



ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR

www.elsevier.pt/acv



ARTIGO DE OPINIÃO

Estudos ASTRAL e CORAL: fim da revascularização endoluminal na estenose aterosclerótica da artéria renal ou um novo princípio?

Luís Mendes Pedro^{a,*} e José Fernandes e Fernandes^b

^a *Clínica Universitária de Cirurgia Vascular, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal*

^b *Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal*

PALAVRAS-CHAVE

Estenose artéria renal;
Endovascular;
Indicações actuais

Resumo A estenose das artérias renais é uma causa de hipertensão arterial em cerca de 1-4% de todos os doentes hipertensos mas em certos grupos seleccionados a sua prevalência parece ser substancialmente mais elevada e, à semelhança de outros territórios, as lesões progridem frequentemente para a oclusão completa com perda de massa renal.

O tratamento contemporâneo é baseado em três opções: terapêutica médica isolada, cirurgia convencional e intervenção endovascular.

A cirurgia aberta continua a ter um papel importante em doentes seleccionados. A moderna intervenção endovascular na doença aterosclerótica utiliza plataformas de baixo perfil e a utilização sistemática de *stents*. Associa-se a sucesso técnico elevado e baixo risco mas a taxa de re-estenose é elevada (10-20%) pelo que a monitorização dos procedimentos é aconselhada.

Estes bons resultados reportados em séries pessoais ou institucionais não foram reproduzidos em estudos prospectivos onde doentes de maior risco e com indicações clínicas mais claras podem ter sido excluídos.

Os autores discutem as limitações dos ensaios randomizados e defendem que a angioplastia renal deve continuar a ser realizada selectivamente em doentes com as indicações clínicas clássicas e estenoses graves cujo impacto hemodinâmico deve ser avaliado sistematicamente. Em doentes assintomáticos e/ou com lesões menos estenosantes o tratamento médico é a primeira opção e antes de considerar qualquer tipo de revascularização deve ser realizada uma avaliação cuidadosa.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: lmendespedro@gmail.com (L. Mendes Pedro).

KEYWORDS

Renal artery stenosis;
Stenting;
Present indications

ASTRAL and CORAL studies: The end of renal endoluminal revascularization in atherosclerosis or a new beginning?

Abstract Renal artery stenosis is a cause of arterial hypertension in around 1-4% of all hypertensive population but some selected groups seem to have higher prevalence and, as in other arterial territories, stenosis frequently progress to complete occlusion and loss of renal function.

Contemporary treatment is based on three options: isolated medical treatment, conventional surgery and endovascular stenting. Conventional surgery continues to have a definite role in selected patients. Modern endovascular intervention for atherosclerotic occlusive renal disease uses lower profile introducers, guiding-catheters and guidewires as well as the systematic stent deployment and is associated to high technical success and low risk; nevertheless, the rate of restenosis is 10-20% and a close monitorization in the follow-up is advised.

These good results from personal or institutional series were not reproduced in larger prospective trials where higher risk patients and most clear indications may have been excluded.

The authors discuss the limitations and pitfalls of the randomized trials and defend that renal artery stenting should be performed selectively in the classical clinical indications in patients with tight stenosis which hemodynamic impact should be assessed systematically.

In asymptomatic patients and or with less stenotic lesions medical treatment is indicated and a careful assessment should be undertaken before any type of revascularization is considered.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascul. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

A doença oclusiva das artérias renais de etiologia aterosclerótica pode ser uma causa de hipertensão arterial em cerca de 1-4% da população de doentes hipertensos. No entanto, esta prevalência parece ser substancialmente mais elevada em alguns subgrupos como os doentes com hipertensão resistente à terapêutica farmacológica ou maligna ou em portadores de doença coronária ou aneurismática da aorta, onde a prevalência de doença oclusiva das artérias renais parece atingir os 20-30%^{1,2}.

