

Desnervação Simpática Renal no Tratamento da Hipertensão Arterial Resistente - Perspectivas Atuais

Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Treatment - Current Perspectives

Andréa Araujo Brandão, Erika Maria Gonçalves Campana, Maria Eliane Campos Magalhães, Esmeralci Ferreira

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Os autores revisam o conceito de hipertensão arterial resistente e o envolvimento do sistema nervoso simpático na hipertensão arterial como base racional para a técnica de desnervação simpática renal (DSR), realizada por via percutânea. A presente revisão é resultado de uma busca ativa de artigos científicos com o nome “renal denervation” na base de dados Medline e PubMed. A técnica e os dispositivos empregados no procedimento são apresentados, bem como os resultados clínicos em seis, 12 e 24 meses após a intervenção com o cateter *Symplicity*. Observam-se reduções expressivas e progressivamente maiores da PAS e PAD após a DSR. A taxa de complicações foi mínima. Novos dispositivos para a DSR e respectivos estudos clínicos em andamento são citados. Em conclusão, a DSR apresenta-se como um procedimento efetivo e seguro para a abordagem da hipertensão arterial resistente. Resultados de estudos em andamento e tempo maior de seguimento desses pacientes são aguardados para confirmar os resultados iniciais e colocar em perspectiva a ampliação da utilização do procedimento na abordagem da hipertensão arterial.

Introdução

A pressão arterial (PA) tem relação direta com o risco de morte e de agravos aos sistemas cardiovascular e cerebrovascular, entre outros. De acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial¹, no Brasil essa doença tem alta prevalência, acima de 30%, e baixas taxas de controle, abaixo de 20%¹.

A despeito da recomendação para que se realize rigoroso e efetivo controle dos níveis tensionais, muitas vezes essas metas não são atingidas de forma satisfatória, acarretando maior

Palavras-chave

Hipertensão/terapia; Pressão Arterial/fisiologia; Sistema Nervoso Simpático; Artéria Renal/inervação.

Correspondência: Andréa Araujo Brandão •
Rua General Tasso Fragoso, 24/503, Lagoa. CEP 22470-170, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: aabrandao@cardiol.br; andreaabrandao@terra.com.br
Artigo recebido em 15/3/13; revisado em 2/7/13; aceito em 3/7/13.

DOI: 10.5935/abc.20130187

risco de desenvolver complicações e elevando a mortalidade. Várias razões podem estar implicadas na não obtenção desses resultados satisfatórios, de tal forma que apenas uma minoria de indivíduos hipertensos apresenta controle adequado da sua PA. Pelas razões apontadas, a hipertensão arterial (HA) de difícil controle constitui importante problema de saúde pública¹. Incluem-se nesse grupo os indivíduos portadores de hipertensão arterial resistente (HAR). Diferentes estudos demonstram que a prevalência de HAR varia entre 3-30%^{1,2}.

Nesse cenário, a abordagem percutânea para a desnervação simpática renal (DSR) bilateral utilizando procedimento de ablação por radiofrequência³ tem se mostrado promissora entre as novas estratégias terapêuticas disponíveis e se baseia no conhecimento de que, entre os diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na refratariedade ao controle da HA, destaca-se a excessiva estimulação do sistema nervoso simpático renal³.

Estimulado por essa nova modalidade de tratamento da HAR, o presente trabalho objetiva revisar o conceito de HAR, a participação do sistema nervoso simpático (SNS) na elevação da PA e os resultados clínicos com a DSR.

Hipertensão arterial resistente: definição e condições associadas

O diagnóstico de hipertensão arterial resistente (HAR) é firmado quando há manutenção de níveis elevados de PA (acima das metas pressóricas adequadas: $\geq 140/90$ mmHg para hipertensos em geral e $> 130/80$ mmHg para pacientes de alto risco, como os diabéticos), apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes, entre eles um diurético, em doses otimizadas².

É importante ressaltar que o diagnóstico de HAR verdadeira pressupõe a exclusão de causas secundárias da HA, além de outras condições associadas que possam interferir no adequado controle pressórico, o que caracteriza a pseudoresistência^{1,2}.

Entre as principais condições associadas à HAR e passíveis de abordagem específica estão a escolha inadequada das medicações anti-hipertensivas e/ou utilização de doses insuficientes, a falha na técnica de aferição da PA, a falha de adesão à medicação prescrita e/ou às mudanças de estilo de vida, o efeito do avental branco, a HA de causa secundária não identificada e/ou não corrigida e as condições associadas que podem dificultar o controle pressórico, como obesidade, apneia do sono e uso de medicações concomitantes que elevam a PA^{1,2}.

O efeito do avelal branco é uma condição particularmente importante e deve ser afastado obrigatoriamente através da realização de monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) antes de se confirmar o diagnóstico de HAR^{1,2}.

Mais recentemente, tem sido destacada a associação entre os distúrbios do sono, incluindo a apneia obstrutiva do sono (AOS), a HA não controlada e as complicações cardiovasculares em adultos¹. A prevalência de AOS em pacientes adultos com HAR tem sido estimada em 84%⁴.

