deixar de diagnosticar DAC grave em um grande número de pacientes submetidos à arteriografia renal com alto risco cardiovascular.

A interpretação clínica das lesões coronarianas encontradas na cinecoronariografia em nossos pacientes com DAC grave deve ser discutida com maior atenção. Vinte e cinco por cento dos pacientes com DAC grave

necessitaram intervenção por angioplastia ou cirurgia devido a gravidade da lesão ou manifestação evidenciada pela cintilografia. Assim, a indicação da cinecoronariografia baseada em nossos achados apenas pela presença da EAR, sem considerar os dados clínicos ou outras evidências de isquemia poderia ser questionada. No entanto, as elevadas taxas de eventos cardiovasculares adversos na presença de estenose em artéria renal⁸⁷ podem estar associadas à presença de DAC grave, e portanto a utilização de estratégias para identificar o acometimento de outros territórios arteriais, principalmente em artérias coronárias, nestes pacientes, tem um valor clínico importante. Os dados de estudo realizado em nossa Unidade em pacientes hipertensos com doença renal crônica terminal em diálise⁸⁸ reforçam esta importância, visto que somente a presença de DAC grave evidenciada pela cinecoronariografia foi preditor de eventos cardiovasculares, superando os demais exames como a cintilografia miocárdica e o ecocardiograma com estresse farmacológico. Além disso, apesar de não haver indicação de intervenção, foi possível identificar pacientes com doença coronária grave que permaneceram sob tratamento clínico mais otimizado, o que provavelmente pode ter implicação no prognóstico destes pacientes.

A média de idade dos pacientes com DAC grave foi nitidamente maior do que pacientes sem DAC grave, reforçando a importância do envelhecimento na aterosclerose grave e difusa. Não se consegue, no entanto, baseado nestes dados, estabelecer qual a faixa etária de maior risco de DAC grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal.

Além da idade, a rigidez arterial, medida pela VOP, os níveis de triglicérides e o ritmo de filtração glomerular estimado pelo MDRD também foram significativamente associados à DAC grave.

A relação entre o envelhecimento e o desenvolvimento de doença aterosclerótica coronária encontra-se bem estabelecida⁸⁹. Por outro lado, tem sido demonstrada importante associação entre aumento de rigidez arterial e o desenvolvimento de aterosclerose. Em nosso estudo, a rigidez arterial, avaliada pela mensuração da VOP carótida-femoral, foi maior nos pacientes com DAC grave quando comparados àqueles sem doença coronária grave. A medida da VOP é um índice de rigidez arterial considerado padrão-ouro, e é amplamente reconhecida como preditor independente para mortalidade por todas as causas⁹⁰ e para mortalidade cardiovascular em diferentes populações, incluindo pacientes com hipertensão arterial, insuficiência renal e diabetes⁹¹. Além disso, a VOP tem uma forte correlação com o desenvolvimento de DAC em pacientes com hipertensão⁹². Bortolotto *et al.*⁶¹ demonstraram correlação significativa entre presença de aterosclerose em diferentes territórios e maior velocidade de onda de pulso. Assim, essas evidências reforçam os nossos achados, de um aumento da rigidez arterial em pacientes com DAC grave, com provável influência do envelhecimento dos pacientes, visto que na análise multivariada a medida da VOP não foi um preditor independente.

O valor da filtração glomerular estimada pelo MDRD tem sido recentemente associado a eventos cardiovasculares em grandes populações⁹³. Em nosso estudo, a taxa de filtração glomerular pelo MDRD

também foi correlacionada com a presença de DAC grave na análise univariada e a maioria dos pacientes (67%) com lesões graves em ambos os territórios arteriais, apresentou algum grau de disfunção renal (MDRD<60ml/min). Estudos anteriores demonstraram que estenose em artéria renal é um importante fator para progressão de doença renal e aumento na mortalidade cardiovascular⁹⁴, e a associação com DAC pode ser um dos fatores desta maior mortalidade.

