Artigo Original

Denervação simpática renal por cateter com ponta irrigada: estudo de viabilidade

Rodrigo Vugman Wainstein^a, Luiz Carlos Corsetti Bergoli^{a,*}, Marco Vugman Wainstein^a, Fernando Pivatto Jr.^a, Gustavo Gonçalves Szortyka^b, Leandro Ioschpe Zimmerman^a, Maurício Pimentel^a, Miguel Gus^a, Sandro Cadaval Gonçalves^a, Flávio Danni Fuchs^a

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 7 de julho de 2017

Aceito em 14 de agosto de 2017

Palavras-chave:

Hipertensão

Denervação

Ablação por cateter

RESUMO

Introdução: A denervação renal por cateter de radiofrequência emergiu como ferramenta promissora para o controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente. O objetivo do presente estudo foi avaliar a factibilidade e a segurança da denervação simpática renal percutânea com ablação por radiofrequência usando um cateter irrigado em pacientes com hipertensão arterial resistente.

Métodos: O cateter irrigado com solução salina foi utilizado para a denervação simpática renal. A amostra foi constituída por uma série consecutiva de 11 pacientes com hipertensão resistente na aferição ambulatorial, confirmada por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas, com pressão arterial sistólica ≥ 135 mmHg.

Resultados: Após seguimento de 6 meses, houve redução não significativa de 3,9 mmHg ($p = 0,49$) e 5,4 mmHg ($p = 0,19$) na média das pressões sistólicas e diastólicas, respectivamente, avaliadas pela MAPA de 24 horas. Houve redução significativa da pressão arterial sistólica ambulatorial ($182,1 \pm 7,4$ mmHg vs. $166,5 \pm 7,7$ mmHg; $p = 0,03$), mas não da pressão arterial diastólica ($102,4 \pm 5,5$ mmHg vs. $99,7 \pm 4,0$ mmHg; $p = 0,54$). Também observou-se um caso de dissecação de ramo da artéria renal, tratada com implante de stent.

Conclusões: Foram demonstradas a segurança e a factibilidade da denervação simpática renal utilizando cateter irrigado de radiofrequência com solução salina, mas não foi verificada redução da pressão arterial medida pela MAPA de 24 horas em 6 meses em pacientes altamente selecionados com hipertensão resistente verdadeira.

© 2017 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Renal sympathetic denervation with an irrigated-tip catheter: a feasibility study

ABSTRACT

Background: Catheter-based radiofrequency renal denervation has emerged as a promising tool for blood pressure control in patients with resistant hypertension. The aim of the present study was to evaluate the feasibility and safety of percutaneous renal sympathetic denervation by radiofrequency ablation using an irrigated-tip catheter in patients with true resistant hypertension.

Methods: A saline-irrigated catheter was used for renal sympathetic denervation. The sample consisted of a consecutive series of 11 patients with resistant hypertension based on office blood pressure measurements, confirmed by 24-hour systolic ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) ≥ 135 mmHg.

Results: After 6 months of follow-up, there was a non-significant reduction of 3.9 mmHg ($p = 0.49$) and 5.4 mmHg ($p = 0.19$) in mean systolic and diastolic blood pressures, respectively, as measured by 24-hour ABPM. The mean office systolic blood pressure decreased significantly (182.1 ± 7.4 mmHg to 166.5 ± 7.7 mmHg; $p = 0.03$), while the mean office diastolic blood pressure did not change significantly (102.4 ± 5.5 mmHg to 99.7 ± 4.0 mmHg; $p = 0.54$). There was one case of dissection of a branch of the renal artery, which was treated with stent placement.

Conclusions: Our study demonstrated the safety and feasibility of renal sympathetic denervation using a saline-irrigated catheter but failed in reducing blood pressure, as measured by 24-hour ABPM, in highly selective patients with true resistant hypertension.

© 2017 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Hypertension

Denervation

Catheter ablation

Autor para correspondência: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2.350, CEP: 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: cacaibergoli@hotmail.com (L.C.C. Bergoli).

