

*Dedico a minha Tese de Mestrado aos mesmos a quem agradeço pelo percurso académico que agora cessa: a toda a minha família e aos que sempre me apoiaram e são importantes na minha vida, e que sabem quem são, em especial aos meus pais e irmã, **um sincero obrigada!***

## ÍNDICE

LISTA DE ACRÓNIMOS/ ABREVIATURAS: .....	2
RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	7
1. INTRODUÇÃO .....	10
2. MÉTODOS .....	13
3. OBJECTIVOS .....	15
4. DESENVOLVIMENTO.....	16
4.1. TERAPÊUTICA CONSERVADORA/ MÉDICA:.....	16
4.2. TERAPÊUTICA INVASIVA / REVASCULARIZAÇÃO .....	26
A. PERCUTÂNEA.....	27
B. CIRÚRGICA.....	37
4.3. FUTURO?.....	48
4.4. ABORDAGEM TERAPÊUTICA GERAL.....	48
A. ALGORITMO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA GERAL .....	53
4.5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA ESPECÍFICA.....	54
A. CRIANÇA .....	54
a. <i>ALGORITMO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA CRIANÇA</i> .....	57
B. IDOSO.....	58
b. <i>ALGORITMO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO IDOSO</i> .....	61
5. CONCLUSÃO .....	62
AGRADECIMENTOS .....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65

## **LISTA DE ACRÓNIMOS/ ABREVIATURAS:**

AAP – antiagregante plaquetar

AHA – *American Heart Association*

ARA – antagonista do receptor da angiotensina II

ASTRAL – *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*

BCC – bloqueador dos canais de cálcio

CORAL – *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions*

DFM – displasia fibromuscular

DM – *diabetes mellitus*

DRASTIC – *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study.*

EAR – estenose da artéria renal

ECE – enzima de conversão da endotelina

ESC – *European Society of Cardiology*

ET-1 – endotelina 1

HERCULES – *Herculink Elite Renal Stent System*

HRV – hipertensão renovascular

HTA – hipertensão arterial

IC – insuficiência cardíaca

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IR – insuficiência renal

IRA – insuficiência renal aguda

LDL – *low density lipid*

METRAS – *Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis*

MMP'S – metaloproteinases

NEP – *neutral endopeptidase*

NITER – *Nephropathy Ischemic Therapy*

PA – pressão arterial

PDTC – ditiocarbamato de pirolidina

PTA – angioplastia transluminal percutânea

RI – índice de resistência renal

SNS – sistema nervoso simpático

SRAAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona

STAR – *Stent for Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery*

TFG – taxa de filtração glomerular

VE – ventrículo esquerdo

## **RESUMO**

*Contexto:* O aumento da prevalência da Hipertensão Renovascular (HRV) decorrente do envelhecimento da população, bem como o desenvolvimento médico-tecnológico, têm vindo a alterar a abordagem terapêutica desta causa rara, mas potencialmente curável de hipertensão arterial (HTA). Desta constante modificação dos paradigmas de tratamento, surge a necessidade de discutir as diferentes opções terapêuticas passíveis de serem implementadas perante um caso de HRV, assim como as suas indicações, tendo em conta as características do doente e da etiologia da sua doença, de forma a reformular e uniformizar o método de abordagem no tratamento desta patologia.

*Objectivo:* Os objectivos desta revisão são: 1) discutir as opções terapêuticas da HRV e suas indicações clínicas; 2) delinear uma estratégia de abordagem terapêutica geral tendo em conta as etiologias mais comuns (aterosclerose e displasia fibromuscular (DFM)); 3) apresentar uma abordagem terapêutica adaptada a classes vulneráveis (crianças e idosos).

*Métodos:* Reviu-se e analisou-se a literatura médica sobre a terapêutica da Hipertensão Renovascular, abrangendo o período de Janeiro de 2000 a Maio de 2013, em língua portuguesa e inglesa, de revistas científicas de diversas áreas e de livros que abrangessem o tema em estudo. Foi utilizada a base de dados PUBMED, o Índice de Revistas Médicas Portuguesas e o Repositório Institucional dos HUC ([rihuc.huc.min-saude.pt](http://rihuc.huc.min-saude.pt)) com a finalidade de encontrar estudos, artigos de revisão e *guidelines* acerca do tema em questão. Foram

utilizadas as seguintes palavras-chave, em combinações variadas: “*adolescente*” (*adolescente*), “*angioplastia*” (*angioplasty*), “*anti-hipertensores*” (*anti-hypertensive drugs*), “*aterosclerose*” (*atherosclerosis*), “*cirurgia*” (*surgery*), “*displasia fibromuscular*” (*fibromuscular dysplasia*), “*doença vascular renal*” (*renovascular disease*), “*estenose artéria renal*” (*renal artery stenosis*), “*função renal*” (*renal function*), “*hipertensão renovascular*” (*renovascular hypertension*), “*idosos*” (*eldery*), “*intervenção*” (*intervention*), “*invasiva*” (*invasive*), “*pediátrico*” (*pediatrics*), “*percutânea*” (*percutaneous*), “*pressão arterial*” (*blood pressure*), “*revascularização*” (*revascularization*), “*risco cardiovascular*” (*cardiovascular risk*), “*stent*” (*stent*), “*terapêutica médica*” (*medical therapy*), “*tratamento*” (*treatment*).

Resultados: São várias as opções terapêuticas disponíveis para tratar a HRV e muitas outras prometem emergir num futuro próximo. A terapêutica médica e a invasiva, percutânea ou cirúrgica, assumem-se como métodos efectivos no controlo da pressão arterial (PA), na manutenção da função renal e na diminuição do risco cardiovascular, que constituem os objectivos terapêuticos da HRV. A terapêutica médica, fundamental na abordagem ao doente com HRV por aterosclerose, consiste na combinação da modificação do estilo de vida com agentes farmacológicos, dos quais se destacam IECA/ARA (modificadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona), contra-indicados apenas em casos de estenose bilateral hemodinamicamente significativa ou em rim único; AAP (agente anti-plaquetar) e estatinas. A intervenção percutânea pode ser executada através de dilatação com ou sem recurso a *stent* e poderá associar-se à braquiterapia ou ablação nervosa como métodos complementares. A angioplastia sem colocação de *stent* evidencia excelentes resultados no controlo e mesmo cura da displasia fibromuscular (DFM). Nos restantes casos, a colocação de *stent* deverá ser realizada por rotina. A terapêutica cirúrgica pode incluir o recurso à reimplantação arterial

directa, *bypass* aorto-renal ou não aorto-renal (nomeadamente hepato-renal ou espleno-renal), endarterectomia, nefrectomia, autotransplante e, inclusive, alotransplante. A cirurgia é particularmente útil na resolução da HRV na criança, ou nos casos refractários às restantes opções terapêuticas.

Conclusão: As opções terapêuticas da Hipertensão Renovascular (HRV) incluem as abordagens: médica, cirúrgica e/ou percutânea. Geralmente, em doentes com displasia fibromuscular, a angioplastia transluminal percutânea (PTA) simples é a terapêutica de opção. Em doentes com HRV de causa aterosclerótica, apesar de não unanimemente aceite, a intervenção médica optimizada constitui a terapêutica de primeira linha. Idosos e crianças exigem maior cuidado na aplicação das opções terapêuticas. A par do desenvolvimento tecnológico, os paradigmas de tratamento continuarão a evoluir e permitirão, no futuro, definir uma linha orientadora de terapêutica.

Palavras-chave: hipertensão renovascular, aterosclerose, displasia fibromuscular, terapêutica médica, angioplastia transluminal percutânea, cirurgia, abordagem terapêutica geral da HRV, criança, idoso.

## **ABSTRACT**

*Context:* The increasing prevalence of Renovascular Hypertension (RVH) resulting of elderly of population, as well as medical and technological advances, have been change the management of this rare cause, but potential curable of arterial hypertension. Of this constant treatment modification's, emerge the necessity to discuss different treatment options to be used in a case of RVH, as well as their indications, being aware of patient's conditions and disease's etiology, as way of refine the pathology's management.

*Objective:* The objectives of this review are: 1) to discuss treatment options in RVH and their clinical indications; 2) to define the most appropriate therapeutic approach, being aware of the most common etiologies (atherosclerosis and fibromuscular dysplasia (FMD)); 3) to adapt the strategy of management to vulnerable classes (children and elderly).

*Methods:* We revised up and analyzed the medical literature on the treatment of RVH, covering the period from January of 2000 to May of 2013, in English and Portuguese, from journals and books of several study areas that covered this topic. The researches were conducted in the *PUBMED* database, the *Index of Portuguese Medical Journals* and in the *Institutional Repository of HUC* (rihuc.huc.min-saude.pt) in order to find studies, review articles and guidelines on the subject in question. We used the following keywords in various combinations: “adolescente” (*adolescente*), “angioplastia” (*angioplasty*), “anti-hipertensores” (*anti-hypertensive drugs*), “aterosclerose” (*atherosclerosis*), “cirurgia”

(surgery), “displasia fibromuscular” (fibromuscular dysplasia), “doença vascular renal” (renovascular disease), “estenose artéria renal” (renal artery stenosis), “função renal” (renal function), “hipertensão renovascular” (renovascular hypertension), “idosos” (elderly), “intervenção” (intervention), “invasiva” (invasive), “pediátrico” (pediatrics), “percutânea” (percutaneous), “pressão arterial” (blood pressure), “revascularização” (revascularization), “risco cardiovascular” (cardiovascular risk), “stent” (stent), “terapêutica médica” (medical therapy), “tratamento” (treatment).

Results: There are some available options to treat RVH and many others promises to emerge in a near future. Medical, percutaneous or surgical approaches are effective options in blood pressure control, protection of renal function and decrease cardiovascular risk, which are therapy’s goals. Medical therapy, imperative in atherosclerotic renovascular patient’s management, includes lifestyle modification and drugs as ACEI/ARB (blockage of renine-angiotensine-aldosterone system), APA (antiplatelet agents) and statins. Percutaneous intervention can include *stent* application and be associated with brachithrapy or nerve ablation as complementary methods. Angioplasty without *stenting* is the first line treatment of FMD. In all other cases *stent* is currently applied. Surgical treatment may include direct artery reimplantation, aorto-renal *bypass* or non aorto-renal *bypass* (hepato or spleno-renal), endarterectomy, nephrectomy, autotranplantation, or even, alogenous transplantation. Surgery is particularly important in children’s management of RVH or refractory cases.

Conclusion: Treatment options of RVH include medical, surgical and/or percutaneous approaches. Generally, in patients with FMD, percutaneous intervention is the main option. In atherosclerotic RVH, although isn’t universal, medical intervention is the first line treatment.

Eldery and children need more careful treatment options. As technology advances, treatment paradigms will continue to evolve and, in the future, a new line of treatment will emerge.

*Keywords:* Renovascular hypertension, atherosclerosis, fibromuscular dysplasia, medical therapy, percutaneous transluminal angioplasty, surgery, general management of HRV, children, elderly.

## 1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Renovascular (HRV) é definida como um aumento da pressão sanguínea sistémica causada por lesões estenóticas e/ou obstrutivas nas artérias renais. Constitui uma causa secundária de hipertensão arterial (HTA), com uma prevalência estimada entre 0,5-4% da população hipertensa, sendo a forma mais comum potencialmente curável de hipertensão arterial nos países desenvolvidos [1].

A estenose da artéria renal (EAR) surge com alguma frequência, mas trata-se de uma entidade complexa, originada por um grupo heterogéneo de condições, das quais se destacam a doença aterosclerótica e a displasia fibromuscular (DFM), responsáveis por mais de 90% dos casos de HRV [2,3]. Outras causas incluem vasculites (Kawasaki'i ou Takayasu's) relativamente comuns em alguns grupos étnicos, e, mais raramente, tromboembolismo, dissecação arterial, compressão extrínseca ou coartação aorta [2] (**Tabela 1**). Tipicamente, a HRV de causa aterosclerótica afecta predominantemente os adultos, estimando-se a sua prevalência em indivíduos com >65 anos superior a 60%, maioritariamente associada a outros factores de risco para aterosclerose e afeção de outros vasos [2]. Relativamente à criança, a DFM apresenta-se como a causa mais comum, responsável por cerca de 70% dos casos de HRV infantil, devendo, contudo, excluir-se outras causas mais raras [4].

Embora a EAR seja muitas vezes assintomática, a hipertensão é a forma mais frequente de apresentação da patologia, principalmente quando a obstrução ocupa mais de 50-60% do lúmen arterial. As formas sintomáticas podem ainda assumir-se como insuficiência

renal aguda (IRA), deterioração rápida da função renal ou episódios de edema pulmonar, especialmente se a doença for bilateral.[5]

Apesar de *Goldblatt* ter desenvolvido, em 1930, um modelo animal que explicava a fisiopatologia da doença [6], o diagnóstico e terapêutica da patologia têm sofrido marcadas alterações nos últimos 40 anos [7], tanto pela melhoria dos meios imagiológicos, como das técnicas de revascularização e dos agentes farmacológicos disponíveis [8].

PRINCIPAIS CAUSAS DE HIPERTENSÃO RENOVASCULAR:

- ✓ EAR por doença aterosclerótica
- ✓ Displasia fibromuscular (DFM)
- ✓ Compressão extrínseca
- ✓ Trauma Renal:
  - Dissecção Arterial
  - Enfarte segmentar renal
  - Fibrose perirrenal
- ✓ Dissecção aórtica
- ✓ Prótese aórtica que oclui a artéria renal
- ✓ Êmbolo arterial
- ✓ Outras causas:
  - Estado de hipercoagulabilidade com enfarte renal
  - Arterite de Takayasu's
  - Fibrose induzida por radiação
  - Tumor pressionando a artéria renal (ex: feocromocitoma)
  - Poliarterite nodosa

**Tabela 1** – Principais causas de HRV. Adaptado de Stephen C. Textor M. Current Approaches to Renovascular Hypertension. 2010;93(3):1–20

A abordagem terapêutica depende de um conjunto variado de factores, dos quais se destaca, à partida, a etiologia da HRV, bem como o quadro sintomatológico do doente. Os objectivos da terapêutica são o controlo da PA e a preservação da função renal [3]. As principais opções terapêuticas abrangem a modalidade conservadora, que inclui a terapêutica farmacológica associada a modificações do estilo de vida e a invasiva, transluminal percutânea (PTA) ou cirúrgica [3].

A cirurgia, terapêutica de primeira linha até aos anos 70, tem sido progressivamente substituída pela intervenção percutânea, que tem evidenciado altas taxas de sucesso técnico e é, actualmente, considerada terapêutica de primeira linha em muitos casos de HRV [9]. Não obstante, o recurso à intervenção cirúrgica é, por vezes, indispensável [10].

Por outro lado, a terapêutica conservadora assume um papel de destaque na prática clínica corrente, através da prescrição de anti-hipertensores que privilegiam o bloqueio dos receptores da angiotensina II (ARA) ou da inibição da enzima de conversão da angiotensina (IECA). Adicionalmente, tentam controlar-se outros factores de risco cardiovascular, quer por métodos farmacológicos, quer pela promoção de hábitos de vida saudáveis [5,9].

Desta forma, e perante as diversificadas opções terapêuticas passíveis de serem implementadas sem que exista consenso acerca da mais apropriada, bem como as diferentes etiologias da HRV, das quais se destaca a aterosclerose (cuja prevalência mundial tem vindo a aumentar e constituirá a causa *major* de insuficiência renal terminal) [11] e a displasia fibromuscular (causa principal de hipertensão na criança), é importante que o Médico saiba: as características e indicações das diferentes opções terapêuticas; definir uma estratégia terapêutica a implementar perante um caso de HRV, não esquecendo as especificidades das diferentes etiologias e faixas etárias [3].