A extensão da aterosclerose também foi estudada por meio de outros métodos não invasivos como o índice tornozelo-braquial e a espessura íntima-média de carótida. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes com ou sem DAC grave, provavelmente porque a maioria dos indivíduos em ambos os grupos apresentavam um envolvimento vascular difuso.

Entre os 50 pacientes sem estenose significativa de artéria renal, 11 pacientes (22%) apresentavam DAC grave. Como essa prevalência não foi desprezível, analisamos variáveis que poderiam indicar a presença de DAC grave nestes pacientes. Assim, nos pacientes hipertensos que apresentavam indicação de arteriografia renal, mas sem evidência arteriográfica de EAR, a presença de angina estável foi o único preditor independente de doença coronária grave.

6.1 Limitações do estudo

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Os critérios de seleção para a indicação de angiografia renal incluíram, além dos achados clínicos, exames complementares sugestivos da presença de EAR, tais como cintilografia renal, ultrassonografia com Doppler de artérias renais e/ou angioressonância de artérias renais. A cintilografia renal com DTPA, realizada em 69% dos pacientes, tem baixa especificidade, e poderia explicar a incongruência entre as alterações de perfusão encontradas na cintilografia e os achados arteriográficos. Além disso, 63% dos pacientes incluídos apresentavam MDRD < 60ml/min, o que prejudica a interpretação dos achados na cintilografia. De outra parte, a angiografia por ressonância magnética tem um número relativamente elevado de falsos positivos⁹⁵ para a presença de EAR, quando comparada à angiografia renal. Assim, se justifica o achado relativamente baixo de 39% de EAR em pacientes pré-selecionados.

Por outro lado, o fato de a nossa instituição ser um centro de referência para doenças cardiovasculares, poderia justificar um maior número de pacientes com fatores de risco para aterosclerose, superestimando a associação entre estenose de artéria renal e DAC. A utilização de um melhor rastreamento não invasivo para EAR poderia predizer uma maior positividade na arteriografia renal, e assim indicar os pacientes com maior probabilidade de DAC associada.

6.2 Implicações clínicas

Nosso estudo demonstra uma estreita associação entre estenose significativa em artéria renal e obstrução coronária grave em pacientes hipertensos, independente da presença de angina ou de outras evidências de isquemia miocárdica. Além disso, a presença de estenose $\geq 70\%$ em pelo menos uma artéria renal, diagnosticada por arteriografia, foi determinante forte e útil para a identificação de DAC grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal por suspeita de EAR.

Assim, quando um paciente hipertenso apresentar indicação de arteriografia renal por suspeita de EAR, o estudo da circulação coronária pode ser indicado no mesmo procedimento se o paciente apresentar angina estável ou se verificada a presença de EAR maior ou igual a 70%. Estudos prospectivos de desfechos são necessários para avaliar a importância prognóstica do diagnóstico de DAC grave nestes pacientes, porém a detecção mais precoce pode orientar um tratamento mais direcionado para a doença coronária, com possíveis implicações no prognóstico.

7 Conclusões

1. A prevalência de doença coronária grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal foi de 39%, sendo mais elevada em pacientes com estenose de artéria renal significativa.
2. As principais variáveis associadas à doença coronária grave em pacientes com indicação de arteriografia renal foram: idade, ritmo de filtração glomerular, triglicérides, velocidade de onda de pulso, angina e estenose de artéria renal $\geq 70\%$. A presença de angina e estenose de artéria renal significativa foram preditores independentes para a presença de doença coronária grave em pacientes hipertensos com indicação de arteriografia renal.