A revisão por pares é de responsabilidade da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

Introdução

A hipertensão arterial continua a ser uma preocupação global e classifica-se entre os principais fatores de risco para complicações cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC).¹ Em 2000, cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo eram hipertensas, com previsão de aumento deste número para 1,56 bilhão em 2025.² Aproximadamente 8 a 10% de todos os pacientes hipertensos têm hipertensão resistente, condição que confere substancial risco adicional para doença cardiovascular.³⁻⁶

A denervação renal com cateter de ablação por radiofrequência (ARF) surgiu como uma ferramenta promissora para o controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente. O conceito da ablação do nervo simpático, que forneceu embasamento para o desenvolvimento da denervação renal, baseia-se em três ideias. A primeira é a ativação da via simpática renal em pacientes hipertensos; a segunda é o efeito da redução da pressão arterial da denervação renal cirúrgica demonstrada em modelos experimentais de hipertensão; e a terceira é a anatomia dos nervos simpáticos em sua passagem pelos rins.^{7,8}

Estudos iniciais de denervação renal em pacientes com hipertensão resistente mostraram-se promissores na redução da pressão arterial ambulatorial.^{9,10} No entanto, grande ensaio clínico randomizado com grupo controle simulado falhou na obtenção do desfecho primário de eficácia,¹¹ sendo o procedimento questionado. Ainda assim, algumas questões necessitam ser respondidas em novos estudos, como a identificação dos pacientes respondedores, a monitorização do sucesso do procedimento durante sua realização e a quantificação das diferenças relacionadas aos dispositivos na eficácia da ablação renal.¹²

Neste cenário, novos cateteres e modalidades de tratamento para denervação renal estão em desenvolvimento. As potenciais vantagens da utilização de um cateter com ponta irrigada para ablação cardíaca, como habilidade de produzir lesões teciduais mais profundas e de reduzir o risco da formação de trombos, apoiam a hipótese de que cateteres com ponta irrigada podem ser benéficos no contexto da denervação renal.^{13,14}

O objetivo deste estudo foi avaliar a factibilidade e a segurança da denervação renal utilizando um cateter de ARF irrigado com solução salina em pacientes com hipertensão resistente verdadeira.

Métodos

Desenho do estudo

Estudo piloto, prospectivo, visando avaliar a factibilidade e a segurança da denervação renal em uma série consecutiva de pacientes com hipertensão resistente.

Pacientes

Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), após revisão da aderência medicamentosa autorreportada. Foram incluídos pacientes com 18 a 75 anos e diagnóstico de hipertensão resistente, definida como pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, avaliadas ambulatorialmente, apesar do uso de três ou mais classes de anti-hipertensivos em doses adequadas, sendo uma delas diurético.

Os pacientes que preenchiam os critérios de elegibilidade foram submetidos à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. A MAPA para confirmar o diagnóstico de hipertensão resistente (PAS ≥ 135 mmHg nas 24 horas) foi realizada utilizando o monitor Spacelabs 90207 (SpaceLabs Inc, Wokingham, Reino Unido),

programado para realizar aferições a cada 15 minutos, entre 7 e 23 horas (período diurno); e a cada 20 minutos, das 23 às 6 horas (período noturno).

Todos os pacientes foram avaliados para causas secundárias de hipertensão e receberam assistência farmacêutica, para auxiliar na aderência medicamentosa anti-hipertensiva.

Os pacientes foram incluídos somente após a exclusão de baixa aderência medicamentosa. Critérios de exclusão foram taxa de filtração glomerular < 45 mL/min/1,73 m², gravidez, doença mental que pudesse afetar o seguimento ou expectativa de vida menor que 1 ano. Pacientes com infarto do miocárdio, angina instável ou acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses foram igualmente excluídos. Critérios anatômicos de exclusão foram estenose de artéria renal $> 50\%$, stent previamente implantado em artéria renal, múltiplas artérias renais, artéria renal com diâmetro < 4 mm ou segmento tratável com comprimento < 20 mm.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. Todos os procedimentos foram realizados após obtenção da assinatura de Termo de Consentimento.