## 2. MÉTODOS

Procedeu-se a uma revisão de literatura médica sobre Hipertensão Renovascular (HRV), abrangendo o período de 2000 a Maio de 2013, analisando artigos em língua portuguesa e inglesa, de revistas reconhecidas cientificamente e de diversas áreas, tais como Cardiologia, Cirurgia Geral, Cirurgia Vascular, Medicina Interna, Nefrologia e Urologia, entre outras, bem como recorrendo a livros sobre o tema em estudo. Realizaram-se pesquisas na base de dados PUBMED, no Índice de Revistas Médicas Portuguesas e no Repositório Institucional dos HUC ([rihuc.huc.min-saude.pt](http://rihuc.huc.min-saude.pt)), com a finalidade de encontrar estudos, artigos de revisão e *guidelines* acerca da HRV. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, em combinações variadas: “*adolescente*” (*adolescente*), “*angioplastia*” (*angioplasty*), “*anti-hipertensores*” (*anti-hypertensive drugs*), “*aterosclerose*” (*atherosclerosis*), “*cirurgia*” (*surgery*), “*displasia fibromuscular*” (*fibromuscular dysplasia*), “*doença vascular renal*” (*renovascular disease*), “*estenose artéria renal*” (*renal artery stenosis*), “*função renal*” (*renal function*), “*hipertensão renovascular*” (*renovascular hypertension*), “*idosos*” (*elderly*), “*intervenção*” (*intervention*), “*invasiva*” (*invasive*), “*pediátrico*” (*pediatrics*), “*percutânea*” (*percutaneous*), “*pressão arterial*” (*blood pressure*), “*revascularização*” (*revascularization*), “*risco cardiovascular*” (*cardiovascular risk*), “*stent*” (*stent*), “*terapêutica médica*” (*medical therapy*), “*tratamento*” (*treatment*).

Tendo em conta a multiplicidade de definições relacionadas com o tema em causa, apenas foram estabelecidos como critérios de inclusão/exclusão dos diversos artigos, o idioma (português ou inglês) e o período de publicação (desde 1/01/2000 até 31/05/2013). Numa

primeira etapa procedeu-se à pesquisa nas bases de dados escolhidas, sendo de seguida seleccionados os artigos/*guidelines* publicados nos idiomas e período supramencionados. Na terceira etapa, procedeu-se à leitura do título e resumo de cada, seleccionando os que contivessem informação relativa à terapêutica da HRV. Por último, leram-se todos os artigos/*guidelines* seleccionados na etapa anterior.

As listas de referências dos artigos seleccionados inicialmente foram consultadas, incluindo-se novos artigos a partir das mesmas.

### 3. OBJECTIVOS

Os objectivos deste trabalho de revisão subordinado ao tema “Hipertensão Renovascular: opções e indicações terapêuticas” são:

- 1) Caracterizar e discutir as diferentes opções terapêuticas no tratamento da HRV e suas indicações clínicas;
- 2) Delinear uma estratégia/algoritmo de abordagem terapêutica geral, tendo em conta as etiologias mais comuns (aterosclerose e DFM);
- 3) Apresentar uma abordagem terapêutica adaptada a classes particularmente vulneráveis (crianças e idosos).

Não obstante considerar todos os objectivos de elevada importância, sob o meu ponto de vista, e dada a ausência de *guidelines* ou de um paradigma terapêutico unanimemente aceite e aplicado de forma generalizada, considero particularmente importante a proposta de delinear algoritmos de abordagem terapêutica, de forma a clarificar a linha de actuação perante um caso de HRV, não esquecendo as especificidades das diferentes etiologias e faixas etárias, e tendo por base as características de cada uma das opções terapêuticas previamente discutidas.

## 4. DESENVOLVIMENTO

### 4.1. TERAPÊUTICA CONSERVADORA/ MÉDICA:

Optimizar a terapêutica farmacológica anti-hipertensora e controlar o risco cardiovascular é um passo inicial e essencial na abordagem à HRV [12], pelo que, a terapêutica intensiva para controlo de todos os factores de risco cardiovascular deve ser universalmente recomendada e composta pelo recurso a fármacos e a modificações do estilo de vida [7, 13].

Em doentes com DFM, a terapêutica médica como única estratégia terapêutica é rara, uma vez que a angioplastia é o tratamento *gold standard*. Contudo, o recurso à terapêutica médica é imperativo até a criança ter maturidade para suportar a intervenção e, muitas vezes, no controlo da hipertensão residual apesar de adequada revascularização [3].

Apesar da relativa frequência da HRV por causa aterosclerótica, a definição de uma estratégia óptima de intervenção farmacológica ainda carece de estudos. Na prática clínica corrente opta-se pela combinação de *agentes anti-plaquetares* (aspirina), *anti-dislipidémicos* (estatina), bem como *anti-hipertensores* (ARA ou IECA como 1ª escolha - salvo se estenose bilateral com significado hemodinâmico ou unilateral em rim único - mas com necessidade muito frequente de combinação com outros agentes) [7].

O aumento da aterosclerose sistémica associada à HRV torna racional o recurso a agentes anti-plaquetares. Estudos recentes realçam ainda a importância desta terapêutica associada à revascularização. Os microêmbolos que são libertados durante a intervenção podem provocar dano no parênquima renal, pelo que, o uso combinado de clopidogrel e aspirina têm mostrado diminuir a formação destes microêmbolos. Contudo, o benefício a longo prazo da anti-agregação dupla na HRV permanece desconhecido, optando-se pelo uso de aspirina em monoterapia a longo prazo [5].

O uso de *estatinas* na HRV baseia-se na presença de doença vascular sistémica concomitante e no atraso do declínio da função renal em insuficientes renais crónicos medicados com estatinas. Estes fármacos possuem acção anti-inflamatória, estabilizando as placas ateroscleróticas [2] e diminuindo o risco de progressão da EAR, factos comprovados por estudos animais que evidenciam menor fibrose do parênquima renal em ratos tratados com estatinas [5]. Outros fármacos, como os fibratos, também podem ser implicados no controlo da dislipidémia, facto corroborado por estudos recentes que demonstram uma redução do risco cardiovascular em doentes tratados com sinvastatina+ezetimibe [12].

A grande maioria dos doentes hipertensos necessita de regimes combinados de fármacos, incluindo: bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e bloqueadores alfa. Não obstante, a primeira linha terapêutica corresponde ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (**Tabela 2**) [12 ,14].

Com a introdução dos *IECA* descrevem-se taxas de controlo da PA em 82-86% dos doentes com HRV [14]. Estas conclusões estendem-se aos *ARA*, baseadas em estudos comparativos entre os dois grupos farmacológicos [12]. Estes últimos revelaram ainda melhor perfil de tolerabilidade aliado a eficácia semelhante [13]. Estudos recentes estabeleceram

benefícios dos IECA e ARA em pacientes com doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal crônica [14]. Outros estudos mostraram ainda benefícios na prevenção e controlo da microalbuminúria em doentes hipertensos e diabéticos tipo II, diminuindo a incidência de nefropatia diabética [15].

Deve, contudo, ser enfatizada a noção de que estes fármacos não são isentos de efeitos adversos. Do bloqueio da angiotensina resulta uma diminuição do tónus da arteríola eferente, provocando diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Estudos recentes demonstram que, como o fluxo sanguíneo renal diminui progressivamente com a oclusão, a pressão de filtração transcápsular é mantida à custa da constrição arteriolar. Esta constrição, amplamente modulada pela angiotensina II, quando bloqueada pelos IECA/ARA, diminui o tónus da arteríola eferente e o fluxo sanguíneo não possui pressão suficiente para que se forme urina. Como resultado, o rim pós-estenótico pode desenvolver insuficiência renal aguda, apesar de ter fluxo sanguíneo suficiente para suprir as necessidades metabólicas. Este tipo de quadros pode desenvolver-se com qualquer classe de anti-hipertensores [12]. Não obstante, são descritos maioritariamente associados à toma de IECA/ARA, motivo pelo qual a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada. Perante um declínio >30% da TFG estimada ou aumento >0,5 mg/dL da creatinina sérica, existe necessidade ponderar outras terapêuticas [5]. Estas alterações renais são geralmente reversíveis, sem repercussões a longo prazo após suspensão dos agentes farmacológicos e apenas 5% dos pacientes necessitam de abandonar a medicação nos primeiros três meses [7].

Apesar de constituírem a primeira linha da terapêutica anti-hipertensora, não só pela redução da PA, como pelo benefício cardiovascular conferido, muitas vezes não conseguem ser suficientes para controlar a HRV, mesmo em associação. O duplo bloqueio do SRAA está,

comparativamente à monoterapia, associado a um controlo mais efectivo da PA, bem como a uma diminuição mais marcada de albumina em doentes hipertensos e diabéticos com microalbuminúria, com perfis de tolerância bastante satisfatórios [15]. Contudo, dado o risco potencialmente superior de promover efeitos secundários, ainda não se aconselha o seu uso rotineiro na prática clínica.

<u>Algoritmo</u>	<u>Fármaco</u>	<u>Estratégia</u>	<u>Monitorização</u>
<b>1ª linha</b>	ARA* (IECA se ARA não tolerado)		Creatinina e potássio
<b>2ª linha</b>	Diuréticos tiazídicos	Podem combinar-se com ARA/IECA Usar se creatinina sérica >2mg/dL	Creatinina, sódio e potássio
<b>3ª linha</b>	Bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores beta/alfa/mineralocorticóides, vasodilatadores	Seleccção deve ser baseada nas comorbilidades* Podem combinar-se com ARA/IECA	

**Tabela 2** – Terapêutica farmacológica anti-hipertensora na HRV. ARA: antagonista receptor angiotensina; IECA: inibidor enzima conversão angiotensina. Adaptado de Meier P. Atherosclerotic renal artery stenosis: update on management strategies. Current opinion in cardiology [Internet]. 2011 Dec 26(6):463–71.

Pode, contudo, ponderar-se a escolha/combinacção de outros agentes anti-hipertensores [14], pois segundo as *guidelines* Europeias da Sociedade de Cardiologia (ESC), qualquer das classes *major* de anti-hipertensivos (modificadores do SRAA, diuréticos, bloqueadores da actividade adrenérgica, bloqueadores dos canais de cálcio) pode ser considerada no

tratamento da HRV e a sua escolha deve ser individualmente ponderada. Não obstante, devido ao efeito nefroprotector já estudado dos modificadores do SRAA, os restantes fármacos reservam-se para situações em que a PA não consegue ser controlada com a terapêutica de primeira linha. Muitos estudos provaram que diuréticos ou bloqueadores dos canais de cálcio constituíam boas opções para uma possível associação, sendo necessários estudos adicionais que avaliem, comparativamente, os benefícios de tais combinações terapêuticas.

Ainda assim, a associação entre IECA ou ARA e *diurético* parece ser particularmente útil em doentes renais hipertensos, uma vez que os diuréticos interferem com o *status* de volume, reduzindo a PA e também a proteinúria, principalmente se associados a IECA/ARA. As tiazidas são geralmente os diuréticos de primeira escolha, tanto para uso em monoterapia, como em associação com IECA/ARA, devendo ser prescritos em doses tão baixas quanto possível, que permitam a sua eficácia terapêutica e evitem ao máximo os efeitos secundários de exspoliação que lhe estão inerentes, principalmente se uso crónico. [14].

Também a associação de modificadores do SRAA com *bloqueadores dos canais de cálcio* se apresenta como benéfica. As dihidropiridinas são potentes vasodilatadores, diminuindo a PA, mas estimulam o SRAA, efeito que pode ser vantajosamente bloqueado pelo uso concomitante de IECA/ARA. Para além disso, os bloqueadores dos canais de cálcio aumentam os níveis de angiotensina II, efeito que, mais uma vez, os IECA/ARA vão inibir positivamente. Note-se ainda que esta combinação diminui a ocorrência de efeitos secundários, nomeadamente o edema periférico. Não obstante, é necessário dar relevo a estudos acerca do efeito das dihidropiridinas na hemodinâmica glomerular e na excreção urinária de albumina, consoante esta bloqueie apenas o receptor do tipo L, ou o T concomitantemente. O bloqueio dos receptores L promove vasodilatação periférica, com

pouca alteração do tónus da arteríola eferente, aumentando a pressão intraglomerular e podendo causar proteinúria. Por outro lado, fármacos que efectuam também o bloqueio dos receptores T induzem vasodilatação tanto da arteríola aferente como da eferente, resultando assim numa diminuição da proteinúria [15]. Aparentemente, a benidipina é o fármaco que melhor controla a progressão da doença renal de causa hipertensiva [16].

A renina é um marcador fisiopatológico da HRV, estando os níveis elevados associados à doença. Outra das vias de acção farmacológica pode contemplar a inibição directa da renina, através do *aliscireno*, o primeiro inibidor oral da renina com resultados promissores no controlo da HRV [15].

O recurso a modificadores dos receptores dos mineralocorticóides, dos quais se destaca a *espironolactona*, parece ter um importante papel no controlo da PA, stress oxidativo e melhora a nefropatia por activação da glicose 6-fosfato desidrogenase, pelo que é particularmente importante em diabéticos hipertensos [12].

As alterações neuro-hormonais associadas à EAR têm um papel relevante na activação do SRAA. A actividade simpática excessiva (SNS), nomeadamente o aumento da noradrenalina sérica associada à EAR, já foram documentados. Possivelmente, estes aumentos estão associados à maior mortalidade cardiovascular destes doentes. Estudos recentes sugerem que os *bloqueadores beta* poderão abrandar a progressão da EAR ou melhorar a TFG, particularmente após o recurso a revascularização [5]. Tendo por base esta contribuição do SNS na fisiopatologia da doença, estudos têm sido realizados, com sucesso, com o intuito de testar a acção terapêutica de agentes de acção central, como a rilmedidina. Embora se tenha verificado um bom controlo na PA, carece ainda de investigação [17].

Uma nova linha terapêutica está a ser estudada com base nas propriedades das *endotelinas* e das *endopteptidases*. As endotelinas têm poderosas propriedades vasoconstritoras, particularmente a isoforma ET-1 que sofre acção da enzima de conversão da endotelina (ECE). A inibição desta enzima, bem como a dos receptores da ET-1 A e B, constitui um duplo bloqueio que está a ser estudado. Também a acção da *neutral endopeptidase* (NEP), que catalisa a degradação de um notável número de peptídeos endógenos vasodilatadores, incluindo o peptídeo atrial natriurético que tem capacidade para inibir a actividade do SRAA, parece ser vantajosa no tratamento da HRV, uma vez que a sua inibição permite perpetuar a acção vasodilatadora dos peptídeos. A inibição dos sistemas ECE/NEP poderá ter vantagem sobre a terapêutica de primeira linha, uma vez que é capaz de reduzir a PA, a proteinúria, o risco cardiovascular e ainda e a fibrose perivascular, pela redução da ET-1. Apesar destas vantagens, dada a dificuldade em sintetizar os compostos, tem sido difícil que se imponham como opção terapêutica [18].

Estudos animais estão a investigar a hipótese de utilizar *ácido lipóico alfa*, um potente antioxidante, para aumentar o os mecanismos de baroreflexo e reduzir a PA, em doentes com HRV, cujos resultados são animadores [19]. Testam-se também os benefícios da administração oral a longo tempo da medusa *Rhopilema esculentum*, cujos peptídeos de colagénio poderiam influenciar a PA, mas sem sucesso [20].

Tendo em conta a evidência de que as metaloproteinases (MMP's) estão implicadas na disfunção vascular e no *remodelling* associado à hipertensão, testa-se a hipótese do *dithiocarbamato de pirolidina (PDTC)* interferir na indução da transcrição génica de MMP's pelo NF-kB, provocando efeitos anti-hipertensivos pela diminuição da MMP-2 e MMP-9, protegendo assim o rim das alterações funcionais e vasculares associadas ao *remodelling* na

HRV. Os estudos, embora com resultados positivos, carecem ainda de investigação complementar [21].