7 Anexos

ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

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:

**ESTUDO DOS DETERMINANTES DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA GRAVE
EM PACIENTES HIPERTENSOS COM INDICAÇÃO DE ARTERIOGRAFIA RENAL
POR SUSPEITA DE ESTENOSE DE ARTÉRIA RENAL**

PESQUISADOR: **Thiago Andrade de Macêdo**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: **114394**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade Clínica de Hipertensão**

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

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

1. justificativa e 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. Investigar quais são as características clínicas dos pacientes com indicação de arteriografia renal por suspeita de hipertensão renovascular (hipertensão secundária a alteração nas artérias renais) e sua relação com a doença coronária grave, podendo indicar os pacientes que mais se beneficiariam da utilização de cateterismo cardíaco (cinecoronariografia).
2. Os pacientes com suspeita de hipertensão renovascular serão submetidos a arteriografia renal (exame utilizando contraste renal) e, durante o mesmo procedimento, a cinecoronariografia.
3. Isso não implicará em nova punção arterial e serão feitas medidas de proteção renal, além de pequena quantidade de contraste acrescida a já utilizada para arteriografia renal, minimizando-se os riscos de alteração de função renal. Serão mantidas as avaliações rotineiras realizadas no InCor para avaliação de hipertensão renovascular, tais como, bioquímica geral, ecocardiograma, cintilografia renal e miocárdica e medida da velocidade de onda de pulso.
4. O paciente se beneficiará com investigação de suas coronárias, permitindo-se identificação de doença arterial coronária em pacientes assintomáticos. Além disso, o estudo permitirá a definição de características clínicas que poderão nortear futuras investigações em pacientes com doença renovascular, ou seja, se um determinado grupo de pacientes com hipertensão renovascular se beneficiaria de investigação com cinecoronariografia ou método não invasivo para diagnóstico de doença coronariana significativa.
5. Caso o paciente não queira participar do estudo, será respeitado em sua escolha e poderá, caso queira, permanecer em acompanhamento ambulatorial com a equipe da hipertensão para manutenção do tratamento clínico.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA: O senhor (a) terá:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

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

**Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, Thiago Andrade de Macêdo – Unidade
Clínica de Hipertensão- InCor HC FMUSP. Avenida Dr. Enéas de Carvalho
Aguiar, 44 – Tel (11) 3069-5084**

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO B - Formulário do Protocolo

Etiqueta
Idade: Data de Nasc.:
Endereço
Telefones: Res.: Cel.:
HAS: sim () não ()
DM2: sim () não ()
DLP sim () não ()
ICC sim () não () Classe Funcional:
Claudicação sim () não () Distância:
Angina sim () não ()
AVC sim () não ()
Tabag. sim () não ()
HF-DAC prec. sim () não ()
Peso: Altura: Cintura:
Cr.pré: TFG (MDRD):
Cr. Pós: TFG (MDRD):
Perfil lipídico: CT HDL TG LDL Estatina:
Eletrocardiograma:
Eco: FEVE Ao AE VE S PP Im
US Renal:
RNM:
ARTERIOGRAFIA RENAL
ITB : MSE: MIE MSD MID ITB – Esq: ITB- Dir:
CINTILO MIOC
CINTILO RENAL
VOP: / PA: IMT:
Drogas anti-hipertensivas:

ANEXO C - Lista de pacientes submetidos à cinecoronariografia e arteriografia renal no mesmo procedimento (n= 82)

Pacientes	DAC ($\geq 70\%$)	Número de coronárias ($\geq 70\%$)	Intervenção Coronária	EAR ($\geq 70\%$)	Intervenção Renal
1	1	3	0	1	1
2	1	2	0	1	1
3	1	3	0	1	1
4	1	2	0	1	1
5	1	3	0	1	1
6	1	1	1	1	1
7	1	2	0	1	1
8	1	3	0	1	1
9	1	3	1	1	1
10	1	3	0	1	1
11	1	3	0	1	1
12	1	1	0	1	1
13	1	1	0	1	0
14	1	2	0	1	1
15	1	1	0	1	1
16	1	2	0	1	1
17	0	1	0	0	0
18	1	3	0	1	1
19	1	1	0	1	0
20	1	2	1	1	0
21	1	2	1	0	0
22	1	1	0	0	0
23	1	3	0	0	0
24	1	1	0	0	0
25	1	3	0	0	0
26	0	3	0	0	0
27	1	3	1	0	0
28	1	3	1	0	0

continua

ANEXO C - Lista de pacientes submetidos à cinecoronariografia e arteriografia renal no mesmo procedimento (n= 82) (continuação)