Procedimentos

A denervação renal foi realizada sob sedação consciente com anestesia local. A anticoagulação sistêmica com heparina intravenosa foi realizada após punção da artéria femoral e inserção da bainha. Uma bainha 8 F longa de 45 cm foi posicionada na aorta abdominal, e um cateter *pigtail* foi inserido visando obter angiografia renal não seletiva. Foi injetado contraste para localizar os óstios das artérias renais e avaliar a presença de critérios anatômicos de exclusão.

Se a anatomia fosse apropriada, um cateter ARF 7 F com curva grande deflectível e ponta irrigada aberta de 3,5 mm (ThermoCool, Biosense Webster, Waterloo, Bélgica) era posicionado na artéria renal direita e avançado distalmente, sob orientação fluoroscópica, com a ponta direcionada para cima.

A energia de radiofrequência foi aplicada usando um gerador com potência de 15 W (Abcontrol, Biotronik, Berlim, Alemanha), vazão de 17 mL/minuto e temperatura controlada (não excedendo 43°C). Se a temperatura excedesse este limite, a aplicação era imediatamente interrompida pelo gerador.

Cada aplicação de energia tinha duração de 90 segundos, sem movimentação do cateter durante o procedimento. Ao final de cada aplicação, o cateter era movido proximalmente e curvado para a porção anterior (rotação horária), para nova aplicação. O objetivo era realizar quatro aplicações na artéria renal direita, sempre movimentando o cateter proximalmente e em rotação horária (um quarto de volta cada vez). Este procedimento foi realizado para evitar a aplicação de energia circunferencial, que poderia aumentar a possibilidade de estenose de artéria renal.

Ao atingir o óstio da artéria renal, a aplicação de energia era interrompida. Em seguida, o cateter e a bainha eram tracionados em direção à aorta abdominal e, então, a artéria renal esquerda era canulada, e repetia-se o mesmo procedimento. Ao final de todas as aplicações, a aortografia era realizada para excluir a ocorrência de complicações agudas. O cateter e a bainha eram removidos, e a hemostasia era obtida por compressão manual.

Os pacientes retornavam para sua primeira consulta de seguimento 7 dias após o procedimento, para avaliação da função renal e de complicações no acesso vascular. Avaliações subsequentes ocorreram a cada 30 dias nos primeiros 6 meses após a intervenção. Cada consulta incluía: aferição da pressão arterial ambulatorial, frequência cardíaca, revisão dos medicamentos anti-hipertensivos e avaliação de eventos adversos.

MAPA foi realizada após 6 meses em todos os pacientes. Após o início do estudo, foi decidido incluir realização da MAPA 30 dias após o procedimento, além de análise dos níveis de adrenalina, noradrenalina e dopamina (basal/30 dias).

A adesão ao tratamento e as mudanças de estilo de vida foram incentivadas em todas as visitas. Um esfigmomanômetro braquial automatizado foi usado nas aferições da pressão arterial em cada consulta ambulatorial. Drogas anti-hipertensivas foram prescritas a critério do médico assistente, de acordo com a tolerância do paciente e de suas comorbidades associadas.

Desfechos clínicos

O desfecho primário de segurança foi a ocorrência de complicações agudas relacionadas ao procedimento, definidas como lesões vasculares ou da artéria renal, e alterações na função renal após 6 meses de seguimento. O desfecho primário de eficácia foi a redução na média da PAS e da PAD da MAPA de 24 horas em 6 meses.

Desfechos secundários de eficácia incluíam redução na PAS e PAD ambulatoriais, bem como na pressão ambulatorial diurna e noturna aos 6 meses, e redução dos níveis plasmáticos de catecolaminas após 30 dias. As reduções na pressão arterial da MAPA de 24 horas em 30 dias também foram avaliadas, sendo consideradas desfecho secundário de eficácia.

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição paramétrica foram descritas como média $\pm$ desvio padrão (DP) e comparadas pelo modelo de Equações de Estimativas Generalizadas. Teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as variáveis contínuas com distribuição não paramétrica, como os níveis de catecolamina antes e após o procedimento. As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa, sendo comparadas pelo teste qui quadrado. Estatística descritiva foi utilizada para as características demográficas e medicações basais. Para todas as comparações, valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O tamanho da amostra foi definido arbitrariamente, por se tratar de estudo piloto. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software IBM Statistical Package for Social Science (SPSS)*, versão 18.0.

