

Avaliação da Sensibilidade e Especificidade dos Exames Não Invasivos no Diagnóstico da Estenose de Artéria Renal

Analysis of the Sensitivity and Specificity of Noninvasive Imaging Tests for the Diagnosis of Renal Artery Stenosis

Flavio Antonio de Oliveira Borelli, Ibraim M. F. Pinto, Celso Amodeo, Paola E. P. Smanio, Antonio M. Kambara, Ana Claudia G. Petisco, Samuel M. Moreira, Ricardo Calil Paiva, Hugo Belotti Lopes, Amanda G. M. R. Sousa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O envelhecimento e a aterosclerose estão relacionados à hipertensão renovascular em indivíduos idosos. Independentemente das comorbidades, a estenose de artéria renal é, por si só, importante causa de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Objetivo: Definir a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo dos exames não invasivos utilizados no diagnóstico de estenose da artéria renal.

Métodos: Um grupo de 61 pacientes recrutados permitiram a análise de 122 artérias e a definição de sensibilidade, especificidade e da contribuição relativa de cada exame realizado (Doppler, cintilografia e angiotomografia, comparados a arteriografia renal).

Resultados: A média das idades foi de 65,43 (desvio padrão: 8,7) anos. Das variáveis relacionadas à população do estudo e comparadas à arteriografia, duas estiveram correlacionadas à estenose da artéria renal, à disfunção renal e aos triglicédeos. A mediana do ritmo de filtração glomerular foi de 52,8 mL/min/m². O Doppler identificou sensibilidade de 82,90%, especificidade de 70%, valor preditivo positivo de 85% e valor preditivo negativo de 66,70%. Para a tomografia, encontraram-se sensibilidade de 66,70%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 87,50% e valor preditivo negativo de 55,20%. Esses achados permitiram identificar os exames que melhor detectavam a estenose.

Conclusão: A tomografia e o Doppler mostraram qualidade e grande possibilidade no diagnóstico de estenose da artéria renal, com vantagem para o segundo, pois não há necessidade do uso de meio de contraste na avaliação de uma doença que, frequentemente, ocorre em diabéticos e associa-se à disfunção renal e à disfunção ventricular esquerda grave. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):423-433)

Palavras-chave: Estenose da Artéria Renal / diagnóstico; Ecocardiografia Doppler; Estenose da Artéria Renal / cintilografia; Imagem por Ressonância Magnética; Hipertensão Renovascular.

Abstract

Background: Aging and atherosclerosis are related to renovascular hypertension in elderly individuals. Regardless of comorbidities, renal artery stenosis is itself an important cause of cardiovascular morbidity and mortality.

Objective: To define the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of noninvasive imaging tests used in the diagnosis of renal artery stenosis.

Methods: In a group of 61 patients recruited, 122 arteries were analyzed, thus permitting the definition of sensitivity, specificity, and the relative contribution of each imaging study performed (Doppler, scintigraphy and computed tomographic angiography in comparison to renal arteriography).

Results: The mean age was 65.43 years (standard deviation: 8.7). Of the variables related to the study population that were compared to arteriography, two correlated with renal artery stenosis, renal dysfunction and triglycerides. The median glomerular filtration rate was 52.8 mL/min/m². Doppler showed sensitivity of 82.90%, specificity of 70%, a positive predictive value of 85% and negative predictive value of 66.70%. For tomography, sensitivity was 66.70%, specificity 80%, positive predictive value 87.50% and negative predictive value 55.20%. With these findings, we could identify the imaging tests that best detected stenosis.

Conclusion: Tomography and Doppler showed good quality and efficacy in the diagnosis of renal artery stenosis, with Doppler having the advantage of not requiring the use of contrast medium for the assessment of a disease that is common in diabetics and is associated with renal dysfunction and severe left ventricular dysfunction. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):423-433)

Keywords: Renal Artery Obstruction / diagnosis; Doppler, Echocardiography; Renal Artery Obstruction / radionuclide imaging; Magnetic Resonance Imaging; Hypertension, Renovascular.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Flavio Antonio de Oliveira Borelli •
Alameda dos Jurupis, 410, apto. 111, Indianópolis. CEP 04088-001, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: fborelli@cardiol.br, fborelli@uol.com.br
Artigo recebido em 8/11/12; revisado em 30/11/12; aceito em 14/3/13.

DOI: 10.5935/abc.20130191

Introdução

A Hipertensão Arterial (HA) é problema de saúde pública. Sua relação com outras doenças, como Diabetes Melito (DM), Insuficiência Cardíaca (IC), Doença Renal Crônica (DRC) e Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP), modifica a morbidade e a mortalidade cardiovasculares¹⁻³. A crescente incidência de aterosclerose na população adulta, a presença de obstrução arterial provocando redução do fluxo sanguíneo renal e a consequente hipertensão renovascular têm despertado grande interesse na realização de pesquisas nessa área. A identificação de uma relação de causa entre as estenoses arteriais e a HA apresenta a vantagem adicional de que procedimentos de revascularização possam ser decisivos no controle da pressão arterial.