O papel do sistema nervoso simpático no contexto da HA

A estimulação do sistema nervoso simpático (SNS) eleva a PA em normotensos e hipertensos em decorrência do envolvimento de barorreceptores e quimiorreceptores, através de mecanismos periféricos e centrais que atuam sobre o coração, os rins e a vasculatura periférica, levando a aumento do débito cardíaco, a retenção hídrica e a aumento da resistência vascular periférica, que têm papel fundamental na fisiopatologia da HA^{5,6}.

O SNS está envolvido nas variações agudas da PA, em situações como exercício físico e variação postural. Entretanto, os mecanismos responsáveis pela presença de hiperatividade simpática na HA crônica e o seu papel na manutenção da HA ainda permanecem desconhecidos⁵⁻⁷. Sabe-se que a atividade simpática aumentada e a consequente liberação de catecolaminas pelos nervos simpáticos, além de aumentar o tônus vascular nos vasos de resistência, nas fases iniciais da HA, poderia ser também estimuladora de mecanismos tróficos e hipertrofia vascular em longo prazo. É possível que as alterações tróficas da parede dos vasos é que mantenham a elevação da PA na fase crônica da HA⁵⁻⁷.

Níveis séricos de noradrenalina são maiores em indivíduos hipertensos quando comparados aos normotensos, principalmente jovens, nos quais a hiperatividade simpática parece ter um papel central no desenvolvimento da HA^{5,6}.

Os mecanismos reflexos de controle da atividade autonômica encontram-se deprimidos no contexto da HA. É provável que a menor sensibilidade do barorreflexo observada em pacientes hipertensos seja a principal determinante da maior variabilidade da PA observada e, de forma indireta, das lesões dos órgãos-alvo associadas^{5,6}.

A atividade do SNS se associa a aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares nas primeiras horas da manhã. Nesse período, ocorre um aumento da atividade alfa-simpática, com aumento da PA, da frequência cardíaca e do débito cardíaco presentes em muitos pacientes hipertensos nesse período do dia⁵⁻⁷.

A exposição ao estresse sabidamente aumenta a atividade simpática. Essa situação pode ser induzida em animais de laboratório, gerando HA por exposição a estresse. Em indivíduos jovens com predisposição genética para desenvolver HA, observou-se maior resposta vasoconstritora aos testes de estresse mental ou exercício físico e maior chance de desenvolver HA⁵⁻⁷.

Inúmeras evidências têm apontado para o papel da hiperatividade simpática no desenvolvimento e progressão das complicações cardiovasculares e metabólicas relacionadas à

elevação da PA como, por exemplo, a hipertrofia ventricular esquerda, a hipertrofia vascular, a disfunção endotelial, a arritmia cardíaca e a resistência insulínica⁵⁻⁷.

O sistema nervoso simpático renal

A abundante inervação adrenérgica nos rins e o SNS renal parecem modular a liberação de renina via receptores beta-adrenérgicos e controlar a hemodinâmica renal via receptores alfa-adrenérgicos. Dessa forma, o aumento na atividade do SNS renal poderia contribuir para a fisiopatologia da HA através de vários mecanismos: aumento da reabsorção tubular de água e sódio, aumento da secreção de renina e da formação de angiotensina II, aumento da resistência vascular renal e redução do ritmo de filtração glomerular. De fato, o aumento da atividade do SNS renal tem sido demonstrado em vários modelos de HA experimental⁵⁻⁷.

A inervação eferente simpática do rim é feita através de uma rede densa de neurônios pós-ganglionares que inervam os rins; os axônios desses neurônios saem do tórax e do tronco simpático lombar, e chegam até os gânglios pré-paravertebrais simpáticos. Eles correm ao longo da artéria e do hilo renal, subdividindo-se e penetrando no córtex e na área justaglomerular. A estimulação do nervo simpático renal aumenta a produção e a liberação de noradrenalina, enquanto a interrupção da estimulação nervosa simpática resulta na redução da sua produção e liberação. Quando os nervos simpáticos renais são estimulados, os receptores beta-1 aumentam a secreção de renina e os alfa-1 receptores aumentam a reabsorção renal de sódio e de fluidos, promovendo vasoconstrição renal e reduzem o fluxo sanguíneo renal^{3,5-7}.

A ativação dos nervos simpáticos renais aferentes resulta em sinais que atingem os centros de regulação cardiovascular e renal no sistema nervoso central. Assim, fibras aferentes simpáticas parecem contribuir de forma importante na regulação da resistência vascular sistêmica e no controle da PA^{3,5-7} e, dessa maneira, o tratamento anti-hipertensivo deve levar em consideração a eficaz inibição da atividade simpática⁵.

Nesse sentido, os mecanismos pelos quais a DSR reduz a PA são fascinantes, porém ainda não completamente esclarecidos. Possivelmente há redução das fibras nervosas simpáticas eferentes e uma redução adicional das fibras sensoriais aferentes. Evidências sugerem a possibilidade de que as fibras nervosas simpáticas aferentes sensoriais também participem da gênese da HA e que a sua desnervação tenha efeitos terapêuticos^{3,5-7}.