Resultados

Foram selecionados 17 pacientes, sendo 11 analisados (Figura 1). A tabela 1 mostra as características demográficas da amostra. Três pacientes recusaram-se a assinar o Termo de Consentimento. No início do procedimento, imediatamente após a aortografia abdominal, outros três pacientes foram excluídos: um caso de estenose da artéria renal unilateral grave, tratada com implante de stent; um paciente com artérias renais de pequeno calibre (< 4 mm); e um paciente com impedância no cateter muito elevada, impedindo a aplicação segura da energia de radiofrequência. O número médio de fármacos anti-hipertensivos em uso foi de $6,0 \pm 1,3$. Na análise basal, as médias da PAS e PAD ambulatoriais foram $182,1 \pm 7,4$ mmHg e $102,4 \pm 5,5$ mmHg, respectivamente. Na MAPA de 24 horas, as médias da PAS e PAD foram $151,1 \pm 2,9$ mmHg e $90 \pm 3,3$ mmHg, respectivamente (Tabela 2). Quatro pacientes tiveram amostras de sangue coletadas antes do procedimento e 30 dias após para análise dos níveis de catecolaminas. Somente 5 dos 11 pacientes realizaram MAPA de 24 horas em 30 dias. O número de medicamentos anti-hipertensivos basal e após 6 meses foi similar.

Em todos os casos, o procedimento foi realizado através da artéria femoral. ARF bilateral foi realizada em todos os pacientes, sendo o número médio de aplicações de $4,9 \pm 0,9$ na artéria renal direita e $4,8 \pm 0,8$ na esquerda. Todos os pacientes tiveram alta para casa 1 dia após o procedimento.

Houve um caso de dissecação de ramo da artéria renal esquerda periprocedimento, sendo realizado implante de stent na lesão com

Figura 1. Diagrama do estudo.

Tabela 1
Características clínicas basais e medicações pré-procedimento

Variáveis	n = 11
Idade, anos	56,5 $\pm$ 10,5
Sexo masculino, n (%)	3 (27,3)
Índice de massa corporal, kg/m ²	31,1 $\pm$ 3,8
Obesidade, n (%)	7 (63,6)
Diabetes melito tipo 2, n (%)	4 (36,4)
Tabagismo, n (%)	2 (18,2)
Doença arterial coronariana, n (%)	0
Acidente vascular cerebral prévio, n (%)	0
Insuficiência cardíaca, n (%)	0
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	63,4 $\pm$ 5,2
eTFG (mL/min por 1,73m ²)	90,6 $\pm$ 24,6
Número de anti-hipertensivos	6,0 $\pm$ 1,3
Diuréticos tiazídicos	11 (100)
Diuréticos poupadores de potássio	7 (63,6)
IECA isolado, n (%)	10 (90,9)
BRA, n (%)	2 (18,2)
IECA e BRA associados, n (%)	1 (9,1)
Antagonistas do canal do cálcio, n (%)	10 (90,9)
Betabloqueadores, n (%)	10 (90,9)
Nitratos e outros vasodilatadores, n (%)	9 (81,8)
Anti-hipertensivos de ação central, n (%)	5 (45,5)

eTFG: estimativa da taxa de filtração glomerular; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II.

Tabela 2
Valores basais das aferições da pressão arterial

Pressão arterial basal	Sistólica	Diastólica
MAPA de 24 horas, mmHg	151,1 $\pm$ 2,9	90,0 $\pm$ 3,3
MAPA diurna, mmHg	152,6 $\pm$ 2,9	92,1 $\pm$ 3,4
MAPA noturna, mmHg	146,0 $\pm$ 3,8	83,1 $\pm$ 3,0
Ambulatorial, mmHg	182,1 $\pm$ 7,4	102,4 $\pm$ 5,5

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.

resultado angiográfico satisfatório, restaurando fluxo normal no vaso. Não houve perfuração ou embolização que necessitasse de intervenções envolvendo a vasculatura renal. Não ocorreram complicações vasculares e nem outros eventos maiores que necessitassem de internação hospitalar mais prolongada. A creatinina sérica permaneceu estável na comparação do valor basal e 6 meses após intervenção ($0,80 \pm 0,25$ mg/dL vs. $0,87 \pm 0,28$ mg/dL; $p = 0,67$).