Não obstante as classes farmacológicas vigentes, bem como os fármacos em estudo que surgem como promissoras opções para o futuro, a terapêutica conservadora não se resume ao uso de drogas. Embora nenhum estudo específico tenha considerado as modificações na alimentação e estilo de vida como estratégia de tratamento na HRV, todos os doentes devem receber conselhos acerca do estilo de vida, incitando a redução do peso, cessação tabágica, a prática de exercício físico regular, a redução da ingestão diária de cloreto de sódio e um enriquecimento da alimentação em ácidos gordos polinsaturados [2, 14].

A combinação da terapêutica farmacológica com as modificações do estilo de vida visa controlar os factores de risco cardiovasculares pré-existentes à HRV que são preditores importantes de mortalidade e morbilidade [12,14]. Estes factores, que incluem a hipertensão, diabetes, dislipidémia, aterosclerose, tabagismo e doença renal crónica, devem ser rigorosamente controlados para permitir uma redução efectiva do risco cardiovascular, em concomitância com o tratamento da HRV que visa o controlo da PA e a preservação da função renal, atingindo desta forma os objectivos da terapêutica médica (**Tabela 3**) [14].

Pode optar-se pela terapêutica médica quando os doentes 1) conseguirem um controlo da PA com um máximo de três agentes anti-hipertensores, incluindo um IECA/ARA em dose adequada; 2) HTA há mais de 10 anos; 3) função renal considerada normal, ou seja, sem alterações da creatinina sérica ou da TFG; 4) apesar de possuírem doença renal crónica e estarem medicados com modificadores do SRAA, mantiveram a sua doença estável; 5) possuírem rim atrófico/pequeno <8cm, o que significa que a estenose já não beneficiaria com terapêutica de revascularização; 6) tiverem índice de resistência renal (RI) >0,8, sinónimo de

fibrose renal avançada consecutiva a nefropatia isquémica crónica, cuja terapêutica interventiva já não sortiria efeito; 7) possuírem história de êmbolos de colesterol, o que também comprometeria a revascularização (**Tabela 4**) [14]. Estas indicações são corroboradas pelas *guidelines* da ESC de 2007 e da American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [22].

<b><u>Factor de Risco:</u></b>	<b><u>Recomendação:</u></b>
Hipertensão (HTA) *	PA <140/90 mmHg; <125/75 mmHg se DM ou proteinúria; IECA/ARA (1ª linha) + ou – tiazida; monitorizar creatinina e potássio
Dislipidémia*	LDL <2,6 mmol/L (100mg/dL), idealmente <70 mg/dL
Diabetes <i>mellitus</i> (DM)	HbA1c <48 mmol/L (7%). Vigilância de lesão de órgão-alvo (olho, pé)
Aterosclerose	Aspirina (1ª linha), clopidogrel
Tabaco	Cessaçã
Doença renal crónica	Controlo da HTA*, dislipidémia*. Vigilância da anemia, hiperparatiroidismo e outros desequilíbrios hidro-electrolíticos e metabólicos.

**Tabela 3** – Terapêutica Médica na HRV – Controlo dos factores de risco. PA:pressão arterial; IECA: inibidor enzima de conversão da angiotensina; ARA: antagonista receptor angiotensina; LDL: *low density lipid*; HbA1c: hemoglobina glicosilada. Adaptado de Meier P. Atherosclerotic renal artery stenosis: update on management strategies. *Current opinion in cardiology* [Internet]. 2011 Dec 26(6):463–71.

São contra-indicações à terapêutica médica, segundo as *guidelines* ESC, o bloqueio SRAA em EAR bilateral ou unilateral em rim único, apesar de na prática clínica nem sempre se processar desta forma [5]. Apesar de exigir maior vigilância no seu emprego, se a EAR bilateral ou unilateral em rim único não for hemodinamicamente significativa, pode ponderar-se a introdução dos modificadores do SRAA (**Tabela 4**).

Caso não seja conseguido um controlo da PA, ou se verifique deterioração da função renal, devem ser consideradas outras opções terapêuticas [22].

<u>Indicações Terapêutica Médica</u>	<u>Contra-Indicações Terapêutica Médica</u> <u>(não absolutas)</u>
1) Controlo da PA com um máximo de 3 anti-hipertensores, incluindo IECA/ARA em dose adequada	1) Rim único com EAR
2) HTA com mais de 10anos de evolução	2) EAR bilateral
3) Função renal normal	
4) Doença renal crónica estável com IECA/ARA	
5) Doença parênquima renal (rim atrófico < 8 cm)	
6) Índice de resistência >0,8	
7) História de embolia por colesterol	

**Tabela 4** – Indicações e Contra-indicações da Terapêutica Médica. PA: pressão arterial; IECA: inibidor enzima de conversão da angiotensina; ARA: antagonista receptores angiotensina; HTA: hipertensão arterial; EAR: estenose da artéria renal.

#### 4.2. TERAPÊUTICA INVASIVA / REVASCULARIZAÇÃO

A decisão de preconizar uma terapêutica de revascularização deve ser individualmente ponderada, com base na esperança de vida, doenças concomitantes, função renal e severidade da HTA. O objectivo deste tipo de intervenção é preservar a função renal, simultaneamente a um controlo mais efectivo da PA, permitindo, inclusivamente, o uso de IECA/ARA em doentes que não os toleravam previamente [5]. De entre as indicações para realização de revascularização (**Tabela 5**) destacam-se: hipertensão resistente, mesmo com recurso a três fármacos incluindo diurético ou intolerância ao uso de IECA/ARA que se reflecte no declínio na TFG; insuficiência renal progressiva com aumento da creatinina sérica associada à diminuição da TFG; edema pulmonar recorrente; insuficiência cardíaca (IC) congestiva refractária com EAR bilateral [8].

Considerar terapêuticas de **REVASCULARIZAÇÃO** quando:

- ✓ **HTA resistente** (>3 anti-hipertensores ou agravamento da função renal associado ao bloqueio do SRAA)
- ✓ **IR progressiva**
- ✓ **Edema**
- ✓ **IC congestiva associada a EAR bilateral**

**Tabela 5** – Principais indicações para terapêutica invasiva. HTA: hipertensão arterial; IR: insuficiência renal; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; IC: insuficiência cardíaca; EAR: estenose da artéria renal. Adaptado de Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: screening and modern management. European heart journal [Internet]. 2011 Jul; 32(13):1590

### A. PERCUTÂNEA

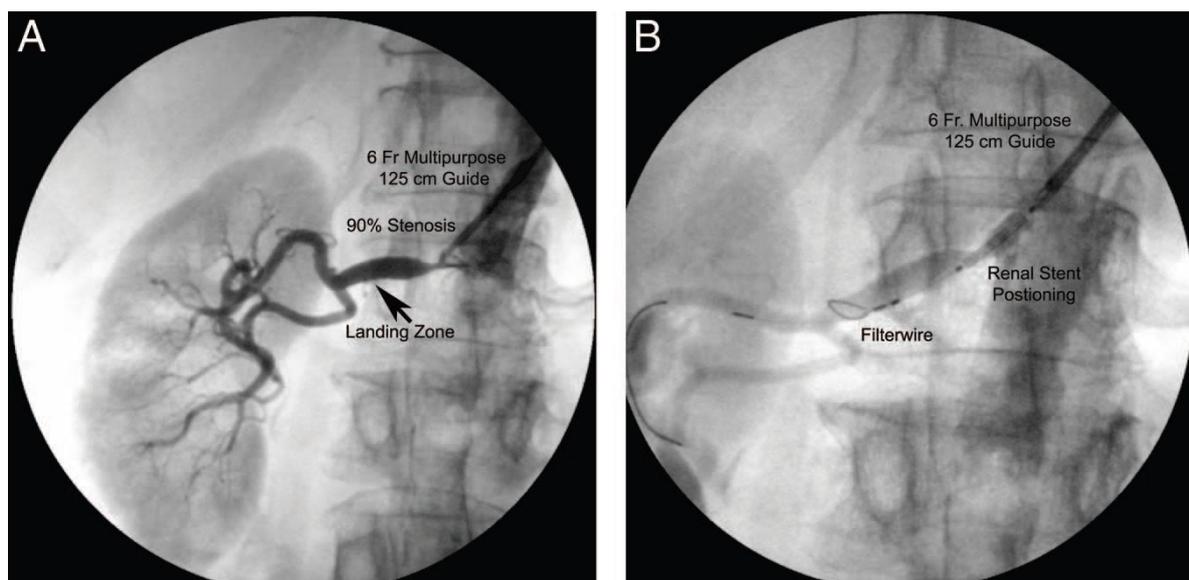
A primeira angioplastia percutânea por balão foi realizada em 1978 por Gruntzig [23] e, desde então, constitui um método em crescente utilização, rivalizando com a terapêutica médica em muitos dos casos.

Actualmente, a PTA é aceite como o método de revascularização de primeira escolha, uma vez que, comparativamente com a cirurgia, evidencia taxas de sucesso muito elevadas, associadas a baixas taxas de morbilidade e mortalidade [9]. De facto, mesmo perante uma situação de urgência, estudos comprovam que a maioria dos doentes prefere uma intervenção percutânea do que um método de revascularização cirúrgico [24].

A PTA pode estar ou não associada à colocação de *stent*. O primeiro *stent*, expansível por balão, foi colocado em 1987, por Palmz [23] e na prática clínica actual é corrente a sua utilização. Contudo, a opção pela colocação de *stent*, depende da etiologia da HRV.

O procedimento técnico é efectuado através de cateteres guiados colocados em vasos periféricos ou artérias coronárias, devendo preconizar-se o uso de aspirina antes do procedimento e um bólus de heparina e contraste de baixa osmolaridade durante a sua execução [8]. Não foi provada qualquer vantagem da utilização dos inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa na realização da PTA por HRV, contrariamente ao que se verifica nos procedimentos às artérias coronárias [25]. A evolução do equipamento, incluindo o reduzido tamanho dos cateteres e o avanço no *design* têm contribuído muito para os excelentes resultados que se verificam actualmente [25].

A artéria femoral constitui o acesso vascular primordial da PTA. Ocorrem complicações em 4,4-28% dos casos. A complicação vascular mais comum (4,6%) é a formação de pseudoaneurisma. A taxa de complicações pode ser diminuída com recurso a cateteres-guia de dimensões mais reduzidas (6 Fr), em substituição aos sistemas com 8 Fr, associados a maiores taxas de complicações. Com a adopção de cateteres 6Fr, surgiu a possibilidade de utilizar a artéria radial como acesso para PTA na HRV, que está associada a menores taxas de complicações do que a artéria femoral. (**Figura 1**). Este acesso possui ainda a vantagem de possibilitar uma cateterização mais fácil, tendo em conta a orientação caudal da maior parte das artérias renais [25].



**Figura 1** – A: Acesso na artéria radial direita usando um cateter guia 6Fr (125 cm). Note-se a “landing zone”, local de colocação de eventual prótese embólica (*off label*). B: Após colocação da prótese embólica, posicionamento do *stent* na lesão. Adaptado de White CJ. Optimizing outcomes for renal artery intervention. *Circulation. Cardiovascular interventions* [Internet]. 2010 May;3(2):184–92.

Outras complicações podem surgir no seguimento do processo, como a atero-embolização, nefropatia por contraste, declínio agudo da função renal ou nefrosclerose [26]. A falência renal aguda após PTA pode ocorrer em 10-20% dos doentes e a existência de

fenómenos embólicos durante a revascularização está relacionada com diminuição da sobrevida. Devido a este facto, tem vindo a tornar-se hábito a colocação distal de dispositivos de protecção, como filtros ou balões. Contudo, este tipo de dispositivos é usado “*off label*” no rim, uma vez que foram concebidos para intervenções às artérias coronárias e carótidas. Mesmo sem evidência, são usados em doentes que possuam artérias renais de diâmetro >6mm. Apenas três dos sete tipos de dispositivos de protecção mostraram correcta adaptação à anatomia das artérias renais: *SpideRx*, *Angioguard* e *Accunet* [23]. Apesar de todos estes factos, alguns estudos defendem que o uso de protecções embólicas deve restringir-se a doentes com rim único e/ou creatinina aumentada [27].

A maioria das complicações ocorre aquando da cateterização (2-18%) sob a forma de hematomas ou sangramentos, pelo que é considerada uma técnica segura, especialmente se comparada com outras terapêuticas invasivas [13].

Na DFM com hipertensão não controlada, estudos comprovaram o benefício da preconização da PTA conservadora (sem *stent*), constituindo este o *gold standard* da terapêutica [8]. Os doentes revelam, geralmente, uma resposta clínica e anatómica substancial, com uma patência da artéria renal após procedimento perto dos 100%. No entanto, é importante fazer notar que a DFM é uma forma de HRV inicialmente dependente de renina, mas que, se não diagnosticada nem tratada atempadamente, poderá causar, a longo prazo, nefrosclerose que poderá contribuir para ao agravamento da hipertensão [28]. Este facto explica o motivo pelo qual apenas 40-50% os doentes com DFM submetidos a PTA atingem a cura, aos quais se juntam outros 40-50% com bons resultados no controlo da PA após procedimento. Note-se que se a DFM ocorrer na camada média, os resultados podem ser sub-óptimos [3]. O papel nos *stents* nesta patologia fica assim reservado para casos raros de

resultados insatisfatórios da angioplastia ou quando ocorrem complicações do procedimento [9].

O recurso à PTA como opção primária não se aplica apenas a doentes com DFM. Também as outras causas menos prevalentes de HRV na criança dão indicação à realização de procedimentos de revascularização, dado que, na maioria das situações, a terapêutica médica *per se* é incapaz de controlar a HTA, facto que expõe as crianças, por consequência, a uma maior probabilidade de ocorrência de eventos cerebrovasculares e cardiovasculares que poderão provocar necessidade de recurso a terapêuticas mais invasivas (cirurgia), aumentando assim a morbilidade e culminando, em boa parte das vezes, na morte das crianças [29]. Não há estudos acerca dos benefícios da colocação de *stents* nas crianças, motivo pelo qual não constituem opção. É importante ressaltar ainda que a PTA constitui muitas vezes uma abordagem primária, mas transitória, na resolução dos problemas de HRV infantis, uma vez que apresenta taxas de reestenose na ordem dos 20-30% [30].

Salvo estas situações clínicas, na prática médica, quando se realiza uma intervenção percutânea, o *stent* é colocado na maioria dos doentes, especialmente se doentes com HRV por aterosclerose (**Figura 2**), dado que a PTA sozinha está associada a taxas de sucesso inferiores, particularmente no que concerne a lesões localizadas no ostio arterial [8].



**Figura 2** – Estenose do ostial da artéria renal de origem aterosclerótica, antes e depois da colocação de *stent*. Adaptado de Thatipelli M, Misra S. Endovascular intervention for renal artery stenosis. Abdominal imaging [Internet]. 2010 Oct ;35(5):612–21

Assim, a ampla generalização do *stent* deve-se a melhores taxas de sucesso no controlo da PA (PTA 77% vs PTA+*stent* 98%) bem como a melhores taxas de patência arterial após o procedimento (PTA 17% PTA+*stent* 26%) [23]. Outros estudos referem sucesso da PTA+*stent* em 94-100% e taxas de reestenose de 11-23% um ano após o procedimento e estenose residual em menos de 10% dos doentes [8].

O *stent* parece ainda apresentar particulares benefícios na HRV com deterioração da função renal [7]. Para a aterosclerose, descreveram-se moderadas diminuições da PA com redução do número de anti-hipertensores necessários para controlo da mesma. Embora não seja consensual, vários estudos corroboram a estabilização ou melhoria da função renal associada à revascularização, com vantagens marcadas na prevenção da nefropatia isquémica e da atrofia renal [9]. É, contudo, importante realçar que os benefícios da PTA associada à colocação de *stent* em doentes com função renal estável não são claros [31].