Desnervação simpática renal

Métodos intervencionistas de incorporação mais recente, como a estimulação barorreflexa ou a desnervação simpática renal³, têm sido destacados como novas estratégias para enfrentar a HAR^{3,8}.

Técnica e dispositivos

Procedimentos invasivos para o tratamento da HA já haviam sido experimentados no passado. A simpatectomia lombar realizada há seis décadas⁹ em 1.266 pacientes

hipertensos com HA maligna resultou em redução importante e efetiva da PA, mas a elevada incidência de complicações, como hipotensão postural, síncope e impotência, limitou o uso dessa técnica na prática clínica. O advento de medicamentos anti-hipertensivos efetivos também contribuiu para o abandono dessa técnica.

Recentemente, esforços têm sido direcionados para realizar a abordagem bilateral dos nervos renais, inicialmente através de técnica intervencionista percutânea com utilização de cateter acoplado a um dispositivo de radiofrequência. Disparos de radiofrequência são aplicados na parede arterial em vários pontos, da parte distal para a parte proximal de ambas as artérias, em espiral. O procedimento pode ser realizado em artérias renais com diâmetro ≥ 4 mm e com pelo menos 20 mm de comprimento, antes de qualquer bifurcação dos ramos principais^{3,10,11}.

Os estudos pré-clínicos demonstraram que essa técnica é segura, eficiente e minimamente invasiva, associada a pouca incidência de efeitos colaterais e com tempo de recuperação curto^{3,10}. Em suínos, a aplicação da radiofrequência provoca agudamente lesão transmural com coagulação, perda de superfície endotelial e formação de trombo, mas sem prejuízo da perfusão renal. Em 10 dias, observou-se reendotelização da superfície luminal arterial¹². A avaliação histopatológica de suínos após seis meses do procedimento revelou primariamente fibrose dos nervos renais. Os achados para a artéria renal mostraram fibrose de 10-25% da camada média e adventícia com leves rupturas da lâmina elástica externa, sem alterações na camada muscular lisa, sem trombose ou estenose arterial. Nenhuma alteração nos rins ou bexiga foi encontrada¹³.

Até o momento, os resultados clínicos são muito favoráveis e encorajadores. Revisão sistemática, incluindo 19 estudos e 683 indivíduos, concluiu que a DSR promoveu reduções da PA sistólica (PAS) que variaram de 18-36 mmHg e da PA diastólica (PAD) de 9-15 mmHg. Em cinco estudos, foi observado um efeito redutor da PA sustentado em 12 meses de acompanhamento. Não foi observada piora da função renal e houve muito poucos eventos adversos relacionados ao procedimento, como pseudoaneurisma de artéria renal, hipotensão e bradicardia¹⁴.

Vários dispositivos têm sido desenvolvidos para realizar a DSR⁸. O que apresenta resultados clínicos em maior número de pacientes e com maior tempo de acompanhamento é o cateter do sistema Symplicity (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota), que realiza disparos de radiofrequência. A DSR por radiofrequência também é possível com outros dispositivos, ainda em desenvolvimento, alguns já com experiência inicial em seres humanos e aprovados para uso na Europa, tais como o cateter EnligHTN (St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota), o cateter Vessix V2 (Vessix Vascular Inc., Laguna Hills, Califórnia) e o cateter One Shot (Maya Medical Inc., Campbell, Califórnia). Os cateteres de radiofrequência Thermocool (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, Califórnia) e Chilli II (Boston Scientific Inc., San Jose, Califórnia) estão sendo utilizados em seres humanos, mas ainda não estão aprovados para uso. Nova tecnologia envolvendo a ablação por ultrassom também está disponível com o cateter Paradise (ReCor Medical Inc., Ronkonkoma, Nova Iorque), já em uso clínico experimental¹⁸.

Estudos Simplicity: resultados e limitações

A técnica de DSR foi testada inicialmente em um estudo clínico piloto aberto, o Symplicity HTN-1¹¹, realizado com 45 pacientes portadores de HAR, com função renal preservada. Os pacientes usavam, em média, 4,7 fármacos anti-hipertensivos e tinham PA média basal de 177/101 mmHg. Os desfechos primários do estudo eram a segurança do procedimento e a redução da PA casual. Os desfechos secundários eram os efeitos do procedimento na produção de noradrenalina renal (*spillover*) e sobre a função renal. O seguimento dos pacientes ocorreu com um, três, seis, nove e 12 meses, sem ajuste do número de medicamentos anti-hipertensivos, a menos que fosse necessário¹¹.

As reduções de PA em todos os momentos de acompanhamento foram expressivas. Assim, com um mês de acompanhamento, a redução de PAS e PAD observada foi de $-14/-10$ mmHg, respectivamente, alcançando $-27/-17$ mmHg com 12 meses após o procedimento. Seis dos 45 pacientes (13%) tiveram redução da PAS < 10 mmHg, sendo considerados não responsivos, enquanto os cinco pacientes com HAR que não realizaram o procedimento (grupo controle) apresentaram aumento da PA nas avaliações subsequentes. Após 12 meses do procedimento, 38% dos pacientes estavam com a PA controlada (PAS < 140 mmHg) e 28% estavam com a PA parcialmente controlada (PAS 140-159 mmHg)¹¹ (Tabela 1).

