

Denervação Simpática Renal no tratamento da Hipertensão Arterial Não Controlada

Renal Denervation for the treatment of uncontrolled arterial hypertension

Esmeralci Ferreira

Professor Associado da Disciplina de Cardiologia da FCMUERJ
 Coordenador do Setor de Hemodinâmica do HUPE
 Coordenador do Setor de Hemodinâmica AMIL - UHG
 (Pasteur e Panamericano)
 Médico do Setor de Hemodinâmica Rede DASA – Hospital São Lucas
 Membro da ACAMERJ

Valerio Fuks

Chefe do Serviço de Cardiologia do HFSE
 Coordenador do Serviço de Hemodinâmica do HFSE
 Coordenador do Setor de Hemodinâmica Hospital CAXIAS D'OR
 Médico do Setor de Hemodinâmica Rede DASA – Hospital São Lucas

Correspondência

Esmeralci Ferreira

Hospital Universitário Pedro Ernesto
 Avenida 28 de setembro, nº 77 - Vila Isabel
 Rio de Janeiro-RJ CEP: 20551-030
 E-mail: esmeralci@gmail.com

RESUMO

A hipertensão arterial não controlada (HANC) engloba pacientes com hipertensão arterial resistente e refratária, e está diretamente relacionada ao aumento da mortalidade, lesões em órgãos alvo, secundários a alterações renais graves, doenças cardíacas e cerebrovasculares, devido a falta de tratamento medicamentoso adequado ou não resposta às terapias farmacológicas e mudanças de estilo de vida. A mortalidade por doenças cardiovasculares aumenta progressiva e linearmente à medida que a pressão arterial (PA) aumenta, enquanto a redução da PA está associada à redução significativa dos riscos. O aumento do tônus simpático nas artérias renais é um dos principais componentes da HANC, e os cateteres para denervação simpática renal (DSR) têm sido desenvolvidos, utilizando diversas tecnologias que permitem a ablação das fibras nervosas no endotélio renal, por radiofrequência ou ultrassom, objetivando a redução da PA. As discussões e controvérsias sobre a eficácia deste tratamento são bastante amplas, principalmente quando associadas a resultados e evidências recentes. O presente artigo traz uma revisão sobre o papel do sistema nervoso simpático na HANC, explicação, desenvolvimento do conhecimento sobre a técnica percutânea de DSR e sua base de evidências.

Palavras-chave: Denervação Simpática Renal; Hipertensão Arterial Refratária; Hipertensão Arterial Não Controlada; Agentes Anti-hipertensivos; Risco Cardiovascular; Revisão do Sistema Nervoso Simpático.

ABSTRACT

Uncontrolled arterial hypertension (UAH) encompasses patients with resistant and refractory hypertension, and is directly related to increased mortality, organ damage secondary to severe renal alterations, heart diseases, and cerebrovascular diseases, due to inadequate drug treatment or lack of response to pharmacological therapies and lifestyle changes. Cardiovascular mortality progressively and linearly increases as blood pressure (BP) rises, while BP reduction is significantly associated with reduced risks. Increased sympathetic tone in the renal arteries is one of the main components of UAH, and renal sympathetic denervation (RDN) catheters have been developed, using various technologies allowing for ablation of nerve fibers in the renal endothelium, through radiofrequency or ultrasound, aiming to reduce BP. Discussions and controversies about the effectiveness of this treatment are quite extensive, especially when associated with recent results and evidence. This article provides a review of the role of the sympathetic nervous system in UAH, explanation, development of knowledge about percutaneous RDN technique, and its evidence base.

Keywords: Renal Sympathetic Denervation; Resistant Arterial Hypertension; Uncontrolled Arterial Hypertension; Antihypertensive Agents; Cardiovascular Risk; Sympathetic Nervous System Review.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a doença cardiovascular (DCV) mais prevalente no mundo e o principal fator de risco modificável para a prevenção da mortalidade por acidente

vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM). A incidência global é de 25% da população, sendo responsável por uma mortalidade de 10 milhões de indivíduos ao ano.⁽¹⁾ Os dados de prevalência no país tendem a variar de acordo com a metodologia e a casuística utilizadas. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% dos adultos brasileiros autorrelataram HAS.⁽²⁾ Elevações na pressão arterial (PA) estão relacionadas, de forma direta e proporcional, a graves complicações nos órgãos alvo, como o risco para cardiopatia isquêmica, AVC, doença renal crônica (DRC) e morte precoce.⁽²⁾

O Ministério da Saúde publicou um relatório apontando que o número de adultos com diagnóstico médico de hipertensão aumentou 3,7% em 15 anos no Brasil.⁽³⁾ Os índices saíram de 22,6% em 2006 para 26,3% em 2021.⁽³⁾ O relatório mostrou ainda um aumento na prevalência do indicador entre os homens, variando 5,9% para mais.⁽³⁾ Os dados foram levantados pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) da pasta que levou em consideração a indicação temporal das últimas dezesseis edições. Adicionalmente foi observada uma queda nos registros em determinadas faixas etárias, sendo a maior redução encontrada entre adultos de 45 a 64 anos.⁽³⁾ O número de óbitos por HAS se mostra em franca elevação. De acordo com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), no período de 2010 a 2020 foram registradas 551.262 mortes por doenças hipertensivas, sendo 292.339

em mulheres e 258.871 em homens. Entre os estados com maior taxa de mortalidade em 2020, estão: Piauí (45,7 óbitos / 100 mil habitantes), Rio de Janeiro (44,6 óbitos / 100 mil habitantes) e Alagoas (38,8 óbitos / 100 mil habitantes).⁽³⁾