Não há, em língua portuguesa, estudo que tenha avaliado, em uma mesma população, a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivo positivo e negativo. Em levantamento realizado no endereço eletrônico www.ncbi.nlm.nih.gov, foi encontrada a análise comparativa entre os métodos diagnósticos para Estenose da Artéria Renal (EAR) em poucos estudos publicados recentemente^{4,5}.

O Doppler, a cintilografia renal e a tomografia computadorizada das artérias renais foram os exames realizados e comparados com o padrão de referência, ou seja, a arteriografia digital das artérias renais. O teste da renina e a angiorressonância faziam parte do estudo, porém, pela baixa reprodutibilidade do primeiro em prever a EAR e pelo fato de a angiorressonância apresentar resultados muito próximos dos resultados da tomografia, esses dois métodos diagnósticos foram excluídos^{4,7}.

Objetivo

Definir o nível da sensibilidade, da especificidade, o valor preditivo positivo e o negativo de cada um dos exames não invasivos.

Avaliar se há relação entre os fatores de risco para doença aterosclerótica e a presença de obstruções significativas identificáveis à angiografia invasiva das artérias renais.

Métodos

Estudo prospectivo de coorte que envolveu 61 indivíduos recrutados entre janeiro de 2008 a agosto de 2011. Os participantes estavam devidamente matriculados e em acompanhamento em nossa instituição. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob número 3592.

Todos os candidatos foram orientados em relação à natureza do trabalho e convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A seguir, procedeu-se à realização dos exames diagnósticos não invasivos e invasivos, para definir a presença ou a ausência de EAR.

O fluxograma com a sequência dos procedimentos realizados foi seguido igualmente para todos os envolvidos.

A primeira etapa consistiu de anamnese, exame clínico e medida da pressão arterial, conforme padronizado nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁸. Em seguida,

registrava-se a medicação em uso, e o paciente recebia orientações adicionais em relação ao correto emprego dos anti-hipertensivos. Aqueles em uso de fármacos que pudessem interferir no eixo renina-angiotensina-aldosterona tiveram tais medicações substituídas por outra classe, sem prejuízo ao controle da pressão arterial, com o objetivo de mantê-los com níveis iguais ou menores a 140 x 90 mmHg.

Os pacientes diabéticos que usavam metformina tiveram a medicação suspensa pelo menos 48 horas antes de qualquer procedimento que utilizasse meio de contraste iodado. A medicação foi reintroduzida 72 horas após a utilização do contraste iodado, devido à possibilidade de comprometimento da função renal⁹.

Foram incluídos apenas portadores de HA com suspeita clínica de doença renovascular, de etiologia aterosclerótica, que fizessem uso de medicação anti-hipertensiva no momento da seleção, independentemente da idade, gênero, raça, religião, condição socioeconômica, doenças cardiovasculares ou outras comorbidades, desde que preenchessem os critérios de inclusão e também não apresentassem nenhum dos critérios de exclusão. Selecionamos apenas os casos que apresentassem pelo menos dois dos indicadores de média ou alta probabilidade propostos por Pickering¹⁰ (Tabela 1). Posteriormente, todos os pacientes realizaram os exames selecionados para este estudo.

Critérios de inclusão

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

Critérios de exclusão

São os critérios de exclusão: história de reação alérgica ao meio de contraste iodado; mulheres em idade gestacional sem prova negativa de gravidez; incapacidade ou recusa de entender o estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; cálculo estimado da filtração glomerular menor que 30 mL/min/m²; portadores de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC); portadores de diáteses hemorrágicas; pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção < 40%); infarto do miocárdio recente (nos 6 meses que antecederam a realização deste estudo); síndromes coronárias agudas, acidente vascular encefálico recente (nos 6 meses que antecederam a realização deste estudo).

Tabela 1 - Indicadores clínicos de probabilidade de hipertensão renovascular e proposta de investigação

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

iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

Exames diagnósticos

Análises clínicas

Todos os pacientes realizaram as seguintes dosagens laboratoriais: glicemia de jejum, ácido úrico, sódio e potássio, ureia e creatinina, hemograma, Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH), colesterol total e frações e triglicérides. A estimativa do *clearance* de creatinina, que era importante para avaliação do comprometimento da função renal e para decisões em outras etapas do estudo, foi realizada pela fórmula de Cockcroft Gault ajustada para a superfície corpórea e corrigida para o gênero¹¹.

Exames de imagem não invasivos

Doppler de artérias renais

O equipamento empregado era de alta resolução, da marca Toshiba, com transdutor convexo, multifrequencial (3 a 5 MHz). O armazenamento das imagens foi feito em VHS e incluiu medidas para detecção de estenose das artérias renais de forma direta e indireta. A origem de ambas as artérias renais foi avaliada a partir de corte transversal da aorta, ao modo B e com fluxo colorido, procurando-se visualizar a maior extensão possível do trajeto do vaso, a presença de turbulência e anormalidades do fluxo, observando a relação entre as curvas de velocidade sistólica e diastólica, e a realização do cálculo do Índice Renal-Aorta (IRA). A partir desse cálculo, tornou-se possível definir se as artérias eram livres de estenoses, verificar a presença de casos com estenoses inferiores a 60% do diâmetro dos vasos e os portadores de obstruções de 60% ou mais da luz arterial, segundo os critérios descritos na Tabela 2¹².