O *stent* pode ser metálico, constituído por cobalto e cromo [32], ou ter em si impregnado um fármaco (sirolimus). Estudos comparativos foram realizados para averiguar as vantagens de um relativamente ao outro. Os *stents* associados a fármaco funcionam inibindo a hiperplasia da íntima e a consequente reestenose nas artérias coronárias, razão pela qual o seu uso tem sido adaptado às artérias renais. Contudo, apesar do sucesso inicial da técnica, a longo prazo, verificam-se taxas de reestenose na ordem dos 70% no primeiro ano após a intervenção [33]. Actualmente, os *stents* com fármaco associado são manufacturados, pelo que a sua generalização ainda não constitui uma realidade. De facto, trata-se de uma opção terapêutica dispendiosa que, ainda assim, não evita o uso de dupla agregação com aspirina e clopidogrel, motivos pelos quais não se tem preconizado a possibilidade da sua comercialização [8].

Segundo *guidelines* da ACC/AHA 2005, consideram-se indicações convencionais para a realização de angioplastia percutânea com colocação de *stent* variadas condições (**Tabela 6**): surgimento de HTA antes dos 30 anos ou incontrolável depois dos 50 anos; HTA resistente, acelerada ou maligna; desenvolvimento de azotémia; deterioração da função renal depois da administração de IECA/ARA ou sem alterações glomerulares na biópsia; atrofia renal inexplicável ou assimetria >1,5cm, edema pulmonar inexplicável e repentino e falência renal aguda inexplicável [23,34].

Indicações para PTA + <i>Stent</i>	Classe; nível de evidência
Aparecimento de HTA em <30 anos ou HTA severa em >55 anos	I; B
HTA resistente, acelerada ou maligna	I; C
Desenvolvimento de azotémia ou deterioração da função renal após toma de IECA/ARA	I; B
Atrofia renal ou assimetria >1,5cm	I; B
Edema pulmonar inexplicável e repentino	I;B
Falência renal aguda inexplicável	IIa; B

**Tabela 6-** *Guidelines* práticas para realização de PTA com colocação de *stent* - ACC/AHA 2005. PTA: angioplastia transluminal percutânea; HTA: hipertensão arterial; IECA: inibidor enzima conversão angiotensina; ARA: antagonista receptores angiotensina. Adaptado de Thatipelli M, Misra S. Endovascular intervention for renal artery stenosis. *Abdominal imaging* [Internet]. 2010 Oct [cited 2013 Jul 31];35(5):612–21

Outra das opções disponíveis para associar à PTA é o recurso à braquiterapia subsequente. Este método tem como objectivo principal prevenir a reestenose em doentes com HRV após PTA conservadora. Estudos comprovaram que o recurso à braquiterapia intravascular permite um controlo mais efectivo da PA a longo prazo do que a PTA sozinha, assim como melhores patências arteriais, o que resulta na redução das taxas de reestenose em cerca de 50%, nove meses após a intervenção [35].

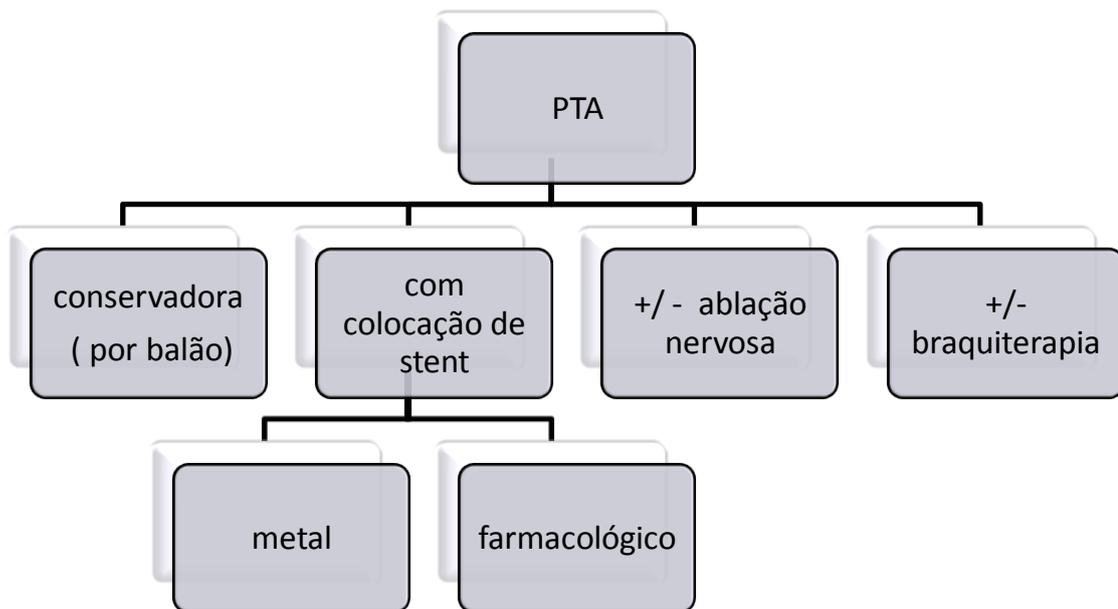
Dado o reconhecimento do envolvimento da activação do SNS na fisiopatologia da HRV, a revascularização percutânea associada à ablação nervosa constitui uma opção terapêutica lógica que poderá tornar-se valorizável num futuro próximo, particularmente em

casos de HRV *resistentes* a terapêutica médica e PTA conservadora. A técnica processa-se de forma semelhante à PTA convencional, com colocação de um cateter de radiofrequência na artéria femoral, exigindo mais do que uma intervenção, com descargas libertadas distalmente ao *stent*, para serem visíveis resultados (**Figura 3**). No único procedimento até agora realizado, foram notados benefícios tanto no controlo da PA como na melhoria na função endotelial. Este estudo foi particularmente importante pois permitiu identificar uma possível opção terapêutica de sucesso no futuro, tendo em conta o importante papel desempenhado pelo SNS na fisiopatologia da doença [36].



**Figura 3** – Ablação nervosa. O cateter de deservação encontra-se localizado no lúmen da artéria renal esquerda. Os locais das descargas estão identificados através dos pontos. Adaptado de Hering D, Walton A, Krum H, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Renal nerve ablation reduces blood pressure in a patient with renovascular hypertension resistant to drug and revascularisation therapies. International journal of cardiology [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Aug 23;159(2):e35–6.

Pese embora os estudos para procurar novas opções na abordagem percutânea da HRV, bem como as que actualmente já se encontram disponíveis (**Figura 4**), a angioplastia por balão com colocação de *stent* em doentes com EAR constitui a estratégia mais eficaz e segura na recuperação e preservação da função renal, assim como no controlo da PA [37,38].



**Figura 4** – Síntese das diferentes opções/variações terapêuticas que podem ser associadas à PTA.

No caso de EAR por causa aterosclerótica, contrariamente ao que sucede com a DFM, nem sempre a PTA constitui a abordagem terapêutica primordial, uma vez que não se provou que o seu benefício fosse maior do que o que advém da terapêutica médica, quer no controlo da PA, quer na função renal e risco cardiovascular [39].

Não obstante, a intervenção deve ser prontamente ponderada sempre que estivermos perante casos de (**Tabela 7**): impossibilidade de controlo da PA ou de declínio da função renal apesar de terapêutica médica adequada; edema pulmonar recorrente ou exacerbações de IC com função ventricular esquerda relativamente preservada; estenose de alto grau (>95%); EAR bilateral ou unilateral em rim único; falência renal sob diálise sem outra causa aparente; RI <80 mmHg; expectativa de longo tempo sobrevivência [3,7,22].

Não se consideram contra-indicações, mas sim factores preditivos de fraca resposta à revascularização renal (**Tabela 7**): PA normal ou correctamente controlada com recurso

máximo de 3 anti-hipertensores; função renal normal ou RI >80mmHg; hipertensão há mais de 10 anos; EAR <70%; rim unilateral de pequenas dimensões/atrófico; EAR unilateral; proteinúria >1g/dL; história clínica de tromboembolia e baixa expectativa de sobrevida [22,40]. Assim, perante um destes casos, não deve ser preconizada PTA, considerando outras opções terapêuticas [7,40].

<b>Pró PTA</b>	<b>Contra PTA</b>
<b>HTA refractária (3 anti-hipertensores)</b>	HTA controlada (3 anti-hipertensores) ou PA normal
<b>Declínio abrupto da função renal (TFG, Cr sérica)</b>	HTA >10 anos de evolução
<b>Edema pulmonar recorrente</b>	Função renal normal
<b>IC com função VE conservada</b>	EAR <70% ou RI >80mmHg
<b>EAR &gt;95%</b>	Rim unilateral atrófico/pequeno
<b>EAR unilateral em rim único ou bilateral</b>	EAR unilateral
<b>IR sob diálise sem outra causa aparente</b>	Proteinúria >1 g/dL
<b>RI &lt;80 mmHg</b>	HC de tromboembolia
<b>Boa expectativa de sobrevida</b>	Baixa expectativa de sobrevida

**Tabela 7** – Indicações clínicas preditivas de boa e má resposta à intervenção percutânea. HTA: hipertensão arterial; TFG: taxa de filtração glomerular; Cr: creatinina; IC: insuficiência cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; EAR: estenose artéria renal; IR: insuficiência renal; RI: índice de resistência renal; HC: história clínica. Adaptado de Bloch MJ, Basile J. Diagnosis and management of renovascular disease and renovascular hypertension. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.). 2007 May;9(5):381–9; e de Elliott WJ. Renovascular hypertension: an update. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.).2008 Jul;10(7):522–33

## **B. CIRÚRGICA**

A cirurgia como método de revascularização é, hoje em dia, uma técnica menos popular que a PTA (com ou sem colocação de *stent*) [12]. Ainda assim, a intervenção cirúrgica continua a ser vista como um procedimento duradouro e eficaz. É particularmente útil quando a intervenção percutânea se revela ineficaz [1], o que ocorre em cerca 17% dos casos [13], ou perante casos de lesões ostiais ou extensas [41].

Apesar de muitas das vezes constituir um recurso terapêutico de última instância, a cirurgia executa um papel de destaque na infância e adolescência. A maioria das crianças com HRV necessita de recorrer à cirurgia para solucionar os problemas de forma definitiva. Embora a PTA constitua a terapêutica *gold standard* da DFM, nas restantes patologias renovasculares pediátricas, a sua indicação é limitada e consiste, na maioria das vezes, num procedimento inicial e transitório, enquanto esperam que o seu tamanho e idade sejam compatíveis com a realização, em segurança, de um procedimento cirúrgico. A cirurgia assume-se assim como uma das terapêuticas de primeira linha no tratamento da HRV infantil, por antagonismo ao que sucede na doença por aterosclerose [30].

Na DFM que não responde à terapêutica de primeira linha, o que é uma raridade na actualidade, o recurso à cirurgia é imperativo. Apesar da complexidade do procedimento ser muito maior do que na doença aterosclerótica, as taxas de sucesso técnico descritas rondam os 89-97%, com a HTA a ser curada em 33-63% dos casos, aos quais se somam 24-57% com melhorias significativas na PA [42].

Os procedimentos cirúrgicos incluem (**Tabela 8**): *endarterectomia, bypass aorto-renal* ou *não aorto-renal* associado a reconstrução arterial *com recurso a condutos sintéticos ou enxertos autólogos, reimplantação direta das artérias renais, nefrectomia e autotransplante* [7]; e podem ser realizados por via aberta ou laparoscópica [43].

OPÇÕES CIRURGICAS – HRV
✓ Endarterectomia
✓ Reimplantação directa das artérias renais
✓ <i>Bypass (Figura 5)</i>
✓ Nefrectomia (parcial/radical)
✓ Transplante renal autólogo
✓ Transplante renal alógeno

**Tabela 8** – Opções cirúrgicas no tratamento da HRV

São descritas taxas de patência arterial aos cinco anos entre os 85-95% [3]. A mortalidade peri-operatória situa-se entre os 3-8% e complicações atingem 7-30% dos doentes. As complicações mais frequentemente associadas à intervenção cirúrgica são: enfarte do miocárdio, arritmia, pneumonia e falência renal. Aliás, a elevada mortalidade em doentes com comorbilidades, bem como a maior morbidade associada, são desvantagens da cirurgia comparativamente à revascularização percutânea [8]. É, contudo, importante realçar que alguns estudos evidenciam taxas de complicações semelhantes aos procedimentos percutâneos [44].

Apesar da cirurgia estar associada a melhorias da função renal em 26-58% dos doentes, cerca de 2-27% revelou agravamento da função renal, tendo mesmo cerca de 4% necessitado de iniciar hemodiálise. Existem correlações negativas entre o início da hemodiálise e o aumento da creatinina na função renal a longo prazo. Outros factores preditivos negativos a longo prazo incluem: diabetes, má função renal pré-operatória, oclusão da artéria renal durante a intervenção ou no pós-operatório precoce. As taxas de mortalidade situam-se entre 3,7-9,4% e aumentam com a necessidade de reconstrução aórtica concomitante, *bypass* bilateral, azotémia severa pré-operatória ou com a utilização de enxerto aórtico no *bypass* aorto-renal [8].

Sem necessidade de recorrer a diálise, a taxa de sobrevida num doente após cirurgia de revascularização varia entre 52-69% aos cinco anos. As repercussões positivas não se limitam apenas à sobrevida, apresentando estes doentes melhor controlo tanto da PA, como da função renal. Aliás, regra geral, a resposta da HTA à cirurgia é considerada na grande maioria das vezes como boa, sendo que pode inclusivamente ocorrer cura, apesar desta ser uma raridade.

É importante mencionar que a HRV está presente em cerca de 20-40% dos doentes com doença aórtica. Isto significa que, com recurso à cirurgia, pode ser realizada a correcção combinada de ambos os problemas, com resultados positivos: 0-7% de mortalidade; 18-86% de melhoria da PA e melhoria da função renal em 14-57% dos doentes. No entanto, se os doentes estiverem assintomáticos, não se prevêem, a longo prazo, benefícios na realização deste procedimento combinado [13].

Constituem indicações de relevo para a preconização de terapêutica cirúrgica, a doença envolvendo o ostio arterial ou doença arterial extensa [41]. Com excepção de lesões complexas, a cirurgia está indicada nos casos de existência de aneurismas concomitantes que

necessitam de terapêutica invasiva ou em casos de falência ou contra-indicações à realização de PTA (**Tabela 7**), uma vez que esta possui menor morbidade e mortalidade e é um procedimento menos dispendioso [3].

A escolha do procedimento cirúrgico depende da etiologia da HRV, das patologias concomitantes, da idade do doente, das características da sua doença e das especificidades anatómicas do mesmo, pelo que a ponderação terapêutica deve ser individualizada e aplicada em doentes criteriosamente seleccionados [3].

A *endarterectomia* aorto-renal constituiu a terapêutica de primeira linha na abordagem à HRV até à década de 70 e deve ser ponderada, sobretudo, porque se trata de um método menos invasivo que as restantes opções cirúrgicas. Contudo, as abordagens cirúrgicas actuais privilegiam o recurso quer às técnicas de reimplantação arterial directa, quer ao *bypass*.