Pacientes	DAC (≥70%)	Número de coronárias (≥70%)	Intervenção Coronária	EAR(≥70%)	Intervenção Renal
29	1	2	1	0	0
30	0	2	0	0	0
31	1	3	0	0	0
32	1	3	0	0	0
33	1	2	0	0	0
34	1	1	0	1	0
35	1	3	0	1	0
36	0	0	0	1	0
37	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0
42	0	1	0	0	0
43	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0
47	0	1	0	0	0
48	0	0	0	0	0
49	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0
51	0	1	0	0	0
52	0	0	0	0	0
53	0	0	0	0	0
54	0	1	0	0	0
55	0	1	0	0	0
56	0	0	0	0	0
57	0	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0
59	0	1	0	0	0
60	0	0	0	1	1

continua

ANEXO C - Lista de pacientes submetidos à cinecoronariografia e arteriografia renal no mesmo procedimento (n= 82) (conclusão)

Pacientes	DAC ($\geq 70\%$)	Número de coronárias ($\geq 70\%$)	Intervenção Coronária	EAR ($\geq 70\%$)	Intervenção Renal
61	0	1	1	1	1
62	0	1	0	0	1
63	0	0	0	1	0
64	0	0	0	1	1
65	0	0	0	1	0
66	0	0	0	1	1
67	0	0	0	1	1
68	0	0	0	1	1
69	0	0	0	1	1
70	0	1	0	0	0
71	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0
73	0	1	0	0	0
74	0	1	0	0	0
75	0	0	0	0	0
76	0	0	0	1	0
77	0	0	0	0	0
78	0	1	0	0	0
79	0	1	0	0	0
80	0	0	0	0	0
81	0	1	0	0	0
82	0	1	0	0	0

0: Não
1: Sim

0: Não
1: Sim

0: Não
1: Sim

9 Referências

- 1 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
- 2 Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
- 3 Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
- 4 Praxedes JN. Outras formas de hipertensão secundária como causas de hipertensão refratária. *Rev Bras Hipertens*. 2004;11(4): 230-239.
- 5 van Jaarsveld BC, Krijnen P, Derkx FH, Deinum J, Woittiez AJ, Postma CT, Schalekamp MA et al. Resistance to antihypertensive medication as predictor of renal artery stenosis: comparison of two drug regimens. *J Hum Hypertens*. 2001;15(10):669-76.
- 6 Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39(5):982-8.

- 7 Colyer WR, Cooper CJ. Management of renal artery stenosis: 2010. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011;13(2):103-13.
- 8 Shetty R, Amin MS, Jovin IS. Atherosclerotic renal artery stenosis: current therapy and future developments. *Am Heart J.* 2009;158(2):154-62.
- 9 Dworkin LD, Cooper CJ. Clinical practice. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1972-8.
- 10 Meier P. Atherosclerotic renal artery stenosis: update on management strategies. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(6):463-71.
- 11 Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, Perry GJ, Iskandrian AE. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens.* 2003;21(6):1157-62.
- 12 Baboolal K, Evans C, Moore RH. Incidence of end-stage renal disease in medically treated patients with severe bilateral atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):971-7.
- 13 Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, Hermiller JB, Davidson CJ, Bashore TM. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2(11):1608-16.
- 14 Weber-Mzell D, Kotanko P, Schumacher M, Klein W, Skrabal F. Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. A prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2002;23(21):1684-91.

