

Avanços na avaliação e no tratamento da hipertensão renovascular

Advances on evaluation and treatment of renovascular hypertension

Gérson Luis da Silva Nunes¹, Antônio Balbinotto¹

RESUMO

A hipertensão renovascular é secundária à isquemia renal. É causada principalmente por doença aterosclerótica da artéria renal e displasia fibromuscular. A ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e suas conseqüências hemodinâmicas é o principal fator fisiopatológico. A investigação diagnóstica está indicada em pacientes com características clínicas sugestivas da doença. A avaliação é feita através de métodos não-invasivos, como a ultra-sonografia com Doppler, a ressonância nuclear magnética, a tomografia computadorizada espiral e a cintilografia renal com captopril. A avaliação invasiva com a arteriografia permanece o padrão-ouro no diagnóstico da hipertensão renovascular. Há duas escolhas possíveis de tratamento: o medicamentoso e a revascularização cirúrgica ou percutânea. As indicações mais claras de angioplastia em estenoses hemodinamicamente significativas são a displasia fibromuscular e, no caso de doença aterosclerótica, hipertensão não-controlada, perda de função renal progressiva e edema pulmonar recorrente sem causa cardíaca identificada.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão renovascular, hipertensão secundária, estenose de artéria renal.

ABSTRACT

Renovascular hypertension refers to hypertension caused by renal ischemia. The most common causes are atherosclerotic stenosis and fibromuscular dysplasia. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is largely responsible for the hemodynamic changes. Patients with certain clinical clues associated with renal artery stenosis are considered for further evaluation. The evaluation is performed by noninvasive studies like duplex ultrasonography, magnetic resonance imaging, spiral computed tomography and captopril renal scintigraphy. The invasive evaluation with angiography remains the gold-standart for renovascular hypertension diagnosis. There are two choices for treatment: medical therapy and surgical or percutaneous revascularization. The most important indications for angioplasty of hemodynamically significant renal artery stenosis are presence of fibromuscular dysplasia, inadequate control of hypertension, worsening of renal function and recurrent pulmonary edema in the case of atherosclerotic lesion.

KEY WORDS

Renovascular hypertension, secondary hypertension, renal artery stenosis.

Poucos assuntos causam tanta controvérsia como os relacionados com a estenose de artéria renal (EAR), desde o seu diagnóstico, quanto ao seu tratamento. A EAR pode apresentar-se de maneira assintomática, porém, quando severa o suficiente, ocasiona hipertensão, perda de função renal ou manifestações cardíacas, dependendo do grau da isquemia renal e da ativação do sistema

renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). É mais freqüente o diagnóstico da EAR quando essas alterações são concomitantes, embora as formas clínicas também possam manifestar-se de maneira isolada. Nessa revisão abordaremos os principais avanços relacionados com a hipertensão renovascular (HRV), muito embora seja difícil excluir a nefropatia isquêmica (perda de função renal)

ou as manifestações de perturbação cardíaca (edema agudo de pulmão, isquemia miocárdico) da decisão quanto à abordagem diagnóstica ou terapêutica. Ocorre a interação complexa de três patologias: a doença da artéria renal, a hipertensão arterial sistêmica e a insuficiência renal (Figura 1)¹.

A prevalência da HRV na população hipertensa é variável. Ocorre em menos de 1% nos casos de hipertensão leve a moderada e aumenta significativamente nos paciente em que a hipertensão é grave, refratária, acelerada ou maligna².

ETIOLOGIA

As artérias renais podem ser atingidas por várias doenças, intrínsecas ou extrínsecas, que resultam em graus variáveis de redução da luz vascular. Podem ser lesões uni ou bilaterais, do tipo anular ou segmentar, e se superior a 75%, podem gerar hipertensão^{3,4}. Em estágios mais avançados, tornam-se complexas e podem associar-se à oclusão completa, dilatação pós-estenótica, aneurisma mural ou sacular, dissecção da parede e microembolização renal.