Nesse estudo piloto, a presença de intercorrências foi mínima, como a ocorrência de dor abdominal difusa periprocedimento, aliviada com analgésicos. O procedimento mostrou-se seguro e livre de complicações em 43 dos 45 pacientes (um paciente apresentou dissecção artéria renal que foi tratada e resolvida com a suspensão do procedimento de DSR e outro paciente apresentou pseudoaneurisma no local da punção e foi tratado conservadoramente). As angiografias realizadas após o procedimento em 18 pacientes não evidenciaram qualquer anormalidade nas artérias renais; da mesma forma, a ressonância magnética realizada aos seis meses em 14 pacientes não mostrou complicações relacionadas ao procedimento¹¹.

A eficiência do procedimento de DSR foi também avaliada pela redução da liberação de noradrenalina (*spillover*): em 10 pacientes estudados, essa redução foi de 47%, e esses pacientes tiveram redução da PA média aos seis meses de $-22/-12$ mmHg, semelhante ao grupo como um todo. A FC permaneceu inalterada em todos os momentos¹¹.

Os resultados favoráveis desse estudo piloto inicial estimularam a proposição de um novo estudo: o Symplicity HTN-2¹⁵, estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado. Nesse estudo, 106 pacientes com HAR foram randomizados para DSR (n = 52, PA média inicial de 178/96 mmHg) ou manutenção da terapêutica medicamentosa prévia (n = 54, PA média inicial de 178/97 mmHg), tendo como desfecho principal a modificação da PA casual em seis meses e como desfechos secundários a segurança do procedimento, a ocorrência de desfechos cardiovasculares e medidas adicionais da PA aos seis meses.

Ao final de seis meses de acompanhamento, a PA casual no grupo DSR foi reduzida em $-32/-12$ mmHg em relação ao basal. No grupo controle, a PA não apresentou redução ($+1/0$ mmHg). Dessa forma, a diferença de PA entre os grupos

Tabela 1 – Principais características e resultados dos estudos Simplicity HTN-1 e HTN-2^{11,15,16}

Estudo	Características	Principais resultados
Simplicity HTN-1 ¹¹	Estudo aberto, não randomizado N = 45	↓PA casual aos 12 meses: -27/-17 mmHg
	Média de idade 58±9 anos; 56% homens; 31% diabéticos PA inicial: 177/101 mmHg Desfechos: redução PA casual aos 12 meses e segurança do procedimento	12 meses: 38% PAS < 140 mmHg; 28% PAS 140-159 mmHg e 13% reduções < 10 mmHg (não respondedores) Procedimento livre de complicações
Simplicity HTN-2 ¹⁵	Estudo randomizado, controlado não cego N = 106	↓PA casual aos 6 meses: -32/-12 mmHg
	Média de idade 58±12 anos; 58% homens; 67% diabéticos PA inicial: 178/97 mmHg (intervenção) e 178/98 mmHg (controle) Desfechos: redução PA casual aos 6 meses e segurança do procedimento	↓PA MAPA* aos 6 meses: -11/-7 mmHg 6 meses pós-procedimento: 84% redução da PAS ≥ 10 mmHg; 10% não tiveram reduções PAS (não respondedores) Procedimento livre de complicações
Simplicity HTN-2 Extensão para 1 ano ¹⁶	Pacientes do grupo controle do Simplicity HTN-2 que mantiveram o controle de PA insatisfatório (PAS > 160 mmHg) foram submetidos ao procedimento de DSR com 6 meses de acompanhamento Seguimento estendido para 1 ano	↓PAS casual aos 12 meses (para o grupo tratado inicialmente com DSR): -28,1 mmHg ↓PAS casual aos 12 meses (para o grupo tratado tardiamente com DSR): -23,7 mmHg Procedimento livre de complicações

*MAPA foi realizada em apenas 20 pacientes do grupo procedimento. DSR: desnervação simpática renal; MAPA: monitoração ambulatorial da pressão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica.

DSR e controle aos seis meses foi de 33/11 mmHg. Reduções significativas também foram observadas na medida residencial e na MAPA aos seis meses, porém menor em números absolutos às reduções da PA casual observadas¹⁵ (Tabela 1).

Dez pacientes (20%) tiveram redução do número de medicamentos utilizados no grupo que sofreu intervenção em comparação a três (6%) no grupo controle. Quatro pacientes (8%) tiveram aumento no número de fármacos utilizados no grupo DSR contra seis (12%) no grupo controle¹⁵.

Ao final de seis meses, 41 pacientes (84%) que foram submetidos à DSR apresentaram redução de PAS ≥ 10 mmHg e foram considerados respondedores, em comparação com apenas 18 pacientes (35%) no grupo controle. O procedimento não foi acompanhado de complicações ou efeitos colaterais¹⁵. Os pacientes que, nos primeiros seis meses, permaneceram apenas em uso de medicamentos e apresentavam controle insatisfatório da PA, foram submetidos à DSR, e o seguimento foi então estendido para um ano, com resultados sobre a PA semelhantes aos que sofreram a intervenção no momento inicial¹⁶. Os resultados com um ano de acompanhamento dos pacientes submetidos à DSR no estudo Simplicity HTN-2 mostraram manutenção da redução da PAS (-28,1 mmHg), valor semelhante ao observado com seis meses de acompanhamento (-31,7 mmHg)¹⁶ (Tabela 1).