- 15 Przewłocki T, Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Kozanecki A, Kopec G, Rubis P, Kostkiewicz M, Roslawiecka A, Rzeznik D, Stompór T. Renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2008;66(8):856-62; discussion 863-4.
- 16 White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Singh KJ, Rosenfield KA, Rundback JH, Linas SL; American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Council on Kidney in Cardiovascular Disease. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Councils on Cardiovascular Radiology and Intervention and on Kidney in Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2006;114(17):1892-5.
- 17 Bortolotto LA, Praxedes JN. Hipertensão Secundária. In: Serrano CV, Timeran A, Setefanini E. *Tratado de Cardiologia SOCESP.* 2. ed. São Paulo: Manole, 2009. Cap. 8, p. 715-738.
- 18 Praxedes JN. Hipertensão renovascular: epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Hipertens.* 2002. 9: 148-153.
- 19 Kaplan N. Renovascular Hypertension. In: Kaplan NM, eds. *Clinical Hypertension.* Baltimore: Williams e Wilkins Co.; 1996. p.301-22.
- 20 Elliott WJ. Renovascular hypertension: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(7):522-33.
- 21 Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 1998;129(9):705-11.

- 22 Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005;112(9):1362-74.
- 23 Akers WS, Cross A, Speth R, Dwoskin LP, Cassis LA. Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure-overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(6):H2797-806.
- 24 Sato A, Saruta T. Aldosterone-induced organ damage: plasma aldosterone level and inappropriate salt status. *Hypertens Res*. 2004;27(5):303-10.
- 25 Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):845-53.
- 26 Strandness DE. Duplex scanning in diagnosis of renovascular hypertension. *Surg Clin North Am*. 1990;70(1):109-17.
- 27 Radermacher J, Chavan A, Schäffer J, Stoess B, Vitzthum A, Kliem V, Rademaker J, Bleck J, Gebel MJ, Galanski M, Brunkhorst R. Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. *Clin Nephrol*. 2000;53(5):333-43.
- 28 Pickering TG, Mann SJ. Renovascular hypertension: medical evaluation and nonsurgical treatment. In: Laragh JH & Brenner W, eds. *Hypertension*. 2 ed. New York: Raven Press, 1995. p. 2039-54.
- 29 Chaves AA, Buchpiguel CA, Praxedes JN, Bortolotto LA, Sapienza MT. Glomerular filtration rate measured by (51)Cr-EDTA clearance: Evaluation of captopril-induced changes in hypertensive patients with and without renal artery stenosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(6):607-12.

- 30 Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1239-312.
- 31 Willmann JK, Wildermuth S, Pfammatter T, Ross JE, Seifert B, Hilfiker PR, Marincek B, Weishaupt D. Aortoiliac and renal arteries: prospective intraindividual comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology*. 2003;226(3):798-811.
- 32 Tanemoto M, Saito H, Satoh F, Satoh H, Abe T, Ito S. Predictors of undiagnosed renal artery stenosis among Japanese patients with risk factors of atherosclerosis. *Hypertens Res*. 2005;28(3):237-42.
- 33 Schoenberg SO, Bock M, Kallinowski F, Just A. Correlation of hemodynamic impact and morphologic degree of renal artery stenosis in a canine model. *J Am Soc Nephrol*, 2000;11(12):2190-8.
- 34 Gross CM, Krämer J, Wingärtner O, Uhlich F, Luft FC, Waingand J, Dietz R. Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology*. 2001;220(3):751-6.