As displasias fibromusculares (DFM) correspondem à cerca de 10% das causas de HRV, comprometendo as camadas intimal, adventícia e medial, sendo a última muito mais comum. Acomete, principalmente, os segmentos médio e distal, bem como, os ramos principais da artéria renal, sendo muito raro o acometimento do óstio. A DFM da camada média é mais comum no sexo feminino, com idade entre 15 e 50 anos, geralmente sem história familiar de hipertensão ou de doença aterosclerótica. Sua etiologia não está definida⁵.

A doença aterosclerótica da artéria renal (DAAR) corresponde a quase 90% dos casos de HRV. São mais comuns as lesões no óstio ou nos 2 cm proximais do tronco da artéria renal. Acomete mais os homens, com idade superior a 50 anos, tabagistas, com doença aterosclerótica sistêmica e com disfunção renal. São lesões que progredem com mais freqüência, algumas até a oclusão da artéria renal^{6,7}.

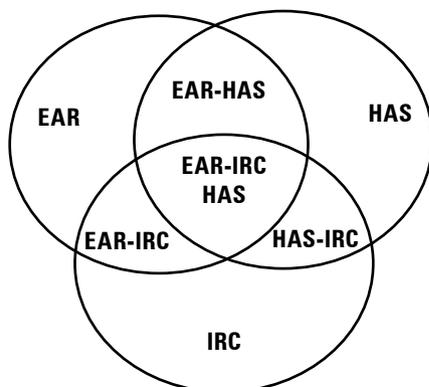


Figura 1. Relação entre estenose da artéria renal (EAR), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência renal crônica (IRC)¹.

FISIOPATOLOGIA

Goldblatt *et al.*, em 1934, verificaram que a constrição da artéria renal, em cães, produzia hipertensão. Estudos posteriores estabeleceram, com clareza, a gênese da hipertensão em tais circunstâncias: isquemia renal com liberação aumentada de renina e ativação do SRAA. A hipoperfusão renal desencadeia a liberação de renina pelas células da mácula densa no néfron. A renina atua sobre o angiotensinogênio transformando-o em angiotensina I. A angiotensina I é então convertida em angiotensina II pela enzima conversora. A angiotensina II determina vasoconstrição sistêmica, aumentando a resistência vascular periférica e conseqüente elevação da pressão arterial.

A angiotensina II aumenta a resistência vascular renal, levando à retenção de sódio e volume. Outros sistemas são ativados, como a liberação de endotelinas e aumento da atividade do sistema nervoso simpático. A angiotensina II estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal, causando retenção de sódio e água nos túbulos renais e aumenta a volemia e o débito cardíaco⁸.

No modelo de Goldblatt, podem ser identificadas três fases de alterações hormonais e hemodinâmicas. A fase em que a renina está elevada e predomina a ação da angiotensina II é a primeira fase. Algum tempo após, na fase 2, as concentrações plasmáticas de renina e angiotensina II são menores que na fase 1, mas inapropriadamente elevadas, relativo aos valores da pressão arterial, sendo ainda responsáveis pelas modificações hemodinâmicas. Nas fases 1 e 2, a retirada do clipe faz desaparecer a HAS. Na fase 3, tal fato não ocorre e a explicação mais aceita é o desenvolvimento de nefrosclerose arteriolar no rim sem clipe e dano arteriolar difuso, tornando a pressão arterial autonomamente elevada.

Em seres humanos, este fenômeno é clinicamente relevante, pois quanto mais cedo for aliviada a EAR, maior será a chance de melhorar as alterações hemodinâmicas. Em um estudo de coorte com 110 pacientes, 78% daqueles com HRV com menos de cinco anos de duração, diminuíram os níveis pressóricos, enquanto nos com mais de cinco anos de evolução, apenas 25% melhoraram⁹.

DIAGNÓSTICO

Devido à baixa prevalência, a investigação diagnóstica está indicada nos pacientes com achados clínicos e laboratoriais sugestivos de HRV (Tabela 1). A investigação ideal para a HRV deveria ser não-invasiva, quantificar acuradamente a estenose e providenciar informações funcionais. Essas informações são necessárias para decidir o tratamento.