Assim, a *reimplantação directa* das artérias renais constitui uma das abordagens cirúrgicas de primeira linha de acordo com os paradigmas de terapêutica cirúrgica actual [45]. Este procedimento consiste na realização de uma anastomose directa entre a artéria renal e a aorta após a recessão da lesão estenótica e é uma solução particularmente utilizada nas crianças, dado que é menos invasiva. Por se tratar de um procedimento relativamente simples, constitui a principal terapêutica cirúrgica no tratamento da HRV, tanto nas crianças, como em adultos. [46]

Quando a preconização desta técnica não é possível, pode ser necessário o recurso ao *bypass*. A realização do *bypass* constitui, actualmente, um procedimento menos comum, que deve ser realizado em Centros de Referência. Podem subclassificar-se em dois tipos, consoante a aorta é ou não o vaso de escolha na realização do procedimento: *bypass* aorto-

renal ou não aorto-renal, respectivamente. (Figura 5). Dado que se considera que o bypass aorto-renal é menos complexo, defende-se que deve ser realizada preferencialmente este tipo de técnica quando o recurso a *bypass* é indispensável. Se tal não for viável, como em casos de doença severa da aorta, pode optar-se pela utilização vasos que não a aorta, com os vasos esplênicos e hepáticos a assumirem-se como os mais usados [41]. Contudo, estudos mais recentes afirmam que, não obstante estes últimos serem procedimentos mais complexos comparativamente ao *bypass* aorto-renal, a verdade é que possuem a vantagem de limitar a manipulação da aorta, minimizando desta forma complicações como o ateroembolismo e diminuindo a taxa de mortalidade peri-operatória (2-6%) [7].

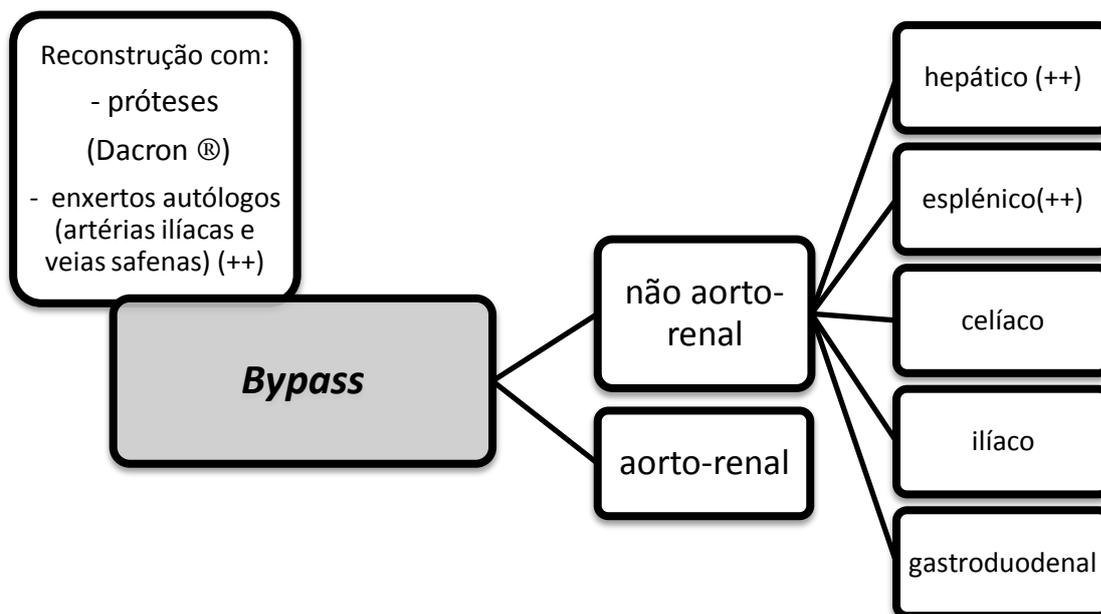


Figura 5 – Síntese dos tipos de *bypass* e condutos utilizados na reconstrução

Desta forma, dada a aparente vantagem da não mobilização da aorta, apesar disso significar a realização de procedimentos mais complexos e arriscados, têm vindo a ser cada

vez mais utilizados novos vasos para realização de *bypass* [3]. Para além dos vasos esplênicos e hepáticos, os mais usados e com benefícios comprovados, também os celíacos constituem opções praticáveis. Apesar disso, a artéria celíaca encontra-se afectada pela aterosclerose em cerca de 50% dos casos de EAR, pelo que não é possível a sua utilização nessas situações. Também a artéria esplénica, principalmente nos idosos, está associada a marcadas tortuosidades e calcificações ateroscleróticas, pelo que muitas vezes este tipo de *bypass* não pode constituir opção. Por isso, têm sido testadas novas opções, como o *bypass* ilíaco-renal [47] ou gastroduodenal-renal. Apesar de estarem associados a relevantes taxas de falência devido ao desenvolvimento de doença estenótica, tanto das artérias como das anastomoses [30], o *bypass* ilíaco-renal tem sido preconizado com sucesso em doentes seleccionados, sendo por isso descrito como alternativa útil de revascularização. As taxas de sucesso inicial superam os 90% mas, ainda assim, são considerados último recurso [47].

Aquando da necessidade evidente de reconstrução cirúrgica, pode ser ponderado o recurso a enxertos autólogos (geralmente veias safenas/artérias ilíacas) ou próteses sintéticas. As próteses, nomeadamente em Dacron®, constituíram terapêutica de primeira linha até 1974. A esta data ocorreu uma mudança dos paradigmas de tratamento e, actualmente, as artérias ilíacas e as veias safenas constituem os enxertos mais utilizados na reconstrução arterial [48]. Na prática clínica, quando a EAR é unilateral, opta-se primariamente pela artéria ilíaca, principalmente se o doente tem idade <12 anos [49]. É importante recordar que a falência do enxerto, que ocorre em 1,4-10% dos casos, constitui o mais importante preditor independente de morte peri-operatória [8].

Pode ainda ser necessário o recurso à *nefrectomia*. Está geralmente reservada para casos severos e refractários à terapêutica médica, percutânea ou cirurgia de revascularização e

reconstrução arterial. Por isso, e dado o avanço dos agentes farmacológicos e endovasculares, o seu uso é agora mais escasso [50]. O procedimento pode ser parcial ou total/radical, consoante a gravidade dos casos. A nefrectomia parcial é uma opção menos invasiva, mas que apenas pode ser considerada se a hipoperfusão pela EAR estiver localizada num segmento ressecável do rim, pese embora careça de estudos acerca da sua efectividade no controlo da PA a longo prazo. Ocasionalmente, a nefrectomia total pode ser necessária em casos de maior complexidade [51].

A nefrectomia constitui, por vezes, opção primária no tratamento da HRV na criança (15%), uma vez que, embora teoricamente uma redução do parênquima renal possa ter consequências nefastas a longo prazo, a perda relativa de rim cura a HRV, eliminando riscos directos e morbilidade associados [52]. Não obstante, esta opção cirúrgica é requerida em maior número de vezes no seguimento da falência do enxerto após *bypass* [48].

A nefrectomia unilateral na criança permite a cura da HTA em 75% dos casos e uma melhoria no controlo da PA nos restantes. Estudos provaram que a realização da nefrectomia precoce, para além de se mostrar segura, efectiva e definitiva na manutenção de PA normais a longo prazo, está associada a um crescimento e função renal normais nas crianças afectadas [52].

Também nos adultos a nefrectomia se revelou efectiva no controlo da PA e na melhoria da função renal, através da diminuição da proteinúria. A remoção do rim atrofico em adultos com HRV é um procedimento seguro e benéfico em cerca de 2/3 dos casos [53].

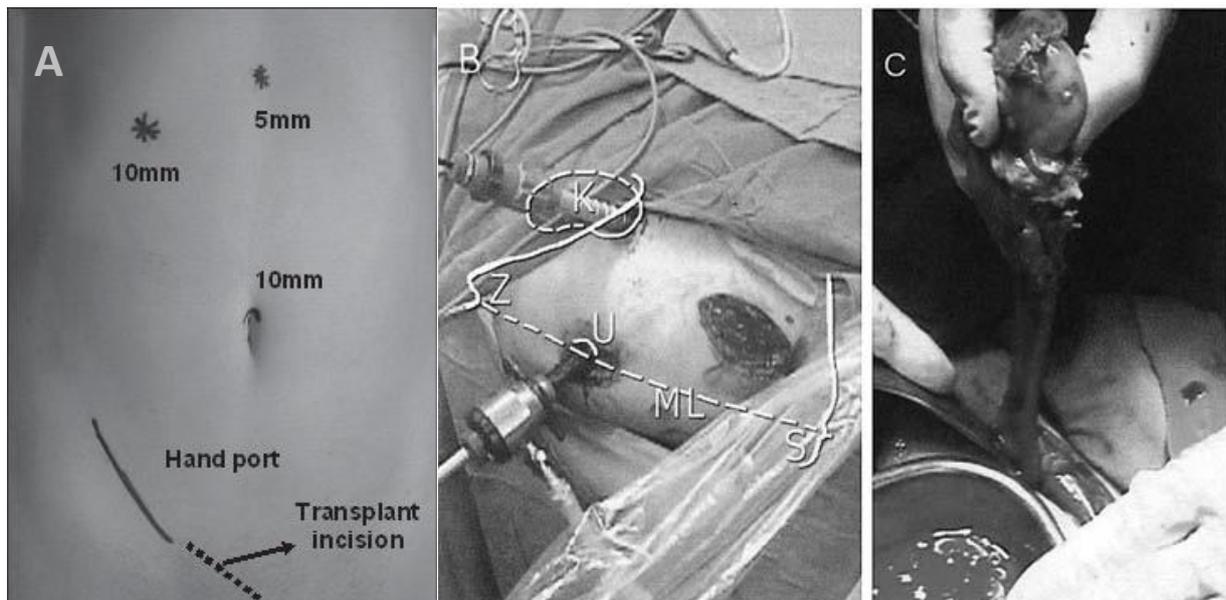
A realização de *autotransplante* renal pode também ser considerada. Aliás, o autotransplante assume-se como uma terapêutica cirúrgica importante, relegando o uso

solitário da nefrectomia para os casos em que o autotransplante não é possível [54]. Os primeiros procedimentos foram realizados no início da década de 60, com a HRV a constituir uma das principais indicações à sua realização [54].

A intervenção padrão envolve dois procedimentos cirúrgicos consecutivos. Primeiro a nefrectomia e, subsequentemente, a colocação do enxerto renal na fossa ilíaca, por laparotomia. É efectuada uma incisão no flanco para a nefrectomia e uma incisão pélvica extra-peritoneal para a realização do transplante. Como alternativa, pode ser efectuada uma incisão na linha média, desde o processo xifóide à sínfise púbica, com abordagem transperitoneal [55].

Apesar da cirurgia laparoscópica ser cada vez mais usada em Urologia, muito poucos casos de autotransplante renal por via laparoscópica têm sido descritos. Esta via de abordagem cirúrgica apresenta-se, à partida, vantajosa, uma vez que diminui sobremaneira a morbidade associada às extensas incisões que a laparotomia exige, tem um tempo de recobro inferior, permite minimização da dor e possui ainda vantagens sob o ponto de vista estético [55]. Por enquanto, a laparoscopia aplica-se ao nível da nefrectomia, estando associada a menor morbidade, como já foi descrito, assim como a uma baixa taxa de complicações e uma boa função do enxerto [56].

Já foram descritas alguns procedimentos cirúrgicos assistidos por via laparoscópica, tanto em crianças como em adultos, das quais se destacam: extracção e transplante através da incisão de Gibson (incisão tipicamente usada na realização de transplantes renais) e nefrectomia transperitoneal laparoscópica executada por incisão periumbilical [55], ou incisão única para-rectal de cerca de 7cm (**Figura 6**).



**Figura 6** – A: Posição para a colocação dos trocares no autotransplante por via laparoscópica. Adaptado de Lucon AM, Coelho RF, Chambô JL, Mitre AI, Praxedes JN, Srougi M. Hand-assisted laparoscopic right nephrectomy and autotransplantation for treatment of renovascular hypertension. Clinics (São Paulo, Brazil) [Internet]. 2007 Jul;62(3):367–70. B: Colocação dos trocares e incisão para-rectal (ML: linha média; U: umbilical; S: sínfise púbica; Z: xifóide; K: rim); C: Rim dissecado com ureter, após corte do pedículo. Adaptado de Basiri A, Majidpour HS, Farrokhi F. Laparoscopy-assisted autotransplantation in child with renovascular hypertension. Journal of endourology / Endourological Society [Internet]. 2005 Oct;19(8):987–9

As cirurgias podem ser realizadas *in situ*, como acontece com os na maioria dos casos, ou *ex-vivo*, com a reparação a ocorrer no exterior do corpo. Uma vez que se tratam de cirurgias minuciosas e morosas, é prática comum o recurso a soluções frias para preservação da função renal, como o lactato de Ringer, CELSIOR, UW ou a solução de Bretschneider's (histidina triptofano e cetogluturato) (**Figura 7**). A ocorrência de isquemia renal é mais comum quando o *clamping* arterial excede os 20 minutos e, com o auxílio deste tipo de soluções, o rim pode tolerar uma isquemia de cerca de 50 minutos, sem lesões do parênquima significativas, constituindo por isso, um procedimento seguro [45].



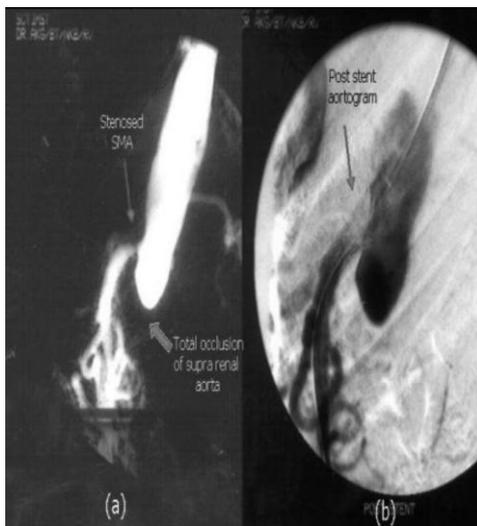
**Figura 7** – Perfusão do rim com solução de Bretschneider's (histidina-triptofano-cetoglutarato) Adaptado de Sevmis S, Karakayali H, Boyvat F, Aytekin C, Haberal M. Renal autotransplantation for the treatment of complex renovascular hypertension. *Transplantation proceedings* [Internet]. 2006 Dec;38(10):3412–5

Em casos extremos, o *transplante renal alógeno* pode ser considerado. Foram descritos procedimentos bem sucedidos deste tipo em doentes com DFM refractários à terapêutica após nefrectomia bilateral. Os dadores, vivos, devem ser criteriosamente estudados e seleccionados, uma vez que a DFM têm uma incidência familiar de cerca de 60% e, por isso, a recorrência é um risco real. Esse risco é maior em indivíduos do sexo feminino ou com RI elevados com múltiplas localizações. É importante notar que o dador pode ser perfeitamente saudável e a DFM manifestar-se apenas no receptor, motivo pelo qual este tipo de intervenções ainda não são unânimes, pese embora sejam cirurgias relativamente seguras e se tenham demonstrado efectivas no controlo da PA [57].

É importante ressaltar que a laparoscopia poderá vir a ser utilizada de forma mais rotineira na resolução de lesões mais simples de HRV. Foram solucionadas com sucesso, compressões extrínsecas das artérias renais por via laparoscópica, o que pode ser indicativo de que a descompressão laparoscópica pode constituir, futuramente, uma alternativa de primeira linha à terapêutica endovascular em casos de lesões estenóticas fixas [43].

Deve salientar-se que, apesar da terapêutica cirúrgica constituir o último recurso no tratamento da HRV, nem sempre consegue ser eficaz. Nem o sucesso técnico do

procedimento cirúrgico garante a melhoria da PA e/ou da função renal. Por isso, têm sido tentadas novas combinações técnicas para fazer face a estas situações, como a associação da cirurgia à PTA com colocação de *stent*. Foi realizada, com sucesso, a colocação de um *stent* na artéria mesentérica superior para potenciar um *bypass* espleno-renal que tinha sido incapaz, por si só, de solucionar um caso de HRV intratável (**Figura 8**) [41].



