

Resultados a longo prazo da angioplastia de artérias renais com stent na doença aterosclerótica: revisão sistemática

Long term outcome of renal artery angioplasty with stenting for atherosclerotic stenosis: a systematic review

Daniel Emilio Dalledone Siqueira¹, Ana Terezinha Guillaumon¹

Resumo

A doença renovascular aterosclerótica é a principal causa de hipertensão secundária. A história natural da doença demonstra taxas de progressão de 4 a 12% ao ano. Entre os métodos de tratamento existe a angioplastia com stent de artérias renais; porém, poucos estudos clínicos demonstraram seus resultados a longo prazo. Esta revisão sistemática da literatura se propõe a apresentar os resultados a longo prazo (acima de 24 meses) da angioplastia com stent de artérias renais na doença aterosclerótica em relação à função renal e aos níveis pressóricos no controle da hipertensão. Foi realizada uma ampla pesquisa, utilizando os termos apropriados, nas bases de dados LILACS, EMBASE, SCIELO, Cochrane Library e MEDLINE. De um total de 2.170 referências, apenas sete artigos contemplavam todos os critérios de inclusão. Conclui-se que, a longo prazo, há uma estabilização da função renal, redução dos níveis pressóricos e diminuição do número de classes de medicamentos anti-hipertensivos.

Palavras-chave: angioplastia; aterosclerose; hipertensão renovascular; nefropatia; obstrução da artéria renal.

Abstract

Atherosclerotic renovascular disease is the most important cause of secondary hypertension. The natural history of the disease reveals progression rates of 4 to 12% per year. Angioplasty with renal artery stenting is one treatment option; but there are few studies that have reported long-term results. The objective of this systematic literature review is to discuss the long-term results (at least 24 months) of angioplasty with stenting of renal arteries for atherosclerotic disease, in terms of renal function and blood pressure levels for control of hypertension. A thorough search was conducted of LILACS, EMBASE, SCIELO, Cochrane Library, and MEDLINE using the appropriate terms. Just seven out of 2170 references identified met all inclusion criteria. It was concluded that over the long term renal function was stabilized, blood pressure levels were reduced, and the number of classes of antihypertensive medication decreased.

Keywords: angioplasty; atherosclerosis; renovascular hypertension; nephropathy; renal artery occlusion.

¹Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Cirurgia Vasculard, Campinas, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Janeiro 03, 2017. Aceito em: Abril 26, 2017.

O estudo foi realizado no Departamento de Cirurgia, Disciplina de Moléstias Vasculares, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

Estenose das artérias renais (EAR) pode ser definida como uma doença multifatorial, de diversas etiologias, que acomete a vasculatura arterial renal de maneira unilateral ou bilateral, determinando graus de estenose, desde a sua origem até sua porção hilar. Pode apresentar-se clinicamente como hipertensão renovascular e doença isquêmica renal, levando a complicações sistêmicas a longo prazo^{1,2}. Essa patologia está associada a um maior risco cardiovascular e à elevação da mortalidade³⁻⁶. Para fins de pesquisa e tratamento, diversos autores consideram a estenose crítica da artéria renal como aquela maior que 60%⁷. Porém, existem muitas divergências na literatura, com autores considerando estenose crítica toda estenose maior que 50%¹. Através dos métodos diagnósticos e laboratoriais, bem como do avanço tecnológico dos exames não invasivos, nos últimos anos há um aumento dos casos diagnosticados, permitindo medidas terapêuticas mais precoces.

Existem muitas controvérsias relativas ao tratamento da doença aterosclerótica renal, sem haver consenso na literatura⁸⁻¹⁰. Existem estudos divergentes relativos ao tratamento clínico *versus* angioplastia, sendo a grande maioria com tempo de seguimento curto. Poucos estudos na literatura apresentam e discorrem sobre os resultados clínicos tardios (acima de 24 meses) da angioplastia com stent de artéria renal.

A prevalência da EAR é controversa, pois faltam estudos populacionais voltados à identificação e correlação com raça, idade e sexo. Porém, estudos demonstraram que, em algumas populações, a EAR está presente em 1 a 5% das pessoas com hipertensão arterial sistêmica¹ e representa a principal causa de hipertensão secundária. Além disso, estima-se que seja responsável por 1% dos casos de hipertensão leve a moderada e por 10 a 40% dos casos de hipertensão aguda, severa ou refratária¹¹. Pesquisas populacionais sugerem que a prevalência em pessoas acima de 65 anos de idade é maior que 7%¹.

A EAR pode ter diversas etiologias, porém as duas principais causas são a aterosclerose e a displasia fibromuscular. A origem aterosclerótica é a mais frequente, representando 70 a 80% dos casos, acomete mais homens acima de 40 anos de idade e gera estenoses nos segmentos proximais das artérias renais¹².

A história natural da doença aterosclerótica renal não está completamente elucidada, porém se sabe que há uma estenose progressiva, com redução do fluxo arterial e consequente perda da função renal^{13,14}. Essa perda é diretamente dependente do

grau de estenose da artéria renal. Estima-se que a doença aterosclerótica renovascular cause, a cada ano, falência renal em 5 a 15% dos adultos que se tornam dialíticos¹⁵, sendo que apenas 56% desses pacientes que se tornaram dialíticos permanecem vivos por mais de 2 anos¹⁵.

Diante do exposto, e tendo-se em vista que a doença aterosclerótica renovascular é a principal causa de hipertensão arterial sistêmica secundária e que o manejo terapêutico por meio de intervenção cirúrgica apresenta uma série de controvérsias, demonstra-se haver uma carência de estudos clínicos e desfechos esclarecedores. Além disso, percebe-se a existência de pesquisas com resultados diversos e conflitantes, levando à falta de dados conclusivos.

Nesse âmbito, faz-se necessário um estudo de revisão sistemática a fim de esclarecer o desfecho a longo prazo da angioplastia de artérias renais no tratamento da doença renovascular aterosclerótica. A revisão sistemática é uma síntese dos mais diversos estudos acerca de uma questão específica. Sua realização é clara, com metodologia predeterminada e reproduzível. Difere em muito das revisões narrativas, conhecidas como revisões clássicas, pois segue os preceitos de um ensaio científico convencional.

O objetivo deste estudo foi avaliar e resumir criteriosamente, a partir de uma revisão sistemática da literatura, o desfecho clínico a longo prazo (acima de 24 meses), referente à função renal e aos níveis pressóricos, das angioplastias com utilização de stent nas artérias renais para o tratamento da doença renovascular de origem aterosclerótica.

■ MÉTODOS

Revisão sistemática da literatura para combinar e analisar os dados. Foram utilizados os métodos recomendados pela Colaboração Cochrane.

Considerações éticas

Não foram utilizados dados confidenciais ou pessoais nem foram realizadas pesquisas em seres humanos pelos pesquisadores. Toda pesquisa foi baseada exclusivamente em estudos clínicos primários publicados em bases de dados eletrônicas. Vale lembrar que a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) tem dado pareceres referentes a revisões sistemáticas no sentido de que as pesquisas envolvendo apenas dados de domínio público, que não identifiquem os participantes da pesquisa ou que sejam apenas revisão bibliográfica e sem envolvimento de seres humanos não necessitam de aprovação por parte do sistema CEP-CONEP.

Local e período da pesquisa

Esta pesquisa foi desenvolvida e realizada na Disciplina de Moléstias Vasculares do Hospital de Clínicas da UNICAMP. A busca por referências foi realizada do período de abril a agosto de 2016.

Critérios de inclusão dos artigos:

▪ Tipos de estudos incluídos:

Foram incluídos na presente pesquisa os estudos clínicos prospectivos ou retrospectivos que avaliaram os resultados do tratamento endovascular da estenose de artérias renais de origem aterosclerótica através de angioplastia primária com stent, com seguimento médio de no mínimo 24 meses.

▪ Tipos de estudos excluídos:

Foram excluídos da presente pesquisa todos os estudos clínicos que não preenchiam os critérios de inclusão, tais como aqueles com seguimento médio menor que 24 meses; outras etiologias da estenose renal que não sejam aterosclerose; tratamento com angioplastia com balão, angioplastia sem implante de stent, angioplastia com uso de mecanismo mecânico de proteção renal (filtro de embolização); casos de re-estenose submetidos a patência primária assistida ou patência secundária; estudos clínicos comparativos entre angioplastia com implante de stent. Além disso, foram excluídos relatos de caso e tratamento medicamentoso em que os dados do grupo angioplastia com stent não foram descritos separadamente ou de maneira clara.

Pacientes

Pacientes com estenose de artéria renal de origem aterosclerótica tratados por via endovascular com colocação de stent.

Tipos de intervenção

Foram selecionados estudos apenas com intervenção endovascular no tratamento da estenose de artérias renais. Foram excluídas pesquisas clínicas com outros tipos de intervenção.

Desfechos clínicos avaliados nos estudos

Foram avaliados os seguintes desfechos clínicos: função renal, níveis pressóricos, número de classes de anti-hipertensivos, taxa de re-estenose, número de pacientes dialíticos.

Estratégias de busca para seleção dos artigos:

▪ Bases de dados eletrônicas:

Estudos relevantes foram pesquisados e identificados nas principais bases de dados informatizadas na área da saúde, entre elas: Literatura Latina Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e MEDLINE por meio da PubMed.

Buscas eletrônicas:

A busca nas bases de dados eletrônicas foi realizada com os termos em inglês descritos a seguir: *renal artery, stenosis, angioplasty, atherosclerotic, stent angioplasty, stent balloon, atherosclerotic, long term*.

Seleção dos estudos:

No desenvolvimento desta pesquisa, os dois autores responsáveis pela revisão da literatura (DEDS e ATG) avaliaram de forma independente os títulos e resumos identificados pela pesquisa eletrônica. Foram obtidas cópias do texto completo de todos os ensaios clínicos potencialmente relevantes e/ou relevantes, os quais foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão dos artigos.

Depois que todas as cópias completas dos textos dos artigos potencialmente ou definitivamente relevantes foram obtidas, os dois autores analisaram e classificaram os estudos da seguinte forma: estudos excluídos, estudos para análise, estudos incluídos.

Não houve mascaramento dos autores dos artigos, instituições e dos resultados dos ensaios durante a avaliação.

Forma de lidar com a falta de dados:

Considerando-se a falta de dados para a pesquisa nos estudos selecionados, buscou-se um contato com o investigador principal dos estudos clínicos. Essa medida foi realizada em função da falta de estatísticas ou dados nos estudos selecionados. Porém, tornou-se inviável a obtenção de informações adicionais. Diante disso, todos os dados foram extraídos a partir dos dados presentes nos documentos publicados.

Busca por estudos em andamento:

Na Biblioteca Cochrane verificou-se que não havia nenhuma revisão sistemática em andamento com o mesmo tema proposto pelo presente trabalho.

Buscas de estudos não publicados:

Não foi realizada busca de estudos não publicados, tendo-se em vista que a presente revisão sistemática incluiu estudos clínicos e dados já publicados.

Avaliação crítica dos estudos:

A avaliação crítica da qualidade dos estudos baseou-se nos seguintes aspectos: definição clara dos objetivos iniciais e dos desfechos clínicos medidos, avaliação da qualidade metodológica do estudo, utilização de métodos estatísticos apropriados, descrição se houve cálculo do tamanho da amostra a ser estudada, descrição se o estudo foi uni-institucional ou multicêntrico, descrição das fontes de financiamento dos estudos.