À semelhança dos outros territórios envolvidos pela aterosclerose, existe evidência de que as lesões são progressivas e vários estudos retrospectivos baseados em arteriografia ou avaliação não invasiva por Eco-Doppler puderam consubstanciar este conceito, demonstrando agravamento do grau de estenose em 36-71% e progressão para a oclusão arterial, com perda ou diminuição significativa da função renal global, em 16%³⁻⁶. Estes dados levaram alguns autores a sugerir que a doença renovascular pudesse ser causa determinante de necessidade de hemodiálise. Todavia, desconhece-se o impacto que a moderna terapêutica médica da doença aterosclerótica poderá ter na história natural das lesões das artérias renais e na eventual redução das respectivas taxas de progressão e de perda de massa renal funcionante.

A doença renovascular aterosclerótica é mais comum a partir dos 50 anos, mais frequente nos homens e envolve a origem e/ou o 1/3 proximal da artéria. A lesão oclusiva da artéria renal corresponde geralmente a extensão da lesão de ateroma da parede da aorta que se estende ao *ostium* e segmento inicial daquela artéria.

A apresentação clínica é diversificada desde hipertensão arterial de difícil controlo, a nefropatia isquémica (com insuficiência renal) e a atrofia renal. Porém, nalguns doentes, as lesões da artéria renal são assintomáticas e o

seu diagnóstico resulta dum exame fortuito, constituindo um achado de significado controverso mas que em regra traduz formas de aterosclerose mais avançadas, pluri-focais e com prognóstico clínico mais grave, nomeadamente diminuição da sobrevivência⁷.

A terapêutica actual tem sido baseada em dois pilares: o tratamento médico, com o objectivo de procurar controlo adequado da hipertensão arterial, dos factores de risco cardiovascular, bem como modulação da progressão da doença aterosclerótica com o recurso a estatinas e anti-agregação plaquetária (AAP); e revascularização renal, por cirurgia aberta convencional ou por intervenção endovascular.

A cirurgia aberta tem como objectivo a revascularização das artérias renais através de técnicas como a endarterectomia, o *bypass*, a re-implantação arterial e/ou a transposição de outras artérias (como a esplénica, hepática ou hipogástrica) para as artérias renais, cujas indicações e soluções técnicas variam de acordo com situações específicas dos doentes, como idade, disponibilidade de conduto arterial autólogo e extensão da doença^{8,9}. Trata-se em regra de procedimentos invasivos, efectuados mediante laparotomia e dissecação mais ou menos extensa e associados a mortalidade de 1-9%, conforme é referido em séries provenientes de centros de referência para a revascularização renal¹⁰. No momento presente continua a ter um papel essencial na doença aterosclerótica em casos seleccionados, em especial quando há necessidade de cirurgia aórtica ou de revascularização visceral concomitante, em lesões muito distais da artéria renal ou dos seus ramos, na presença de calcificação extensa, quando a cirurgia endovascular não foi conseguida ou nas suas complicações e finalmente nalguns casos de lesões complexas de estenose renal em rim transplantado.

A angioplastia percutânea com balão foi introduzida neste território nos anos 1980 e desde então assistiu-se a importante evolução técnica pelo que a moderna cirurgia endovascular renal para lesões ateroscleróticas inclui a utilização de introdutores, catéteres-guia e fios-guia de baixo perfil, a colocação sistemática de *stent* primário expansível por balão e alguns autores propõem também o uso de sistemas de protecção embólica. Preconiza-se ainda o uso sistemático de catéteres-guia no sentido de minimizar o contacto com a parede aórtica e o risco de embolização o que ficou conhecido por *no-touch technique*. Esta abordagem, bem como o uso das plataformas de baixo perfil, mostraram menor risco de complicações do acesso e de ateroembolismo renal.

A moderna cirurgia endovascular das artérias renais é efectuada nos centros de excelência com sucesso técnico superior a 95%, morbilidade *major* inferior a 5% e mortalidade inferior a 1%¹¹⁻¹³.

A re-estenose constitui o seu calcanhar de Aquiles e pode atingir 10-20% dos doentes o que implica maior necessidade de seguimento e re-intervenção endovascular eventual, o que está associado a melhoria do *outcome* com incremento da permeabilidade (primária) aos 5 anos de 75-82% para 90-95% (permeabilidade primária assistida).