Entretanto, nos estudos Simplicity HTN-1¹¹ e Simplicity HTN-2¹⁵, foram observadas importantes limitações que merecem ser consideradas: a) os possíveis mecanismos responsáveis pela redução da PA na DSR não foram pesquisados em nenhum dos estudos^{6,11,15,17,18}; b) não houve grupo controle no Simplicity HTN-1¹¹, o que diminui a força dos seus resultados; c) no Simplicity HTN-2¹⁵, devido à complexidade do próprio procedimento testado (intervenção invasiva), o estudo não pode ser cego, criando dessa forma um possível viés de avaliação^{6,11,15,17,18}; d) em ambos os estudos, os pacientes não foram adequadamente avaliados

para a possibilidade de HA secundária (sabidamente até 10% dos pacientes com HAR têm aldosteronismo primário e, nesses pacientes, o tratamento invasivo da HAR poderia ser questionado); e) apenas pequeno número de pacientes estava fazendo uso de terapêutica clínica consagrada para o tratamento da HAR, como a restrição de sal na dieta e o uso de espironolactona, levantando a dúvida sobre se esses pacientes eram verdadeiramente resistentes ao tratamento. Assim, admite-se que critérios de inclusão e exclusão mais rígidos devem ser aplicados em estudos futuros para testar essa técnica de tratamento da HAR^{6,11,15,17,18}.

Ainda como limitações, nos dois estudos alguns pacientes tiveram sua medicação alterada durante o seguimento, diminuindo o impacto do procedimento sobre a redução da PA^{6,11,15,17,18}. Outro aspecto foi a grande variabilidade da resposta hipotensora observada ao final de seis meses com os diferentes métodos de medida de PA utilizados nos dois estudos, tornando a análise da eficácia do procedimento bastante heterogênea^{6,11,15,17,18}. Vale ressaltar que, nos dois estudos, apenas parte dos pacientes foi submetida à MAPA, e esse método complementar é fundamental para afastar o efeito do aventa branco. Nessa coorte, a redução da PA na MAPA foi de cerca de 1/3 daquela obtida para a PA casual, sugerindo que os efeitos da DSR possam não ser tão expressivos como pareceram inicialmente^{6,11,15,17,18}.

Uma preocupação com essa técnica está relacionada à segurança e à durabilidade do efeito hipotensor em longo prazo, em decorrência da capacidade regenerativa do tecido nervoso^{6,11,15,17,18}. Entretanto, o seguimento por 24 meses após o procedimento de 153 pacientes com HAR no estudo Simplicity HTN-1¹⁹ mostrou reduções progressivamente maiores da PA casual pós-procedimento, atingindo -32/-14 mmHg aos 24 meses. Os autores concluíram que a DSR resultou em redução substancial e sustentada da PA em seguimento de dois anos, sem eventos adversos significativos.

Artigo de Revisão

Vale ressaltar que cerca de 20% dos pacientes inicialmente selecionados para o procedimento não participaram do estudo Symplicity HTN-2¹⁵ por dificuldades na anatomia renal que impediram a realização do procedimento, o que pode limitar o uso clínico dessa terapêutica em larga escala^{6,11,15,17,18}.

Finalmente, nem todos os pacientes submetidos ao procedimento tiveram sucesso em reduzir a PA. Se considerarmos que a DSR obteve redução média da PAS de 20-25 mmHg e da PAD de 10-15 mmHg, ao final de 12 meses de acompanhamento, reduções semelhantes de PAS e PAD também foram observadas em pacientes usando espirolactona como quarto fármaco no tratamento da HAR.

Por essa razão, é importante tentar identificar fatores que possam prever o sucesso terapêutico da intervenção. A análise univariada no Symplicity HTN-1¹¹ não identificou nenhuma condição pré-procedimento capaz de prever o sucesso da DSR, enquanto no Symplicity HTN-2¹⁵ os maiores valores de PAS e o uso de agentes simpaticolíticos centrais foram capazes de prever sucesso do procedimento^{6,11,15,17,18}.

Devido à própria natureza do procedimento, um olhar mais cuidadoso sobre a função renal dos pacientes submetidos à DSR é mandatório¹⁷. Os resultados estendidos do Symplicity HTN-1 para 24 meses de acompanhamento¹⁹ observaram redução significativa da TFG ($-16 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) em 10 pacientes; queda menor, mas também significativa ($-7,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) foi observada em cinco pacientes que não estavam em uso de espirolactona ou outro diurético no primeiro ano após o procedimento. Vale salientar que, mesmo com a redução da TFG, nenhum paciente apresentou aumento da creatinina sérica ou evolução para insuficiência renal ou necessidade de diálise, e essa redução da TFG foi também inferior à queda estimada se os pacientes tivessem mantido a PA inalterada em relação ao início do protocolo¹⁹.