A avaliação da HRV pode ser realizada com métodos não-invasivos como a ultra-sonografia (US) com Doppler, a ressonância nuclear magnética (RNM), a tomografia computadorizada (TC) es-

Tabela 1. Achados clínicos sugestivos de hipertensão renovascular.

HAS grave antes dos 30 ou após os 50 anos
Ausência de história familiar de HAS
Aparecimento súbito ou piora da HAS, em qualquer idade
Tabagismo
HAS refratária
HAS acelerada ou maligna
Sopro sistólico/diastólico epigástrico, subcostal ou de flanco
Assimetria renal
HAS associada à perda de função renal de causa não identificada
Piora súbita da função renal em paciente hipertenso
HAS com excelente resposta aos inibidores da enzima conversora (IECA)
Piora da função renal após uso de IECA
HAS associada à doença arterial aterosclerótica difusa
Hipocalemia sem causa definida
Insuficiência cardíaca congestiva sem causa definida ou edema agudo de pulmão em <i>flash</i>

piral e a cintilografia renal com captopril. A avaliação invasiva com a arteriografia permanece o padrão-ouro no diagnóstico HRV.

A US tem sido sugerida como método inicial na abordagem da EAR pela sua simplicidade, baixo custo e orientação prognóstica. A US possibilita avaliar o tamanho, a forma e a espessura do córtex, bem como a presença de assimetria renal. Rins com extensão < 8 cm têm uma menor probabilidade de apresentar benefício com os métodos de revascularização. O efeito Doppler pode ser utilizado para identificar EAR > 50%, utilizando medidas diretas, avaliadas no sítio da estenose, como a velocidade de pico sistólico > 180 cm/s ou uma relação entre a velocidade na artéria renal e na aorta > 3,5. Medidas indiretas avaliam o fluxo pós-estenótico, como a presença do fenômeno *tardus-parvus*. A combinação das medidas diretas e indiretas aumenta a sensibilidade (97%) e a especificidade (98%) diagnóstica da EAR^{10,11}. Após a identificação da EAR, pode-se utilizar o índice de resistência (IR) das artérias segmentares para avaliar se haverá benefício com uma eventual revascularização¹². Apesar dos recursos da US, em cerca de 10% a 20% dos pacientes, as artérias renais não podem ser identificadas devido a sua origem anterior ou posterior, a tortuosidade da aorta, ao excessivo meteorismo, a obesidade ou a manutenção da apnéia por breve período de tempo. Além disso, a dedicação e a experiência do examinador são fundamentais para os melhores resultados da US com Doppler¹³.

A RNM com gadolínio está sendo utilizada como método de avaliação inicial dos pacientes com suspeita de HRV. Apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 93% para avaliar EAR, porém os resultados dos estudos são originados de centros com maior experiência com a técnica^{2,13}. A RNM pode superestimar o grau da estenose em 21%, especialmente nas lesões distais, e subestimar em aproximadamente 14%, além de não identificar

lesões nos ramos principais. Um exame negativo provavelmente exclui a EAR. Pela ausência da utilização de contraste iodado, a RNM é utilizada nos pacientes com perda de função renal.

A TC espiral fornece imagens com excelente resolução dos vasos renais. A sensibilidade varia entre 87% a 98%, com especificidade entre 94% a 98%. A TC espiral é particularmente útil nos pacientes com função renal normal e naqueles com baixo risco de nefropatia pelo contraste^{2,13}.

A cintilografia renal com teste do captopril é um teste funcional usado para detectar as alterações hemodinâmicas dependentes da angiotensina II. A taxa filtração glomerular e o fluxo plasmático renal podem ser avaliados, respectivamente, pela utilização de marcadores como o DTPA e o MAG₃. Os níveis de angiotensina II influenciam o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, assim a administração de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (iECA) acentua as diferenças da função renal entre o rim isquêmico e o não-isquêmico. Se as alterações forem exacerbadas pela administração de iECA, uma EAR significativa é dita estar presente. Existem vários estudos avaliando a sensibilidade e a especificidade do método para o diagnóstico de EAR, em média ambas ficam em torno de 92%^{13,14}. É um exame mais útil nos pacientes com função renal normal, sendo menos acurado nos pacientes com nefropatia estabelecida ou com estenose bilateral das artérias renais. O maior problema da cintilografia com captopril são os falsos-negativos, porém eles devem ser adequadamente interpretados, ou seja, mesmo na presença de uma EAR de 70% a 80%, um teste negativo pode indicar que a lesão não é significativa o bastante para ativar o SRAA. Uma das vantagens do uso da cintilografia com captopril, quando o teste for positivo, é a identificação daqueles pacientes que poderão ter benefício com a revascularização¹³.