De uma forma geral, é expectável a melhoria da hipertensão arterial em 50-80% dos casos e a melhoria ou estabilização da função renal em 70-85%. No entanto, 15-25% dos doentes podem sofrer uma deterioração da função renal, facto que pode ter etiologia multifactorial, desde nefropatia do contraste a ateroembolização com compromisso da circulação intra-renal. Contudo, os seus resultados tardios são sobreponíveis aos descritos em séries de cirurgia aberta¹⁰ e demonstram que nestes doentes a disfunção renal ou a hipertensão não têm apenas relação com a doença arterial troncular e são determinados também por mecanismos multifactoriais onde se incluem alterações degenerativas do parênquima renal, fenómenos de vasomotricidade anómala da circulação intra-renal e activação de mediadores pró-trombóticos que podem comprometer a eficácia de revascularização troncular.

Um outro facto relevante foi a discrepância entre os excelentes resultados de séries institucionais e os obtidos em estudos prospectivos multicêntricos nomeadamente os estudos EMMA¹⁴, DRASTIC¹⁵ e STAR¹⁶, os quais incluíram poucos doentes¹⁴⁻¹⁶, privilegiaram o tratamento endovascular só por angioplastia (sem *stent*)^{14,15}, tiveram elevado número de *crossovers* entre os dois braços terapêuticos^{14,15} e a selecção terá sido menos rigorosa com um número substancial de doentes com grau de estenose moderado¹⁴⁻¹⁶.

Face à metodologia questionável destes estudos e ao facto de a terapêutica endovascular não corresponder ao *state of the art* foram organizados estudos randomizados de maior dimensão (ASTRAL¹⁷ e CORAL¹⁸) com o objectivo de comparar a eficácia da terapêutica endovascular em relação à terapêutica farmacológica e que foram publicados respectivamente em 2009 e em 2013.

O estudo ASTRAL incluiu 806 doentes, randomizados entre tratamento endovascular e terapêutica médica e o *endpoint* principal foi o impacto na função renal. Incluiu 41% de casos com lesão inferior a 70%, o grau de estenose médio foi de 76%, a pressão arterial sistólica média foi de 152 mmHg, o número médio de fármacos anti-hipertensores

que os doentes tomavam previamente foi de 2.8 e a frequência de complicações *major* no braço endovascular do estudo foi 8%. Mas o mais relevante é que só foram incluídos doentes nos quais os médicos assistentes tivessem dúvidas sobre o benefício da revascularização, tendo sido excluídos os doentes nos quais havia convicção do benefício da revascularização o que constitui uma limitação muito importante na apreciação dos seus resultados. Contrariamente às expectativas, algumas destas limitações foram também apontadas ao ensaio CORAL o qual incluiu 931 doentes, também não consecutivos, com grau de estenose médio de 67%, pressão arterial sistólica média de 150 mmHg e número médio de fármacos anti-hipertensores de 2.1. A taxa de complicações *major* no braço endovascular foi 5.2%.

A análise do conjunto de ambos os estudos mostrou um claro viés de selecção (não inclusão de doentes consecutivos e exclusão dos grupos de maior benefício potencial), tratamento de lesões menos graves (grau de estenose médio moderado e muitos doentes com estenose <70%), tratamento de doentes menos graves (pressão arterial sistólica média e número médio de fármacos anti-hipertensores moderados) e acima de tudo a ausência de qualquer método de avaliação do significado hemodinâmico das lesões tratadas. Estes factos limitam a validade das conclusões apresentadas, nomeadamente pela exclusão dos doentes com lesões mais graves e pela contaminação, nos grupos tratados, por doentes com lesões moderadas, sem repercussão hemodinâmica significativa.