A hipertensão controlada é definida como uma PA de consultório abaixo de 140 x 90 mmHg, porém a orientação para que haja um rígido controle dos níveis tensionais geralmente não é seguida de maneira satisfatória, aumentando o risco de morbidade e mortalidade. Há várias dificuldades no controle da PA e nesse grupo incluem-se os pacientes portadores de hipertensão arterial resistente (HAR). Apesar da disponibilidade de inúmeras intervenções no estilo de vida e inúmeros fármacos anti-hipertensivos, a taxa de controle desta patologia permanece muito baixa (< 30%), sobretudo quando se considera que 50% dos pacientes não são aderentes ao tratamento após um ano do diagnóstico.⁽⁴⁾ Além da não aderência às medicações, efeitos colaterais dos medicamentos, regimes terapêuticos complexos, inércia do médico e HAR são fatores que se associam às dificuldades de controle da HAS.⁽⁵⁾

No Brasil, um estudo multicêntrico utilizando o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (ReHOT study) mostrou uma prevalência de HAR de 11,7%.⁽⁶⁾

A HAR é definida como aquela em que se impõe o uso de três anti-hipertensivos, em dose máxima tolerada, incluindo um diurético tiazídico, sem que haja o controle efetivo da PA na meta estipulada (PA

$\geq 140/90$ mmHg para hipertensos em geral e $>130/80$ mmHg para pacientes de alto risco, como os diabéticos).⁽⁷⁾ Vários estudos evidenciam que a prevalência de HAR varia entre 3% e 30%, sendo que dentro deste grupo há os chamados hipertensos refratários (aqueles em uso de 5 ou mais classes de anti-hipertensivos).^(1,2)

A HAR não controlada e HAS refratária (HARRef) foram denominadas como HAS não controlada (HANC) pelos posicionamentos das sociedades americanas e europeias.⁽⁸⁾

Metanálise de 48 estudos envolvendo cerca de 350.000 pacientes mostrou que mesmo um modesto declínio na PA de 5 mmHg, em 4 anos de seguimento, reduz o risco de eventos cardiovasculares em torno de 10%, sendo que quanto maior o efeito anti-hipertensivo, maior o benefício nos desfechos cardiovasculares.⁽⁹⁾

A possibilidade de intervenções percutâneas, não farmacológicas, como fazendo parte de uma terapia adjunta ao tratamento da HANC passou a ser uma opção extremamente factível, desde a década de 2010, quando os resultados da denervação simpática renal (DSR) começaram a ser analisados. Esta revisão sumariza os principais estudos existentes no emprego da DSR para o tratamento da HANC.⁽⁷⁾

DIAGNÓSTICO DE HANC E RISCOS CARDIOVASCULARES

A HANC verdadeira pressupõe a exclusão de todas as causas secundárias da

HAS, além de outras condições associadas, que possam interferir no adequado controle pressórico, o que caracteriza a pseudoresistência. Os pacientes com HANC são mais suscetíveis ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares, como AVC, insuficiência cardíaca, doenças renais crônicas, doenças vasculares arteriais periféricas e isquêmicas do miocárdio, quando comparados a hipertensos de estágios inferiores e controlados.⁽⁷⁾

PAPEL DO SNS NA HANC

O sistema nervoso simpático (SNS), através de fibras eferentes e aferentes são importantes na regulação da pressão arterial e na patogênese da HANC, condição essa comumente caracterizada por uma hiperatividade do SNS. A inervação renal é composta de fibras eferentes e aferentes. A rede neural é estruturada por vasos sanguíneos, túbulos, pelve renal e os glomérulos que transmitem sinais sensoriais e simpáticos para o cérebro. Fibras eferentes renais regulam o fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular, reabsorção tubular de sódio e água, bem como liberação de renina e prostaglandinas, que contribuem para a regulação cardiovascular e renal. Fibras aferentes renais completam o *feedback* através de núcleos autonômicos centrais, onde os sinais são integrados e modulam o fluxo simpático central. Assim, ambos os tipos de fibras nervosas simpáticas formam partes integrantes da autorregulação do reflexo renal.⁽¹⁰⁾

O aumento das atividades das fibras eferentes do SNS resulta na vasoconstrição arteriolar renal, redução na filtração glomerular e aumento na secreção de renina e subsequente angiotensina e aldosterona. Estas alterações levam à retenção de sódio e retenção hídrica, com consequente aumento da PA.⁽¹¹⁾

A ativação das fibras aferentes pode ser mediada pela isquemia renal, hipóxia ou estresse oxidativo que facilita o aumento da estimulação hipotalâmica e o fluxo simpático ao aparelho justa-glomerular, que aumentarão os já mencionados mediadores da resistência vascular.⁽¹²⁾

A simpatectomia lombar era a cirurgia indicada para o tratamento da hipertensão maligna, até a década de 1950, pela ausência de medicamentos anti-hipertensivos adequados. Posteriormente esta terapia foi abandonada pela alta taxa de complicações e pelo surgimento de medicação mais efetiva para o tratamento da HAS.^(13,14)

As fibras aferentes e eferentes dos nervos simpáticos localizam-se ao nível das adventícias das artérias renais, no espaço adiposo perivascular, permitindo que estímulos de radiofrequência ou ultrassom modifiquem as estruturas dos nervos.