Na MAPA de 24 horas em 6 meses (Figuras 2 e 3), a PAS média foi de $147,2 \pm 6$ mmHg (135,3 a 159,1 mmHg), com redução média de 3,9 mmHg em relação ao basal ($p = 0,49$). A PAD média foi de $84,6 \pm 3$ mmHg (78,5 a 90,7 mmHg), com redução média de 5,4 mmHg em relação ao basal ($p = 0,19$). Na MAPA de 24 horas em 6 meses, houve redução da média da PAS diurna de 4,0 mmHg (152,6 para 148,6 mmHg; $p = 0,52$) e de 1,1 mmHg da média da PAS noturna (146,0 para 144,9 mmHg; $p = 0,82$). Houve redução da PAD diurna e noturna de 5,3 mmHg (92,1 para 86,8 mmHg; $p = 0,24$) e 3,0 mmHg (83 para 80 mmHg; $p = 0,42$), respectivamente. Na MAPA em 30 dias, a PAS e a PAD médias foram $144,5 \pm 8,1$ mmHg e $83,3 \pm 6$ mmHg, respectivamente. A redução média da pressão arterial foi numericamente maior em 30 dias do que em 6 meses (6,6 mmHg na PAS e 6,7 mmHg na PAD), mas não estatisticamente significativa ($p = 0,68$ e $p = 0,38$, respectivamente).

Ao final de 6 meses, houve redução da PAS ambulatorial média de $182,1 \pm 7$ para $166,5 \pm 7,7$ mmHg ($p = 0,03$) e da PAD ambulatorial média de $102,4 \pm 5,5$ para $99,7 \pm 4$ mmHg ($p = 0,54$) (Figura 3). Não houve mudança nos níveis séricos de adrenalina ($p = 0,22$), noradrenalina ($p = 0,68$) ou dopamina ($p = 0,27$).

Discussão

Esta série de casos incluiu 11 pacientes com hipertensão resistente e demonstrou que a denervação simpática das artérias renais usando cateter ARF irrigado pode ser segura, mas não efetiva, na redução da pressão arterial na MAPA de 24 horas. Houve redução estatisticamente significativa de aproximadamente 15 mmHg na PAS ambulatorial após 6 meses. Não se observou mudança significativa na pressão arterial avaliada pela MAPA em 6 meses e nem nos níveis séricos de adrenalina e dopamina. A ausência de redução nos níveis de catecolaminas séricas deve ser vista com cautela, visto que somente quatro pacientes realizaram tal análise. Cabe salientar que a amostra estudada foi de pacientes com hipertensão resistente verdadeira.

Apesar dos resultados promissores demonstrados no Symplicity HTN-2, falhas metodológicas demandam estudos com metodologia mais rigorosa. O Symplicity HTN-3 incluiu 535 pacientes randomiza-

dos 2:1 para denervação simpática renal ou procedimento simulado, com desfechos de eficácia avaliados pela MAPA. Similar a outros estudos, os desfechos de eficácia não foram alcançados quando a pressão arterial foi avaliada por MAPA de 24 horas em 6 e 12 meses.^{11,15} Os mecanismos que explicariam a disparidade entre as variações das pressões ambulatoriais e da MAPA no seguimento não são bem compreendidos.¹⁶ Acreditamos que, mesmo em uma amostra altamente selecionada de pacientes com hipertensão resistente verdadeira, a aferição ambulatorial da pressão arterial seja o método mais propenso a ser influenciado pelo efeito placebo, regressão à média ou efeito Hawthorne.¹⁷