A demonstração da repercussão hemodinâmica das lesões é crucial uma vez que apenas as lesões com impacto sobre a pressão arterial distal são susceptíveis de desencadarem os mecanismos fisiopatológicos de activação do sistema renina-angiotensina conducentes à hipertensão arterial. Ou seja, não é de esperar que lesões moderadas, sem impacto hemodinâmico, sejam a causa das manifestações clínicas e como tal não é espectável que o seu tratamento tenha um grande benefício clínico.

Neste sentido, entendemos que as conclusões apresentadas nos estudos ASTRAL e CORAL devem ser apreciadas com precaução e criticismo e que elas não invalidam a importância da revascularização renal por angioplastia com *stent* em doentes correctamente seleccionados. No entanto, torna-se imperioso reapreciar o problema, melhorar e clarificar a selecção dos doentes e das lesões e analisar com rigor e objectividade séries institucionais provenientes de centros com *expertise* neste tipo de tratamento.

A nossa experiência nos últimos 14 anos é consistente com elevado sucesso terapêutico a longo prazo. Com efeito foram tratados 101 doentes, portadores de 123 lesões de estenose aterosclerótica da artéria renal com um grau de estenose médio de 83%, dos quais 21.7% tinham doença bilateral e seguidos durante um período médio de 76 meses. A hipertensão arterial estava presente em 98% dos casos, na sua maioria era de difícil controle farmacológico, e 18% apresentava disfunção renal definida por creatinémia >1.5 mg/dl. Todas estas lesões tinham comprovadamente repercussão hemodinâmica na avaliação com Eco-Doppler, tendo a arteriografia confirmado a gravidade da estenose. O sucesso técnico foi de 98%, a morbilidade *major* foi 1.9% e não houve mortalidade. A longo prazo observou-se melhor controle da hipertensão com redução significativa

do número de fármacos ($p < 0.0001$), melhoria da função renal nos doentes com disfunção prévia ($p = 0.008$) e uma frequência de restenose tardia de 7%¹⁹⁻²¹.

Estudos futuros deverão privilegiar grupos de doentes mais graves cujas características clínicas têm sido relacionadas com os mecanismos da hipertensão renovascular e onde se incluem o declínio rápido recente da função renal^{22,23}, a hipertensão acelerada, maligna ou resistente (>4 fármacos?)^{24,25} e os casos de *flush pulmonary edema*. Outros autores sugerem maior benefício da revascularização quando a taxa de filtração glomerular se mantém acima de 40 ml/min²⁶ e os doseamentos de Péptido Natriurético- β mostram valores superiores a 50 pg/ml²⁷.

Por outro lado, necessitam de maior clarificação os doentes com lesões bilaterais graves, estenoses unilaterais em rim único ou no rim transplantado. É indispensável apreciação objectiva da repercussão hemodinâmica efectiva da lesão proposta para tratamento, obtida quer por métodos pré-operatórios (como a demonstração da aceleração do fluxo no Eco-Doppler²⁸) e/ou intra-operatórios (como a medição do gradiente de pressão trans-estenótico²⁹). Finalmente, é necessário clarificar a real importância dos chamados factores negativos os quais parecem ser marcadores de pior resposta à revascularização por significarem doença parenquimatosa avançada e onde se incluem a proteinúria e o aumento do Índice de Resistência na artéria renal²⁸.

Na actualidade, e apesar da publicação dos estudos mencionados, não há evidência clara que sugira que a revascularização renal não é benéfica nos doentes apropriados.

Assim, na nossa opinião e fundamentada na nossa experiência, deve manter-se a indicação para revascularização renal nos seguintes casos:

- Lesões graves bilaterais ou em rim único.
- Lesões graves uni ou bilaterais em doentes com hipertensão maligna, acelerada, resistente ou de difícil controlo (necessidade de > 4 fármacos), atrofia renal homolateral (mas com diâmetro renal > 6 cm) ou insuficiência renal em doentes medicados com fármacos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's) ou antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA's).
- Lesões graves bilaterais ou em rim único em doentes com insuficiência renal progressiva ou associados a *flash pulmonary edema*.