Extração dos dados:

Após seleção dos artigos elegíveis para o trabalho, foi realizada uma leitura atenta e cuidadosa, com a finalidade de extrair os dados relevantes. Essa extração levou sempre em consideração as características dos estudos e a compilação dos resultados de cada artigo, utilizando-se de um protocolo de coleta de dados.

Foram confeccionadas planilhas, as quais foram submetidas a pré-teste com cinco estudos da mesma área, mas não referentes a essa revisão. Durante esse pré-teste não foi detectada nenhuma ambiguidade ou falha, sendo as planilhas aprovadas para uso na pesquisa principal.

Para identificação de cada trabalho dentro da revisão, foi utilizado o nome do primeiro autor de cada artigo. Dos estudos, foram coletados os dados que permitiram os cálculos dos testes estatísticos propostos e outros dados julgados como relevantes.

Todos os dados utilizados na presente revisão foram coletados diretamente dos artigos publicados ou calculados através das informações disponíveis.

Análise e interpretação dos dados:

Devido às peculiares características dos estudos clínicos no que refere ao tamanho da amostra, dados heterogêneos, além de dados clínicos ausentes, foram construídos gráficos e tabelas de maneira a permitir a comparação dos dados clínicos avaliados, sempre com o propósito de descrever as informações tratadas de maneira clara e eficiente.

Os dados extraídos dos estudos clínicos incluídos na presente revisão sistemática foram descritos quanto a números absolutos e frequências. Por não se tratar de um estudo para o qual se fazem inferências, uma vez que não se trata de amostra única, os resultados obtidos apresentam todo o material disponível na literatura para a metodologia adotada nesta pesquisa.

RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados na literatura 2.170 referências, sendo 324 registros duplicados, totalizando efetivamente 1.684 referências únicas nas bases de dados eletrônicas pesquisadas. Após avaliação do título, foram excluídos 1.337 artigos, sendo selecionados 347 estudos clínicos de potencial interesse. Foi realizada a leitura do resumo desses 347 artigos, com identificação de 88 estudos com potencial de preencher os critérios de seleção dos estudos. Após leitura e avaliação inicial, foram excluídos 62 artigos e selecionados 26 artigos.

Todos os 26 artigos foram rigorosamente avaliados conforme protocolo de inclusão da pesquisa, com análise criteriosa. Dos 26 artigos previamente identificados, foram excluídos 19 artigos e selecionados sete estudos que preenchiam efetivamente todos os critérios de inclusão da presente pesquisa.

A representação esquemática do resultado da busca de estudos encontra-se na Figura 1, a qual demonstra os números de artigos identificados, selecionados, excluídos e incluídos nesta revisão sistemática.

Qualidade metodológica dos estudos incluídos:

Entre os estudos selecionados e incluídos na presente revisão sistemática após análise dos critérios de inclusão, todos são retrospectivos e com único grupo intervenção. Diante disso, não houve mascaramento dos avaliadores, bem como cálculo do tamanho amostral, manejo das perdas de seguimento, critérios de alocação e análise por intenção de tratamento por parte dos autores das pesquisas.

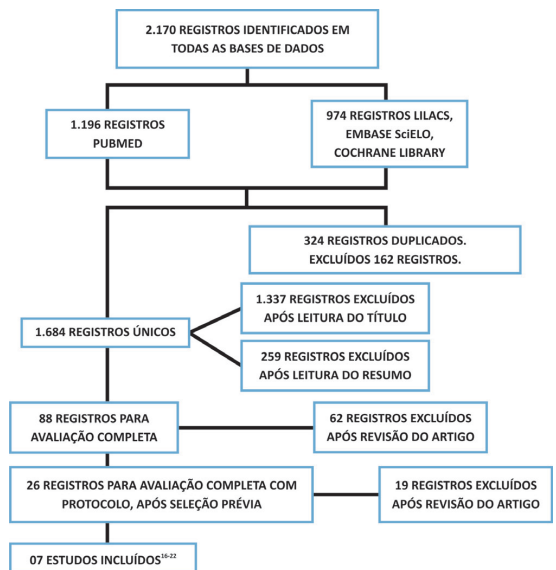


Figura 1. Resumo dos resultados das buscas nas bases eletrônicas.

Tabela 1. Características das amostras dos estudos clínicos incluídos na revisão sistemática, demonstrando o n de cada estudo e a distribuição quanto ao sexo.

Artigo	n	Masculino		Feminino	
		n	%	n	%
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	64	59,3	44	40,7
Fiala et al. ¹⁷	21	11	52,4	10	47,6
Ruchin et al. ¹⁸	89	53	59,6	36	40,4
Zhao et al. ¹⁹	81	ND		ND	
Chuan-jun et al. ²⁰	125	74	59,2	51	40,8
Zeller et al. ²¹	241	153	63,5	88	36,5
Bucek et al. ²²	40	20	50,0	20	50,0

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Tabela 2. Características das amostras dos estudos clínicos incluídos na revisão sistemática, demonstrando o n de cada estudo e a distribuição quanto à idade média, idade mínima e idade máxima em anos.

Artigo	n	Idade média	Idade mínima	Idade máxima
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	72,0	37,0	87,0
Fiala et al. ¹⁷	21	63,0	46,0	87,0
Ruchin et al. ¹⁸	89	70,0	37,0	86,0
Zhao et al. ¹⁹	81	76,2	ND	ND
Chuan-jun et al. ²⁰	125	66,4	ND	ND
Zeller et al. ²¹	241	67,0	44,0	84,0
Bucek et al. ²²	40	65,2	ND	ND

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Análise dos dados:

▪ Características das amostras dos estudos:

Após análise dos estudos, conforme metodologia descrita, foram incluídos sete estudos clínicos¹⁶⁻²², totalizando 705 pacientes. As amostras incluíram 375 pacientes do sexo masculino e 249 do sexo feminino, porém Zhao et al.¹⁹ não estratificaram o sexo dos participantes em seu estudo com 81 pacientes (Tabela 1). A idade média dos pacientes foi de 68,8 anos, variando de 37 a 87 anos (Tabela 2).

Características dos estudos

Quanto ao país de origem dos estudos temos: dois artigos dos Estados Unidos da América, dois da China, um da Austrália, um da Alemanha e um da Áustria. O nome das revistas em que os artigos selecionados foram publicados é demonstrado no Quadro 1.

Entre os estudos clínicos incluídos na presente revisão sistemática, os sete artigos são retrospectivos, com seis estudos realizados em um único centro e um estudo multicêntrico. O Quadro 1 apresenta o tipo de centro onde foram realizados os estudos publicados conforme autor e ano¹⁶⁻²². Além disso, o tempo de seguimento médio dos estudos foi de 29,9 meses, variando de 24 a 39,6 meses (Quadro 1). A seleção, os procedimentos de angioplastia com

stent e acompanhamento clínico nesses estudos foram realizados dos anos de 1993 a 2010, apesar de as publicações terem sido realizadas dos anos de 1998 a 2012.

Artérias tratadas/Tipos de stents/lateralidade:

Dos 705 pacientes, foram tratadas 876 artérias, com 901 stents renais implantados, representando nos estudos uma média de 1,0 a 1,57 stents por paciente e 1,0 a 1,32 stents por artéria (Tabela 3). Quanto aos stents utilizados nos estudos clínicos, apenas os autores Rodriguez Lopez¹⁶, Fiala et al.¹⁷ e Zeller et al.²¹ fazem referência à marca e ao modelo do stent utilizado. Os demais artigos apenas descrevem a utilização de stent balão expansível na totalidade dos procedimentos realizados.

Entre as amostras dos estudos incluídos nesta revisão, observou-se um predomínio de casos de estenose de artérias renais unilateral, representando 76,5% do total de pacientes. Os artigos não fazem referência a casos de rim único presentes nas amostras. Além disso, os estudos apresentam discordância no grau de estenose mínimo considerado para tratamento endovascular com implante de stent dos pacientes, variando de 60 a 70%.

Quadro 1. Nome dos autores, ano de publicação do artigo, país de origem, centros e nome da revista.

Autor principal	Ano	País de origem	Centros	Nome da revista/publicação	Seguimento (meses)
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	1999	Estados Unidos	Unicêntrico	Journal of Vascular Surgery	36
Fiala et al. ¹⁷	1998	Estados Unidos	Multicêntrico	Annals of Vascular Surgery	24
Ruchin et al. ¹⁸	2007	Austrália	Unicêntrico	Heart, Lung and Circulation	28
Zhao et al. ¹⁹	2012	China	Unicêntrico	Clinical Interventions in Aging	31,3
Chuan-jun et al. ²⁰	2012	China	Unicêntrico	Chinese Medical Journal	24
Zeller et al. ²¹	2003	Alemanha	Unicêntrico	Journal of Endovascular Therapy	27
Bucek et al. ²²	2003	Áustria	Unicêntrico	Wiener Klinische Wochenschrift	39,6

Tabela 3. Número total de pacientes por estudo clínico, número de artérias renais tratadas, número de stents, média de stents por artéria e por paciente nos respectivos estudos clínicos.

Artigo	n	Número de artérias tratadas	Número de stents implantados	Número de stents por artéria	Número de stents por paciente
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	125	125	1,15	1,15
Fiala et al. ¹⁷	21	25	33	1,32	1,57
Ruchin et al. ¹⁸	89	102	110	1,08	1,25
Zhao et al. ¹⁹	81	86	86	1,00	1,06
Chuan-jun et al. ²⁰	125	143	143	1,00	1,14
Zeller et al. ²¹	241	355	364	1,02	1,51
Bucek et al. ²²	40	40	40	1,00	1,00

Tabela 4. Indicações clínicas para a realização do procedimento endovascular.

Artigo	n	Hipertensos		Hipertensão renovascular isolada (sem nefropatia isquêmica)		Nefropatia isquêmica (insuficiência renal não dialítica) + hipertensão		Insuficiência renal dialítica	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	96	88,9	64	59,3	32	29,6	0	0,0
Fiala et al. ¹⁷	21	18	85,7	11	52,4	8	38,1	1	4,8
Ruchin et al. ¹⁸	89	77	86,5	21	23,6	56	62,9	0	0,0
Zhao et al. ¹⁹	81	81	100,0	10	12,3	71	87,7	0	0,0
Chuan-jun et al. ²⁰	125	118	94,4	79	63,2	39	31,2	0	0,0
Zeller et al. ²¹	241	239	99,2	ND	ND	33	13,7	0	0,0
Bucek et al. ²²	40	40	100,0	ND	ND	10	25,0	0	0,0

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Indicações dos procedimentos:

Quanto às indicações clínicas para a realização do procedimento endovascular, observa-se uma distribuição entre pacientes hipertensos sem nefropatia isquêmica, hipertensão associada a nefropatia isquêmica e insuficiência renal dialítica (Tabela 4). De todos os estudos, apenas um paciente apresentava insuficiência renal dialítica, incluído no estudo de Fiala et al.¹⁷, o qual não apresentou nenhuma melhora após o procedimento, tanto em termos de função renal quanto em mudança do controle pressórico. Com relação aos procedimentos endovasculares realizados, apenas Rodriguez Lopez¹⁶ e Zeller et al.²¹ discorrem sobre as vias de acesso arteriais para realização do procedimento, havendo predomínio do acesso femoral, seguido pelo acesso braquial.