Tabela 2 - Critérios de identificação do grau de estenose

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

PVS: pico de velocidade sistólica; IRA: índice renal-aorta.

O estudo das artérias renais foi complementado pela análise indireta, feita com o paciente em decúbito lateral esquerdo e em decúbito lateral direito. A partir desses registros, realizou-se a comparação dos diâmetros longitudinais dos rins. Essas imagens também permitiram melhor exploração do segmento distal das artérias renais e nelas se procedeu à avaliação do fluxo intrarrenal ao Doppler, nas artérias segmentares ou interlobares, em três segmentos distintos (superior, médio e inferior), e obtenção das curvas de velocidade (sistólica e diastólica) com o objetivo de analisar o Índice de Resistência (IR), sabendo-se que o normal varia entre 0,56 a 0,7, e o Tempo de Aceleração do fluxo (TA) normal, quando menor que 70 ms.

Cintilografia renal com DTPA-Tc-99m

As avaliações cintilográficas foram conduzidas empregando gama-câmara do tipo Millennium VG (GE Medical Systems, Milwaukee, EUA).

A utilização dos inibidores da angiotensina e/ou dos bloqueadores do receptor da angiotensina II foi suspensa nos 3 dias que antecediam a realização do exame.

Para a aquisição da fase basal do nefrograma radioisotópico, os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, de modo a situar a gama-câmara próxima aos rins e em relação direta com esses órgãos. Obteve-se acesso venoso suficiente para que, em seu interior, pudesse avançar uma agulha de calibre maior ou igual a 7 Gauge. Após a calibração adequada da câmara, procedeu-se à injeção em bólus do radiotraçador na dose de 150 uCi/kg, até atingir o volume máximo de 1 mL e, a partir desse momento, iniciou-se o registro das imagens.

Findada essa aquisição inicial, passou-se à obtenção dos dados por meio do inibidor da enzima conversora da angiotensina II. Nessa fase, repetiu-se a administração de 150 uCi/kg de Ácido Triamino Dietileno Pentacético Marcado com Tecnécio-99 (DTPA-Tc-99m) até o volume máximo de 1 mL e os pacientes, 60 minutos antes dessa etapa, receberam um comprimido de Captopril, na dose de 50 mg, permanecendo sob controle da pressão arterial. A gama-câmara permaneceu na mesma posição da etapa anterior, empregando-se o mesmo acesso venoso e a mesma técnica de administração do radiomarcador.

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

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

Angiotomografia dos rins e artérias renais

O tomógrafo de múltiplos detectores empregado neste estudo foi o Aquilion® 64 (Toshiba Medical Systems, Ottawara, Japão).

O processo de obtenção de imagens das artérias iniciou-se com a punção de uma veia periférica suficientemente calibrosa para permitir a administração de meio de contraste iodado, na velocidade de, pelo menos, 3,5 mL/s. Assim, a aquisição dos dados tomográficos foi iniciada pelo registro de um simples localizador, para identificar o posicionamento do segmento a ser estudado, e, após a definição da área de interesse específica a ser documentada, foram obtidas imagens acompanhadas da injeção de 1,50 mL/kg de peso de meio de contraste, na velocidade de, pelo menos, 3,50 mL/s. A programação incluiu o uso de colimação de 1 mm, com tempo de rotação do tubo de 500 ms e velocidade de deslocamento da mesa de 1,50 mm por rotação do tubo. Durante todo o registro de imagens, solicitou-se aos pacientes que mantivessem apneia, de modo a limitar a quantidade de artefatos decorrentes do movimento respiratório.

Para facultar a representação volumétrica da anatomia dos rins e das artérias renais, o incremento entre os cortes anatômicos, isto é, a distância de uma imagem para a seguinte foi menor do que a espessura das secções transversais obtidas. Após a aquisição, os dados foram transferidos para uma estação de trabalho (Vítrea, Vital Images, Califórnia, EUA), na qual se realizou o pós-processamento, permitindo a reconstrução da anatomia do paciente em diferentes planos. Algoritmos de mensuração semiobjetiva procedia-se às medidas dos diâmetros de referência e do diâmetro mínimo da luz que, por sua vez, facultavam o diagnóstico da presença de estenoses e, em caso positivo, da estimativa da gravidade destas.

Exames invasivos

O padrão-ouro escolhido nesta pesquisa foi a avaliação invasiva da anatomia das artérias renais, empregando-se, para tal fim, a angiografia das artérias renais. Uma vez que a avaliação dos vasos é feita de modo mais efetivo com a contrastação das artérias alvo, utilizou-se o meio de contraste iodado. Devido a tal procedimento, quando havia disfunção renal caracterizada por *clearance* de creatinina entre 90 mL/min/1,73m² e 30 mL/min/1,73m², realizou-se hidratação endovenosa, com administração de solução salina antes e depois da realização do exame. Administraram-se 10 mL/kg de peso de solução salina antes da obtenção das imagens e 10 mL/kg de peso após o exame, em velocidades

de injeção, que variavam conforme o estado clínico e a função ventricular dos pacientes.