A arteriografia contrastada permanece o padrão-ouro na avaliação da anatomia da artéria renal. Ela é particularmente útil na identificação das estenoses em rins com anatomia complexa (artérias acessórias) e na detecção precoce de DFM. A investigação não-invasiva é de valor limitado nos pacientes com provável DFM, particularmente em mulheres entre 15 e 50 anos de idade¹³. Alguns estudos sugerem que seja feita a avaliação das artérias renais, em pacientes de risco, durante a realização de arteriografia por outra indicação clínica, comumente a avaliação das artérias coronárias. Em um estudo recente, foi feito um diagnóstico de EAR significativa (lesões ≥ 70%), em 7% de uma população com hipertensão e suspeita de cardiopatia isquêmica¹⁵. As desvantagens da arteriografia são decorrentes de necessidade de exposição a contraste iodado, da possibilidade de emissão de êmbolos de colesterol, da significativa variação do observador em avaliar o grau da estenose e da ausência de informações funcionais decorrentes da presença da EAR.

TRATAMENTO

O tratamento da HRV tem como objetivos o controle sustentado da pressão arterial e evitar a progressão da perda de função renal.

Uma vez identificada uma lesão arterial clinicamente significativa, há duas escolhas possíveis de tratamento: o medicamentoso e a revascularização cirúrgica ou percutânea. Não há estudos de longo prazo, com grande número de pacientes e adequadamente controlados comparando as possibilidades terapêuticas.

A comparação direta com ensaios clínicos foi entre tratamento medicamentoso e angioplastia renal transluminal percutânea (ARTP), sem colocação de *stents*, em doença aterosclerótica. Van Jaarsveld, em 2000, randomizou 106 pacientes portadores de estenose $\geq 50\%$ da artéria renal de causa aterosclerótica¹⁶. Cinquenta e seis pacientes foram submetidos à ARTP (dois receberam *stent*) e 50 receberam unicamente tratamento anti-hipertensivo. Os desfechos foram a pressão arterial, o número de drogas anti-hipertensivas e função renal ao cabo de três e 12 meses. A análise foi *intension-to-treat*. Os resultados estão resumidos na tabela 2. No grupo do tratamento medicamentoso, houve oito oclusões completas das artérias renais afetadas, sendo que no grupo da ARTP não houve qualquer oclusão.

Este estudo apresenta alguns vieses, que certamente impactaram os seus resultados. Chama atenção a inclusão de pacientes com estenose da artéria renal a partir de 50%, quando vários autores argumentam que as lesões hemodinamicamente significativas iniciam com 70% de estenose. Vinte cinco por cento, dos 106 pacientes randomizados, apresentavam estenose inferior a 70%, podendo ter incluído pacientes hipertensos e com DAAR, mas sem HRV. Foram excluídos pacientes com insuficiência renal mais acentuada (creatinina $> 2,3$ mg/dl), impossibilitando a avaliação de curto prazo neste grupo de pacientes. Também ocorreu um importante viés de migração, sendo que 22 pacientes randomizados para o grupo tratamento medicamentoso fizeram ARTP após o terceiro mês de avaliação, 14 por hipertensão de difícil controle e oito por piora da função renal. A média de pressão nestes 22 pacientes era 190 x 111 mmHg contra 164 x 94 mmHg dos 28 que não fizeram ARTP. Estes vieses podem ter minimizado os benefícios da ARTP comparada ao tratamento clínico.