**Figura 8** – A : Aortografia digital por subtração mostrando oclusão da aorta supra-renal, com tronco celíaco obstruído e estenose de 80% da artéria mesentérica superior. B: Colocação de *stent* na artéria mesentérica superior. Adaptado de Unnikrishnan M. Superior mesenteric artery *stenting* to augment splenorenal arterial *bypass* for intractable complex renovascular hypertension. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2003 Dec;24(6):1046–9.

É um facto que a cura da HRV sob terapêutica de revascularização é mais frequente em doentes com DFM (63%) do que em doentes com EAR de causa aterosclerótica (30,5%). Uma possível razão para tal suceder desta forma pode ser o RI, que parece ter um efeito preditor negativo na nefro/glomerulosclerose decorrentes de HTA de longa data. Assim, o RI associa-se à idade avançada, à doença arterial coronária e/ou periférica e HTA, constituindo o mais importante preditor independente de mau resultado de revascularização renal (percutânea ou cirúrgica). Estes resultados têm particular importância na selecção dos pacientes que podem beneficiar da terapêutica invasiva, motivo pelo qual um RI >0,8 constitui uma indicação à preconização de terapêutica conservadora (**Tabela 4**), uma vez que não beneficiará de intervenção invasiva [58].

### 4.3. FUTURO?

O leque de opções terapêuticas da HRV está longe de estar fechado. Muitas investigações estão e continuarão a ser desenvolvidas para conseguir encontrar novos métodos de controlo e cura da doença. Novas terapêuticas como a génica e celular, sem necessidade de recurso a fármacos prometem emergir. A implantação de células embrionárias, as chamadas “*stem cells*”, ou de genes que codifiquem factores angiogénicos poderão ser potencialmente utilizados em casos HRV refractários a todos os tratamentos. A terapia génica, baseada na estimulação dos factores de crescimento endoteliais ou no bloqueio de genes envolvidos na etiopatogenia da doença, é uma promessa.

Por enquanto, fica a indicação de que a disfunção endotelial provocada pelo stress oxidativo, um dos mais importantes mecanismos da lesão aterosclerótica vascular, poderá ser tratada, num futuro próximo, através de uma associação entre a terapia génica ou celular e a farmacológica [53].

### 4.4. ABORDAGEM TERAPÊUTICA GERAL

Apesar de não existir uma linha terapêutica unanime e de aplicabilidade universal, é actualmente aceite por todos que, não obstante os seus resultados bem sucedidos e duradouros, dada a sua morbilidade, mortalidade e custos, a revascularização cirúrgica deve

ser reservada para situações refractárias e lesões complexas, um recurso terapêutica de última opção [2,3].

A grande dúvida no tratamento da HRV prende-se na escolha do tratamento de primeira linha. Vários estudos continuam a ser realizados para concluir se a PTA é inferior, superior ou equivalente à terapêutica médica óptima. Até agora, *trials* como ASTRAL, DRASTIC, HERCULES, NITER e STAR ou os da autoria de Plouin [59], Webster ou Van Jaarsveld, ainda não demonstraram benefícios ou diferenças estatisticamente significativas entre PTA e a terapêutica médica para doentes não seleccionados, em nenhuma das variáveis estudadas (PA, função renal e taxa de sobrevida) [5,7,26,32].

Espera-se que, para além dos anteriores, CORAL, um *trial* que está a ser realizado e conta com mais de 1000 doentes, e METRAS, um *trial* iniciado em finais de 2012, ajudem a clarificar o benefício ou não da associação da PTA à terapêutica médica, como primeira linha no tratamento da HRV [11,23].

Até que resultados mais conclusivos sejam publicados, e dada maior morbilidade e custos da realização de PTA, na prática clínica e à luz dos estudos até agora publicados, deve privilegiar-se a implementação da terapêutica médica como abordagem de primeira linha perante um caso de HRV [14].

A única situação na qual a PTA se revela mais efectiva no controlo da HRV é na DFM, devendo ser preconizada nestes casos como terapêutica de primeira opção. Note-se, no entanto, que a realização da intervenção percutânea não evita, na totalidade dos casos, a necessidade de terapêutica médica complementar para o controlo da doença. Nas restantes

situações de HRV, causadas maioritariamente pela doença aterosclerótica, deve colocar-se o tratamento conservador no topo das prioridades [26,42].

Posto isto, e de acordo com os paradigmas terapêuticos seguidos pela maioria dos clínicos, quando estamos perante um doente diagnosticado com HRV, devemos começar por avaliar as suas comorbilidades, como diabetes ou dislipidémia. Todos os doentes com HRV devem ser incitados a efectuar modificações no estilo de vida, de forma a tornarem-se mais saudáveis, uma vez que esta doença está associada, regra geral, a um risco cardiovascular aumentado. Assim, deve estimular-se a redução ponderal, a cessação tabágica, a prática de exercício físico regular, a redução da ingestão de cloreto de sódio e enriquecimento da alimentação em ácidos gordos polinsaturados [2,14].

No que concerne à terapêutica farmacológica, na prática clínica corrente opta-se, habitualmente, e mesmo em doentes sem outras patologias, pela combinação de um agente anti-plaquetar (aspirina), por um anti-dislipidémico (estatina) e claro, por um regime de anti-hipertensores, sendo que os ARA ou IECA constituem a 1ª escolha, mas muitas vezes necessitam de se associar a outros agentes, dos quais se destacam: diuréticos, bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa, aliscireno ou espirolactona (escolhidos consoante as características do doente) [7]. Para além do controlo da PA, os IECA/ARA possuem um papel nefroprotector importante diminuindo a proteinúria [14,15]. É importante ressaltar ainda que EAR bilateral ou unilateral em rim único, embora não contraindique em absoluto o uso dos agentes terapêuticos de primeira linha, deve exigir maior vigilância e particular cuidado no seu emprego [5].

A resposta à terapêutica deve ser monitorizada de forma a avaliar a efectividade no controlo da PA, a repercussão na função renal ou a ocorrência de outras reacções adversas à

terapêutica instituída. O *follow up* exige a medição da PA, determinação da creatinina, potássio e TFG por rotina. Se todos os parâmetros estiverem dentro dos valores normais, deve manter-se a terapêutica e continuar a vigilância [14,22].

Se estas medidas se revelam ineficazes no controlo da PA (estando o doente medicado com 3 fármacos, dois dos quais IECA ou ARA e diurético tiazídico), se apresentar deterioração da função renal decorrente do bloqueio do SRAA, ou sintomas congestivos, deve ponderar-se a implementação de terapêutica invasiva. Regra geral, considera-se a realização de PTA com colocação de *stent* metálico, como primeira hipótese (excepção feita à DFM) [7, 9].

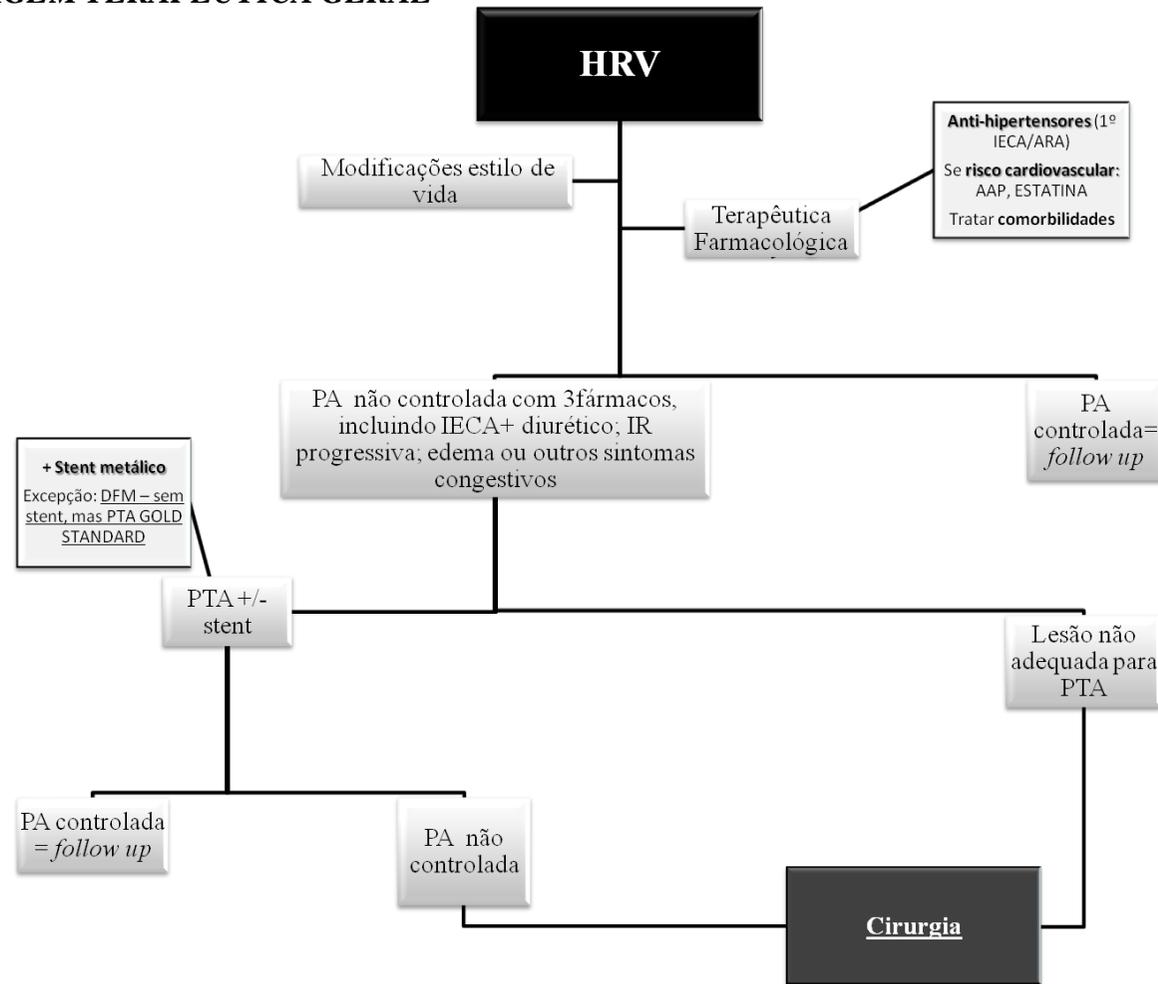
Se as lesões forem extensas e complexas ou anatomicamente inacessíveis, como as de localização ostial, considera-se a intervenção cirúrgica em detrimento da percutânea. A cirurgia também é considerada perante casos de falência ou ineficácia da intervenção percutânea [1,13,41].

Das intervenções cirúrgicas, raras na actualidade, considera-se a reimplantação directa da artéria renal como opção *major* [46]. Como segunda escolha, pondera-se a realização de *bypass*, entre os quais se destacam: aorto-renal (principalmente), hepato-renal ou espleno-renal.

Caso a intervenção cirúrgica não se revele eficaz, podem tentar-se procedimentos mais arriscados, nomeadamente a nefrectomia ou transplante, que só devem ser ponderados em casos severos, quando mais nenhuma outra opção consegue controlar a progressão da doença [50- 54].

É importante reforçar a ideia de que a terapêutica da HRV escolhida depende não só da causa, como também do controlo da PA, preservação da função renal e dos efeitos secundários da terapêutica, bem como da apresentação clínica da doença. Por este motivo, a ponderação terapêutica deve ser individualizada e o algoritmo que se segue (**Figura 9**), serve apenas para, em traços gerais, esclarecer como deve ocorrer o escalonamento terapêutico perante um caso de HRV [3].

**A. ALGORITMO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA GERAL**



**Figura 9** – Algoritmo de abordagem terapêutica geral da HRV. PA: pressão arterial; IECA: inibidor enzima conversão angiotensina; ARA: antagonista receptor angiotensina; AAP: antiagregante plaquetar; IR: insuficiência renal, DFM: displasia fibromuscular; PTA: angioplastia transluminal percutânea

#### 4.5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA ESPECÍFICA:

##### A. CRIANÇA

Apesar de seguir, em traços gerais, o algoritmo terapêutico acima descrito, o tratamento da HRV na criança tem algumas peculiaridades que importa abordar (**Figura 10**).

O tratamento inicia-se com recurso à terapêutica conservadora. Tal como foi descrito anteriormente, também nas crianças hipertensas é necessária a introdução de modificações do estilo de vida que versam a redução ponderal, a prática de exercício físico regular e a implementação de uma alimentação equilibrada, de forma a diminuir o risco cardiovascular [60]. Não obstante, a terapêutica farmacológica nos casos de HRV infantil tem como fármacos de primeira escolha os bloqueadores dos canais de cálcio e/ou bloqueadores beta. Os IECA/ARA, primeira linha da terapêutica geral da HRV, estão contra-indicados na criança, dado que induzem redução marcada da TFG, originando IRA nem sempre reversível (ao contrário do que acontece no adulto) [4].

É comum a terapêutica médica revelar-se insuficiente no controlo da PA, evidenciando com frequência reacções adversas aos fármacos, pelo que o recurso aos procedimentos invasivos é comum [61]. A PTA na criança não obedece à colocação de *stent*. A técnica percutânea tem resultados positivos em 85% dos doentes, podendo inclusive promover a cura em quase 55% dos casos. É considerada uma técnica segura e tratamento de escolha em

crianças que não conseguem controlar a PA com fármacos, ou que necessitam de mais de dois agentes terapêuticos [4].

Mesmo quando a terapêutica médica é efectiva e sem efeitos secundários assinaláveis, deve ponderar-se a terapêutica invasiva, dado que, a maioria dos casos de HRV infantil tem por base anomalias anatómicas que devem ser corrigidas. O objectivo do tratamento não é apenas controlar a PA, mas também prevenir complicações e preservar a função renal. É importante também referir que, concomitantemente à anomalia anatómica da artéria renal, é frequente a existência de anomalias extra-renais (como a coartação da aorta) que necessitam também de intervenção [62].

Com efeito, a maior parte das crianças com HRV necessita de terapêutica invasiva, percutânea ou cirúrgica. Ambas têm um benefício marcado na criança, conseguindo diminuir ou mesmo abolir a necessidade de agentes farmacológicos subsequentes [61]. As linhas terapêuticas mais recentes defendem a existência de uma equipa multidisciplinar composta por nefrologistas pediátricos, radiologistas de intervenção e cirurgiões vasculares para determinar individualmente, e tendo em conta as características de cada criança, qual a terapêutica que poderá oferecer melhores resultados a longo prazo [62].