Angiografia digital de artérias renais

A angiografia das artérias renais foi realizada pela Seção de Radiologia Intervencionista, empregando equipamento para angiografia digital, flat detector para cardiovascular modelo Axiom Artis, 2005 (Simens, Alemanha). O procedimento iniciou-se com o posicionamento do paciente em decúbito dorsal em sala de hemodinâmica digital e punção da artéria femoral após anestesia local com xilocaína a 2% sem vasoconstritor. Em seguida, avançou-se com um introdutor 5F valvulado no interior da artéria femoral direita e, por seu interior, introduziu-se um fio-guia 0,35, sobre o qual progredia um cateter *pigtail* de alto fluxo, utilizado para opacificação da aorta abdominal. Em seguida, procedeu-se à cateterização seletiva das artérias renais, com observação das fases arterial, parenquimatosa e venosa. O material de contraste utilizado foi o hidrossolúvel, iônico, de baixa osmolaridade. As imagens foram adquiridas com filtro de subtração digital e armazenadas em disco compacto para posterior análise.

Após aquisição das imagens, procedeu-se à retirada do introdutor e manteve-se a compressão local efetiva por um período mínimo necessário.

Baseados em estudos prévios, adotou-se como valor limítrofe para caracterizar estenose significativa as que reduzissem a luz arterial em pelo menos 60%, uma vez que existem dados sugerindo que essas placas sejam as que promovam gradiente sistólico médio superior a 20 mmHg, sendo capazes, assim, de levar à isquemia tecidual renal^{13,14}.

Análise estatística

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

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

Foram apresentadas informações relacionadas aos valores de sensibilidade e especificidade, valores preditivo positivo e negativo. A intensidade da concordância entre dois métodos diagnósticos com a arteriografia digital foi avaliada pelo método Kappa.

Valores positivos dos exames diagnósticos deveriam ocorrer quando o diâmetro de estenose era > 60%.

O nível de significância dos testes foi de 5%.

As análises foram obtidas com auxílio do software *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 19.0 (SPSS Inc., Chicago IL, 2004).

Resultados

Entre janeiro de 2008 e agosto de 2011, foram recrutados 63 indivíduos, dos quais 61 realizaram todos os exames, com exceção de um único caso, o de um paciente que não realizou o nefrograma radioisotópico com DTPA. Havia 33 do gênero feminino; a média das idades foi 65,43 (\pm 8,7) anos, do peso foi de 71,45 (\pm 11,83) kg e da estatura de 1,59 (\pm 0,97) m. Cerca de metade da população estudada apresentou DM e houve manifestação clínica de aterosclerose em diversos pacientes, porém tabagismo e DAOP estiveram presentes em um número não expressivo dos participantes. A Tabela 3 mostra os dados demográficos e as características clínicas dos pacientes pesquisados neste trabalho.

Em mais de um terço dos casos, houve alterações do perfil lipídico quanto a triglicérides, colesterol total e frações. A função renal, avaliada pela fórmula de Cockcroft Gault ajustada, revelou disfunção renal na maior parte dos casos.

Os exames não invasivos revelaram alterações sugestivas da presença de estenoses significativas nas artérias renais em mais de dois terços da população do estudo, e esses resultados foram semelhantes àqueles encontrados pela arteriografia invasiva.

Sensibilidade, especificidade, valor preditivo dos exames não invasivos

A semelhança dos resultados encontrados pelos exames incruentos e pelo estudo invasivo foi avaliada comparando-se os resultados individuais de cada um dos casos deste trabalho. A análise inicial mostrou que havia correlação significativa entre os resultados do Doppler e da tomografia com a angiografia invasiva (Tabela 4). Os resultados da avaliação cintilográfica não mostraram associação significativa com o padrão-ouro da atual investigação.

Definiram-se, também, os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos testes não invasivos, assim como o valor de Kappa, adotando-se uma vez mais a arteriografia como exame de referência. Os resultados das análises por paciente e por vaso encontram-se nas Tabelas 5 e 6.

Associação entre fatores de risco e resultados da arteriografia renal

Conforme proposto, foi analisada a associação entre a presença de estenoses acima de 60% e os diferentes fatores de risco de toda a população. Os resultados encontram-se expostos na Tabela 7. Observa-se que a presença de níveis de triglicérides, a existência de disfunção renal, os níveis elevados de creatinina e a redução da taxa de filtração glomerular foram preditores da existência de placas obstrutivas significativas em, pelo menos, uma das artérias renais.

A consistência dos resultados dos exames não invasivos foi verificada por meio da análise dos resultados da interpretação interobservadores, ou seja, solicitou-se a outros examinadores experientes que graduassem o percentual de estenose nas artérias renais entre 12 e 18 meses após a análise inicial. Os resultados incluídos na

análise, por sua vez, foram decididos por consenso entre os dois operadores, caso houvesse discórdia nos achados.

Os resultados que se encontram na Tabela 8 mostram elevado grau de concordância entre os exames, com exceção feita à medicina nuclear, que mostrou resultados intermediários que, por outro lado, também atingiram grau de significância.