▪ Função renal

Diante da função renal no pós-procedimento, alguns autores descreveram os desfechos clínicos que puderam ser estratificados em relação à função renal basal em piora, estabilização e melhora da função renal, sendo que todos esses dados referem-se ao término do seguimento clínico do estudo (Tabela 5). Os níveis de creatinina pré-procedimento, pós-procedimento em até 30 dias e tardio são demonstrados em mg/dL (Tabela 6).

▪ Níveis pressóricos

Quanto à pressão arterial sistêmica, foram avaliados o número de classes anti-hipertensivas utilizadas nos pacientes no pré e pós-operatório tardio (Tabela 7),

Tabela 5. Desfecho clínico de cada estudo no que refere-se à função renal.

Artigo	n	Piora		Estabilização		Melhora	
		n	%	n	%	n	%
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	5	4,6	103	95,4	0	0,0
Fiala et al. ¹⁷	21	1	4,8	13	61,9	7	33,3
Ruchin et al. ¹⁸	89	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Zhao et al. ¹⁹	81	13	16,0	26	32,1	8	9,9
Chuan-jun et al. ²⁰	125	23	18,4	56	44,8	31	24,8
Zeller et al. ²¹	241	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bucek et al. ²²	40	10	25,0	ND	ND	ND	ND

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Tabela 6. Níveis de creatinina em mg/dL pré-procedimento, pós-procedimento (até 30 dias) e tardio.

Artigo	Pré-procedimento		Pós-procedimento (até 30 dias)		p	Tardio		p
	n	%	n	%		n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	2		1,8		ND	ND		ND
Fiala et al. ¹⁷	1,47	0,57	ND		ND	1,31	0,41	0,076
Ruchin et al. ¹⁸	1,58	0,07	ND		ND	1,47	0,68	0,16
Zhao et al. ¹⁹	1,46	0,63	ND		ND	ND		ND
Chuan-jun et al. ²⁰	1,66	1,04	1,71	1,08	>0,05	1,77	1,15	> 0,05
Zeller et al. ²¹	ND		ND		ND	ND		ND
Bucek et al. ²²	ND		ND		ND	1,3	0,4	ND

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Tabela 7. Número de classes anti-hipertensivas no pré e pós-operatório tardio.

Artigo	Pré-procedimento		Pós-procedimento (tardio)		p
	n	%	n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	ND		ND		ND
Fiala et al. ¹⁷	3,1	0,13	2,7	0,25	0,056
Ruchin et al. ¹⁸	3,14	1,65	2,62	1,39	0,05
Zhao et al. ¹⁹	2,28	1,18	2,1	1,0	< 0,01
Chuan-jun et al. ²⁰	2,7	1,1	1,6	1,1	< 0,05
Zeller et al. ²¹	ND		ND		ND
Bucek et al. ²²	ND		ND		ND

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Tabela 8. Níveis de pressão arterial média em mmHg.

Artigo	Pré-procedimento		Pós-procedimento (até 30 dias)		p	Tardio		p
	n	%	n	%		n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	ND		ND		ND	ND		ND
Fiala et al. ¹⁷	117	13,4	ND		ND	113	12,8	0,002
Ruchin et al. ¹⁸	ND		ND		ND	ND		ND
Zhao et al. ¹⁹	ND		ND		ND	ND		ND
Chuan-jun et al. ²⁰	ND		ND		ND	ND		ND
Zeller et al. ²¹	ND		ND		ND	ND		ND
Bucek et al. ²²	ND		ND		ND	ND		ND

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Tabela 9. Níveis de pressão arterial sistólica em mmHg.

Artigo	Pré-procedimento		Pós-procedimento (até 30 dias)		p	Tardio		p
	n	%	n	%		n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	ND		ND		ND	ND		ND
Fiala et al. ¹⁷	ND		ND		ND	ND		ND
Ruchin et al. ¹⁸	161,7	29,5	138,2	20,5	< 0,0001	138,7	7,9	< 0,0001
Zhao et al. ¹⁹	155,9	22,8	130,3	4,5	< 0,01	135	4,7	< 0,01
Chuan-jun et al. ²⁰	168	23	138	17	< 0,05	141	20	< 0,05
Zeller et al. ²¹	ND		ND		ND	ND		ND
Bucek et al. ²²	ND		ND		ND	ND		ND

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Tabela 10. Níveis de pressão arterial diastólica em mmHg.

Artigo	Pré-procedimento		Pós-procedimento (até 30 dias)		p	Tardio		p
	n	%	n	%		n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	ND		ND		ND	ND		ND
Fiala et al. ¹⁷	ND		ND		ND	ND		ND
Ruchin et al. ¹⁸	78,4	13,8	69,0	11,6	< 0,003	76,7	10,8	0,62
Zhao et al. ¹⁹	79,3	10,8	66,7	8,9	< 0,01	68,3	10,2	< 0,01
Chuan-jun et al. ²⁰	92	12	78	10	< 0,05	80	11	< 0,05
Zeller et al. ²¹	ND		ND		ND	ND		ND
Bucek et al. ²²	ND		ND		ND	ND		ND

ND: Dados não disponíveis no estudo primário.

Tabela 11. Número inicial de pacientes, número de pacientes no follow-up e taxa de perda dos pacientes.

Artigo	n	Tempo de seguimento (meses)	Número de pacientes inicial	Número de pacientes no seguimento	Perda (%)
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	36	108	89	17,6
Fiala et al. ¹⁷	21	24	21	16	23,8
Ruchin et al. ¹⁸	89	28	89	81	9,0
Zhao et al. ¹⁹	81	31,3	81	47	42,0
Chuan-jun et al. ²⁰	125	24	125	110	12,0
Zeller et al. ²¹	241	27	241	198	17,8
Bucek et al. ²²	40	39,6	40	40	0,0

níveis de pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) (Tabelas 8, 9 e 10).

▪ Perda de seguimento

Dos estudos observou-se uma perda da amostra no seguimento (Tabela 11).

■ DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática da literatura representa a evidência científica mais atualizada sobre os resultados da angioplastia com stent na doença aterosclerótica das artérias renais a longo prazo, com período mínimo de seguimento de 24 meses. Até o presente momento,

nenhum estudo se propôs a reunir por meio de uma revisão sistemática ou metanálise os resultados tardios da angioplastia.

Algumas considerações sobre a qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão devem ser feitas. Dos estudos disponíveis na literatura, há uma heterogeneidade de metodologias utilizadas e desfechos clínicos avaliados. Tendo-se em vista os estudos primários que preencheram os critérios de inclusão, todos são retrospectivos. Além disso, dentre os ensaios clínicos prospectivos, o tempo de seguimento é curto, ou seja, menor que 24 meses^{1,12}.

Em 1836, no Guy's Hospital, em Londres, Richard Bright descreveu a presença de hipertensão arterial e doença parenquimatosa renal. Ele observou, em

autópsias, que pacientes com alterações no parênquima renal tinham um aumento das câmaras cardíacas²³. Essa observação foi o estímulo inicial para que, em 1871, Traube descrevesse de maneira especulativa um processo mecânico em que o coração, devido ao aumento pressórico, deveria fazer mais força contrátil para o sangue passar pelas porções distais do sistema vascular, levando a uma hipertrofia miocárdica²⁴. A descrição inicial de Bright levou à tentativa de vários autores de recriarem os achados clínicos em modelos experimentais. Foi Harry Goldblatt, em 1934, que demonstrou que a constrição das artérias renais era o evento inicial, desencadeando hipertensão arterial, atrofia renal e hipertrofia cardíaca²⁵.

O primeiro tratamento descrito foi a nefrectomia para o tratamento da hipertensão renovascular, tendo-se em vista a inexistência de técnicas arteriais reconstrutivas. Tratava-se de um método definitivo e com alta morbimortalidade. Com a evolução das técnicas, ao longo do século XX desenvolveram-se os métodos de revascularização renal através de endarterectomia e posteriormente enxerto vascular. Essas modalidades permaneceram vigentes e soberanas até o final da década de 70. Por meio dos inventos de Grüntzig em 1978, que descreveu a angioplastia com balão, possibilitando o tratamento endovascular, houve uma revolução nos métodos terapêuticos²⁶.

Na década de 80 predominaram estudos clínicos no intuito de demonstrar, nas mais diversas etiologias da doença estenótica das artérias renais, os resultados das duas modalidades de tratamento: cirurgia aberta *versus* angioplastia com balão. Diversos estudos demonstraram a superioridade dos procedimentos endovasculares, com menores índices de morbidade¹.

Com o passar dos anos, na década de 90, os resultados da angioplastia com balão se mostraram insatisfatórios, com altos índices de re-estenose e necessidade de novas intervenções endovasculares na doença aterosclerótica²⁷. Iniciaram-se nessa época os estudos com uma nova modalidade de tratamento, a angioplastia com stent, que passou a representar a principal opção de técnica na doença aterosclerótica, com resultados superiores aos da cirurgia aberta e da angioplastia com balão²⁸.

Há pouco mais de uma década, com o avanço da indústria farmacêutica e o desenvolvimento de novas moléculas e fármacos, houve o início de um movimento mundial no intuito de comparar os benefícios do tratamento clínico ao tratamento intervencionista. Isso determinou o início de ensaios clínicos prospectivos em diversos países. Porém, muitos estudos apresentam falhas metodológicas

graves, colocando sob questionamento os resultados demonstrados.

Entre os grandes estudos clínicos, podemos citar o *Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial* (estudo STAR), no qual foi realizado implante de stent apenas em uma parte do grupo intervenção e foi realizada angioplastia como medida de resgate no grupo tratamento clínico em casos de hipertensão arterial resistente, maligna e edema agudo de pulmão²⁹. Já no estudo *Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions* (ASTRAL), houve uma variabilidade no grau de estenose para indicação do procedimento e pacientes foram excluídos no início do estudo caso houvesse necessidade de revascularização³⁰. No estudo *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions* (CORAL), houve uma otimização excessiva das medidas clínicas, foi utilizado filtro de proteção de microembolização, e foram excluídos pacientes que foram hospitalizados por insuficiência cardíaca nos últimos 30 dias prévios à admissão do estudo¹. Sabe-se que o edema agudo de pulmão e a insuficiência cardíaca são agravados com a estenose de artérias renais^{1,11}.

Até o presente momento não existem diretrizes sobre a indicação do tratamento clínico ou cirúrgico da doença renovascular^{8,10}. Existem apenas diretrizes da American Heart Association e da American College of Cardiology para indicações de rastreamento populacional.

Mas o maior problema de todas as pesquisas até o momento publicadas concerne no fato de não discorrerem sobre os resultados tardios, tendo-se em vista que o período de seguimento médio é curto e portanto não reflete os resultados a longo prazo. Isso porque, a partir do momento da indicação do implante de um stent, um dos principais questionamentos será o desfecho tardio.

Diversos serviços têm baseado suas condutas exclusivamente em ensaios clínicos como os já mencionados STAR²⁹, ASTRAL³⁰ e CORAL¹, sem terem uma visão crítica desses ensaios, o que pode gerar condutas e resultados conflitantes a longo prazo, tendo-se em vista que a doença aterosclerótica renal, quando acomete de maneira bilateral as artérias, associa-se a taxa de mortalidade de 52% em 4 anos^{31,32}. Isso demonstra que há necessidade da realização de alguma medida clínica imediata no momento do diagnóstico, no intuito de modificar a história natural da doença.