- 35 Wainstein MV, Lemos P. Doença aterosclerótica da artéria renal. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2007;15(1):70-72.
- 36 de Silva R, Loh H, Rigby AS, Nikitin NP, Witte KK, Goode K, Bhandari S, Nicholson A, Clark AL, Cleland JG. Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):273-9.
- 37 MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Momtara H, Brown K. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet.* 1998;352(9121):13-6.
- 38 Pickering TG, Herman L, Devereux RB, Sotelo JE, James GD, Sos TA, Silane MF, Laragh JH. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet.* 1988;2(8610):551-2.
- 39 Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med.* 2002;7(4):275-9.
- 40 de Silva R, Nikitin NP, Bhandari S, Nicholson A, Clark AL, Cleland JG. Atherosclerotic renovascular disease in chronic heart failure: should we intervene? *Eur Heart J.* 2005;26(16):1596-605.
- 41 Missouris CG, Belli AM, Macgregor GA. "Apparent" heart failure: a syndrome caused by renal artery stenoses. *Heart.* 2000;83(2):152-5.
- 42 Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med.* 1990;88(1N):46N-51N.

- 43 Louie J, Isaacson JA, Zierler RE, Bergelin RO, Strandness Jr. DE. Prevalence of carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery stenosis. *Am J Hypertens*. 1994;7(5):436-9.
- 44 Kuroda S, Nishida N, Uzu T, Takeji M, Nishimura M, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimura G. Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. *Stroke*. 2000;31(1):61-5.
- 45 Zierler RE, Bergelin RO, Polissar NL, Beach KW, Caps MT, Cantwell-Gab K, Davidson RC, Strandness Jr DE. Carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 1998;158(7):761-7.
- 46 Park S, Jung JH, Seo HS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Chung N, Cho SY, Shim WH. The prevalence and clinical predictors of atherosclerotic renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Heart Vessels*. 2004;19(6):275-9.
- 47 Kataoka T, Mathew V, Rubinshtein R, Rihal CS, Lennon R, Lerman LO, Lerman A. Association of plaque composition and vessel remodeling in atherosclerotic renal artery stenosis: a comparison with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):327-38.
- 48 Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, Schwab SJ, Stack R, McCants Jr CB, Mark DB, Bashore TM, Albers F. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(2):252-6.
- 49 Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, Machie AD, Drury PL, Hendry BM, Scoble JE. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *QJM*. 1994;87(7):413-21.

- 50 Uzu T, Inoue T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimura G. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):733-8.
- 51 Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, Goldman ML, Harley JD, Zacardi MJ, Strandness Je DE. Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1991;39(6):1232-9.
- 52 Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I, Lonn E. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int Suppl.* 2003;84:S192-6.
- 53 Dorros G, Jaff M, Mathiak L, Dorros II, Lowe A, Murphy K, He T. Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation.* 1998;98(7):642-7.
- 54 Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(4):622-9.
- 55 Cardoso de Carvalho F, Bregagnollo E, Santos Silva V, Brunie A, da Silva Franco RJ, Martin LC, Gavras I, Gavras H. Frequency of coronary artery disease in patients with renal artery stenosis without clinical manifestations of coronary insufficiency. *Am J Hypertens.* 2006;19(11):1125-8.
- 56 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grovvee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.
- 57 Bortolotto LA. Papel da rigidez arterial no risco cardiovascular do hipertenso. *Revista Brasileira de Hipertensão.* 2007;14 (1):46-47.

-
- 58 Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens*. 2002;15(8):743-53.
- 59 Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33(5):1111-7.
- 60 Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
- 61 Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens*. 2000;13(2):165-71
- 62 Committee, European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(6):1011-53.
- 63 Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse 3rd JR, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101(1):E16-22.

-
- 64 Sacks D, Bakal CW, Beatty PT, Becker GJ, Cardella JF, Raabe RD, Wiener HM, Lewis CA, Standards Division of the Society of Interventional Radiology. Position statement on the use of the ankle brachial index in the evaluation of patients with peripheral vascular disease. A consensus statement developed by the Standards Division of the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(9 Pt 2):S389.
- 65 Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda Conference: Executive summary--can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol*, 2003;41(11):1860-2.
- 66 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, TASC II Working Grou. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(Suppl S):S5-67.
- 67 Criqui MD, Langer RD, Fronek A, Bensussen G. Peripheral arterial disease and hypertension. In: Izzo JB, H, ed. *Hypertension Primer*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 215-217.
- 68 Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW, Framingham Study. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1939-42.
- 69 Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol*. 1994;74(1):64-5.