O *stenting* renal deverá constituir a técnica de primeira opção na maioria das lesões e a cirurgia aberta deverá ser reservada para o pequeno grupo de indicações que foram previamente mencionadas.

Bibliografia

1. Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P. Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 Suppl 3: S179-83.
2. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int*. 2005;68: 293-301.
3. Wollenweber J, Sheps SG, Davis GD. Clinical course of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Cardiol*. 1968;21:60-71.
4. Meaney TF, Dustan HP, McCormack LJ. Natural history of renal arterial disease. *Radiology* 1968;91:881-7.
5. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am*. 1984;11:383-92.
6. Tollefson DF, Ernst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg*. 1991;14:327-31.
7. Mui KW, Zeebregts CJ, van den Hout H, et al. Impact of incidental renal artery stenosis on long-term mortality in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular procedure. *J Vasc Surg*. 2011;54:785-90.
8. Pedro LM, Gimenez JL, Fernandes e Fernandes R, et al. Revascularização aórtica e visceral com prótese confeccionada *ex-vivo*. *Angiol Cir Vasc*. 2009;5:125-9.
9. Pedro LM, Damião A, Gimenez JL. Uma lesão rara da artéria renal. *Angiol Cir Vasc*. 2008;4:164-5.
10. Cherr GS, Hansen KJ, Craven TE, et al. Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg*. 2002;35: 236-45.
11. Nolan BW, Schermerhorn ML, Rowell E, et al. Outcomes of renal artery angioplasty and stenting using low-profile systems. *J Vasc Surg*. 2005;41:46-52.
12. Sivamurthy N, Surowiec SM, Culakova E, et al. Divergent outcomes after percutaneous therapy for symptomatic renal artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2004;39:565-74.
13. Lanzer P, Weser R. Renal arteries. Em: Lanzer P, editor. *Mastering endovascular techniques*. Philadelphia: LWW; 2007.
14. Plouin PF, Chatellier G, Darné B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension*. 1998;31:823-9.
15. Van Jaarsveld B, Krijnen P, Pieterman H; The Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1007-14.
16. 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 Int Med*. 2009; 150:840-8.
17. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361: 1953-62.
18. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13-22.
19. Fernandes e Fernandes J. Are interventions for atherosclerotic occlusive renal artery disease over? When I treat renal artery stenosis? Milão: IVEC; 2011.
20. Pedro LM. Should we treat renal artery stenosis after the ASTRAL trial? Archives of the 2011 Asian Chapter Congress of the International Union of Angiology, 8th International Congress on Vascular and Endovascular Surgery and The Chinese Conference on Vascular Surgery and Tissue Engineering.
21. Pedro LM. Renal artery stenting: are there any indications left? Controversies and updates in vascular surgery. Paris; 2014.
22. Fernandes e Fernandes R, Pedro LM, Neves F, et al. Endovascular treatment of bilateral renal artery stenosis in a patient with end-stage ischemic nephropathy. *Int Angiol*. 2008; 27(suppl 1):S195.
23. Modrall JG, Timaran CH, Rosero EB, et al. Predictors of outcome for renal artery stenting performed for salvage of renal function. *J Vasc Surg*. 2011;54:1414-21.
24. Protasiewicz M, Kadziela J, Poczatek K, et al. Renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. *Am J Cardiol*. 2013;112:1417-20.

25. Beck AW, Nolan BW, Martino RD, et al. Predicting blood pressure response after renal artery stenting. *J Vasc Surg.* 2010;51:380-5.
26. Modrall JG, Rosero EB, Leonard D. Clinical and kidney morphologic predictors of outcome for renal artery stenting: Data to inform patient selection. *J Vasc Surg.* 2011;53:1282-90.
27. Staub D, Zeller T, Trenk D, et al. Use of B-type natriuretic peptide to predict blood pressure improvement after percutaneous revascularisation for renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40: 599-607.
28. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344:410-7.
29. Bush RL, Najibi S, MacDonald MJ, et al. Endovascular revascularization of renal artery stenosis: Technical and clinical results. *J Vasc Surg.* 2001;33:1041-9.