Dos estudos clínicos incluídos na presente revisão sistemática, apenas o estudo de Fiala et al.¹⁷ era multicêntrico, e todos eram retrospectivos. Estes

últimos apresentam um nível de evidência mais baixo em relação aos estudos prospectivos, porém permitem que sejam discutidos os métodos empregados, os procedimentos instaurados e os resultados apresentados.

Dos pacientes tratados nos estudos selecionados na presente revisão sistemática, há uma predominância de pacientes do sexo masculino na sexta década de vida³³. Esse fato coincide com o pico de incidência da doença aterosclerótica, a exemplo de outros territórios arteriais, como coronárias e carótidas. Porém, observam-se em alguns dos estudos, conforme resultados apresentados, que há incidência da doença renovascular aterosclerótica em jovens na terceira e quarta décadas de vida. Em nenhum dos estudos houve predominância no sexo feminino. O domínio no sexo feminino, ao contrário da etiologia aterosclerótica, ocorre na displasia fibromuscular, que representa 20 a 25% do total dos casos³⁴.

Quanto às indicações para a realização de tratamento endovascular, não houve uniformidade nas amostras dos estudos. Houve tanto casos em que observamos indicação em sua maioria por hipertensão renovascular isolada, nos estudos de Rodriguez Lopez et al.¹⁶, Fiala et al.¹⁷ e Chuan-jun et al.²⁰, como casos de nefropatia isquêmica associada a hipertensão, nos estudos de Ruchin et al.¹⁸ e Zhao et al.¹⁹. Observamos que há consenso entre os autores em não indicar procedimento intervencionista para casos de pacientes dialíticos. Apenas no estudo de Fiala et al.¹⁷ foi indicada angioplastia com stent em um paciente com insuficiência renal dialítica, mas não houve nenhuma mudança clínica pós-procedimento.

A história natural da doença aterosclerótica renal associa-se a uma estenose progressiva arterial, piora da função renal gerando nefropatia isquêmica, atrofia do parênquima e oclusão renal. A taxa de progressão da doença estenótica renal moderada sem tratamento pode atingir de 40 a 70% em dois anos e os índices de oclusão renal podem atingir de 11 a 39%^{35,36}. Além disso 20% dos pacientes com estenose severa de artérias renais podem evoluir para atrofia do parênquima em até 2 anos³⁷. Uma conduta terapêutica inadequada pode agravar um quadro clínico inicial, não permitindo intervenções em uma fase mais avançada, a exemplo de pacientes que se tornam dialíticos.

Observou-se uma predominância da doença aterosclerótica unilateral, em conformidade com outros autores que descrevem uma prevalência de 53 a 80%^{1,29,30}. Os graus de estenose utilizados como critérios para indicação de tratamento intervencionista continuam sendo divergentes. Os autores variaram suas amostras em indicações primárias variando de 60 a 70%^{16,21}.

Há consenso atualmente na utilização de stents balão expansíveis nas angioplastias de artérias renais, devido à precisão na liberação e à força radial nas lesões ateroscleróticas. Entre os estudos que descreveram os tipos de stents utilizados, houve um domínio dos balões expansíveis^{16,17,20,21}. Apenas três estudos fazem referência à marca e ao modelo utilizado. Sabe-se que houve uma evolução tecnológica muito grande até o presente momento comparativamente aos materiais endovasculares utilizados na década de 80 e 90. Os stents apresentaram mudanças em relação às ligas metálicas utilizadas e à sua arquitetura, refletindo diretamente nos resultados em termos de taxas de complicações, perviedade e durabilidade.

Com relação ao número de stents utilizados nos estudos, pudemos observar a necessidade de mais de um stent por artéria em quatro estudos. Isso reflete as características das lesões estenóticas, que podem ser extensas ou apresentar grau de estenose residual ao término do procedimento. Quanto ao número de stents utilizados por paciente, isso pode ser justificado pela presença de estenose bilateral.

Dos desfechos clínicos primários avaliados na literatura, em relação aos procedimentos intervencionistas das artérias renais, há uma predominância da análise da função renal e dos níveis pressóricos^{1,29,30}. A função renal pode ser mensurada através dos níveis de creatinina pré e pós-procedimento, bem como pelo clearance de creatinina estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault ou pela urina de 24 horas. Através dessas informações, há uma estratificação clínica dos pacientes, permitindo uma avaliação ao longo do tempo. Dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, observamos haver uma queda a longo prazo nos níveis de creatinina nos estudos de Fiala et al.¹⁷ e Ruchin et al.¹⁸, com significância estatística. Houve um aumento dos níveis de creatinina, em relação ao pré-operatório, no estudo de Chuan-jun et al.²⁰, mas sem significância estatística.

Com relação aos desfechos clínicos e sua frequência, observa-se haver na maioria dos casos uma estabilização da função renal. Em segundo lugar, observa-se uma melhora da função renal. A minoria dos casos apresenta piora da função renal, demonstrando que os resultados da angioplastia de artérias renais a longo prazo são benéficos para o funcionamento renal. Sob o ponto de vista fisiopatológico, a angioplastia de artérias renais gera uma melhora do fluxo renal, com melhora da retenção hídrica e diminuição da sobrecarga renal³⁸.

Com relação aos níveis pressóricos, os estudos incluídos demonstraram haver uma melhora dos níveis pressóricos (PAM, PAS e PAD) no pós-procedimento em relação ao pré-procedimento. Isso comprova-se

também pela diminuição no número de classes de anti-hipertensivos utilizados no pré e pós-procedimento tardio, demonstrando que os resultados precoces se mantêm ao longo do tempo. O fato de a diminuição do número de classes de anti-hipertensivos ocorrer associada à redução dos níveis pressóricos representa um avanço no controle clínico global dos pacientes. Com a redução da hipertensão arterial há uma diminuição da morbimortalidade.

A taxa de perviade dos estudos foi, semelhante, variando de 79,2 a 90% entre 24 a 36 meses, exceto no estudo de Fiala et al.¹⁷ em que a perviade mostrou-se com valores abaixo dos demais. Porém, podemos observar que nesse estudo clínico a gravidade da doença renal é maior. Pode-se inferir nesse estudo, pela época de sua realização, entre outubro de 1994 e dezembro de 1996, que muitos dos materiais endovasculares estavam sendo desenvolvidos¹⁷.

Os estudos incluídos nesta revisão apresentam baixos índices de perda de seguimento das amostras, levando em consideração o longo período de seguimento avaliado.

■ CONCLUSÃO

A realização desta revisão sistemática mostrou que existem poucas evidências científicas de qualidade na literatura atual, conforme pesquisa nas bases de dados eletrônicas pesquisadas, quanto aos resultados a longo prazo da angioplastia com stent de artérias renais na doença renovascular de etiologia aterosclerótica, além de reduzido número de artigos com metodologias homogêneas. Os estudos não permitem responder aos desfechos propostos de maneira clara e objetiva. Porém, permitem discutirmos o que há na literatura atual e observarmos os resultados que se repetem nos estudos, podendo assim sugerir tendências nas condutas terapêuticas e seus desfechos. Tais resultados poderão ser confirmados, futuramente, através de estudos clínicos com grupos homogêneos, prospectivos, randomizados, controlados, multicêntricos, com delineamento e metodologias adequadas.

Dos sete artigos incluídos na presente revisão sistemática, apesar das deficiências metodológicas, observou-se que os autores divergem quanto ao grau de estenose utilizado para indicação primária do tratamento endovascular. Além disso, sugere-se haver a longo prazo, com significância estatística nos estudos primários utilizados na presente revisão sistemática, manutenção da estabilidade da função renal, melhora do controle pressórico arterial e diminuição do número de classes de medicamentos anti-hipertensivos.

■ REFERÊNCIAS

- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13-22. PMID:24245566. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310753>.
- Guillaumon AT, Rocha EF, Medeiros CAF. Endovascular treatment of renal stenosis in solitary kidney. *J Vasc Bras.* 2008;7(2):99-105. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492008000200003>.
- Minuz P, Patrignani P, Gaino S, et al. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation.* 2002;106(22):2800-5. PMID:12451006. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000039528.49161.E9>.
- Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation.* 1995;92(4):720-6. PMID:7641349. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.720>.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22. PMID:9878640. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901073400103>.
- Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538-45. PMID:10073955. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.19.3.538>.
- Yu H, Zhang D, Haller S, et al. Determinants of renal function in patients with renal artery stenosis. *Vasc Med.* 2011;16(5):331-8. PMID:21908683. <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X11419998>.
- Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension.* 1998;31(3):823-9. PMID:9495267. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.31.3.823>.
- van Jaarsveld BC, Derckx FH, Krijnen P, et al. 'Hypertension resistant to two-drug treatment' is a useful criterion to select patients for angiography: the 'Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative' (DRASTIC) study. *Contrib Nephrol.* 1996;119:54-8. PMID:8783591. <http://dx.doi.org/10.1159/000425449>.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-62. PMID:19907042. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905368>.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344(6):431-42. PMID:11172181. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200102083440607>.
- Perkovic V, Thomson KR, Mitchell PJ, et al. Treatment of renovascular disease with percutaneous stent insertion: Long-term outcomes. *Australas Radiol.* 2001;45(4):438-43. PMID:11903175. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1673.2001.00953.x>.
- Guzman RP, Zierler RE, Isaacson JA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Renal atrophy and arterial stenosis: a prospective study with duplex ultrasound. *Hypertension.* 1994;23(3):346-50. PMID:8125561. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.23.3.346>.
- Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens.* 1996;9(11):1055-61. PMID:8931829. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-7061\(96\)00196-3](http://dx.doi.org/10.1016/0895-7061(96)00196-3).
- Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, Piemonte TC, Eisenhauer AC. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with Atherosclerotic Renovascular Disease. *Circulation.*