Discussão

A arteriografia permanece como exame de eleição para o diagnóstico de estenoses nas artérias renais, mas ela ainda se acompanha da incidência de complicações, em especial nos casos de maior risco e com maior número de comorbidades¹⁵.

Os resultados deste estudo demonstram que a associação de exames não invasivos pode fornecer dados importantes a respeito da presença de estenose significativa das artérias renais. Alterações vistas no Doppler e na tomografia frequentemente se acompanham de reduções significativas da luz arterial; contudo, algumas particularidades deste estudo merecem consideração especial.

A população incluída neste trabalho reproduziu muitos dos aspectos ligados à presença de placa de ateroma obstrutiva nas artérias renais descritos na literatura.

Habitualmente, idade acima de 60 anos e etnia branca, características dos pacientes deste trabalho, são os maiores preditores para doença aterosclerótica¹⁶.

Um dos fatores de risco frequentemente associados à doença renovascular de etiologia aterosclerótica é o tabagismo, principalmente quando a DAOP está presente. Este estudo mostrou uma realidade diferente daquela vista na literatura, porque havia proporção não relevante de fumantes ou de portadores de DAOP, respectivamente 13,1% e 21,3%.

Em se tratando de uma população de alto risco cardiovascular, esperava-se maior expressividade de doença arterial coronariana e doença carotídea, pois, mesmo utilizando os mais diferentes métodos para identificá-las, a representatividade delas foi muito baixa: 39,3% e 26,2%, respectivamente.

O fato dos pacientes terem sido recrutados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, onde existem campanhas antitabaco, uso frequente de antilipêmicos e orientações dietéticas adequadas, pode ter sido a razão da menor incidência dessas variáveis.

Uma meta-análise, voltada à prevalência de doença renovascular em vários grupos de risco, encontrou DM em 20% de sua população¹⁷. Os dados do presente estudo apresentaram prevalência 2,5 vezes maior (50,8%).

Embora, a hiperlipemia esteja frequentemente identificada nas populações portadoras de doença aterosclerótica, até o momento nenhum estudo confirmou ser essa associação preditora de EAR¹⁸. Neste estudo, níveis elevados de colesterol total e da fração LDL do colesterol não foram identificados e estiveram representados por níveis absolutamente compatíveis com a normalidade. Esse padrão lipídico pode permitir um melhor horizonte clínico nessa população, mesmo se considerado o fato de

Tabela 3 - Estatísticas descritivas das características populacionais, variáveis categóricas

População		n	%
Gênero	F	33	54,1
	M	28	45,9
Etnia	Negra	14	23
	Branca	47	77
Idade > 60 anos	Não	17	27,9
	Sim	44	72,1
Tabagismo	Não	53	86,9
	Sim	8	13,1
	Normal	17	27,9
Faixa IMC	Sobrepeso	26	42,6
	Obesidade 1	9	14,8
	Obesidade 2	9	14,8
DM2	Não	30	49,2
	Sim	31	50,8
CT > 200 mg/dL	Não	41	67,2
	Sim	20	32,8
HDL risco (M < 40/F < 50)	Não	13	21,3
	Sim	48	78,7
LDL	LDL < 100 mg/dL	30	49,2
	100 ≤ LDL ≤ 130 mg/dL	18	29,5
	LDL > 130 mg/dL	13	21,3
TG > 150 mg/dL	Não	33	54,1
	Sim	28	45,9
CArisco (M > 102/F > 88)	Não	24	39,3
	Sim	37	60,7
DAOP	Não	48	78,7
	Sim	13	21,3
DAC	Não	37	60,7
	Sim	24	39,3
Doença carotídea	Não	45	73,8
	Sim	16	26,2
Proteinúria	Não	50	82
	Sim	11	18
Disfunção renal	Não	9	14,8
	Sim	52	85,2
	Média (DP)	Mediana (Per 25; Per 75)	
Idade (anos)	65,43 (8,7)	66,0 (59,5;72,5)	
Peso (kg)	71,45 (11,83)	70,4 (64,0;77,0)	
Altura (m)	1,59 (0,97)	1,59 (1,50;1,68)	
Superfície corporal (m ²)	1,73 (0,16)	1,75 (1,61;1,83)	
Creatinina (mg/dL)	1,26 (0,47)	1,20 (0,90;1,54)	
Cockcroft Gault ajustado (mL/min/1,73 m ²)	61,0 (24,6)	52,8 (41,1;74,4)	

F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corpórea; DM2: diabetes melito 2; CT: colesterol total; HDL: high density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins; TG: triglicérides; CA: circunferência abdominal; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; DAC: doença arterial coronária; DP: desvio padrão; Per 25: percentil 25; Per 75: percentil 75.

Tabela 4 - Associação entre os testes diagnósticos e a arteriografia digital

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

Teste do qui-quadrado de Pearson.

Tabela 5 - Sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e medida Kappa para os testes diagnósticos

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

que 78,7% dos participantes apresentaram níveis de HDL-colesterol menor que o mínimo necessário para o gênero. Acompanhando esses achados, o perfil dos triglicerídeos na população estudada também revelou valores abaixo daqueles considerados aterogênicos. Isso também pode ser explicado pelo fato de todos os pacientes estarem sob um rígido controle dos níveis plasmáticos de lípidos¹⁹.