Dados de uma metanálise que inclui os resultados deste estudo e de outros dois, envolvendo 210 pacientes, com tempo mínimo de acompanhamento de três meses após a intervenção, também mostra resultados pouco expressivos no controle da pressão arterial. Houve redução estatisticamente significativa de 7 mmHg, na pressão sistólica e 3 mmHg, na pressão diastólica, a favor da ARTP. Não foi observada diferença na função renal entre os grupos de tratamento¹⁷.

Estes resultados, acompanhado de complicações da ARTP e da cirurgia observadas na prática clínica (embolismo por colesterol, insuficiência renal permanente e morte) diminuíram o entusiasmo dos métodos no tratamento DAAR, sugerindo o tratamento individualizado.

Redermacher publicou um estudo de coorte no qual foram avaliados 5.950 pacientes com achados sugestivos de EAR, sendo identificada EAR $\geq 50\%$ em 138 pacientes e calculado o índice de resistência (IR) das artérias segmentares renais com US com Doppler¹². Todos os pacientes foram submetidos à revascularização: ARTP em 81 pacientes, ARTP com *stent* em 42 pacientes e oito cirurgias. Sete pacientes não tiveram sucesso na ARTP e foram considerados de alto risco cirúrgico, saindo da análise. Baseado em um estudo retrospectivo, os pacientes foram estratificados pelo índice de resistência superior ou inferior a 80. Na análise multivariada, apenas o IR < 80 foi significativamente associado com redução da pressão arterial e diminuição do número de drogas anti-hipertensivas utilizadas por este grupo. Com relação à função renal, houve melhora da DCE neste grupo, enquanto nos pacientes com IR ≥ 80 a piora foi progressiva. A pobre resposta terapêutica observada nos pacientes com IR ≥ 80 pode ser explicada, então, por alterações estruturais nas artérias renais menores e arteríolas.

A colocação de *stents* nas lesões ateroscleróticas da artéria renal ainda não foi avaliada em ensaios clínicos com relação aos desfechos pressão arterial e função renal, mas o sucesso técnico imediato, principalmente nas lesões ostiais, fez com que se tornasse a terapia de escolha em termos de revascularização. Apresenta patência de 99%, comparado com 55% nas lesões ostiais e 70% nas estenoses não-ostiais tratadas apenas com ARTP¹⁸.

Tabela 2. Principais resultados em três e 12 meses, após intervenção, apresentando média e desvio padrão.

	3 meses			12 meses		
	ARTP	Medicamento	p	ARTP	Medicamento	p
PAS	169 \pm 28	176 \pm 31	0,25	160 \pm 26	163 \pm 25	0,51
PAD	99 \pm 12	101 \pm 14	0,36	93 \pm 13	96 \pm 10	0,25
Drogas	1,9 \pm 0,9	2,5 \pm 1	0,002	1,9 \pm 0,9	2,4 \pm 0,9	0,002
DCE	70 \pm 25	59 \pm 23	0,03	70 \pm 24	62 \pm 27	0,11

PAS (pressão sistólica, mmHg), PAD (pressão diastólica, mmHg), drogas (número de anti-hipertensivos), DCE (depuração da creatinina endógena, ml/min), ARTP (angioplastia renal transluminal percutânea).

Na DFM, as taxas de cura da hipertensão justificam que a ARTP seja a terapia de escolha. De maneira geral, as taxas de sucesso técnico são de 89% a 97%. A hipertensão é curada em 33% a 63% dos pacientes, há melhora parcial em 24% a 57% e uma ausência de resposta 3% a 33%. A hipertensão de longa duração, a doença aterosclerótica concomitante e as lesões complexas afetam negativamente os resultados da revascularização⁷.

As cirurgias de revascularização apresentam mortalidade pós-operatória em torno de 5% e ficam reservadas para os pacientes que apresentam falha no tratamento com ARTP, necessitam de correção simultânea da aorta ou de vasos mesentéricos.