Os resultados aqui descritos são similares aos achados do Symplicity HTN-3, que é o mais importante estudo sobre denervação simpática renal até o momento. Alguns autores sugerem que a denervação simpática renal pode ser mais efetiva em pacientes com hipertensão resistente menos grave, nos quais o mecanismo simpático é menos pronunciado e, consequentemente, melhor controlado após o procedimento. O racional desta hipótese foi recentemente testado em ensaio clínico randomizado,¹⁸ que incluiu 71 pacientes com pressões diurnas sistólicas entre 135 e 149 mmHg e diastólicas entre 90 e 94 mmHg na MAPA de 24 horas para denervação renal ou procedimento simulado, mostrando não haver mudança significativa nos níveis pressóricos avaliados por esta monitorização em análise por intenção de tratar. Apesar disto, houve discreta, porém significativa, redução na PAS diurna (8,3 mmHg vs. 3,5 mmHg; $p = 0,04$) no grupo intervenção quando realizada análise por protocolo. No entanto, sua aplicabilidade clínica é de difícil interpretação, por conta dos resultados conflitantes, quando comparado ao Symplicity HTN-3.

Apesar dos resultados negativos do Symplicity HTN-3, os investigadores recomendam fortemente a publicação de dados pré-clínicos de estudos que tentam responder a perguntas sobre a denervação renal.^{19,20} Ao contrário de estudos que utilizaram cateter dedicado com ponta sólida,⁹⁻¹¹ utilizamos um cateter de eletrofisiologia com ponta irrigada com solução salina. A ampla experiência da eletrofisiologia na ablação de arritmias cardíacas, associada a algumas vantagens potenciais do cateter com ponta irrigada, suscitou o interesse de grupos de pesquisa em investigar seu uso em denervação renal. A irrigação contínua de solução salina à temperatura ambiente resulta em redução significativa da temperatura da ponta do cateter e, consequentemente, permite alcançar, de maneira mais eficaz, a camada adventícia da artéria renal, sem causar muito desconforto ao paciente. Além disto, a temperatura excessiva na ponta do cateter pode levar à formação de coágulos, limitando a quantidade de energia liberada e a extensão da lesão, que, por sua vez, reduz a eficácia da aplicação da energia.^{12,13} Estas vantagens potenciais do cateter de eletrofisiologia irrigado foram demonstradas em estudo com modelo canino, confirmando que o uso deste dispositivo resultava em degeneração neural mais extensa da adventícia, devido à penetração mais profunda da energia de radiofrequência e à hiperplasia da íntima menos extensa do que a utilização de cateteres não irrigados.¹⁹

Em desacordo com nossos resultados, estudo de série de casos utilizando um cateter ARF irrigado que incluiu dez pacientes mostrou redução da pressão arterial na MAPA de 24 horas. Redução nos níveis de metanefrina, normetanefrina e aldosterona também foram descritas em cinco pacientes que tiveram amostras de sangue analisadas.²¹ Armaganijan et al., em série de dez casos, descreveram redução estatisticamente significativa da PAS e PAD (28/17,6 mmHg) na MAPA de 24 horas após seguimento de 6 meses.²² No entanto, o estudo incluiu quase exclusivamente mulheres (90% da amostra), e a realização da MAPA de 24 horas não foi critério de inclusão. MAPA de 24 horas em 6 meses de seguimento foi realizada apenas em oito pacientes, dos quais quatro foram considerados não respondedores (redução PAS < 10 mmHg). Kiuchi et al., em série de 24 pacientes com insuficiência renal não dialítica, também relataram redução significativa da pressão arterial avaliada pela MAPA de 24 horas após seguimento de 3 meses.²³ Porém, uma comparação adequada com nosso

Figura 2. Média das pressões arteriais sistólicas e diastólicas da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas basal, 30 dias e 6 meses. Valor de $p = 0,68$ e $p = 0,38$ nas comparações das pressões arteriais sistólicas e diastólicas, respectivamente.

Figura 3. Mudanças nas pressões arteriais sistólicas e diastólicas ambulatoriais e da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas em 6 meses.

estudo é dificultada pelo fato de que taxa de filtração glomerular < 45 mL/min/1,73 m² foi critério de exclusão, além do fato do seguimento naquele estudo ter sido de apenas 3 meses.