A partir de resultados favoráveis iniciais na redução da PA,^(4,5) novas técnicas de intervenção percutânea, na parede das artérias renais, foram introduzidas. A técnica mais utilizada contempla disparos de

radiofrequência intraluminal por cateter, embora o uso de ultrassom ou injeção de substâncias também sejam usadas em menor escala.^(7,15,16)

O QUE É A DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL (DSR)

A DSR, que utiliza vários pontos de abordagem na luz de ambas as artérias renais, tem-se apresentado como uma estratégia terapêutica para a HANC.⁽¹⁶⁾ O procedimento é realizado por uma equipe de intervencionistas em uma sala de hemodinâmica. Com o paciente sob sedação consciente profunda, o cateter de DSR é avançado até as artérias renais através de punção da artéria femoral comum.^(7,16)

Há dois principais dispositivos desenvolvidos para realizar a DSR.^(7,16) O que apresenta resultados clínicos em maior número de pacientes e com maior tempo de acompanhamento é o cateter Symplisity Spyral (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota)⁽¹⁷⁾ (Figura 1 A).

Os disparos de radiofrequência são aplicados em diversos pontos do endotélio de ambas as artérias renais, em espiral. O cateter é reposicionado, do segmento distal para o proximal do vaso. O procedimento pode ser realizado em artérias renais com diâmetro entre 3mm e 8 mm, antes ou após qualquer bifurcação dos ramos principais, mas evitando vasos de terceira geração, que geralmente são intraparenquimatosos.^(7,16,17)

O segundo importante dispositivo, que utiliza um sistema de ultrassom, é o cateter Paradise (ReCor Medical®), cuja liberação de energia também propicia ablação térmica dos nervos renais.⁽⁷⁾ O cateter é composto por um eletrodo de ultrassom dentro de um balão complacente. O cateter é posicionado no ramo principal da artéria renal, centralizado e insuflado a baixa pressão com solução salina, para atingir uma ablação circunferencial. O tratamento é feito sequencialmente nas porções distal, média e proximal do ramo principal da artéria renal, com duração de 7 segundos para cada segmento (Figura 1 B).

Um terceiro sistema de ablação, este por injeção alcoólica, é o cateter Peregrine (Ablative Solutions®), que utiliza 3 microagulhas retráteis para injetar álcool desidratado no espaço perivascular da artéria principal e grandes ramos acessórios (4mm a 7mm) causando degeneração nervosa. Este dispositivo ainda se encontra em fase inicial de avaliação⁽⁷⁾ (Figura 1 C).

A utilização dos dispositivos de DSR permitiu avaliar a eficiência e a segurança de um procedimento, minimamente invasivo, no tratamento da HANC, associado a pouca incidência de efeitos colaterais e com tempo de recuperação curto.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