- 2000;102(14):1671-7. PMID:11015346. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.14.1671>.
16. Rodriguez Lopez JA, Werner A, Ray LI, et al. Renal artery stenosis treated with stent deployment: Indications, technique, and outcome for 108 patients. *J Vasc Surg.* 1999;29(4):617-24. PMID:10194488. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(99\)70306-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(99)70306-X).
 17. Fiala LA, Jackson MR, Gillespie DL, O'Donnell SD, Lukens M, Gorman P. Primary stenting of atherosclerotic renal artery ostial stenosis. *Ann Vasc Surg.* 1998;12(2):128-33. PMID:9514229. <http://dx.doi.org/10.1007/s100169900128>.
 18. Ruchin PE, Baron DW, Wilson SH, Boland J, Muller DWM, Roy PR. Long term follow-up of renal artery stenting in an Australian population. *Heart Lung Circ.* 2007;16(2):79-84. PMID:17317314. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2006.12.008>.
 19. Zhao J, Cheng Q, Zhang X, Li M, Liu S, Wang X. Efficacy of percutaneous transluminal renal angioplasty with stent in elderly male patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Interv Aging.* 2012;7:417-22. PMID:23091375. <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S36925>.
 20. Chuan-jun L, Bao-zhong Y, Zhong-gao W. Percutaneous transluminal renal angioplasty with stent is effective for blood pressure control and renal function improvement in atherosclerotic renal artery stenosis patients. *Chin Med J.* 2012;125(8):1363-8. PMID:22613636.
 21. Zeller T, Müller C, Frank U, et al. Survival after stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenoses. *J Endovasc Ther.* 2003;10(3):539-45. PMID:12932166. <http://dx.doi.org/10.1177/152660280301000320>.
 22. Bucek RA, Puchner S, Reiter M, Dirisamer A, Minar E, Lammer J. Long-term follow-up after renal artery stenting. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115(21-22):788-92. PMID:14743583. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03040504>.
 23. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep.* 1836;1:338-79.
 24. Traube L. Ueber den zusammenhand von herz und nieren krankheiten. In: Hirschwald A, editor. *Gesammelte Beitrage zur Pathologie und Physiologie.* Berlin: Hirschwald; 1871. vol. 2.
 25. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 1934;59(3):347-79. PMID:19870251. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.59.3.347>.
 26. Grüntzig A, Vetter W, Meier B, Kuhlmann U, Lütolf U, Siegenthaler W. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of renal-artery stenosis. *Lancet.* 1978;311(8068):801-2. PMID:85817. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)93000-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(78)93000-3).
 27. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Engl J Med.* 2000;342(14):1007-14. PMID:10749962. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200004063421403>.
 28. Sivamurthy N, Surowiec SM, Culakova E, et al. Divergent outcomes after percutaneous therapy for symptomatic renal artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2004;39(3):565-74. PMID:14981450. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2003.09.024>.
 29. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):840-8. W150-1. PMID:19414832. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00119>.
 30. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-62. PMID:19907042. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905368>.
 31. Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, et al. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(2):252-6. PMID:9527401.
 32. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int.* 2001;60(4):1490-7. PMID:11576364. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00953.x>.
 33. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med.* 1990;88(1N):46N-51N. PMID:2368764.
 34. Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation.* 2012;125(25):3182-90. PMID:22615343. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.091223>.
 35. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am.* 1984;11(3):383-92. PMID:6464247.
 36. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with doppler ultrasonography. *J Vasc Surg.* 1994;19(2):250-8. PMID:8114186. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(94\)70100-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(94)70100-8).
 37. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int.* 1998;53(3):735-42. PMID:9507221. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00805.x>.
 38. Postma CT, Joosten FB, Rosenbusch G, Thien T. Magnetic resonance angiography has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens.* 1997;10(9):957-63. PMID:9324099. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00157-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00157-X).

Correspondência

Daniel Emilio Dalledone Siqueira
 Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Faculdade de
 Ciências Médicas, Departamento de Cirurgia
 Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária Zeferino
 Vaz
 CEP 13083-887 - Campinas (SP), Brasil
 E-mail: siq_daniel@yahoo.com.br

Informações sobre os autores

DEDS - Cirurgião vascular; Mestre em Ciências da Cirurgia pela
 Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
 Campinas (UNICAMP); Membro da Sociedade Brasileira de
 Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV).
 ATG - Professora titular; Chefe da Disciplina de Moléstias Vasculares
 do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas
 (UNICAMP); Membro titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e
 de Cirurgia Vascular (SBACV); Membro da SVS.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: DEDS, ATG
 Análise e interpretação dos dados: DEDS, ATG
 Coleta de dados: DEDS, ATG
 Redação do artigo: DEDS, ATG
 Revisão crítica do texto: DEDS, ATG
 Aprovação final do artigo*: DEDS, ATG
 Análise estatística: DEDS, ATG
 Responsabilidade geral pelo estudo: DEDS

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao
 J Vasc Bras.

Long term outcome of renal artery angioplasty with stenting for atherosclerotic stenosis: a systematic review

Resultados a longo prazo da angioplastia de artérias renais com stent na doença aterosclerótica: revisão sistemática

Daniel Emilio Dalledone Siqueira¹, Ana Terezinha Guillaumon¹

Abstract

Atherosclerotic renovascular disease is the most important cause of secondary hypertension. The natural history of the disease reveals progression rates of 4 to 12% per year. Angioplasty with renal artery stenting is one treatment option; but there are few studies that have reported long-term results. The objective of this systematic literature review is to discuss the long-term results (at least 24 months) of angioplasty with stenting of renal arteries for atherosclerotic disease, in terms of renal function and blood pressure levels for control of hypertension. A thorough search was conducted of LILACS, EMBASE, SCIELO, Cochrane Library, and MEDLINE using the appropriate terms. Just seven out of 2170 references identified met all inclusion criteria. It was concluded that over the long term renal function was stabilized, blood pressure levels were reduced, and the number of classes of antihypertensive medication decreased.

Keywords: angioplasty; atherosclerosis; renovascular hypertension; nephropathy; renal artery occlusion.

Resumo

A doença renovascular aterosclerótica é a principal causa de hipertensão secundária. A história natural da doença demonstra taxas de progressão de 4 a 12% ao ano. Entre os métodos de tratamento existe a angioplastia com stent de artérias renais; porém, poucos estudos clínicos demonstraram seus resultados a longo prazo. Esta revisão sistemática da literatura se propõe a apresentar os resultados a longo prazo (acima de 24 meses) da angioplastia com stent de artérias renais na doença aterosclerótica em relação à função renal e aos níveis pressóricos no controle da hipertensão. Foi realizada uma ampla pesquisa, utilizando os termos apropriados, nas bases de dados LILACS, EMBASE, SCIELO, Cochrane Library e MEDLINE. De um total de 2.170 referências, apenas sete artigos contemplavam todos os critérios de inclusão. Conclui-se que, a longo prazo, há uma estabilização da função renal, redução dos níveis pressóricos e diminuição do número de classes de medicamentos anti-hipertensivos.

Palavras-chave: angioplastia; aterosclerose; hipertensão renovascular; nefropatia; obstrução da artéria renal.

¹Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Cirurgia Vasculard, Campinas, SP, Brazil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: January 03, 2017. Accepted: April 26, 2017.

The study was carried out at Departamento de Cirurgia, Disciplina de Moléstias Vasculares, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

■ INTRODUCTION

Renal-artery stenosis (RAS) can be defined as a multifactorial disease, with a number of different etiologies, that can involve the renal arterial vasculature unilaterally or bilaterally and causes varying degrees of stenosis, from the origin to the hilum. Clinically, it can present as renovascular hypertension and ischemic renal disease, causing long-term systemic complications.^{1,2} This pathology is associated with increased cardiovascular risk and elevated mortality.³⁻⁶ For the purposes of research and treatment, many authors define renal artery stenosis as critical when it is greater than 60%.⁷ However, there is considerable variation in the literature and some authors consider stenosis greater than 50% to be critical.¹ Diagnostic and laboratory methods, in combination with technological advances in noninvasive examination methods, have led to an increase in the number of cases diagnosed, enabling therapeutic management to be initiated earlier.

There as several controversial issues related to treatment of atherosclerotic renal disease, on which there is no consensus in the literature.⁸⁻¹⁰ There are studies that contradict each other on the subject of clinical treatment vs. angioplasty, the majority of which have reported on short-term follow-up. There are few studies in the literature that present and discuss the later clinical results (beyond 24 months) of renal artery angioplasty with stenting.

The prevalence of RAS is controversial, because there is a lack of population studies designed to identify rates and correlate them with race, age, and sex. However, studies have shown that in some populations RAS is present in 1 to 5% of people with systemic arterial hypertension¹ and is the principal cause of secondary hypertension. Additionally, it is estimated that RAS is responsible for 1% of mild to moderate hypertension cases and 10 to 40% of cases of acute, severe, or refractory hypertension.¹¹ Population studies suggest that the prevalence in people over the age of 65 exceeds 7%.¹

Renal-artery stenosis can have a variety of different etiologies, but the two major causes are atherosclerosis and fibromuscular dysplasia. Atherosclerotic causes are the most common, accounting for 70 to 80% of cases, with greatest incidence in men over the age of 40, and causing stenosis of proximal segments of the renal arteries.¹²

The natural history of atherosclerotic renal disease has not been completely explained, but it is known that there is progressive stenosis, reducing arterial flow and causing loss of renal function.^{13,14} This loss is directly dependent on the degree of renal artery

stenosis. It is estimated that renovascular atherosclerotic disease causes kidney failure in 5 to 15% of adults who become dependent on dialysis each year,¹⁵ and just 56% of patients who need dialysis survive for more than 2 years.¹⁵

In view of all of the above and bearing in mind that renovascular atherosclerotic disease is the principal cause of secondary systemic arterial hypertension and that surgical treatments are linked with a series of controversies, it is clear that there is a lack of clinical studies with explanatory outcomes. Furthermore, the studies that do exist have reported divergent and conflicting results, with the result that conclusive data are lacking.

In this context, a systematic review is needed to determine the long term outcomes of renal artery angioplasty for atherosclerotic renovascular disease. A systematic review is a synthesis of information on a specific subject from a wide range of studies. They are conducted using explicit, predetermined, and reproducible methodology. They are very different from narrative reviews, also known as classical reviews, because they conform to the rules of conventional scientific experiments.

The objective of this study was to evaluate and carefully summarize information identified by a systematic review of the literature relating to the long term (beyond 24 months) clinical outcomes, in terms of renal function and blood pressure levels, of renal artery angioplasty with stenting for treatment of renovascular disease of atherosclerotic origin.

■ METHODS

A systematic review of the literature to collate and analyze data. The methods recommended by the Cochrane Collaboration were employed.

Ethical considerations

No confidential or personal data were employed and no research was conducted involving human beings. The entire study was exclusively based on primary clinical studies indexed on electronic databases. It is worth reiterating the fact that the Brazilian National Research Ethics Commission (CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) has issued a position statements relating to systematic reviews making it clear that studies that only use data that are already in the public domain, that do not identify research participants, or that are exclusively bibliographic reviews and do not involve human beings are exempt from the need to obtain approval via the CEP-CONEP system.

Time and place of research

This study was designed and conducted at Disciplina de Moléstias Vasculares, Hospital de Clínicas, UNICAMP. The search for references was performed from April to August, 2016.

Inclusion criteria for articles:

▪ Types of studies included:

Prospective and retrospective clinical studies that evaluated the results of endovascular treatment of renal artery stenosis of atherosclerotic origin conducted by primary angioplasty with stenting were included if they reported mean follow-up of at least 24 months.

▪ Types of studies excluded:

Clinical studies were excluded if they did not meet the inclusion criteria, such as studies with mean follow-up of less than 24 months; studies dealing with renal stenosis etiologies other than atherosclerosis; studies of treatment by balloon angioplasty, angioplasty without stent placement, angioplasty using mechanical mechanisms for renal protection (embolization filters); studies describing restenosis cases with assisted-primary patency or secondary patency; clinical studies comparing angioplasty with stent implantation. Case reports and studies of drug treatments in which the data for the angioplasty with stenting group were not described separately or clearly were also excluded.

Patients

Patients with renal artery stenosis of atherosclerotic origin treated with endovascular stent placement.

Types of intervention

Only studies of endovascular interventions for treatment of renal artery stenosis were included. Clinical studies of any other type of intervention were excluded.

Clinical outcomes assessed in studies

The following clinical outcomes were assessed: renal function, blood pressure levels, number of classes of antihypertensive drugs, restenosis, number of dialysis patients.

Search strategies used to locate articles:

▪ Electronic databases:

Searches were run to identify relevant studies on the leading computerized health sciences databases, including: Literatura Latina Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO), and MEDLINE, via PubMed.