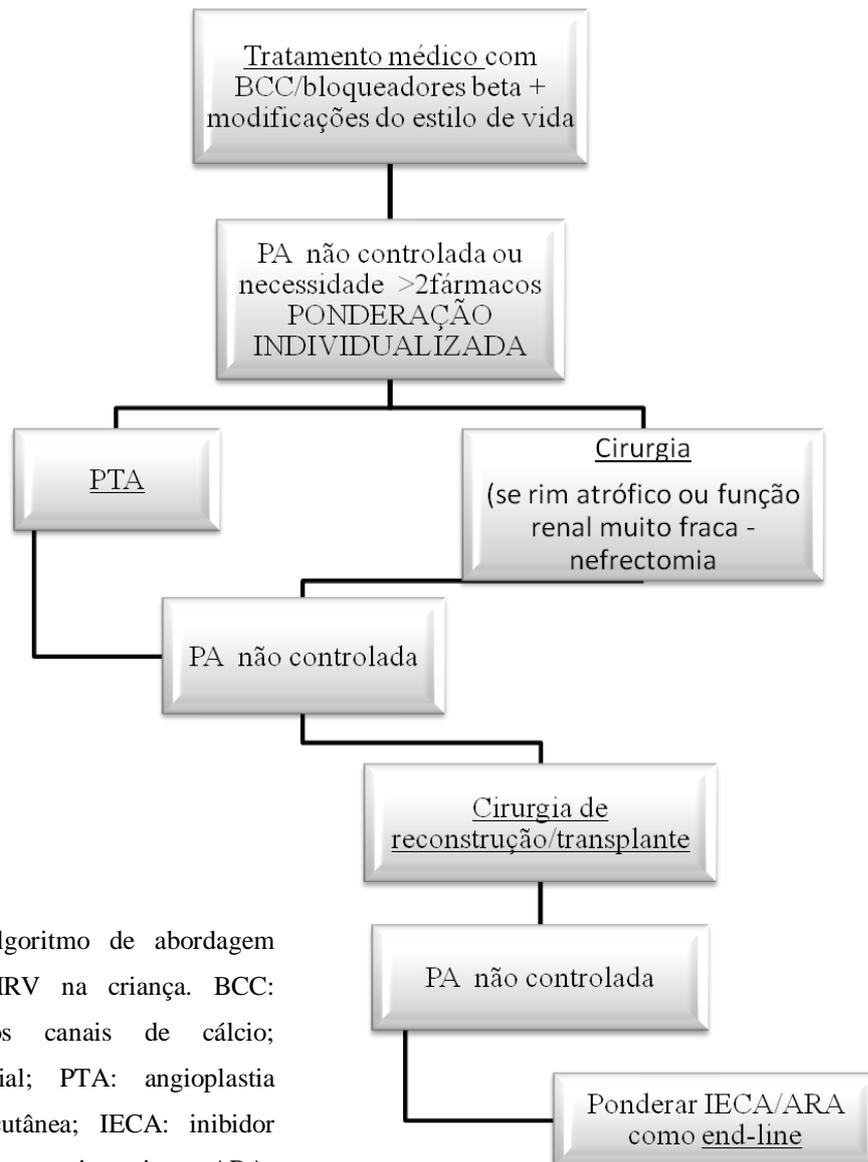
Não obstante a decisão terapêutica ser individualmente ponderada, considera-se como mais sensata a escolha da terapêutica percutânea como método invasivo, excepto se existir doença aórtica e/ou arterial visceral concomitante, estenose extensa, localização ostial ou DFM adventícia. Estas características constituem maus preditores de resposta à PTA, pelo que nestas situações se deve dar primazia à cirurgia. Para além da PTA ser o *gold standard* da terapêutica, também outras causas de HRV mais raras, como a Neurofibromatose e Arterite de Takayatsu, apresentam excelentes resultados com este tipo de intervenção [61]. Hoje em dia,

a PTA permite preservar a função renal e adiar a intervenção cirúrgica até que a criança tenha crescido o suficiente para suportar essa correção definitiva [48].

Quando se opta pela cirurgia, existe a possibilidade de realizar revascularização ou nefrectomia. A revascularização na criança deve privilegiar o uso de condutos autólogos, com preferência pela artéria ilíaca interna ou, em alternativa, a artéria hepática, esplénica ou gastroduodenal. Contudo, dada a doença multi-vasos comumente associada, numa boa parte das situações exige-se o recurso a condutos protéticos. Nestes casos, opta-se pela realização de PTA para tentar manter o quadro clínico estável, adiando a revascularização definitiva com conduto protético até a puberdade. A nefrectomia foi, em tempos, opção primordial na abordagem terapêutica à criança com HRV. Actualmente, embora ainda constitua primeira opção em cerca de 15% dos casos, a sua indicação como terapêutica de primeira linha preconiza-se perante rins pequenos/atróficos e com função renal muito precária [30,61].

Existem, contudo, alguns casos de crianças refractárias a todas estas terapêuticas e com anomalias difusas de artérias intra-renais de calibre muito reduzido. Nestes casos, estudos estão a ser desenvolvidos no sentido de utilizar IECA/ARA, pois, apesar do risco para a função renal, não existem outras opções disponíveis para serem utilizadas na tentativa de controlo da doença [62].

a. ALGORITMO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA CRIANÇA



**Figura 10** – Algoritmo de abordagem terapêutica da HRV na criança. BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; PA: pressão arterial; PTA: angioplastia transluminal percutânea; IECA: inibidor enzima conversão angiotensina; ARA: antagonista receptor angiotensina; Adaptado de Tullus K, Brennan E, Hamilton G, Lord R, McLaren C a, Marks SD, et al. Renovascular hypertension in children. Lancet [Internet]. 2008 May 26;371(9622):1453–63.

## ***B. IDOSO***

O idoso com HRV no contexto de doença aterosclerótica disseminada, apesar de seguir o escalonamento terapêutico do algoritmo de abordagem geral, merece que sejam destacadas algumas características que vão condicionar as opções terapêuticas da HRV de causa aterosclerótica (**Figura 11**) [14]. Nestes casos, dada a curta sobrevida dos doentes, bem como o estado geral associado à idade e à multi-patologia, a opção pelo tratamento conservador é unanimemente aplicada e só deve ser ponderada a terapêutica invasiva em casos muito específicos e seleccionados [22]. Não obstante constituir terapêutica de segunda linha, a PTA é a opção de escolha, relegando assim à cirurgia um papel residual no tratamento da HRV do idoso [14].

Todos os indivíduos com idade >65 anos estão sujeitos a um risco cardiovascular aumentado associado a outras comorbilidades, pelo que, tal como foi descrito, é fundamental avaliar a presença de EAR por métodos não invasivos, mesmo na ausência de sintomas, uma vez que esta é uma importante preditora independente de risco cardiovascular aumentado [22].

Inicialmente institui-se a terapêutica médica com recurso a um regime com múltiplos fármacos: estatina, AAP e anti-hipertensores (incluindo modificadores do SRAA, salvo contra-indicação). Tratam-se também a diabetes, IR e/ou outras patologias concomitantes [63].

A terapêutica subsequente vai depender tanto do quadro clínico do doente, como do grau de EAR. Assim, se a estenose é <60%, devem ser continuadas as modificações do estilo de vida associadas à terapêutica médica para controlo dos factores de risco. Se existir descontrolo da PA ou aparecimento de outra sintomatologia (edema recorrente ou declínio da função renal), aí sim, deve ser ponderada a terapêutica invasiva através da realização da PTA com colocação de *stent* [31].

No caso da EAR ser >60%, a opção terapêutica é ponderada de acordo com a estabilidade clínica do doente. Se, apesar das comorbilidades, o doente possui função renal estável com controlo da PA, deve manter-se a terapêutica médica, mas preconizar uma vigilância activa da EAR, promovendo, a cada 3-6 meses, a avaliação por métodos não invasivos da progressão da estenose [14]. Caso a EAR se mantenha estável ou sem alterações de relevo, deve continuar-se o esquema terapêutico e de vigilância supracitado. Se, pelo contrário, existe progressão significativa da EAR, deve considerar-se a realização da PTA, de acordo com o RI, comorbilidades e estado geral do doente [22,40, 62].

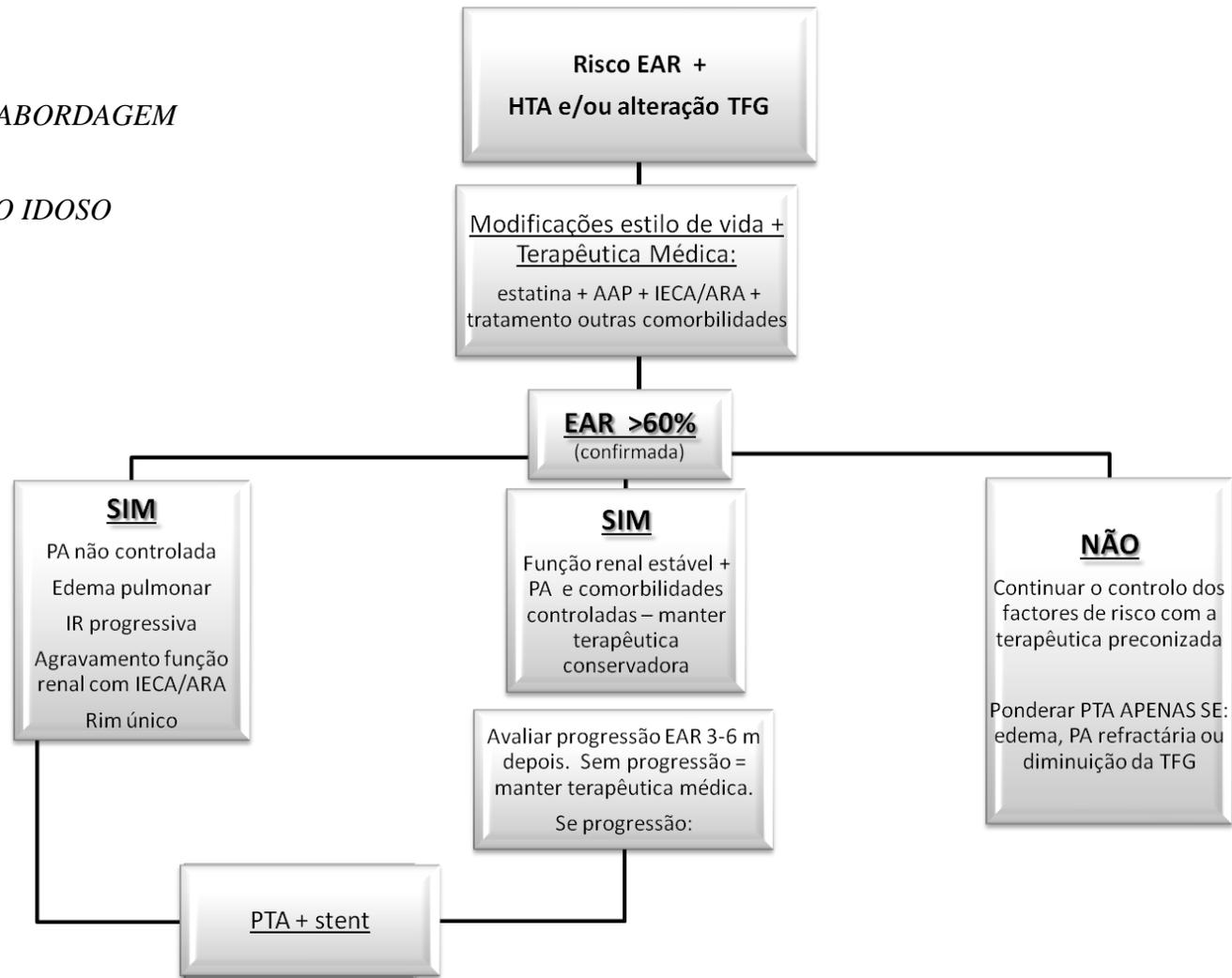
É importante salientar que, os casos de EAR >60% associados a PA incontrolada ou refractária, edema pulmonar, falência renal, rim único, ou aumento da creatinina secundário à terapêutica médica, devem ter indicação para PTA com colocação de *stent* [8,27].

Não obstante, é necessário ter em mente que a função renal do idoso é particularmente vulnerável e que doentes com afecção do parênquima renal são fracos candidatos a qualquer tipo de revascularização, dado que correm sério risco de piorar ainda mais a sua função renal. Este facto sucede em cerca de 25% dos doentes sujeitos a PTA e, por este motivo, deve ser considerado um recurso e não uma terapêutica de primeira linha, como sucede nas outras faixas etárias [14,22].

Espera-se que a evolução no que concerne aos métodos de diagnóstico potencie uma maior acuidade na determinação da EAR significativa, para assim permitir uma selecção mais cuidada dos doentes e uma melhoria dos índices de resposta à terapêutica invasiva, que ainda é, actualmente, vista com alguma reserva em doentes com idades mais avançadas [14,62].

b. ALGORITMO DE ABORDAGEM

TERAPÊUTICA NO IDOSO



**Figura 11** – Algoritmo de abordagem terapêutica da HRV no idoso. EAR: estenose artéria renal; HTA: hipertensão arterial; TFG: taxa de filtração glomerular; AAP: antiagregante plaquetar; ; IECA: inibidor enzima conversão angiotensina; ARA: antagonista receptor angiotensina; PTA: angioplastia transluminal percutânea. Adaptado de Meier P. Atherosclerotic renal artery stenosis: update on management strategies. Current opinion in cardiology [Internet]. 2011 Dec; 26(6):463–71.

## 5. CONCLUSÃO

Contrariamente ao que sucede com outras patologias, a HRV ainda não tem uma linha terapêutica unanime e de aplicabilidade universal. Os paradigmas de tratamento desta patologia têm vindo a modificar-se de acordo com o desenvolvimento técnico e imagiológico, pelo que é particularmente importante criar um escalonamento terapêutico baseado nas indicações, contra-indicações, taxas de sucesso, morbilidades e custos das diferentes opções terapêuticas. Baseando-se neste propósito, vários têm sido os estudos desenvolvidos de forma a determinar qual a terapêutica que deve ser usada como primeira linha.

É actualmente aceite que, não obstante os seus resultados bem sucedidos e duradouros, dada a sua morbilidade, mortalidade e custos, a revascularização cirúrgica deve ser reservada para situações refractárias, complexas e excepcionais, constituindo um recurso terapêutico de última opção.

As opiniões dividem-se quanto à escolha da terapêutica de primeira linha. Até que novos estudos sejam mais conclusivos, a generalidade dos clínicos aceita a terapêutica conservadora como abordagem primordial na grande maioria dos casos de HRV. Apenas nos casos de DFM a PTA constitui o *gold standard* terapêutico, não obstante ser necessário, por vezes, o recurso concomitante a agentes farmacológicos para controlar a doença. Assim, nomeadamente na EAR por causa aterosclerótica, responsável pela maioria dos casos de HRV, considera-se a aplicação de modificações do estilo de vida associada à introdução de agentes farmacológicos, dos quais IECA/ARA constituem primeira linha, bem como o

controlo dos factores de risco cardiovascular com estatinas e AAP, como a estratégia óptima de intervenção.

A revascularização renal, tal como corroboram as *guidelines* ESC e AHA, deve estar reservada para casos de HTA refractária à terapêutica, deterioração da função renal, episódios de edema pulmonar recorrente ou outros sintomas congestivos, como IC.

Os objectivos da terapêutica da HRV passam por, para além do controlo da PA, permitir uma melhoria ou manutenção da função renal e um controlo/diminuição do risco cardiovascular. Com efeito, apesar de tudo o que foi descrito, a ponderação e decisão terapêutica deve ser promovida de modo individualizado, escolhendo uma estratégia apropriada às características e comorbilidades de cada doente. Exemplos mais genéricos disso são as crianças e idosos, cujas indicações terapêuticas se afastam, em alguns pontos, do que é preconizado de uma forma geral.

Dado o aumento da prevalência da HRV e as suas importantes consequências na saúde dos indivíduos, é fundamental que continuem a ser realizados estudos para melhor clarificar e/ou reformular os paradigmas terapêuticos desta patologia.

## **AGRADECIMENTOS**

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

Ao Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

Ao meu orientador, Dr Belmiro Parada, Assistente Hospitalar de Urologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

À minha co-orientadora, Dr<sup>a</sup> Catarina Romãozinho, Assistente Hospitalar de Nefrologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

A todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que a realização desta dissertação fosse possível.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. M. Senitko and A. Z. Fenves, “An update on renovascular hypertension.,” *Current cardiology reports*, vol. 7, no. 6, pp. 405–11, Dec. 2005.
2. J. O. Connolly and R. G. Woolfson, “Renovascular hypertension: diagnosis and management.,” *BJU international*, vol. 96, no. 5, pp. 715–20, Oct. 2005.
3. M. J. Bloch and J. Basile, “Diagnosis and management of renovascular disease and renovascular hypertension.,” *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, vol. 9, no. 5, pp. 381–9, May 2007.
4. Ghabriel R., “Renovascular Hypertension in Children,” vol. 58, no. 3, pp. 146–148, 2010.
5. G. Piecha, A. Wiecek, and A. Januszewicz, “Epidemiology and optimal management in patients with renal artery stenosis.,” *Journal of nephrology*, vol. 25, no. 6, pp. 872–8, 2012.
6. K. a Øvrehus, P. E. Andersen, and I. a Jacobsen, “Treatment of renovascular hypertension by transluminal angioplasty--13 years experience in a single centre.,” *Blood pressure*, vol. 16, no. 5, pp. 335–40, Jan. 2007.