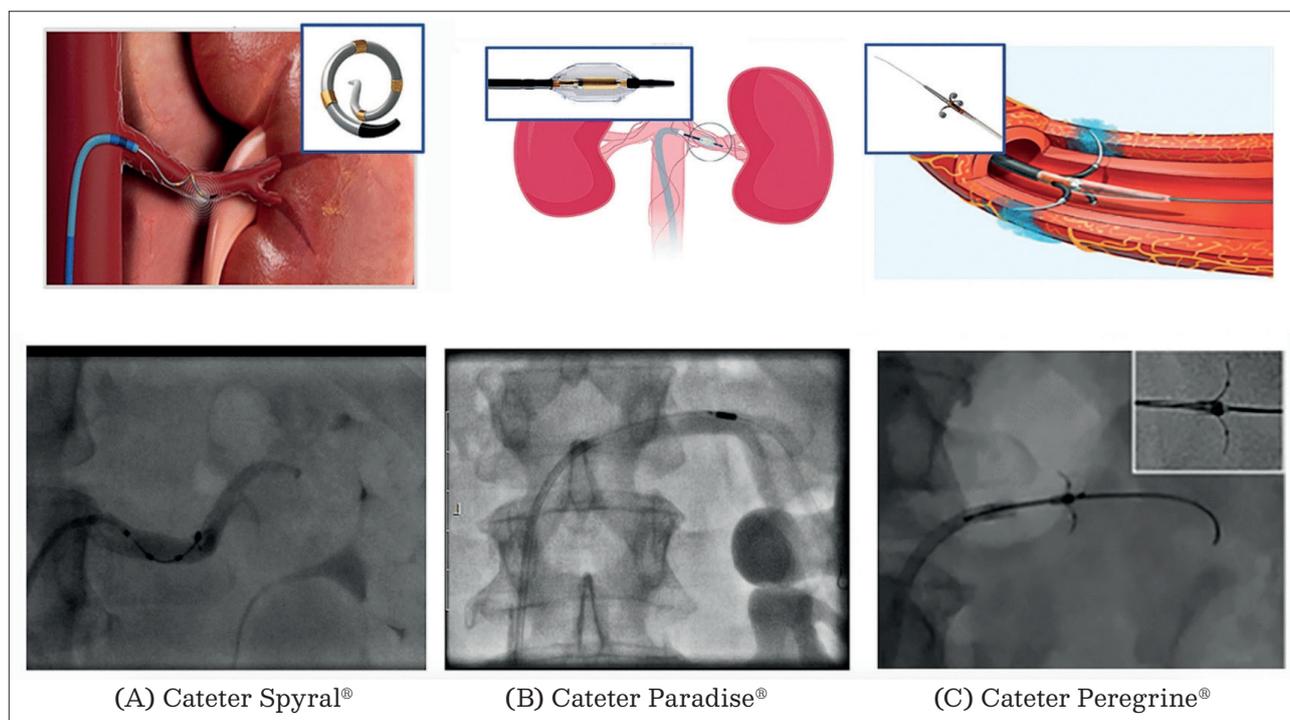


Figura 1

Principais Dispositivos de Denervação Simpática Renal

(A) Symplicity Spyral™ (Medtronic Inc., CA, USA), (B) PARADISE® (ReCor Medical, CA, USA), (C) Cateter Peregrine® (Ablative solutions MA, USA)

QUEM DEVE SER ELEGÍVEL PARA A DSR?

Os principais candidatos são os pacientes com HANC, cuja principal causa da falta de controle da PA é a não aderência, que ocorre em torno de 40% dos indivíduos.⁽²⁾ A DSR pode ser uma opção quando a hipertensão secundária e a hipertensão do jaleco branco forem descartadas, e cuja medicação anti-hipertensiva já estiver otimizada ao máximo. Considerações para a seleção do paciente para o tratamento pela DSR incluem a hipertensão não controlada (PA de consultório $\geq 150 \times 90$ mmHg mesmo com terapia adequada baseada em diretrizes, incluindo mudanças de hábitos de vida, elevado risco cardiovascular ou lesão de órgão alvo, isto é, lesões no coração, rins ou cérebro e doença vascular periférica).

A opção pela DSR deve ser compartilhada com o paciente, em relação aos benefícios, possíveis riscos, e circunstâncias afetadas pelos determinantes sociais da saúde (baixo salário, dificuldade de lidar com receituário muito complexo); e endosso do candidato por um especialista em hipertensão (ou nefrologia) e um intervencionista. Os critérios de exclusão utilizados nos estudos clínicos randomizados foram displasia fibromuscular, estenose da artéria renal acima de 50%, stent na artéria renal nos últimos 3 meses, taxa de filtração glomerular abaixo de 40–45 mL/min/1,73 m², rim único e transplante renal.

Os estudos de DSR identificaram baixíssimos riscos inerentes ao procedimento

no que tange ao dispositivo, podendo haver complicações ligadas à punção da arterial femoral. Sendo assim, o tratamento deverá ser realizado preferencialmente em um centro de excelência, composto por especialista em hipertensão arterial, intervencionistas experientes nas técnicas de tratamento por cateter (cardiologistas ou radiologistas), que possam selecionar o paciente para a DSR, assegurar o uso apropriado da tecnologia e prover cuidados pertinentes.^(2,5)

AValiação E ACOMPANHAMENTO PÓS-DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL PERCUTÂNEA

Estudos demonstraram a redução da liberação de norepinefrina plasmática em pacientes submetidos à DSR,⁽¹⁸⁾ entretanto não há um marcador clínico, laboratorial ou mesmo procedimento para avaliação da resposta da hipertensão arterial à DSR. Estudos com pequena amostra de pacientes demonstram que a frequência cardíaca > 70 bpm e a taxa de renina plasmática $> 0,65$ seriam preditores de um bom respondedor à DSR.^(19,20)

A resposta individual de cada paciente é difícil de ser predita, em razão da variabilidade na hiperatividade simpática ou da ablação renal, uma vez que entre 10% a 30% dos pacientes não respondem à DSR, ao menos inicialmente, em que pese 20% a 30% dos pacientes têm uma redução da PA acima da média. A presença de hipertensão arterial elevada combinada (PAS/PAD),

pré-procedimento e idade vascular jovem são os maiores fatores determinantes na redução significativa da PA pós-DSR.⁽²¹⁾

Não há consenso quanto aos cuidados dos pacientes submetidos à DSR. O uso de antiagregação plaquetária dupla, com aspirina e clopidogrel, por um período curto de aproximadamente 30 dias, pode ser benéfico na redução de eventos trombóticos.⁽¹⁷⁾ No que se refere ao acompanhamento, o paciente deve receber reavaliações mensais da PA e ajuste das medicações anti-hipertensivas. Avaliação rotineira com exames de imagem das artérias renais não é realizada de forma prática.⁽⁷⁾

AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS COM A DSR

Cateter de Radiofrequência: Estudos Simplicity e Spyrall

Os primeiros estudos clínicos sobre a DSR foram o Symplicity HTN-1^(15,22) e o Symplicity HTN-2.⁽²³⁾ O primeiro foi um estudo não comparativo, com 45 pacientes portadores de HAR (média 4,7 fármacos anti-hipertensivos e PA basal: 177/101 mmHg), sem disfunção renal. Houve redução nas PAS/PAD que se manteve após 12 meses do procedimento, sendo que 38% dos pacientes estavam com a PA controlada (PAS <140 mmHg).^(15,23)