Electronic searches:

Searches were run on the electronic databases using the following terms in English: renal artery, stenosis, angioplasty, atherosclerotic, stent angioplasty, stent balloon, atherosclerotic, long term.

Selection of studies:

In preparation for this article, the two authors responsible for the literature review (DEDS and ATG) independently analyzed the titles and abstracts identified by the searches. Copies of the full text were obtained for all clinical studies that were relevant and/or potentially relevant and evaluated against the criteria for inclusion of articles.

After copies of the full text for all potentially or definitively relevant articles had been obtained, both authors analyzed them and classified each study as follows: studies excluded, studies to be analyzed, or studies included.

There was no blinding to the authors of the articles, institutions, or results of trials during evaluation.

Policy for dealing with missing data:

If data needed for the review were missing in the texts of selected studies, attempts were made to contact the lead investigator of clinical studies. This policy was applied when statistics or data were missing in studies that had been selected. However, it proved impossible to obtain additional information. In view of this, all data were extracted from the data provided in the published documents.

Searches for ongoing studies:

The Cochrane library did not have any systematic reviews in progress on the same topic as this review.

Searches for unpublished studies:

No searches for unpublished studies were undertaken, since this is a systematic review of clinical studies and published data.

Critical evaluation of the studies:

Critical evaluation of the quality of the studies was based on the following criteria: clear definition of the initial objectives and the clinical outcomes measured, assessment of the methodological quality of the study, use of appropriate statistical methods, description of whether the size of the sample to be studied was calculated, description of whether the study was single-center or multicenter, description of sources of financing.

Extraction of data:

After selection of the articles eligible for the study, the texts were read carefully and with attention, with the objective of extracting the relevant data. The extraction process took into consideration the characteristics of the studies and a compilation of the results of each article, using a protocol for data collection.

Spreadsheets were prepared and subjected to pretest with five studies from the same area, but which were not part of this review. During the pretest, no ambiguities or failures were detected and so the spreadsheets were approved for the primary study.

The name of the first author of the article was used to identify each study and the data needed for the calculations for the statistical tests chosen and any other data judged relevant were extracted.

All of the data employed for the review were taken directly from the published articles or calculated from the information provided.

Analysis and interpretation of the data:

To deal with the peculiarities of the characteristics of the clinical studies in terms of sample sizes, heterogeneous data, and missing clinical data, graphs were plotted and tables constructed in order to allow comparison of the clinical data being analyzed, always chosen with the intention of describing the information under analysis in a clear and effective manner.

The data extracted from the clinical studies selected for this systematic review are presented in the form of absolute values and frequencies. This is not a study in which inferences are made, since the data does not come from a unified sample, and the results shown therefore represent all of the material available in the literature that is compatible with the methodology adopted.

RESULTS

The initial literature searches identified 2,170 references, 324 of which were duplicate records, making an effective total of 1,684 unique references

in the electronic databases. After analysis of titles, 1,337 articles were excluded, leaving 347 clinical studies potentially of interest. The abstracts of these 347 articles were read and 88 studies were considered potentially compatible with the study selection criteria. After reading the full texts and conducting an initial assessment, a further 62 articles were excluded and 26 articles selected for further analysis.

All of these 26 articles were subjected to a rigorous evaluation according to the protocol for inclusion and analyzed carefully against detailed criteria. Nineteen of these 26 articles were excluded during this step and seven studies that fully met all of the inclusion criteria for the study remained.

The study search and analysis strategy is illustrated in Figure 1, showing the numbers of articles identified, selected, excluded, and included at each stage.

Methodological quality of the studies included:

All of the studies selected for and included in this systematic review after analysis against the inclusion criteria are retrospective and all have a single intervention group. Therefore, none of them involve blinding of examiners, calculation of sample size, management of follow-up losses, criteria for group allocation, or analysis according to the study authors' intention to treat.

Analysis of the data:

▪ Characteristics of the study samples:

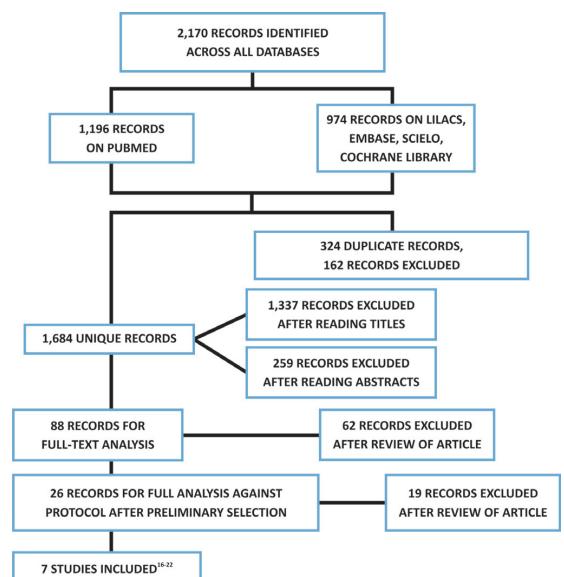


Figure 1. Summary of results of searches on electronic databases.

Table 1. Characteristics of the samples in the clinical studies included in the systematic review, showing sample size and sex distribution for each study.

Article	n	Male		Female	
		n	%	n	%
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	64	59.3	44	40.7
Fiala et al. ¹⁷	21	11	52.4	10	47.6
Ruchin et al. ¹⁸	89	53	59.6	36	40.4
Zhao et al. ¹⁹	81	NA		NA	
Chuan-jun et al. ²⁰	125	74	59.2	51	40.8
Zeller et al. ²¹	241	153	63.5	88	36.5
Bucek et al. ²²	40	20	50.0	20	50.0

NA: Data not available in the primary study.

Table 2. Characteristics of the samples in the clinical studies included in the systematic review, showing sample size and distribution by mean age, minimum age, and maximum age, in years, for each study.

Article	n	Mean age	Minimum age	Maximum age
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	72.0	37.0	87.0
Fiala et al. ¹⁷	21	63.0	46.0	87.0
Ruchin et al. ¹⁸	89	70.0	37.0	86.0
Zhao et al. ¹⁹	81	76.2	NA	NA
Chuan-jun et al. ²⁰	125	66.4	NA	NA
Zeller et al. ²¹	241	67.0	44.0	84.0
Bucek et al. ²²	40	65.2	NA	NA

NA: Data not available in the primary study.

After analysis of the studies, according to the methodology described earlier, seven clinical studies¹⁶⁻²² with a total of 705 patients were selected. The samples comprised 375 male patients and 249 female patients, but one study, by Zhao et al.,¹⁹ did not provide data on the sex of the 81 patients studied (Table 1). The mean age of patients was 68.8 years, ranging from 37 to 87 (Table 2).

Characteristics of the studies

The countries in which the studies were conducted were as follows: two articles are from the United States of America, two from China, one from Australia, one from Germany, and one from Austria. The journals in which the articles were published are shown in Chart 1.

All seven of the clinical studies included in the systematic review are retrospective, six studies were undertaken at a single center and one is a multicenter study. Chart 1 lists the whether each study was single-center or multicenter, by lead author and year of publication.¹⁶⁻²² Mean follow-up time of the studies was 29.9 months, ranging from 24 to 39.6 months (Chart 1). The sample selection, angioplasty with stenting procedures, and clinical follow-up described in these studies occurred from 1993 to 2010, although the studies were published from 1998 to 2012.

Arteries treated/Types of stents/bilateral vs. unilateral:

In the 705 patients described, 876 arteries were treated with placement of 901 renal stents, equating to mean numbers of stents per patient ranging from 1.0 to 1.57, and mean number of stents per artery of 1.0 to 1.32, depending on the study (Table 3). With relation to the stents employed in the clinical studies, only the studies by Rodriguez Lopez et al.,¹⁶ Fiala et al.,¹⁷ and Zeller et al.²¹ mention the brand and model of stent implanted. The other articles only state that balloon expandable stents were used in all procedures.

In the samples from the studies included in this review, renal artery stenosis was predominantly unilateral, accounting for 76.5% of the total patient sample. The articles did not mention cases of single kidney. Additionally, the studies did not agree on the minimum degree of stenosis considered an indication for endovascular treatment with implantation of a stent, varying from 60 to 70%.

Indications for procedures:

The clinical indications for performing the endovascular procedure were distributed between hypertension without ischemic nephropathy, hypertension with ischemic nephropathy, and renal failure requiring

Chart 1. Names of authors, years of publication, countries of origin, multi/single center, and name of journal.

Lead author	Year	Country of origin	Centers	Name of Journal	Follow-up (months)
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	1999	United States	Single center	Journal of Vascular Surgery	36
Fiala et al. ¹⁷	1998	United States	Multicenter	Annals of Vascular Surgery	24
Ruchin et al. ¹⁸	2007	Australia	Single center	Heart, Lung and Circulation	28
Zhao et al. ¹⁹	2012	China	Single center	Clinical Interventions in Aging	31.3
Chuan-jun et al. ²⁰	2012	China	Single center	Chinese Medical Journal	24
Zeller et al. ²¹	2003	Germany	Single center	Journal of Endovascular Therapy	27
Bucek et al. ²²	2003	Austria	Single center	Wiener Klinische Wochenschrift	39.6

Table 3. Total number of patients per clinical study, number of renal arteries treated, number of stents per study, and mean number of stents per artery and per patient in each clinical study.

Article	n	Number of arteries treated	Number of stents implanted	Number of stents per artery	Number of stents per patient
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	125	125	1.15	1.15
Fiala et al. ¹⁷	21	25	33	1.32	1.57
Ruchin et al. ¹⁸	89	102	110	1.08	1.25
Zhao et al. ¹⁹	81	86	86	1.00	1.06
Chuan-jun et al. ²⁰	125	143	143	1.00	1.14
Zeller et al. ²¹	241	355	364	1.02	1.51
Bucek et al. ²²	40	40	40	1.00	1.00

Table 4. Clinical indications for the endovascular procedure.

Article	n	Hypertension		Renovascular hypertension in isolation (without ischemic nephropathy)		Ischemic nephropathy (renal failure not requiring dialysis) + hypertension		Renal failure requiring dialysis	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	96	88.9	64	59.3	32	29.6	0	0.0
Fiala et al. ¹⁷	21	18	85.7	11	52.4	8	38.1	1	4.8
Ruchin et al. ¹⁸	89	77	86.5	21	23.6	56	62.9	0	0.0
Zhao et al. ¹⁹	81	81	100.0	10	12.3	71	87.7	0	0.0
Chuan-jun et al. ²⁰	125	118	94.4	79	63.2	39	31.2	0	0.0
Zeller et al. ²¹	241	239	99.2	NA	NA	33	13.7	0	0.0
Bucek et al. ²²	40	40	100.0	NA	NA	10	25.0	0	0.0

NA: Data not available in the primary study.

dialysis (Table 4). In all studies, just one patient had renal failure requiring dialysis, who was part of the sample studied by Fiala et al.¹⁷ This patient did not exhibit any type of improvement after the procedure, whether in terms of renal function or control of blood pressure. With relation to the endovascular procedures performed, only Rodriguez Lopez et al.¹⁶ and Zeller et al.²¹ discussed the arterial access routes used for the procedure, with a predominance of femoral access, followed by brachial access.