Diagnóstico da EAR e os testes diagnósticos

O Doppler, a angiotomografia e a ressonância magnética têm conquistado extraordinária aceitação como exames para o diagnóstico de doenças da aorta torácica, abdominal e também para os vasos infrainguinais. Porém, este é um fato que não se repete quando se estudam as artérias renais por meio de técnicas não invasivas.

Tabela 6 - Especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e medida Kappa para os testes diagnósticos

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

Na análise da associação entre os exames incruentos e a arteriografia digital, percebe-se uma nítida correlação entre o Doppler e a angiotomografia com a arteriografia digital, na análise por paciente e por vasos, todas alcançando um valor de $p \leq 0,05$. Isso não foi observado para a cintilografia.

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

Foi comparado o papel de cada método de imagem em indivíduos suspeitos, propondo-se, então, a melhorar a seleção desta população e a identificar os exames que melhor orientassem o diagnóstico.

Doppler

As medidas apresentadas para a avaliação da sensibilidade e da especificidade do Doppler de artérias renais na provável EAR evidenciou, respectivamente, 82,90% e 70%, números representados por um valor preditivo positivo de 85% e negativo de 66,70%. A medida Kappa de 0,523 revelou moderado nível de concordância com o padrão de referência, caracterizada por $p < 0,001$.

Essas medidas permitem fazer do Doppler uma opção diagnóstica interessante na investigação da doença renovascular aterosclerótica, pois o teste foi capaz de identificar a estenose na população portadora de EAR, excluí-la entre os não portadores e identificá-la entre os que possuem teste positivo. Isso com razoável segurança e valores do atual estudo que reproduzem os apresentados na literatura.

Conclui-se, então, que a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivo positivo e negativo permitem fazer desse exame, importante ferramenta diagnóstica na investigação da doença renovascular aterosclerótica, mesmo havendo inúmeras limitações descritas na literatura sobre a aplicabilidade do método^{20,21}.

Cintilografia renal

Com valores baixos de sensibilidade e valor preditivo positivo (12,50% e 45,50%, respectivamente), e com uma razoável especificidade, mas com valor preditivo negativo baixo (70% e 28,60%, respectivamente), a medicina nuclear não mostrou, nesta população, o mesmo desempenho do Doppler, conclusão traduzida pelo encontro de valor de Kappa de (-) 0,128. Valores menores do que zero identificam total discordância entre os achados, medicina nuclear e arteriografia digital renal.

Considere-se também que valores de baixa expressividade também estão presentes nas demais análises realizadas, tanto para os pacientes quanto para as artérias.

Esse método diagnóstico está sustentado em curvas de chegada, acúmulo e excreção de um radiofármaco, dependendo, assim, diretamente do grau de integridade da estrutura renal para identificar a estenose de um vaso. Portanto, estes resultados não permitem que se considere a cintilografia das artérias renais como um exame indicado para o diagnóstico de EAR em pacientes com déficit da função renal. Então, é possível definir que o uso da cintilografia, em populações com disfunção renal, não é recomendado.

Angiotomografia

Com resultados superiores, mas muito próximos daqueles apresentados para o Doppler, a angiotomografia mostrou ser um exame de grande utilidade na identificação do portador de EAR. Os valores discriminados para a sensibilidade, especificidade, preditivo positivo e negativo (respectivamente: 68,30%, 80%, 87,50% e 55,20%) identificaram este exame incruento, ferramenta diagnóstica de grande utilidade. Valores da medida Kappa com moderada concordância (0,433) e um nível de significância de $p < 0,001$ confirmam essa afirmação.

Numerosos estudos utilizaram esse método diagnóstico na investigação da EAR^{22,23}.