No presente estudo, não houve redução no número de drogas anti-hipertensivas em 6 meses, em comparação ao tratamento basal. Os pacientes foram orientados a continuar a usar as mesmas medicações e nas mesmas doses prescritas no início do estudo, para evitar viés. No Symplicity HTN-3, por exemplo, cerca de 40% dos pacientes tiveram mudanças na medicação entre a inclusão e a análise de 6 meses.¹¹

Outro empecilho na denervação renal é a ausência de teste confiável e prático, que possa ser usado à beira do leito, para avaliação imediata dos resultados do procedimento. O objetivo da denervação renal deveria ser normalizar a atividade simpática renal em indivíduos com hiperatividade simpática ou reduzi-la ao mais baixo nível tolerado fisiologicamente. Já é sabido que a liberação da noradrenalina para o plasma é maior em pacientes com hipertensão essencial.^{9,24,25} Não há, porém, um parâmetro clínico ou laboratorial para avaliação da eficácia da denervação renal, a fim de mostrar a proporção de fibras nervosas aferentes e/ou eferentes lesionadas, resultando em hipoatividade simpática e redução da produção de catecolaminas. Neste estudo, apenas quatro pacientes coletaram sangue antes do procedimento e após 30 dias para análise dos níveis de catecolamina. Nesta pequena amostra, não foram observadas diferenças nos níveis séricos, embora a relevância desse achado permaneça incerta. No estudo observacional Symplicity HTN-1, observou-se redução da liberação de noradrenalina aferida pelo método de radiotraçador em dez pacientes,⁹ mas dados adicionais demonstraram redução leve e altamente variável quando o excesso de noradrenalina foi utilizado como marcador substituto da atividade simpática.^{26,27} A atividade nervosa simpática muscular avaliada por microneurografia é um marcador de atividade simpática e importante fator no controle da pressão arterial.²⁸ Seu uso na identificação de indivíduos com hipertensão resistente e tônus adrenérgico aumentado pode permitir uma seleção mais apropriada dos candidatos à denervação simpática renal, além de posterior avaliação da eficácia do procedimento. Além de não representar uma avaliação imediata do sucesso do procedimento, a difícil aplicabilidade deste método na prática diária limita seu uso.

Embora muitos avanços tenham ocorrido nos últimos anos, um melhor entendimento da fisiopatologia do sistema nervoso simpático e da distribuição anatômica da inervação simpática renal é necessário para melhorar a eficácia do procedimento. Sobre este tema, Sakakura et al. demonstraram maior densidade de nervos renais periarteriais nos segmentos proximal e médio das artérias renais, assim como a predominância de fibras eferentes em relação às aferentes.²⁹ O estudo também mostrou que a distância do lúmen arterial para o nervo é menor nos segmentos distais. Tais avanços podem ajudar a moldar o desenvolvimento técnico e de novas tecnologias.

A seleção de candidatos ideais, com hipertensão resistente verdadeira e hiperatividade simpática, baseada em parâmetros confiáveis, assim como uma precisa avaliação da eficácia dos procedimentos de denervação renal, é fundamental para a consolidação do método. No entanto, qualquer novo desenvolvimento tecnológico na área deve passar por avaliação de estudos clínicos bem desenhados, controlados por procedimentos simulados e com desfechos avaliados por MAPA de 24 horas. A busca de novas terapias e o desenvolvimento de novas tecnologias devem ocorrer em paralelo com os esforços da comunidade médica para encorajar maior aderência medicamentosa e medidas não farmacológicas, essenciais para alcançar o controle ideal da pressão arterial.