O estudo Symplicity HTN-2⁽²³⁾ foi multicêntrico, prospectivo e randomizado. Cento e seis pacientes com HAR foram randomizados para DSR (n=52, PA média

inicial 178/96 mmHg) ou manutenção da terapêutica medicamentosa prévia (n=54, PA média inicial 178/97 mmHg). Ao final de 6 meses de acompanhamento, a PA casual no grupo DSR foi reduzida em -32/-12 mmHg em relação ao basal, enquanto no grupo controle não houve redução da PA (+1/0 mmHg). Ao final de 6 meses, 84% que foram submetidos à DSR foram considerados respondedores (redução de PAS \geq 10 mmHg), em comparação com apenas 35% no grupo controle. O procedimento não foi acompanhado de complicações ou efeitos colaterais.⁽²³⁾

A despeito dos resultados significativos mostrarem factibilidade e segurança do procedimento de DSR, houve limitações relacionadas ao baixo número de pacientes, não avaliação de HA secundária, mudanças na medicação e impossibilidade de serem estudos cegos. Sendo assim, os estudos foram questionados pelo viés de avaliação.⁽⁷⁻²⁴⁾

Na sequência, foi elaborado o Symplicity HTN-3,⁽²⁵⁾ com formatação de estudo clínico randomizado, simples cego, utilizando procedimento simulado (*sham*). Os pacientes do braço simulado (*sham*) receberam um procedimento intervencionista placebo, onde foram feitos os acessos de cateterismo e angiografia renal, mas sem fazer a efetiva intervenção por radiofrequência.

O estudo randomizou 535 pacientes com HAR, em uma proporção 2:1 para se submeter a DSR ou um procedimento *sham*. O desfecho primário de eficácia foi a mudança na PAS no consultório aos 6 meses;

um desfecho secundário de eficácia foi a alteração na PAS ambulatorial de 24 horas. O desfecho primário de segurança foi um composto de morte, doença renal em estágio terminal, eventos embólicos que resultassem em lesão de órgãos-alvo, complicações renovasculares ou crise hipertensiva em 1 mês ou estenose de artéria renal nova em mais de 70% aos 6 meses.⁽²⁵⁾

Em 6 meses a redução da PA foi similar nos dois grupos de estudos, sem vantagens para a DSR ($p=0,26$ para superioridade do procedimento). Na avaliação pré-especificada da pressão arterial sistólica de 24 horas no MAPA, houve uma diferença de apenas 2 mmHg a favor do grupo DSR ($p=0,98$ para superioridade do procedimento). Não houve diferença significativa na segurança entre os dois grupos. Desta forma, os resultados sobre desfechos primários e secundários do estudo não foram positivos.⁽²⁵⁾

Entre as principais justificativas para os resultados negativos do Symplicity HTN-3⁽²⁵⁾ destacam-se erros nos critérios de seleção de pacientes, técnica de DSR inadequada, incompleta e não padronizada e ainda a violação do protocolo sobre adesão à medicação pelos médicos e pacientes participantes.

O Global Symplicity Registry (GSR), envolvendo 3.077 pacientes, recebendo DSR por radiofrequência, com cateter unipolar, demonstrou uma grande resposta à DSR, com reduções significativas na PA de consultório e na média de 24 horas do MAPA, com um perfil de segurança favorável.

Sendo os maiores efeitos de redução da PA observados em pacientes com PAS basais mais elevadas. Houve redução de eventos cardíacos (15%), morte cardiovascular (11%), infarto do miocárdio (15%) e acidente vascular cerebral (23%) de 6 a 36 meses pós-DSR.^(26,27)

Um estudo desenvolvido na Suécia,⁽²⁸⁾ com 260 pacientes, demonstrou redução significativa da PA ambulatorial aos 6 meses, e que persistiu até 36 meses. A função renal, medida pela taxa de filtração glomerular estimada, permaneceu inalterada ao longo do tempo. Estes dados estão em consonância com os resultados positivos dos principais registros, por exemplo, do Reino Unido,⁽²⁹⁾ da Áustria⁽³⁰⁾ e da Grécia.⁽³¹⁾

Uma gama de outros estudos randomizados obteve respostas comparadas às do registro Symplicity.⁽³²⁻³⁴⁾ Entretanto, os resultados de vários estudos não mostraram os efeitos favoráveis da DSR na redução da PA em pacientes com HAR.⁽³⁵⁻³⁸⁾

Uma série de estudos de segunda geração demonstraram que a DSR diminuiu a PA em torno de 5-10 mmHg comparando com a PA inicial, fornecendo o efeito equivalente a uma ou duas drogas, tanto na presença quanto na ausência de medicação anti-hipertensiva.^(39,40)

Em uma tentativa de corrigir as limitações originárias dos estudos Symplicity, o cateter original (que continha um único eletrodo distal) evoluiu para o novo cateter multieletrodo – Symplicity Spyrall

(Figura 1A).⁽⁷⁾ Este novo sistema permite múltiplos disparos consecutivos em vários pontos das artérias renais e foi testado em dois estudos piloto: Spyril-HTN Off Med (R45),⁽⁴¹⁾ envolvendo pacientes na ausência de medicamentos, e o Spyril-HTN On Med,⁽⁴²⁾ com pacientes em uso de medicamentos anti-hipertensivos. Ambos os estudos envolveram grupo controle recebendo tratamento simulado (*sham*) com angiografia renal.