7. W. J. Elliott, “Renovascular hypertension: an update.,” *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, vol. 10, no. 7, pp. 522–33, Jul. 2008.
8. I. Baumgartner and L. O. Lerman, “Renovascular hypertension: screening and modern management.,” *European heart journal*, vol. 32, no. 13, pp. 1590–8, Jul. 2011.
9. R. S. Dieter, W. S. Schmidt, J. P. Pacanowski, and M. R. Jaff, “Renovascular hypertension.,” *Expert review of cardiovascular therapy*, vol. 3, no. 3, pp. 413–22, May 2005.
10. G. C. Kane, N. Xu, E. Mistrik, T. Roubicek, A. W. Stanson, and V. D. Garovic, “Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis.,” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, vol. 25, no. 3, pp. 813–20, Mar. 2010.
11. G. P. Rossi, T. M. Seccia, D. Miotto, P. Zucchetta, D. Cecchin, L. Calò, M. Puato, R. Motta, P. Caielli, M. Vincenzi, G. Ramondo, S. Taddei, C. Ferri, C. Letizia, C. Borghi, a Morganti, and a C. Pessina, “The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (METRAS) study: rationale and study design.,” *Journal of human hypertension*, vol. 26, no. 8, pp. 507–16, Aug. 2012.
12. M. . Stephen C. Textor, “Current Approaches to Renovascular Hypertension,” vol. 93, no. 3, pp. 1–20, 2010.

13. M. S. Edwards and M. a Corriere, “Contemporary management of atherosclerotic renovascular disease.,” *Journal of vascular surgery*, vol. 50, no. 5, pp. 1197–210, Dec. 2009.
14. P. Meier, “Atherosclerotic renal artery stenosis: update on management strategies.,” *Current opinion in cardiology*, vol. 26, no. 6, pp. 463–71, Dec. 2011.
15. C. Escobar, R. Echarri, and V. Barrios, “Emerging drug combinations to optimize renovascular protection and blood pressure goals.,” *International journal of nephrology and renovascular disease*, vol. 5, pp. 69–80, Jan. 2012.
16. S. Inoue and Y. Tomino, “Effects of calcium antagonists in hypertensive patients with renal dysfunction: a prospective, randomized, parallel trial comparing benidipine and nifedipine.,” *Nephrology (Carlton, Vic.)*, vol. 9, no. 5, pp. 265–71, Oct. 2004.
17. G. a. Head, “Are Centrally Acting Imidazoline Agents Appropriate Therapy for Renovascular Hypertension?,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1009, no. 1, pp. 234–243, Dec. 2003.
18. N. Dhaun and D. J. Webb, “Dual endothelin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibition: a novel treatment for renovascular hypertension beyond blood pressure lowering?,” *Hypertension*, vol. 57, no. 4, pp. 667–9, May 2011.
19. T. M. Queiroz, D. D. Guimarães, L. G. Mendes-Junior, and V. a Braga, “A-Lipoic Acid Reduces Hypertension and Increases Baroreflex Sensitivity in Renovascular Hypertensive Rats.,” *Molecules (Basel, Switzerland)*, vol. 17, no. 11, pp. 13357–67, Jan. 2012.

20. Y. Zhuang, L. Sun, Y. Zhang, and G. Liu, “Antihypertensive effect of long-term oral administration of jellyfish (*Rhopilema esculentum*) collagen peptides on renovascular hypertension.,” *Marine drugs*, vol. 10, no. 2, pp. 417–26, Mar. 2012.
21. S. B. a Cau, D. a Guimaraes, E. Rizzi, C. S. Ceron, L. L. Souza, C. R. Tirapelli, R. F. Gerlach, and J. E. Tanus-Santos, “Pyrrolidine dithiocarbamate down-regulates vascular matrix metalloproteinases and ameliorates vascular dysfunction and remodelling in renovascular hypertension.,” *British journal of pharmacology*, vol. 164, no. 2, pp. 372–81, Oct. 2011.
22. M. Adamczak and A. Więcek, “The management of atherosclerotic renovascular disease.,” *Kidney & blood pressure research*, vol. 34, no. 4, pp. 277–83, Jan. 2011.
23. M. Thatipelli and S. Misra, “Endovascular intervention for renal artery stenosis.,” *Abdominal imaging*, vol. 35, no. 5, pp. 612–21, Oct. 2010.
24. B. S. Knipp, J. B. Dimick, J. L. Eliason, J. a Cowan, P. K. Henke, M. S. Proctor, J. C. Stanley, and G. R. Upchurch, “Diffusion of new technology for the treatment of renovascular hypertension in the United States: surgical revascularization versus catheter-based therapy, 1988-2001.,” *Journal of vascular surgery*, vol. 40, no. 4, pp. 717–23, Oct. 2004.
25. C. J. White, “Optimizing outcomes for renal artery intervention.,” *Circulation. Cardiovascular interventions*, vol. 3, no. 2, pp. 184–92, May 2010.

26. C. Chrysochou and P. a Kalra, “Current management of atherosclerotic renovascular disease--what have we learned from ASTRAL?,” *Nephron. Clinical practice*, vol. 115, no. 1, pp. c73–81, Jan. 2010.
27. B. W. Nolan, M. L. Schermerhorn, E. Rowell, R. J. Powell, M. F. Fillinger, E. M. Rzucidlo, M. C. Wyers, R. M. Zwolak, D. B. Walsh, and J. L. Cronenwett, “Outcomes of renal artery angioplasty and stenting using low-profile systems.,” *Journal of vascular surgery*, vol. 41, no. 1, pp. 46–52, Jan. 2005.
28. B.-R. Fang and C.-Y. Lin, “Reversible renin-dependent renovascular hypertension successfully treated with percutaneous transluminal renal angioplasty and stenting.,” *International heart journal*, vol. 46, no. 2, pp. 339–45, Mar. 2005.
29. M. B. Stadermann, G. Montini, G. Hamilton, D. J. Roebuck, C. a McLaren, M. J. Dillon, S. D. Marks, and K. Tullus, “Results of surgical treatment for renovascular hypertension in children: 30 year single centre experience.,” *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, vol. 25, no. 3, pp. 807–13, Mar. 2010.
30. M. Lacombe, “Surgical treatment of renovascular hypertension in children.,” *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, vol. 41, no. 6, pp. 770–7, Jul. 2011.
31. D. C. Choo and D. Z. Fisher, “Renal artery stenosis: when to intervene?,” *Cardiology in review*, vol. 11, no. 5, pp. 257–61, 2003.

32. M. R. Jaff, M. Bates, T. Sullivan, J. Popma, X. Gao, M. Zaugg, and P. Verta, “Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial,” *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, vol. 80, no. 3, pp. 343–50, Oct. 2012.
33. T. J. Kiernan, B. P. Yan, J. D. Eisenberg, N. J. Ruggiero, V. Gupta, D. Drachman, R. M. Schainfeld, M. R. Jaff, K. Rosenfield, and J. Garasic, “Treatment of renal artery in-stent restenosis with sirolimus-eluting stents,” *Vascular medicine (London, England)*, vol. 15, no. 1, pp. 3–7, Mar. 2010.
34. G. Mak, C. Y. Tan, O. Ben Khiaron, N. McEniff, and J. Feely, “An evaluation of the effects of renal artery stenting in renovascular hypertension,” *Irish medical journal*, vol. 100, no. 3, pp. 397–8, Mar. 2007.
35. A. Lekston, J. Chudek, K. Wilczek, M. Gąsior, A. Więcek, F. Kokot, M. Fijałkowski, M. Gierlotka, B. Maciejewski, and L. Poloński, “Comparison of early and late efficacy of percutaneous transluminal renal angioplasty with or without subsequent brachytherapy: The effect on blood pressure in patients with renovascular hypertension,” vol. 16, no. 6, pp. 514–520, 2009.
36. D. Hering, A. Walton, H. Krum, G. W. Lambert, M. D. Esler, and M. P. Schlaich, “Renal nerve ablation reduces blood pressure in a patient with renovascular hypertension resistant to drug and revascularisation therapies,” *International journal of cardiology*, vol. 159, no. 2, pp. e35–6, Aug. 2012.

37. J. Andréa, A. Gonçalves, J. E. Amorim, M. Macedo, S. Neto, and A. B. Ribeiro, “Artigo Original Eficácia Clínica da Revascularização Renal Percutânea com Implante de Stent em Pacientes com Doença Renovascular,” pp. 85–90, 2003.
38. P. Anfelter, G. Granerus, H. Stenström, P. Eriksson, and F. H. Nyström, “The effect of percutaneous dilatation of renal arterial stenosis on captopril renography in hypertension.,” *Blood pressure*, vol. 14, no. 6, pp. 359–65, Jan. 2005.
39. R. Shetty, G. G. L. Biondi-Zoccai, A. Abbate, M. S. Amin, and I. S. Jovin, “Percutaneous renal artery intervention versus medical therapy in patients with renal artery stenosis: a meta-analysis.,” *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, vol. 7, no. 7, pp. 844–51, Dec. 2011.
40. E. K. Kerut, S. a Geraci, C. Falterman, D. Hunter, C. Hanawalt, and T. D. Giles, “Atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension: clinical diagnosis and indications for revascularization.,” *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, vol. 8, no. 7, pp. 502–9, Jul. 2006.
41. M. Unnikrishnan, “Superior mesenteric artery stenting to augment splenorenal arterial bypass for intractable complex renovascular hypertension,” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 24, no. 6, pp. 1046–1049, Dec. 2003.
42. M. Carmo, T. C. Bower, G. Mozes, R. D. Nachreiner, S. C. Textor, T. L. Hoskin, M. Kalra, A. a Noel, J. M. Panneton, T. M. Sullivan, and P. Głowiczki, “Surgical

- management of renal fibromuscular dysplasia: challenges in the endovascular era.,” *Annals of vascular surgery*, vol. 19, no. 2, pp. 208–17, Mar. 2005.
43. C. M. Bünger, W. Schareck, E. Klar, and J.-C. Kröger, “Laparoscopic treatment of renal artery entrapment.,” *Journal of vascular surgery*, vol. 52, no. 5, pp. 1357–61, Dec. 2010.
44. G. a Escobar and D. N. Campbell, “Randomized trials in angioplasty and stenting of the renal artery: tabular review of the literature and critical analysis of their results.,” *Annals of vascular surgery*, vol. 26, no. 3, pp. 434–42, May 2012.
45. S. Sevmis, H. Karakayali, F. Boyvat, C. Aytekin, and M. Haberal, “Renal autotransplantation for the treatment of complex renovascular hypertension.,” *Transplantation proceedings*, vol. 38, no. 10, pp. 3412–5, Dec. 2006.
46. H. Kimura, O. Sato, J.-O. Deguchi, and T. Miyata, “Surgical treatment and long-term outcome of renovascular hypertension in children and adolescents.,” *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, vol. 39, no. 6, pp. 731–7, Jul. 2010.
47. V. Grigoryants, P. K. Henke, N. C. Watson, G. R. Upchurch, T. W. Wakefield, and J. C. Stanley, “Iliorenal bypass: indications and outcomes following 41 reconstructions.,” *Annals of vascular surgery*, vol. 21, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2007.
48. R. Milner, “Comments regarding ‘surgical treatment and long-term outcome of renovascular hypertension in children and adolescents’ .,” *European journal of vascular*

- and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, vol. 39, no. 6, p. 738, Jul. 2010.
49. K. T. Piercy, J. C. Hundley, J. M. Stafford, T. E. Craven, S. K. Nagaraj, R. H. Dean, and K. J. Hansen, “Renovascular disease in children and adolescents,” *Journal of vascular surgery*, vol. 41, no. 6, pp. 973–82, Jul. 2005.
50. L. G. Báez-Trinidad, T. S. Lendvay, B. H. Broecker, E. a Smith, B. L. Warshaw, L. Hymes, and A. J. Kirsch, “Efficacy of nephrectomy for the treatment of nephrogenic hypertension in a pediatric population,” *The Journal of urology*, vol. 170, no. 4 Pt 2, pp. 1655–7; discussion 1658, Oct. 2003.
51. M. S. Ashley, G. Moneta, and S. Daneshmand, “Open partial nephrectomy for pediatric renovascular hypertension,” *TheScientificWorldJournal*, vol. 9, pp. 287–90, Jan. 2009.
52. S. Hegde and M. G. Coulthard, “Follow-up of early unilateral nephrectomy for hypertension,” *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, vol. 92, no. 4, pp. F305–6, Jul. 2007.
53. M. J. Thomaz, A. M. Lucon, J. N. Praxedes, L. A. Bortolotto, and M. Srougi, “The Role of Nephrectomy of the Atrophic Kidney in Bearers of Renovascular Hypertension,” vol. 36, no. 2, pp. 159–170, 2010.
54. A. Basiri, H. S. Majidpour, and F. Farrokhi, “Laparoscopy-assisted autotransplantation in child with renovascular hypertension,” *Journal of endourology / Endourological Society*, vol. 19, no. 8, pp. 987–9, Oct. 2005.

55. A. M. Lucon, R. F. Coelho, J. L. Chambô, A. I. Mitre, J. N. Praxedes, and M. Srougi, “Hand-assisted laparoscopic right nephrectomy and autotransplantation for treatment of renovascular hypertension,” *Clinics (São Paulo, Brazil)*, vol. 62, no. 3, pp. 367–70, Jul. 2007.
56. P. Eufrásio, A. Figueiredo, B. Parada, and P. Nunes, “Nefrectomia de dador-vivo por via Laparoscópica Transperitoneal,” no. May, 2010.
57. N. B. B. Knops, E. a M. Cornelissen, and L. a H. Monnens, “Renal transplantation for fibromuscular dysplasia.,” *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, vol. 11, no. 4, pp. 852–6, May 2011.
58. S. N. Santos, L. R. Leite, T. S. Tse, R. Beck, R. A. Lee, and R. F. J. Shepherd, “Índice de Resistividade Renal como Preditor da Revascularização Renal para Hipertensão Renovascular,” pp. 2–6, 2001.
59. P. F. Plouin and L. Amar, “Does stenting for atherosclerotic renovascular disease improve blood pressure and kidney function better than medical treatment?,” *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, vol. 119, no. 10, pp. 612–3, Oct. 2009.
60. W. Rascher, W. Kiess, and a Körner, “[High blood pressure in obese children and adolescents].,” *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, vol. 56, no. 4, pp. 492–9, May 2013.
61. Y. Huang, A. a Duncan, M. a McKusick, D. S. Milliner, T. C. Bower, M. Kalra, P. Gloviczki, and T. L. Hoskin, “Renal artery intervention in pediatric and adolescent

- patients: a 20-year experience.” *Vascular and endovascular surgery*, vol. 41, no. 6, pp. 490–9, 2005.
- 62.** K. Tullus, E. Brennan, G. Hamilton, R. Lord, C. a McLaren, S. D. Marks, and D. J. Roebuck, “Renovascular hypertension in children,” *Lancet*, vol. 371, no. 9622, pp. 1453–63, May 2008.
- 63.** K.-W. Mui, A.-J. Woittiez, and G. Navis, “Atherosclerotic renovascular disease and renal impairment: can we predict the effect of intervention?,” *Current hypertension reports*, vol. 9, no. 2, pp. 140–7, May 2007.