Estudos clínicos com outros dispositivos

O EnligHTN constitui um cateter multieletrodo como uma cesta e, ao se abrir dentro da artéria renal, permite a liberação de energia simultaneamente em quatro pontos na superfície endoluminal arterial. Foi o cateter utilizado no estudo ARSENAL, cujos resultados preliminares foram apresentados em 2012, reportando uma redução da PA de $-28/-10 \text{ mmHg}$, um mês após a intervenção, com 78% dos pacientes apresentando redução da PA sistólica $> 10 \text{ mmHg}$. Eventos adversos ocorreram em número muito pequeno de casos ($n = 6$): hematomas no local da punção arterial, resposta vasovagal na retirada da bainha e bradicardia pós-procedimento. Os resultados finais do estudo serão conhecidos em 2013, após o seguimento de seis meses de 47 pacientes tratados com a DSR com o cateter EnligHTN⁸.

O sistema Vessix V2 de DSR tem um cateter com balão de baixa pressão, com eletrodos de radiofrequência bipolar na superfície do balão, e está sendo testado no estudo REDUCE-HTN, com fechamento dos resultados planejado para agosto de 2014. Resultados preliminares em 10 pacientes mostraram reduções da PA de $-30/-11 \text{ mmHg}$ ⁸.

A primeira experiência em seres humanos com o sistema One Shot foi reportada. Trata-se de um cateter com balão irrigado e eletrodos montados em forma helicoidal, de forma

que o disparo de radiofrequência pode ser feito em uma única vez, tornando o procedimento mais rápido e preciso, sem necessidade de manipulação do cateter. As reduções de PA observadas com um mês pós-intervenção foram similares às observadas nos estudos Symplicity²⁰.

O cateter ThermoCool está sendo utilizado no estudo SWAN HT e pretende incluir 800 pacientes hipertensos. Resultados de estudo piloto com 10 pacientes mostraram redução da PA e de marcadores da atividade simpática. Esse mesmo cateter e o sistema Chilli II estão sendo empregados no estudo SAVE, que também planeja a inclusão de número expressivo de indivíduos - 500 pacientes⁸.

O cateter Paradise está sendo testado no estudo REALISE. Resultados preliminares de 15 pacientes mostraram redução da PA de $-32/-16 \text{ mmHg}$ com três meses de acompanhamento e foram apresentados em congresso em 2012⁸.

Estudos clínicos que realizaram a DSR com cateteres de ablação por radiofrequência irrigados, normalmente utilizados para ablação em tecido cardíaco, também têm mostrado resultados favoráveis.

Dez pacientes submetidos à DSR com esse tipo de dispositivo foram acompanhados por seis meses. As reduções médias de PA observadas foram expressivas ($-21/-11 \text{ mmHg}$) e todos os pacientes reduziram a PAS em 10 mmHg ou mais ao final desse período de observação. Não ocorreram complicações na artéria renal, como aneurismas ou estenoses, e não houve prejuízo da função renal²¹.

Outra experiência com esse tipo de cateter confirmou o efeito sobre a PA, evidenciando reduções da média de PA de 24 h na MAPA de $-24/-14 \text{ mmHg}$, três meses pós-procedimento, sem alterações da função renal ou albuminúria e sem complicações vasculares²².

Efeitos da DSR além da redução da pressão arterial periférica

O impacto favorável da DSR sobre a hemodinâmica central e a rigidez arterial foi recentemente reportado. A avaliação de 110 pacientes que realizaram DSR mostrou redução da PA aórtica central de $167/92 \text{ mmHg}$ no basal para $141/85 \text{ mmHg}$ em seis meses. Nesse mesmo período, o *augmentation index* apresentou redução de 5,3% e a velocidade de onda de pulso carótida-femoral caiu de $11,6 \pm 3,2 \text{ m/s}$ para $9,6 \pm 3,1 \text{ m/s}$. Melhoras na hemodinâmica central e na rigidez arterial podem ter importantes implicações prognósticas, em especial em pacientes de alto risco cardiovascular, como os portadores de HAR²³.

A DSR também foi capaz de reduzir a atividade simpática medida através da atividade nervosa simpática muscular (MSNA) após três meses do procedimento, por mecanismos ainda não bem elucidados. Os resultados da DSR foram mais evidentes para as fibras vasoconstritoras simpáticas únicas, demonstrando redução substancial e rápida de sua atividade²⁴.

A associação entre aumento da atividade simpática renal e componentes da síndrome metabólica (SM) já foi demonstrada. Um grupo de 50 pacientes foi estudado²⁵, com 37 sendo submetidos à DSR e 13 mantidos em tratamento conservador. A PA média inicial em ambos os grupos era

178/96 mmHg. Após três meses de procedimento, foram observadas reduções significativas de PA ($-32/-12$ mmHg), da glicemia de jejum (de 118 mg/dL para 108 mg/dL), dos níveis de insulina (de 20,8 UI/ml para 9,3 UI/ml) e dos níveis de peptídeo C (de 5,3 ng/ml para 3,0 ng/ml). Os autores testaram também o impacto sobre a sensibilidade à insulina, calculada através do *homeostasis model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR), e observaram redução no nível de resistência insulínica com a DSR (de 6 para 2,4). A glicose, após duas horas de estimulação, também apresentou melhora após o procedimento, com redução de 27 mg/dL em comparação ao basal. Não houve modificações da PA e dos parâmetros metabólicos no grupo controle²⁵.