Esta série de casos tem limitações inerentes de estudos abertos, não controlados e com pequeno tamanho de amostra. Como a maioria dos estudos de denervação renal, não conseguimos confirmar a aderência medicamentosa adequada, embora os pacientes tenham sido anteriormente vistos por um especialista em hipertensão e, em cada consulta de seguimento ambulatorial, a aderência tenha sido

revisada. Inclusão de exames de urina pode ser uma alternativa útil na confirmação da aderência medicamentosa em pequenos estudos como este. Os operadores responsáveis pelos procedimentos foram cardiologistas intervencionistas e eletrofisiologistas. Apesar da vasta experiência em procedimentos endovasculares e da familiaridade com a utilização de cateteres com ponta irrigada, os operadores não tinham experiência prévia com a técnica de denervação renal. Embora a ablação circunferencial usando cateter unipolar seja dependente da habilidade do operador, no estudo Symplicity HTN-3 não foram observadas diferenças na eficácia quando operadores que realizaram cinco ou mais procedimentos foram comparados a aqueles menos experientes.¹¹ Apesar dos pacientes aqui analisados não terem sido submetidos a exame de imagem de rotina do sistema renovascular durante o seguimento, em estudo prévio a taxa observada de estenose significativa da artéria renal 6 meses após a denervação simpática renal foi nula em 76 pacientes avaliados radiologicamente.³⁰ Consequentemente, submeter os pacientes a exames e radiação adicionais acrescentaria riscos desnecessários.

Conclusões

A denervação simpática renal por cateter de ablação irrigado com solução salina é factível e possivelmente segura, porém ineficaz na redução da pressão arterial, medida pela monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas, em pacientes selecionados com hipertensão resistente verdadeira. O uso clínico deste cateter, visando controlar a pressão arterial dos pacientes com hipertensão resistente, deve ser testado em ensaios randomizados, controlados por procedimentos simulados, com seleção adequada dos casos.

Fonte de financiamento

Não há.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory. World Health Statistics 2012 [Internet]. Geneva: WHO, 2012 [cited 2017 Nov 11]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
3. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076-80.
4. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
5. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant patients hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
6. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(11):1422-8.
7. Oldham JB. Denervation of the kidney. *Ann R Coll Surg Engl*. 1950;7(3):222-45.
8. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635-43.
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.
10. Symplicity HTN-2 investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9671):1903-9.
11. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401.

12. Doulas M, Lazaridis A, Papademetriou V. Renal nerve ablation for resistant hypertension: the dust has not yet settled. *J Clin Hypertens*. 2014;16(6):399-400.
13. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, et al. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation*. 1995;91(8):2264-73.
14. Vest JA, Seiler J, Stevenson WG. Clinical use of cooled radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(7):769-73.
15. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, et al.; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension The SYMPLICITY HTN-3 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1314-21.
16. Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doulas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. *Circulation*. 2014;129(13):1440-51.
17. Olshansky B. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(4):415-21.
18. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1202-8.
19. Mahfoud F, Bhatt DL. Catheter-based renal denervation: the black box procedure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(10):1092-4.
20. Wang Z, Chen S, Zhou T, Su L, Ling Z, Fan J, et al. Comparison of Saline-Irrigated Catheter vs. Temperature-Controlled Catheter for Renal Denervation in a Canine Model. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1434-43.
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. *J Am Coll Cardiol Interv* 2012;5(7):758-65.
22. Armaganijan L, Staico R, Moraes A, Abizaid A, Moreira D, Amodeo C, et al. Renal Denervation Using an Irrigated Catheter in Patients with Resistant Hypertension: A Promising Strategy? *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):355-63.
23. Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz Carreira MA, Kiuchi T, Chen S, Andrea BR, et al. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2114-21.
24. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*. 2013;128(2):132-40. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(20):e502.
25. 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.
26. Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(8):593-8.
27. Hering D, Marusic P, Walton AS, Lambert EA, Krum H, Narkiewicz K, et al. Sustained sympathetic and blood pressure reduction 1 year after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;64(1):118-24.
28. Sundlöf G, Wallin BG. Muscle-nerve sympathetic activity in man. Relationship to blood pressure in resting normo- and hyper-tensive subjects. *Clin Sci Mol Med Suppl* 1978;4:387s-389s.
29. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635-43.
30. Lambert T, Nahler A, Reiter C, Schwarz S, Gammer V, Blessberger H, et al. Frequency of renal artery stenosis after renal denervation in patients with resistant arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1545-8.