No estudo Spyril HTN OFF-MED Pivotal, 331 pacientes hipertensos moderados (PAS 140-170 mmHg), sem uso de medicação anti-hipertensiva, foram randomizados para tratamento por radiofrequência ou tratamento simulado. A redução na PA no MAPA de 24 horas em 3 meses foi maior no grupo DSR do que no grupo simulado (-4,7 mmHg *vs.* -0,6 mmHg, $p = 0,0005$).⁽⁴¹⁾

No estudo randomizado Spyril HTN ON-MED Full Cohort, 337 pacientes em uso de 1 a 3 anti-hipertensivos foram randomizados para DSR por radiofrequência ou grupo simulado.⁽⁴²⁾ Em 6 meses a PA sistólica de consultório foi reduzida pela DSR (-9,9 mmHg *vs.* -4,9 mmHg, $p = 0,001$). Entretanto, o desfecho primário da PAS no MAPA de 24 horas não foi significativamente diferente entre os dois grupos, possivelmente devido ao aumento no uso de anti-hipertensivos no grupo controle simulado durante o seguimento ocorrido majoritariamente durante a pandemia de Covid-19. Não houve eventos adversos maiores observados em 6 meses.⁽⁴²⁾

Cateter de Ultrassom

O cateter de ultrassom PARADISE foi testado no estudo REALISE,⁽⁴³⁾ com 146 pacientes randomizados para DSR ($n = 74$) ou um procedimento simulado ($n = 72$). Em 2 meses houve redução na PAS ambulatorial, que foi maior com DSR (-8,5 mmHg) do que com o procedimento simulado (-2,0 mmHg, $p = 0,0001$). Nenhum dos grupos apresentou complicações.

A tecnologia de DSR baseada em ultrassom foi avaliada em estudos piloto na ausência (RADIANCE-HTN SOLO) e presença (RADIANCE-HTN TRIO) de medicação anti-hipertensiva.^(44,45)

O RADIANCE-HTN Solo⁽⁴⁴⁾ foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, cotejado por simulação. Houve redução significativa da PA no grupo DSR, após 6 meses do tratamento ($p = 0,0001$). O Radiance-HTN Trio foi um estudo pequeno, com 129 pacientes, com resultados semelhantes para o grupo DSR e o simulado, entretanto o grupo de tratamento apresentou menor necessidade de nova associação de fármacos anti-hipertensivos.⁽⁴⁵⁾

O estudo RADIANCE II randomizou 224 pacientes (2:1) para DSR por ultrassom ou grupo simulado na ausência de medicação anti-hipertensiva.⁽⁴⁶⁾ A redução na PA durante o dia pelo MAPA de 24 horas foi maior nos pacientes tratados pela DSR por ultrassom (-7,9 [desvio padrão 11.6] mmHg) do que no grupo simulado (-1,8 [desvio padrão 9.5] mmHg), com ajuste

na linha de base entre os grupos de $-6,3$ mmHg (95% intervalo de confiança $-9,3$ a $-3,2$ mmHg, $p < 0,001$). Não houve eventos adversos maiores observados em 6 meses.⁽⁴⁾

Cateter de Infusão Alcoólica

A DSR baseada na infusão de álcool não comporá este documento de revisão pois não está disponível no nosso meio e ainda se encontra em fase muito inicial de investigação, para pacientes com e sem medicação anti-hipertensiva.

A DSR É CUSTO-EFETIVA?

Atualmente os custos exatos não são conhecidos, pelo fato de não haver estudos abrangentes sobre custo-eficácia do procedimento. A maior parte dos procedimentos requer em torno de 2 horas de sala de hemodinâmica, uso dos cateteres dedicados para a DSR, cateter guia, fio guia e material padrão para intervenção percutânea renal. Deve-se contar com o apoio de um anestesista e 24 horas de internação em ambiente de terapia intensiva. Em geral, a medicação anti-hipertensiva é mantida para posterior avaliação do médico assistente, mas frequentemente o paciente recebe alta hospitalar com uma dosagem menor em sua medicação.

As análises econômicas desenvolvidas sugerem a custo-efetividade do tratamento. A realização da DSR resulta em um maior custo no primeiro ano, pelo gasto inicial do cateter dedicado, entretanto a utilização

dessa tecnologia promove aumento dos anos de vida saudável, quando comparada à ausência da intervenção, além de estar diretamente relacionado à redução das complicações cardiovasculares.^(7,8,47)

A DSR também mostrou melhora importante em escores que avaliam a qualidade de vida 3 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 PA.⁽⁴⁷⁾