O impacto da DSR sobre a hemodinâmica renal e a excreção urinária de albumina foi avaliado em estudo com 100 pacientes: 88 foram submetidos à DSR e 12 constituíram o grupo controle. Houve redução do índice de resistividade com três e seis meses de procedimento, mas não houve modificação na excreção urinária de albumina e nos valores de cistatina C. Entretanto, o número de indivíduos com microalbuminúria ou macroalbuminúria se reduziu com a DSR. Não foram observadas alterações nesses parâmetros no grupo controle²⁶.

Outro estudo²⁷ avaliou o papel da DSR em 10 pacientes com HAR e apneia do sono. Ao final de seis meses observou-se redução da PA ($-34/-13$ mmHg) e melhora do índice de apneia/hipopneia no sono (de 16,3 para 4,5 eventos/hora).

Mais uma evidência interessante relacionada à DSR foi recentemente publicada, demonstrando a capacidade dessa técnica em reduzir a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e melhorar as funções sistólica e diastólica ventricular em portadores de HAR. O estudo²⁸ envolveu 46 pacientes que foram submetidos à DSR e à realização de ecocardiograma em três momentos (basal, um mês e seis meses após o procedimento), com 18 pacientes compondo o grupo controle. Houve redução da PA ($-22,5/-7,2$ mmHg após um mês e $-27,8/-8,8$ mmHg após seis meses do procedimento) e dos parâmetros de HVE: redução da espessura do septo interventricular, do índice de massa ventricular esquerda de $53,9 \pm 15,6$ g/m^{2.7} ($112,4 \pm 33,9$ g/m²) para $47,0 \pm 14,2$ g/m^{2.7} ($103,6 \pm 30,5$ g/m²) e $44,7 \pm 14,9$ g/m^{2.7} ($94,9 \pm 29,8$ g/m²) em um e seis meses, respectivamente. A melhora das funções sistólica e diastólica ficou evidenciada pela redução da rampa E/E' mitral e pelo aumento da fração de ejeção de $63,1 \pm 8,1\%$ para $70,1 \pm 11,5\%$ ao final de seis meses²⁸.

A DSR também mostrou melhora importante em escores que avaliam a qualidade de vida três meses após o procedimento. No estudo, a avaliação subjetiva da qualidade de vida pelos hipertensos resistentes antes do procedimento era muito ruim. Vale ressaltar que a melhora na avaliação da qualidade de vida não se associou diretamente à magnitude da redução da PA²⁹.

Estudos de custo-efetividade e estimativas de benefícios clínicos em longo prazo

A partir dos resultados do estudo Symplicity HTN-2¹⁵, foi realizada uma análise de custo-efetividade da DSR e

do impacto clínico em longo prazo da DSR. Comparada ao tratamento convencional, a DSR reduziu a probabilidade de desfechos cardiovasculares e renais (risco relativo - RR - em 10 anos/tempo de vida: 0,70/0,83 para AVE; 0,68/0,85 para IAM; 0,78/0,90 para todos os eventos coronarianos; 0,79/0,92 para insuficiência cardíaca e 0,72/0,81 para doença renal em estágio final). A mediana de sobrevivência estimada no grupo DSR foi de 18,4 anos e no grupo de tratamento convencional de 17,1 anos. A razão de custo-efetividade incremental descontada foi de US\$ 3.071 por anos de vida ajustado para qualidade (QALY), tendo sido, portanto, considerada uma estratégia custo-efetiva para a HAR³⁰.

Outra análise avaliou a custo-efetividade em homens e mulheres de diferentes idades, e a DSR resultou em ganho de 0,98 QALYs em homens e 0,88 QALYs em mulheres de 60 anos com um custo adicional de €2.589 e €2.044, respectivamente, comparada à terapia medicamentosa. Quanto mais jovem, maior o ganho em QALYs e menor o custo. Esse estudo destacou que a DSR seria custo-efetiva até a idade de 78 anos para homens e 76 anos para mulheres³¹.

Limitações do estudo

A presente revisão é resultado de uma busca ativa de artigos científicos com o nome "*renal denervation*" na base de dados Medline e PubMed, contando com número limitado de artigos originais publicados e de ensaios clínicos em andamento. Representa ainda uma fase exploratória desse novo método de intervenção e, portanto, um tema do conhecimento ainda em construção.

Perspectivas futuras com a DSR

O sucesso inicial da técnica de DSR na HAR, com o uso de radiofrequência estimulou o aparecimento de outros tipos de dispositivos, com propostas bastante promissoras e mais simplificadas no manuseio e com desempenho mais homogêneo da DSR^{8,32}. Outras técnicas interessantes, como a infusão intra-arterial renal de guanetidina, ou a infusão periarterial renal de etanol³³ ou a injeção de vincristina periarterial com o cateter Bullfrog de microinfusão⁸ ainda serão testadas para uso clínico. A utilização dos cateteres não dedicados, utilizados nas técnicas de ablação de arritmias cardíacas, pode constituir uma forma de menor custo para o procedimento de DSR, entretanto ainda não foi validada de forma científica para seu uso pleno^{22,23}. Entre os desafios futuros está a possibilidade de se realizar tratamento de desnervação de forma não invasiva, através de Doppler direcionado na artéria renal.