Tabela 7 - Associação entre fatores de risco e a arteriografia digital

	Arteriografia		Total n = (61)	Valor de p
	Negativo (n = 20)	Positivo (n = 41)		
Gênero masculino n (%)	7 (35)	21 (51,22)	28 (45,9)	0,233
Etnia Branca n (%)	17 (85)	30 (73,17)	47 (77,05)	0,302
Idade > 60 n (%)	13 (65)	31 (75,61)	44 (72,13)	0,386
Fumo n (%)	3 (15)	5 (12,2)	8 (13,11)	0,761
IMC normal n (%)	5 (25)	12 (29,27)	17 (27,87)	
IMC sobrepeso n (%)	7 (35)	19 (46,34)	26 (42,62)	
IMC obesidade 1 n (%)	4 (20)	5 (12,2)	9 (14,75)	0,659
IMC obesidade 2 n (%)	4 (20)	5 (12,2)	9 (14,75)	
DM2 n (%)	9 (45)	22 (53,66)	31 (50,82)	0,525
CT > 200 mg/dL n (%)	7 (35)	13 (31,71)	20 (32,79)	0,797
HDL risco (M < 40/F < 50) n (%)	15 (75)	33 (80,49)	48 (78,69)	0,623
LDL < 100 mg/dL n (%)	10 (50)	20 (48,78)	30 (49,18)	
100 ≤ LDL ≤ 130 mg/dL n (%)	4 (20)	14 (34,15)	18 (29,51)	0,373
LDL > 130 mg/dL n (%)	6 (30)	7 (17,07)	13 (21,31)	
TG > 150 mg/dL n (%)	13 (65)	15 (36,59)	28 (45,9)	0,037
CA risco (M > 102/F > 88) n (%)	14 (70)	23 (56,1)	37 (60,66)	0,297
DAOP n (%)	4 (20)	9 (21,95)	13 (21,31)	0,861
DAC n (%)	8 (40)	16 (39,02)	24 (39,34)	0,942
Doença carotídea n (%)	3 (15)	13 (31,71)	16 (26,23)	0,164
Proteinúria n (%)	4 (20)	7 (17,07)	11 (18,03)	0,780
Disfunção renal n (%)	13 (65)	39 (95,12)	52 (85,25)	0,002
Idade (anos) média (DP)	62,95 (9,89)	66,63 (7,92)	65,27 (8,61)	
Mediana (Per 25; Per75)	63,5 (53;70,75)	66 (60,5;73)	65 (59;72)	0,122t
Altura (m) Média (DP)	1,59 (0,1)	1,59 (0,1)	1,59 (0,1)	
Mediana (Per 25; Per75)	1,62 (1,49;1,65)	1,59 (1,5;1,69)	1,59 (1,5;1,68)	0,824M-W
Peso (kg) Média (DP)	71,97 (13,4)	71,2 (11,15)	71,18 (11,73)	
Mediana (Per 25; Per75)	70 (65,43;82,25)	71 (64;77)	70 (64;77)	0,945M-W
Superfície corpórea (m ²) média (DP)	1,74 (0,18)	1,73 (0,15)	1,73 (0,16)	
Mediana (Per 25; Per75)	1,72 (1,61;1,81)	1,76 (1,61;1,83)	1,73 (1,61;1,82)	0,896t
Creatinina mg/dL média (DP)	0,96 (0,32)	1,41 (0,47)	1,27 (0,47)	
Mediana (Per 25; Per75)	0,92 (0,7;1,24)	1,3 (1,05;1,8)	1,25 (0,9;1,58)	< 0,001M-W
CG média (DP)	88,74 (34,21)	56,88 (20,81)	66,63 (29,56)	
Mediana (Per 25; Per75)	82,78 (59,47;106,73)	55,76 (42,91;66,85)	58,67 (46;82,41)	0,001t
CG ajustado média (DP)	79,09 (28,51)	52,05 (17,08)	60,3 (24,65)	
Mediana (Per 25; Per75)	72,27 (56,12;104,5)	49,39 (40,04;62,69)	53,98 (43,03;70,68)	0,001t
CG superfície corpórea média (DP)	78,99 (27,25)	52,23 (17,7)	60,44 (24,39)	
Mediana (Per 25; Per75)	77,05 (52,76;101,98)	47,97 (38,35;63,53)	52,75 (41;72,29)	< 0,001t

Teste do qui-quadrado de Pearson; t: teste t de Student; M-W: teste de Mann-Whitney. IMC: índice de massa corpórea; DM2: diabetes melito 2; CT: colesterol total; HDL: high density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins; TG: triglicérides; CA: circunferência abdominal; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; DAC: doença arterial coronária; DP: desvio padrão; Per 25: percentil 25; Per 75: percentil 75; CG: Cockcroft Gault.

Tabela 8 - Concordância entre observadores dos diferentes exames não invasivos

	Kappa	Valor de p
Arteriografia	0,8925	< 0,001
Angiotomografia	0,9362	< 0,001
Medicina nuclear	0,5140	< 0,001
Doppler	0,9647	< 0,001

Para a angiotomografia, as limitações ao uso do meio de contraste podem ser limitações importantes. Nas populações mais jovens, a exposição à radiação deve ser considerada.

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

A análise da relação entre lesões consideradas maiores que 60% de redução da luz do vaso, quantificadas pela análise visual do angiograma, foi realizada para identificar a presença de associação entre os fatores de risco e a arteriografia digital.

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

Mesmo apresentando possibilidade de ser representada por qualquer uma das variáveis que identificam disfunção renal, foi o *clearance* de creatinina ajustado para a superfície corpórea e corrigido para o gênero a variável escolhida para demonstrar a relação existente entre a função renal e a presença de estenose, pois há importante correlação entre seus valores e a morte por doença cardiovascular. Assim, identificar a estenose de artéria renal é condição importante para minimizar a evolução da própria doença cardiovascular.

Os achados deste estudo identificaram, entre os participantes, uma mediana de 52,8 (41,1; 74,4) mL/min/m². Esses valores correspondem a níveis de filtração glomerular compatíveis com disfunção renal estágio 3, correspondendo, exatamente, aos indivíduos com maior predisposição a eventos cardiovasculares²⁴.

Nessa população, 85,2% dos indivíduos participantes eram portadores de disfunção renal. Na avaliação estatística das medidas quantificadas, esse fator de risco foi preditor da presença de estenose > 60%, em pelo menos uma das artérias renais, com $p \leq 0,002$.