DIRETRIZES E CONSENSO

Em que pese tenha havido resultados promissores em diversos estudos da DSR, os resultados negativos do estudo Symplicity HTN3⁽²⁵⁾ deixaram a comunidade acadêmica em alerta para aceitar como segura e eficaz a difusão do método. Estudos atuais, sem os erros metodológicos do passado, impuseram melhorias na concepção dos ensaios, principalmente com uma entrega mais efetiva de energia ablativa na parede da artéria renal. Outro aspecto muito relevante nos estudos foi a inclusão de um braço simulado, para cotejamento com o grupo da DSR efetivada, de forma completa. O acompanhamento de parâmetros de pressão arterial pelo MAPA, de 24 horas, são extremamente úteis na evolução a médio e longo prazo.⁽⁷⁾

A DSR é regulada em mais de 60 países do mundo. Recentemente a European

Society of Cardiology (ESC) classificou a DSR com a Classe II e nível de evidência B, considerando a DSR como um tratamento adjuvante ao medicamentoso, e com Classe I e nível de evidência C, como um tratamento a ser realizado em centros de excelência e por operadores experientes.⁽⁴⁰⁾

O Food and Drug Administration (FDA) americano aprovou a DSR tanto com ultrassom quanto com o cateter de radiofrequência para utilização clínica nos EUA.⁽⁴⁸⁾

Nossa diretriz de Hipertensão Arterial de 2020 ainda não foi atualizada em relação às novas evidências, mas espera-se que haja uma reformulação em breve.⁽²⁾ A técnica deve refinar-se com o acesso radial, diminuindo as possíveis complicações vasculares. Uma outra tendência atual é o maior número de disparos de radiofrequência, em que a facilidade no uso do cateter com quatro eletrodos permite a realização de mais de 40 disparos em cada artéria renal e seus ramos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A DSR tem sido estudada em populações com alto grau de estímulo simpático,⁽⁵⁾ incluindo pacientes portadores de doença

renal crônica, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, arritmias ventriculares, apneia obstrutiva do sono, metabolismo da glicose e resistência insulínica.^(7,49,50) Os bons resultados nesses contextos e o aumento das evidências da sua aplicabilidade na HANC permitem a indicação da DSR como sendo uma opção para a otimização dos cuidados. Cabe ressaltar que a DSR atua sobre apenas um elemento, dentro da reconhecida complexidade da fisiopatologia da HA.⁽⁷⁾ Sendo assim, a despeito dos bons resultados, o seu uso deve estar pautado na HANC após a otimização da medicação, mudança do estilo de vida do paciente, exclusão das causas secundárias e de pseudorresistência.⁽⁷⁾

Maior incentivo aos estudos sobre DSR e evidências científicas mais robustas levam à possibilidade futura de que o alto número de mortes cardiovasculares relacionadas à HA seja reduzido, assim como os custos financeiros da terapia anti-hipertensiva e seus efeitos adversos. Ainda estamos longe de uma aplicação em larga escala, mas o uso da DSR certamente vai figurar de forma permanente ao arsenal terapêutico da HANC, além das outras possíveis indicações descritas.

REFERÊNCIAS

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365: 217-223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-)
2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Oigman W, Nadruz W. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):516-658. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20201238. PMID: 33909761; PMCID: PMC9949730.

3. Ministério da Saúde [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) [acesso em 2024 jan 15]. Disponível em: < <https://www.gov.br> > Assuntos > Notícias > 2022 > Maio>
4. Zhou B, Danaei G, Stevens GA. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394:639–651. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31145-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31145-6)
5. Kandzari DE, Townsend RR, Bakris G, et al. Renal denervation in hypertension patients: proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;98:416-26.
6. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
7. Ferreira E; Albuquerque DC. Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista para o Clínico. Rio de Janeiro: Rúbio, 2021. p 535-553.
8. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37345492.
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-8.
10. Sata Y, Head GA, Denton K, May CN, Schlaich MP. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2018 Mar 29;5:82.
11. Kannan A, Medina RI, Nagajothi N, Balamuthusamy S. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. *World J Cardiol*. 2014;6:814-823. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.814>
12. Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308:R79-R95. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00351.2014>.
13. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953;152: 1501–1504. <https://doi.org/10.1001/jama.1953.03690160001001>
14. Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg*. 1948;75: 48–68. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(48\)90284-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(48)90284-0)
15. 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 Apr 11; 373(9671):1275-81.
16. Brandão AA, Campana EM, Magalhães ME, Ferreira E. Desnervação simpática renal no tratamento da hipertensão arterial resistente: perspectivas atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):364-71.
17. Ferreira E, Fuks V, Staico R, Esporcarte R, Brandão AA. Renal Sympathetic Denervation Using a Novel Device: A Clinical Case Discussion and Literature Update. *Int J Cardiovasc Sci* 2021;34(5 Supl 1):139-45.
18. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361:932-934. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0904179>
19. Böhm M, Tsioufis K, Kandzari DE, Kario K, Weber MA, Schmieder RE, Townsend RR, Kulenthiran S, Ukena C, Pocock S, Ewen S, Weil J, Fahy M, Mahfoud F. Effect of Heart Rate on the Outcome of Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep 7;78(10):1028-1038. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.044. PMID: 34474735.
20. Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, Kario K, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, David S, Patel K, Rao A, Walton A, Bloom JE, Weber T, Suppan M, Lauder L, Cohen SA, McKenna P, Fahy M, Böhm M, Weber MA. Changes in Plasma Renin Activity After Renal Artery Sympathetic Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 15;77(23):2909-2919. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.044. Epub 2021 May 3. PMID: 33957242.

21. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, von Roeder M, Besler C, Hartung P, Desch S, Thiele H, Lurz P. Predictors for profound blood pressure response in patients undergoing renal sympathetic denervation. *J Hypertens.* 2018 Jul;36(7):1578-1584. doi: 10.1097/HJH.0000000000001739. PMID: 29652730.
22. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911.
23. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Dec 4;376(9756):1903-9.
24. Petidis K, Anyfanti P, Doulas M. Response to Renal Sympathetic Denervation: Renal Function Concerns. *Hypertension.* 2011 Oct;58(4):e19; author reply e20. Epub 2011 Aug 22.
25. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al for the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
26. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M et al. GSR Investigators. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015; 65:766-774.
27. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2017; 38: 93-100.
28. Völz S, Spaak J, Elf J, Jägrén C, Lundin C, Stenborg A, et al. Renal sympathetic denervation in Sweden: a report from the Swedish registry for renal denervation. *J Hypertens.* 2018; 36:151-158. [PubMed: 29210862]
29. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, et al. First report of the global SYMPPLICITY registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension.* 2015; 65:766-774. [PubMed: 25691618]
30. Sharp AS, Davies JE, Lobo MD, Bent CL, Mark PB, Burchell AE, et al. Renal artery sympathetic denervation: observations from the UK experience. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105:544-552. [PubMed: 26802018]
31. Zweiker D, Lambert T, Steinwender C, Weber T, Suppan M, Brussee H, et al. Effects of renal denervation documented in the Austrian National Multicentre Renal Denervation Registry. *PLoS One.* 2016; 11:e0161250. [PubMed: 27529426]
32. deJager RL, de Beus E, Beeftink MM, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension* 2017; 69:678.
33. Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65:1202.
34. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016; 34:1639.
35. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised anti hypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1957.
36. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361:932.
37. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016;34:1639-1647.
38. Gosse P, Cremer A, Pereira H, Bobrie G, Chatellier G, Chamontin B et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension). *Hypertension.* 2017 Mar;69(3):494-500. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08448. Epub 2017 Jan 23

39. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device therapy of hypertension. *Circ Res* 2021;128:1080-99.
40. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2023;44:1313-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehad054.
41. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Konstantinidis D, Choi JW, East C, Lee DP, Ma A, Ewen S, Cohen DL, Wilensky R, Devireddy CM, Lea J, Schmid A, Weil J, Agdirlioglu T, Reedus D, Jefferson BK, Reyes D, D'Souza R, Sharp ASP, Sharif F, Fahy M, DeBruin V, Cohen SA, Brar S, Townsend RR; SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1444-1451. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234534.
42. Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Pocock S, Tsioufis K, Konstantinidis D, Choi J, East C, Lauder L, Cohen DL, Kobayashi T, Schmid A, Lee DP, Ma A, Weil J, Agdirlioglu T, Schlaich MP, Shetty S, Devireddy CM, Lea J, Aoki J, Sharp ASP, Anderson R, Fahy M, DeBruin V, Brar S, Böhm M; SPYRAL HTN-ON MED Investigators. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Nov 7;82(19):1809-1823. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.045. PMID: 37914510.
43. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jun 9; 391(10137): 2335-2345.
44. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Lobo MD, Sharp ASP, Bloch MJ, Basile J, Wang Y, Saxena M, Lurz P, Rader F, Sayer J, Fisher NDL, Fouassier D, Barman NC, Reeve-Stoffer H, McClure C, Kirtane AJ; RADIANCE-HTN Investigators. Six-Month Results of Treatment-Blinded Medication Titration for Hypertension Control After Randomization to Endovascular Ultrasound Renal Denervation or a Sham Procedure in the RADIANCE-HTN SOLO Trial. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2542-2553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30880441.
45. Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, Sharp ASP, Schmieder RE, Lurz P, Lobo MD, Fisher NDL, Daemen J, Bloch MJ, Basile J, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Jenkins JS, Levy T, Persu A, Kably B, Claude L, Reeve-Stoffer H, McClure C, Kirtane AJ; RADIANCE-HTN Investigators. Effects of Renal Denervation vs Sham in Resistant Hypertension After Medication Escalation: Prespecified Analysis at 6 Months of the RADIANCE-HTN TRIO Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Dec 1;7(12):1244-1252. doi: 10.1001/jamacardio.2022.3904. PMID: 36350593; PMCID: PMC9647563.
46. Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:651-61.
47. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK, Shaw J, Krum H, Dixon JB, Barton DA, Schlaich MP. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1479-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200865. Epub 2012 Oct 15
48. Medtronic receives FDA approval for renal denervation device. [acesso em 2024 jan 16]. Disponível em: <<https://www.medtechdive.com/news/medtronic-fda-approval-symplicity-renal-denervation/700316/>>
49. Prado GM, Armaganijan LV, Staico R, Lopes RD. Denervação renal no tratamento de arritmias ventriculares: revisão sistemática e metanálise. *Arq. Bras. Cardiol.*; 115(5 supl.1): 19-19, nov. 2020.
50. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Renal sympathetic denervation suppresses post apneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension* 2012;60:172-8.