Outra demanda para o futuro refere-se ao desenvolvimento de indicadores de avaliação imediata do sucesso do procedimento de DSR.

A realização de estudos cegos randomizados robustos realizados em centros especializados em HA se faz necessária para avaliar a eficácia e a segurança em longo prazo e o possível impacto na redução da morbidade e mortalidade. O estudo Symplicity HTN-3³⁴ em andamento deverá contribuir nessa direção.

O desenvolvimento do conhecimento com a utilização da DSR na HAR poderá sugerir potencialmente a sua utilização em outras condições que curse com hiperatividade simpática, tais como: hipertensão sistólica isolada, diabetes, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, apneia do sono e cirrose⁶.

Em função das limitações dos resultados de estudos clínicos com a DSR até o momento e da ausência de estudos mais abrangentes sobre custo-eficácia do procedimento, sua aplicação em larga escala ainda não deve ser recomendada; na atualidade, deve ser indicada apenas para hipertensos resistentes verdadeiros, grupo de muito alto risco cardiovascular³⁵. Vale ressaltar que, independentemente do resultado clínico favorável da DSR na HAR, o tratamento médico deve estar fundamentado na combinação de uso continuado de medicamentos, perda de peso e mudança de estilo de vida para todos os pacientes^{1,2}.

Referências

1. 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.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51(6):1403-19.
3. Clark D 3rd, Guichard JL, Calhoun DA, Ahmed MI. Recent advancements in the treatment of resistant hypertension. *Postgrad Med.* 2012;124(1):67-73.
4. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12):2271-7.
5. Consolim-Colombo FM, Irigoyen MC, Krieger EM. Papel dos principais componentes na gênese da hipertensão arterial: sistema nervoso simpático. In: Brandão AA, Amodéo C, Nobre F. *Hipertensão.* 2ª.ed. Rio de Janeiro:Elsevier;2012.p.53-9.
6. Bravo EL, Raftoy MA, Nally JV Jr. Renal denervation for resistant hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):795-7.
7. Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis K. Renal sympathetic denervation for the treatment of difficult-to-control or resistant hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;2011:196518.
8. Bunte MC, Infante de Oliveira E, Shishebor MH. Endovascular treatment of resistant and uncontrolled hypertension: therapies on the horizon. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):1-9.
9. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953;152(16):1501-4.
10. Sapoval M, Azizi M, Bobrie G, Cholley B, Pagny JY, Plouin PF. Endovascular renal artery denervation: Why, when, and how? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(3):463-71.
11. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275-81.
12. Steigerwald K, Titova A, Malle C, Kennerknecht E, Jilek C, Hausleiter J, et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model. *J Hypertens.* 2012;30(11):2230-9.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Brandão AA, Campana EMC, Magalhães MEC, Ferreira E.

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

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

13. Rippy MK, Zarins D, Barman NC, Wu A, Duncan KL, Zarins CK. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1095-101.
14. Gosain P, Garimella PS, Hart PD, Agarwal R. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: a systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(1):75-84.
15. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schiaichi MP, Schmieder RF, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-9.
16. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA, on behalf of the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: One-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126(25):2976-82.
17. Petidis K, Anyfanti P, Doumas M. Response to renal sympathetic denervation: Renal function concerns. *Hypertension.* 2011;58(4):e19-20.
18. Bunte MC. Renal sympathetic denervation for refractory hypertension. *Lancet.* 2011;377(9771):1074-5.
19. Azizi M, Steichen O, Frank M, Bobrie G, Plouin PF, Sapoval M. Catheter-based radiofrequency renal-nerve ablation in patients with resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(3):293-9.
20. Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, Stewart R, Haworth P, Stewart JT, et al. First-in-human use of the OneShot renal denervation system from Covidien. *EuroIntervention.* 2013;8(9):1090-4.
21. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5(7):758-65.
22. Prochnau D, Lucas N, Kueenert H, Figulla HR, Burber R. Catheter-based renal denervation for drug-resistant hypertension by using a standard electrophysiology catheter. *Eurointervention.* 2012;7(9):1077-80.
23. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Böhm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1956-65.

24. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61(2):457-64.
25. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940-6.
26. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419-24.
27. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):559-65.
28. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):901-9.
29. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK, et al. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(6):1479-84.
30. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, et al. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1271-7.
31. Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW, Boldt J, Sohns C, Boldt LH, et al. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(6):451-61.
32. Endovascular Today. A summary of ongoing and planned studies, as well potential collateral benefits [acesso em 2012 Feb 2] Disponível em: <http://www.bmctoday.net/evtoday/2012/>
33. Streitparth F, Walter A, Stolzenburg N, Heckmann L, Breinl J, Rinnenthal JL et al. MR-guided periarterial ethanol injection for renal sympathetic denervation: A feasibility study in pigs. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):791-6.
34. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol*. 2012;35(9):528-35.
35. Schimieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation ¼ an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(5):837-41.