- 70 Pillay WR, Kan YM, Crinnion JN, Wolfe JF, Joint Vascular Research Group, UK. Prospective multicentre study of the natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*. 2002;89(6):737-40.
- 71 Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
- 72 Nchimi A, Biquet JF, Brisbois D, Reginster P, Bouali K, Saive C, Magotteaux P. Duplex ultrasound as first-line screening test for patients suspected of renal artery stenosis: prospective evaluation in high-risk group. *Eur Radiol*. 2003;13(6):1413-9.
- 73 V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. São Paulo. 2007 setembro;89(3).
- 74 Honjo K, Iso H, Tsugane S, Tamakoshi A, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Sobue T. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control*. 2010;19(1):50-7.
- 75 Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith Jr SC, American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2101-13.

-
- 76 César LAM, Mansur AP, Armaganijan D, Amino JG, et al. Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(suppl.2):2-43.
- 77 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
- 78 Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado César LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(7):1803-7.
- 79 Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska M, Kawecha-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens.* 2008;26(10):2001-7.
- 80 Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology.* 1967;89(5):815-24.
- 81 Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1743-51.
- 82 Mancini GB, Bourassa MG, Williamson PR, Lecler G, DeBoe SF, Pitt B, Lesperance J. Prognostic importance of quantitative analysis of coronary cineangiograms. *Am J Cardiol.* 1992;69(12):1022-7.

-
- 83 Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, Holmes Jr DR. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(4):309-16.
- 84 De Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 2009;27(7):1333-40.
- 85 De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, Arantes RL, de Oliveira AL, Ramires JA, César LA, Krieger EM. Treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients evaluated for transplant-a registry study. *Transplantation.* 2010;89(7):845-50.
- 86 Bortolotto LA. Estudo das repercussões cardíacas, renais e vasculares na hipertensão renovascular e suas relações com a resposta ao tratamento intervencionista [Tese de Livre Docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.
- 87 Kennedy DJ, Colyer WR, Brewster PS, Ankenbrandt M, Burket MW, Nemeth AS, Khuder SA, Thomas WJ, Shapiro JI, Cooper CJ. Renal insufficiency as a predictor of adverse events and mortality after renal artery stent placement. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):926-35.
- 88 De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, Ramires JA. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension.* 2003 Sep;42(3):263-8.
- 89 Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003;107(2):346-54.

-
- 90 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
- 91 Kato K, Matsuhisa M, Ichimaru N, Takahara S, Kojima Y, Yamamoto K, Shiraiwa T, Kuroda A, Katakami N, Sakamoto K, Matsuoka TA, Kaneto H, Yamasaki Y, Hori M. The impact of new-onset diabetes on arterial stiffness after renal transplantation. *Endocr J*. 2008;55(4):677-83.
- 92 Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Kamimori K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshikawa J. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2006;92(6):759-62.
- 93 Foot CL, Chinthamuneedi M, Fraser JF, Smith SE, Fayers T, Tesar P, Mullany DV. The association between preoperative eGFR and outcomes in cardiac surgical patients. *Crit Care Resusc*. 2009;11(3):184-90.
- 94 Colyer WR, Cooper CJ. Cardiovascular morbidity and mortality and renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(3):238-42.
- 95 Biaisque F, Willoteaux S, Beregi JP, Devos P, Deklunder G, Mounier-Vehier C. [Usefulness of magnetic resonance angiography in the screening of renal artery stenosis in hypertensive patients: proposition of a diagnostic algorithm: a study of 245 patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006;99(7-8):705-11.