O tratamento medicamentoso sempre é indicado nos pacientes com HRV e doença aterosclerótica. Os fatores de risco da doença aterosclerótica devem ser tratados para reduzir a progressão da doença nas artérias renais e em outros leitos vasculares. O tratamento da obesidade, dislipidemia, abandono do tabaco e controle do diabetes e pressão arterial são fundamentais no controle da doença, mesmo nos pacientes que sofreram revascularização. O controle da pressão é obtido, na maioria das vezes, com o uso de mais de uma droga. Os iECA ou os bloqueadores dos receptores da angiotensina II estão

indicados nesses pacientes pelo efeito em bloquear esse SRAA que está ativado, não apenas por reduzir a pressão, mas também por bloquear o efeito proliferativo e inflamatório provocados pelos níveis elevados de angiotensina II. Dados clínicos sugerem que a sobrevida dos pacientes com HRV pode ser maior quando os iECA são incluídos nos esquemas terapêuticos¹⁹. Quando há o controle da pressão arterial e o aumento da creatinina sérica > 30% dos valores basais, pode-se concluir que a EAR é hemodinamicamente significativa, sendo uma indicação para intervenção nesses pacientes. Devido à presença de doenças concomitantes, entre elas o diabetes melito, a insuficiência cardíaca e a insuficiência renal, o benefício do uso de drogas que interfiram no SRAA fica ainda mais pronunciado. Até o momento, não está definido se há algum benefício dos pacientes com HRV serem submetidos à terapia intervencionista quando a pressão arterial está controlada, função renal permanece estável e sem evidência de redução da massa renal. Os critérios para revascularização estão descritos na tabela 3. O acompanhamento dos pacientes com EAR mantidos em tratamento medicamentoso deve ter regularidade maior e em serviços com experiência no diagnóstico e manejo das alterações provocadas pela EAR.

Tabela 3. Indicações de ARTP em estenoses hemodinamicamente significativas.

Controle da hipertensão	Uma razoável probabilidade de cura de hipertensão renovascular Início recente de hipertensão antes dos 30 anos Início da hipertensão após 60 anos Estenose causada por displasia fibromuscular Hipertensão é "refratária" ao tratamento com > 3 drogas de classes diferentes incluindo diurético Hipertensão é "acelerada" (piora súbita de hipertensão bem controlada) Hipertensão é "maligna" (associada com lesão de órgão-alvo) Paciente intolerante ou sem adesão ao tratamento anti-hipertensivo
Recuperação renal	Inexplicada piora da função renal Perda de massa renal (especialmente durante tratamento anti-hipertensivo) Piora da função renal secundária ao tratamento anti-hipertensivo Progressão de EAR durante o acompanhamento
Síndrome cardíaca	Edema pulmonar recorrente Angina instável

REFERÊNCIAS

- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;6(344):431-42.
- Connolly JO, Woolfson RG. Renovascular hypertension: diagnosis and management. *BJU International* 2005;96:715-20.
- KDOQI. Guideline 4: Evaluation for renal artery disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):S101-6.
- Martin LG, Rundback JH, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty, and stent placement in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adults. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:S297-S310.
- Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862-71.
- Cheung CM, Hegarty J, Kalra PA. Dilemmas in management of renal stenosis. *Br Med Bull* 2005;73:35-55.
- Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med* 2004;71(2):73-85.
- Garovic V, Textor SC. Renovascular hypertension: current concepts. *Semin Nephrol* 2005;25:261-71.
- Hughes JS, Dove HG, Gifford RW, Feinstein AR. Duration of blood pressure evaluation in accurately prediction surgical cure of renovascular hypertension. *Am Heart J* 1981;101:408-13.
- Radermacher J. Ultrasonography in the diagnosis of renovascular disease. *Imaging Decisions* 2002;6(2):15-22.
- Olin JW, Piedmont MR, Young JR, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *An Intern Med* 1995;122:833-8.

12. 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.
13. Zuccalà A. L'imaging dell'ipertensione renovascolare. *G Ital Nefrol* 2005;22:226-34.
14. Maisey M. Radionuclide renography: a review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:649-52.
15. Rihal CJ, Textor SC, Breen JF, *et al.* Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002;77:309-16.
16. 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;342:1007-14.
17. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003;114:44-50.
18. Rees CR. Stents for atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:689-705.
19. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1604-9.