Triglicerídeos plasmáticos foram outro fator de risco que mostrou associação com estenose de artéria renal. Aqui, porém, o que se observou foi uma relação inversa à que habitualmente se encontra. Nesta população, identificava-se menor chance de EAR naqueles pacientes com níveis de triglicerídeos plasmáticos > 150 mg/dL. Outra forma de interpretar os dados seria imaginar que níveis maiores de triglicerídeos trariam algum efeito protetor no desenvolvimento de placa obstrutiva renal. Tais achados alcançaram, nesta população estudada, nível de significância clínica com valor de $p < 0,037$ e, assim, devem ser interpretados.

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

Geralmente, encontram-se concentrações plasmáticas elevadas de triglicerídeos associadas à presença de fatores de risco, como obesidade, síndrome metabólica, estados pró-trombóticos, pró-inflamatórios e DM tipo 2, todos contribuindo para um risco de doença cardiovascular aumentado. O NCEP ATP III²⁵ identifica em níveis < 150 mg/dL e entre esse valor e 200 mg/dL menor participação na avaliação do risco cardiovascular isoladamente. No entanto, valores > 200 mg/dL (hipertrigliceridemia) já são vistos como um fator de risco independente para a doença cardiovascular.

Devemos lembrar que esta população foi formada por indivíduos sabedores de sua condição mórbida e que já usavam fármacos que objetivavam não apenas o controle da pressão arterial, mas também de todos os fatores de risco envolvidos na presença da doença aterosclerótica.

A partir destes achados, é possível afirmar que a presença da doença aterosclerótica em outros sítios, os componentes da síndrome metabólica e outros fatores de risco presentes na população, que não a disfunção renal e os triglicerídeos, não identificaram EAR.

Conclusões

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

A sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo e negativo do Doppler e da tomografia são satisfatórios, ao contrário do que ocorre com a cintilografia renal. A presença de disfunção renal e os níveis reduzidos de triglicérides foram os únicos fatores de risco associados à presença de estenose, por meio da análise visual da arteriografia.

Considerando, enfim, o processo de investigação e toda a metodologia e as análises realizadas, o Doppler e a angiotomografia apresentam correlação satisfatória com a análise da luz da artéria renal vista pelo angiograma. Ao contrário do que ocorre com a medicina nuclear. Deve-se ter em mente, porém, que estes resultados se aplicam à pacientes com características semelhantes às da população deste trabalho e que a Doppler ultrassonografia é operador dependente. A tomografia, embora sofra menos a influência do médico que conduz o exame, é menos disponível em território nacional.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Borelli FAO, Pinto IMF, Amodeo C; Obtenção de dados: Borelli FAO, Paiva RC, Lopes HB; Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Borelli FAO, Pinto IMF; Realização de exames de medicina nuclear: Smanio PEP; Realização dos Doppler de artérias

renais: Petisco ACG; Realização de todas as arteriografias renais: Kambara AM, Moreira SM; Infraestrutura hospitalar e ambulatorial: Sousa AGMR.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Flavio Antonio de Oliveira Borelli pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Referências

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. Erratum in *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1060.
2. Detection, evaluation, and treatment of renovascular hypertension: final report. Working Group on Renovascular Hypertension. *Arch Intern Med*. 1987;147(5):820-9.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
4. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001;135(6):401-11.
5. Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail*. 2007;29(3):295-302.
6. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, et al; Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):674-82.
7. Muller FB, Sealey JE, Case DB, Atlas SA, Pickering TC, Pecker MS, et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med*. 1986;80(4):633-44.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
9. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574-9.
10. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):845-53.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
12. Caps MT, Perisnotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation*. 1998;98(25):2866-72.
13. Gross CM, Kramer J, Weingartner O, Uhlich F, Luft FC, Waigand J, et al. Determination of renal arterial stenosis severity: comparison of pressure gradient and vessel diameter. *Radiology*. 2001;220(3):751-6.
14. Gray BH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens Suppl*. 2005;23(3):S23-9.
15. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology*. 2006;239(2):392-7.
16. Schwartz CJ, White TA. Stenosis of renal artery: an unselected necropsy study. *Br Med J*. 1964;2(5422):1415-21.
17. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009;27(7):1333-40.
18. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2(11):1608-16.
19. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(supl 1):1-18.
20. Rabbia C, Valpreda S. Duplex scan sonography of renal artery stenosis. *Int Angiol*. 2003;22(2):101-15.
21. Lee HY, Grant EG. Sonography in renovascular hypertension. *J Ultrasound Med*. 2002;21(4):431-41.
22. Wittenberg G, Kenn W, Tschammler A, Sandstede J, Hahn D. Spiral CT angiography of renal arteries: comparison with angiography. *Eur Radiol*. 1999;9(3):546-51.
23. Johnson PT, Halpern EJ, Kuszyk BS, Heath DG, Wechsler RJ, Nazarian LN, et al. Renal artery stenosis: CT angiography--comparison of real-time volume-rendering and maximum intensity projection algorithms. *Radiology*. 1999;211(2):337-43.
24. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97.
25. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.