▪ Renal function

With regard to renal function after the procedures, some of the studies described clinical outcomes that could be stratified in relation to baseline renal

function in terms of worse, stabilized, or improved renal function, and all of these data were for the end of the studies' clinical follow-up periods (Table 5). Creatinine levels before the procedure, after the procedure, within 30 days, and long term after the procedure are given in mg/dL (Table 6).

▪ Blood pressure levels

With relation to systemic arterial blood pressure, studies assessed the number of antihypertensive drug classes being taken by patients before the procedures and in the late postoperative period (Table 7), mean arterial blood pressure (MBP), systolic arterial blood pressure (SBP), and diastolic arterial blood pressure (DBP) (Tables 8, 9, and 10).

Table 5. Clinical outcomes of each study - renal function.

Article	n	Worsened		Stabilized		Improved	
		n	%	n	%	n	%
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	5	4.6	103	95.4	0	0.0
Fiala et al. ¹⁷	21	1	4.8	13	61.9	7	33.3
Ruchin et al. ¹⁸	89	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Zhao et al. ¹⁹	81	13	16.0	26	32.1	8	9.9
Chuan-jun et al. ²⁰	125	23	18.4	56	44.8	31	24.8
Zeller et al. ²¹	241	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bucek et al. ²²	40	10	25.0	NA	NA	NA	NA

NA: Data not available in the primary study.

Table 6. Creatinine levels in mg/dL before and after procedure (within 30 days and late follow-up).

Article	Preoperative		Postoperative (< 30 days)		p	Late follow-up		p
	n	%	n	%		n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	2		1.8		NA	NA		NA
Fiala et al. ¹⁷	1.47	0.57	NA		NA	1.31	0.41	0.076
Ruchin et al. ¹⁸	1.58	0.07	NA		NA	1.47	0.68	0.16
Zhao et al. ¹⁹	1.46	0.63	NA		NA	NA		NA
Chuan-jun et al. ²⁰	1.66	1.04	1.71	1.08	>0.05	1.77	1.15	> 0.05
Zeller et al. ²¹	NA		NA		NA	NA		NA
Bucek et al. ²²	NA		NA		NA	1.3	0.4	NA

NA: Data not available in the primary study.

Table 7. Number of classes of antihypertensive drugs in preoperative and late postoperative periods.

Article	Preoperative		Postoperative (late)		p
	n	%	n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	NA		NA		NA
Fiala et al. ¹⁷	3.1	0.13	2.7	0.25	0.056
Ruchin et al. ¹⁸	3.14	1.65	2.62	1.39	0.05
Zhao et al. ¹⁹	2.28	1.18	2.1	1.0	< 0.01
Chuan-jun et al. ²⁰	2.7	1.1	1.6	1.1	< 0.05
Zeller et al. ²¹	NA		NA		NA
Bucek et al. ²²	NA		NA		NA

NA: Data not available in the primary study.

Table 8. Mean arterial blood pressure in mmHg.

Article	Preoperative		Postoperative (< 30 days)		p	Postoperative (late)		p
	n	%	n	%		n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	NA		NA		NA	NA		NA
Fiala et al. ¹⁷	117	13.4	NA		NA	113	12.8	0.002
Ruchin et al. ¹⁸	NA		NA		NA	NA		NA
Zhao et al. ¹⁹	NA		NA		NA	NA		NA
Chuan-jun et al. ²⁰	NA		NA		NA	NA		NA
Zeller et al. ²¹	NA		NA		NA	NA		NA
Bucek et al. ²²	NA		NA		NA	NA		NA

NA: Data not available in the primary study.

Table 9. Systolic arterial blood pressure in mmHg.

Article	Preoperative		Postoperative (< 30 days)		p	Postoperative (late)		p
	n	%	n	%		n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	NA		NA		NA	NA		NA
Fiala et al. ¹⁷	NA		NA		NA	NA		NA
Ruchin et al. ¹⁸	161.7	29.5	138.2	20.5	< 0.0001	138.7	7.9	< 0.0001
Zhao et al. ¹⁹	155.9	22.8	130.3	4.5	< 0.01	135	4.7	< 0.01
Chuan-jun et al. ²⁰	168	23	138	17	< 0.05	141	20	< 0.05
Zeller et al. ²¹	NA		NA		NA	NA		NA
Bucek et al. ²²	NA		NA		NA	NA		NA

NA: Data not available in primary study.

Table 10. Diastolic arterial blood pressure in mmHg.

Article	Preoperative		Postoperative (< 30 days)		p	Postoperative (late)		p
	n	%	n	%		n	%	
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	NA		NA		NA	NA		NA
Fiala et al. ¹⁷	NA		NA		NA	NA		NA
Ruchin et al. ¹⁸	78.4	13.8	69.0	11.6	< 0.003	76.7	10.8	0.62
Zhao et al. ¹⁹	79.3	10.8	66.7	8.9	< 0.01	68.3	10.2	< 0.01
Chuan-jun et al. ²⁰	92	12	78	10	< 0.05	80	11	< 0.05
Zeller et al. ²¹	NA		NA		NA	NA		NA
Bucek et al. ²²	NA		NA		NA	NA		NA

NA: Data not available in the primary study.

Table 11. Initial number of patients, number of patients at follow-up and rates of loss.

Article	n	Follow-up (months)	Initial number of patients	Number of patients at follow-up	Loss (%)
Rodriguez Lopez et al. ¹⁶	108	36	108	89	17.6
Fiala et al. ¹⁷	21	24	21	16	23.8
Ruchin et al. ¹⁸	89	28	89	81	9.0
Zhao et al. ¹⁹	81	31.3	81	47	42.0
Chuan-jun et al. ²⁰	125	24	125	110	12.0
Zeller et al. ²¹	241	27	241	198	17.8
Bucek et al. ²²	40	39.6	40	40	0.0

▪ Follow-up losses

Table 11 lists losses from the study samples over the follow-up periods.

■ DISCUSSION

This systematic literature review provides the most up-to-date scientific evidence available on the long-term results of angioplasty with stenting for atherosclerotic disease of the renal arteries, from studies with a minimum follow-up of 24 months. To date, there had not been any systematic reviews or meta-analyses compiling the long-term results of angioplasty.

Certain considerations should be made on the methodological quality of the studies included in this review. The studies available in the literature used a range of different methodologies and the clinical outcomes assessed are not uniform. All of the primary studies that met the inclusion criteria are retrospective. The follow-up times of prospective clinical trials were short, i.e. less than 24 months.^{1,12}

Richard Bright described the combination of arterial hypertension and parenchymatous kidney disease at Guy's Hospital, in London, in 1836. He observed in autopsies that patients with renal parenchyma abnormalities had enlarged cardiac chambers.²³ This observation was the initial stimulus for Traube's speculative description, in 1871, of a mechanical process in which, in the presence of

high blood pressure, the heart would be obliged to exert increased contractile force to make blood flow through the distal parts of the vascular system, leading to myocardial hypertrophy.²⁴ Bright's initial description prompted several authors to attempt to recreate the clinical findings in experimental models. In 1934, Harry Goldblatt demonstrated that the initial event was constriction of the renal arteries, triggering arterial hypertension, renal atrophy, and cardiac hypertrophy.²⁵

The first treatment described for renovascular hypertension was nephrectomy, since there were no techniques for reconstruction of arteries. This was a definitive method and was associated with high morbidity and mortality. As techniques improved, methods were developed during the twentieth century for renal revascularization using endarterectomy and, later, vascular grafting. These remained current and predominant up to the end of the 1970s. When Grüntzig described his invention for balloon angioplasty in 1978, endovascular treatment became possible and a revolution in treatment methods began.²⁶

During the 1980s, clinical studies predominated with the objective of comparing the results of two treatment methods, open surgery vs. balloon angioplasty, for a wide range of etiologies stenotic renal artery disease. Many studies demonstrated the superiority of endovascular procedures, with lower rates of morbidity.¹

As the years passed, in the 1990s it became clear that the results of balloon angioplasty were unsatisfactory in atherosclerotic disease, with high restenosis rates and the need for endovascular reinterventions.²⁷ During this period, studies began to be published investigating a new method for treatment, stent angioplasty, which became the first choice option for atherosclerotic disease, with results that were superior to both open surgery and balloon angioplasty.²⁸

A little more than a decade ago, advances achieved by the pharmaceutical industry, developing new molecules and drugs, began a worldwide move to compare the benefits of clinical treatment to interventional treatment. This resulted in prospective clinical trials being run in many countries. However, many of the studies have serious methodological failures, calling into question the results they report.

One of these large-scale clinical studies was the *Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial* (STAR study), in which stents were only implanted in part of the intervention group and angioplasty was reserved as a salvage measure for a group on clinical treatment in cases of refractory

hypertension, malignant hypertension, or acute pulmonary edema.²⁹ In the Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL) study, there was variation in the degree of stenosis used to indicate the procedure and patients were excluded at study outset if there was a need for revascularization.³⁰ The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) study optimized clinical measures excessively, used a filter for protection against microembolization, and excluded patients who had been hospitalized for heart failure during the 30 days leading up to enrollment on the study.¹ It is known that acute pulmonary edema and heart failure are aggravated by renal artery stenosis.^{1,11}

To date, there are no guidelines setting out the indications for clinical or surgical treatment of renovascular disease.^{8,10} There are only guidelines from the American Heart Association and the American College of Cardiology giving indications for population screening.

However, the greatest problem with all of the studies published to date is that they do not discuss late results, since mean follow-up periods are short and cannot therefore reflect long-term results. Once stent placement is indicated, one of the most important questions is the long-term outcome.

Several services have based their routines exclusively on the results of clinical trials such as STAR,²⁹ ASTRAL,³⁰ and CORAL,¹ without taking a more critical view on these studies, which could lead to conflicting management and results over the long term, since when atherosclerotic renal artery disease is bilateral, it is associated with a mortality rate of 52% in 4 years.^{31,32} This demonstrates the need to take some type of clinical measure immediately after diagnosis, with the objective of modifying the natural history of the disease.

Among the clinical studies included in the present systematic review, only the study by Fiala et al.¹⁷ was multi-center, and all were retrospective. The evidence level of retrospective studies is much lower than for prospective studies, but they do offer a basis for discussion of the methods employed, the procedures initiated, and the results observed.

Among the patients treated in the studies selected for this systematic review, there was a predominance of male patients in their sixth decade of life.³³ This coincides with the peak incidence of atherosclerotic disease, in common with other arterial territories, such as the coronary and carotid regions. However, in some of the studies, as shown by the results reported, it was observed that there is an incidence of atherosclerotic renovascular disease in younger people, still in their

third and fourth decades of life. None of the studies had a majority of female patients. In contrast with atherosclerotic etiology, females predominate among cases caused by fibromuscular dysplasia, which is responsible for 20 to 25% of all cases.³⁴

There was no uniformity across the different studies⁷ samples in terms of their indications for endovascular treatment. In some, the majority of cases were treated for renovascular hypertension in isolation, as in the studies by Rodriguez Lopez et al.,¹⁶ Fiala et al.,¹⁷ and Chuan-jun et al.,²⁰ while in others, the indication was ischemic nephropathy associated with hypertension, as in the studies by Ruchin et al.¹⁸ and Zhao et al.¹⁹ We observed that there was consensus between different authors on not indicating interventional procedures for dialysis patients. The only exception was in the study by Fiala et al.,¹⁷ in which angioplasty with stenting was performed for one patient with renal failure requiring dialysis, but there was no clinical change after the procedure.

The natural history of atherosclerotic renal disease is associated with progressive arterial stenosis, deterioration of renal function with ischemic nephropathy, atrophy of the parenchyma, and renal occlusion. The progression rate of untreated moderate stenotic renal disease can reach 40 to 70% over 2 years and rates of renal occlusion can reach 11 to 39%.^{35,36} Additionally, 20% of patients with severe stenosis of renal arteries can progress to parenchymal atrophy within 2 years.³⁷ Inadequate therapeutic management can exacerbate initial clinical status, ruling out interventions at more advanced phases, as in the case of patients who require dialysis.

It was observed that unilateral atherosclerotic disease predominated, in common with other authors, who describe prevalence rates of 53 to 80%.^{1,29,30} The degree of stenosis used as criterion for indication of interventional treatment remains a point of divergence. The authors of these studies selected samples with primary indications varying from 60 to 70%.^{16,21}

There is currently consensus on employment of expandable balloon stents for angioplasty of renal arteries, because they offer precise release and radial strength in atherosclerotic lesions. Among studies that described the types of stents employed, there was a predominance of expandable balloon stents.^{16,17,20,21} Only three of the studies stated the brand and model employed. There has been considerable technological progress in comparison with the endovascular materials used in the 1980s and 1990s. Stents have undergone changes in the metallic alloys employed and in their architecture, reflecting directly on the results in terms of rates of complications and patency and of durability.

With relation to the number of stents used in the studies, it was observed that there was a need to use more than one stent per artery in four studies. This is a reflection of the characteristics of the stenotic lesions, which may be extensive or may still exhibit residual stenosis at the end of the procedure. The number of stents used per patient may be because of bilateral stenosis.

The primary clinical outcomes evaluated in the literature on interventional procedures in renal arteries are predominantly analyses of renal function and blood pressure levels.^{1,29,30} Renal function can be measured in terms of creatinine levels before and after the procedure, or by creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault formula or by 24-hour urine. This information can be used to conduct clinical stratification of the patients, enabling long-term assessments. Among the studies included in this systematic review, we observed that there was a statistically significant long-term reduction in creatinine levels in the studies by Fiala et al.¹⁷ and Ruchin et al.¹⁸ There was an increase in creatinine levels compared to the preoperative baseline in the study by Chuan-jun et al.,²⁰ but the difference was not statistically significant.

With relation to clinical outcomes and their frequencies, it was observed that in the majority of cases renal function was stabilized. The second most common outcome was improved renal function and in a minority of cases renal function worsened, demonstrating that the long-term results of renal artery angioplasty are beneficial to renal function. From the pathophysiological point of view, angioplasty of the renal arteries improves renal flow, with improvement of water retention and a reduction in renal overload.³⁸

With relation to blood pressure, the studies included reported improvements in blood pressure levels (MBP, SBP and DBP) after the procedure in relation to before the procedure. This was also shown by a reduction in the number of classes of antihypertensive drugs from before the procedure to late postoperative follow-up, demonstrating that early results were maintained over the longer term. The fact that the number of antihypertensive classes was reduced in combination with the lower blood pressure levels represents an improvement in global clinical control for these patients. With reduced arterial hypertension comes lower morbidity and mortality.

Patency rates were similar in these studies, varying from 79.2 to 90% at 24 to 36 months, with the exception of the study by Fiala et al.,¹⁷ in which patency rates were lower than in the other studies. However, the severity of kidney disease was greater in that clinical

study and it can be inferred from the dates of the study, conducted from October 1994 to December 1996, that many of the endovascular materials were still being developed.¹⁷

The studies included in this review have low follow-up losses from their samples, considering the length of follow-up period involved.

CONCLUSIONS

This systematic review has shown that there is little high-quality scientific evidence in the current literature (according to the electronic databases searched) on the long-term results of angioplasty with stenting of renal arteries for renovascular disease of atherosclerotic etiology, and the number of articles with uniform methodologies is small. The studies that do exist did not enable the review's objectives to be achieved with clear and objective answers for the outcomes selected. However, they do provide a basis for discussing what is available in the current literature and for observing which results are repeated in the studies, indicating trends in therapeutic management and its outcomes. These results could be confirmed in the future by prospective, randomized, controlled, multicenter clinical studies with homogenous groups and appropriate methodologies.

The seven articles included in this systematic review exhibited certain methodological deficiencies, but it was nevertheless possible to observe that their authors diverge in terms of the degree of stenosis used as a primary indication for endovascular treatment. Notwithstanding, the primary studies analyzed in the present systematic review suggest that, over the long term and with statistical significance, there was maintenance of the stability of renal function, improvement of blood pressure control, and reduction in the number of classes of antihypertensive medications.

REFERENCES

- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13-22. PMID:24245566. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310753>.
- Guillaumon AT, Rocha EF, Medeiros CAF. Endovascular treatment of renal stenosis in solitary kidney. *J Vasc Bras.* 2008;7(2):99-105. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492008000200003>.
- Minuz P, Patrignani P, Gaino S, et al. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation.* 2002;106(22):2800-5. PMID:12451006. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000039528.49161.E9>.
- Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation.* 1995;92(4):720-6. PMID:7641349. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.92.4.720>.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22. PMID:9878640. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901073400103>.
- Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538-45. PMID:10073955. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.19.3.538>.
- Yu H, Zhang D, Haller S, et al. Determinants of renal function in patients with renal artery stenosis. *Vasc Med.* 2011;16(5):331-8. PMID:21908683. <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X11419998>.
- Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension.* 1998;31(3):823-9. PMID:9495267. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.31.3.823>.
- van Jaarsveld BC, Derckx FH, Krijnen P, et al. 'Hypertension resistant to two-drug treatment' is a useful criterion to select patients for angiography: the 'Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative' (DRASTIC) study. *Contrib Nephrol.* 1996;119:54-8. PMID:8783591. <http://dx.doi.org/10.1159/000425449>.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-62. PMID:19907042. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905368>.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344(6):431-42. PMID:11172181. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200102083440607>.
- Perkovic V, Thomson KR, Mitchell PJ, et al. Treatment of renovascular disease with percutaneous stent insertion: Long-term outcomes. *Australas Radiol.* 2001;45(4):438-43. PMID:11903175. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1673.2001.00953.x>.
- Guzman RP, Zierler RE, Isaacson JA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Renal atrophy and arterial stenosis: a prospective study with duplex ultrasound. *Hypertension.* 1994;23(3):346-50. PMID:8125561. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.23.3.346>.
- Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens.* 1996;9(11):1055-61. PMID:8931829. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-7061\(96\)00196-3](http://dx.doi.org/10.1016/0895-7061(96)00196-3).
- Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, Piemonte TC, Eisenhauer AC. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with Atherosclerotic Renovascular Disease. *Circulation.* 2000;102(14):1671-7. PMID:11015346. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.14.1671>.
- Rodriguez Lopez JA, Werner A, Ray LI, et al. Renal artery stenosis treated with stent deployment: Indications, technique, and outcome for 108 patients. *J Vasc Surg.* 1999;29(4):617-24. PMID:10194488. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(99\)70306-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(99)70306-X).
- Fiala LA, Jackson MR, Gillespie DL, O'Donnell SD, Lukens M, Gorman P. Primary stenting of atherosclerotic renal artery ostial stenosis. *Ann Vasc Surg.* 1998;12(2):128-33. PMID:9514229. <http://dx.doi.org/10.1007/s100169900128>.
- Ruchin PE, Baron DW, Wilson SH, Boland J, Muller DWM, Roy PR. Long term follow-up of renal artery stenting in an Australian population. *Heart Lung Circ.* 2007;16(2):79-84. PMID:17317314. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2006.12.008>.
- Zhao J, Cheng Q, Zhang X, Li M, Liu S, Wang X. Efficacy of percutaneous transluminal renal angioplasty with stent in elderly male patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Interv*

- Aging. 2012;7:417-22. PMID:23091375. <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S36925>.
20. Chuan-jun L, Bao-zhong Y, Zhong-gao W. Percutaneous transluminal renal angioplasty with stent is effective for blood pressure control and renal function improvement in atherosclerotic renal artery stenosis patients. *Chin Med J*. 2012;125(8):1363-8. PMID:22613636.
 21. Zeller T, Müller C, Frank U, et al. Survival after stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenoses. *J Endovasc Ther*. 2003;10(3):539-45. PMID:12932166. <http://dx.doi.org/10.1177/152660280301000320>.
 22. Bucek RA, Puchner S, Reiter M, Dirisamer A, Minar E, Lammer J. Long-term follow-up after renal artery stenting. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115(21-22):788-92. PMID:14743583. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03040504>.
 23. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep*. 1836;1:338-79.
 24. Traube L. Ueber den zusammenhang von herz und nieren krankheiten. In: Hirschwald A, editor. *Gesammelte Beitrage zur Pathologie und Physiologie*. Berlin: Hirschwald; 1871. vol. 2.
 25. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59(3):347-79. PMID:19870251. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.59.3.347>.
 26. Grüntzig A, Vetter W, Meier B, Kuhlmann U, Lütolf U, Siegenthaler W. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of renal-artery stenosis. *Lancet*. 1978;311(8068):801-2. PMID:85817. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)93000-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(78)93000-3).
 27. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000;342(14):1007-14. PMID:10749962. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200004063421403>.
 28. Sivamurthy N, Surowiec SM, Culakova E, et al. Divergent outcomes after percutaneous therapy for symptomatic renal artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2004;39(3):565-74. PMID:14981450. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2003.09.024>.
 29. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):840-8, W150-1. PMID:19414832. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00119>.
 30. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1953-62. PMID:19907042. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905368>.
 31. Conlon PJ, Athirakul K, Kovalik E, et al. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(2):252-6. PMID:9527401.
 32. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*. 2001;60(4):1490-7. PMID:11576364. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00953.x>.
 33. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med*. 1990;88(1N):46N-51N. PMID:2368764.
 34. Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation*. 2012;125(25):3182-90. PMID:22615343. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.091223>.
 35. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am*. 1984;11(3):383-92. PMID:6464247.
 36. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with doppler ultrasonography. *J Vasc Surg*. 1994;19(2):250-8. PMID:8114186. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(94\)70100-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(94)70100-8).
 37. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int*. 1998;53(3):735-42. PMID:9507221. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00805.x>.
 38. Postma CT, Joosten FB, Rosenbusch G, Thien T. Magnetic resonance angiography has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens*. 1997;10(9):957-63. PMID:9324099. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00157-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00157-X).

Correspondence

Daniel Emilio Dalledone Siqueira
 Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Cirurgia
 Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária Zeferino Vaz
 CEP 13083-887 - Campinas (SP), Brazil
 E-mail: siq_daniel@yahoo.com.br

Author information

DEDS - Vascular surgeon; MSc of Surgical Sciences at Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Member of Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV).
 ATG - Full professor; Head of Disciplina de Moléstias Vasculares, Hospital de Clínicas (HC), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Full member of Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV); Member of SVS.

Author contributions

Conception and design: DEDS, ATG
 Analysis and interpretation: DEDS, ATG
 Data collection: DEDS, ATG
 Writing the article: DEDS, ATG
 Critical revision of the article: DEDS, ATG
 Final approval of the article*: DEDS, ATG
 Statistical analysis: DEDS, ATG
 Overall responsibility: DEDS

*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras*.