Luciana Vidal Armaganijan

**Factibilidade e segurança da denervação simpática renal
por radiofrequência com cateter irrigado em
pacientes com hipertensão arterial resistente**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
entidade associada da Universidade de São Paulo,
para a obtenção de título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Dr. Dikran Armaganijan
Coorientador: Dr. Dalmo A. R. Moreira

São Paulo
2015

Luciana Vidal Armaganijan

**Factibilidade e segurança da denervação simpática renal
por radiofrequência com cateter irrigado em
pacientes com hipertensão arterial resistente**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
entidade associada da Universidade de São Paulo,
para a obtenção de título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Dr. Dikran Armaganijan
Coorientador: Dr. Dalmo A. R. Moreira

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Armaganijan, Luciana Vidal

Factibilidade e segurança da denervação simpática renal por radiofrequência com cateter irrigado em pacientes com hipertensão arterial resistente / Luciana Vidal Armaganijan.-- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção
em Cardiologia
Orientador: Dr. Dikran Armaganijan / Coorientador: Dr.
Dalmo A. R. Moreira

Descritores: 1. Denervação Simpática. 2. Hipertensão. 3.
Ablação por Cateter.

USP/IDPC/Biblioteca/047/15

Aos meus pais Dikran e Cristina,
pelo amor incondicional
e educação exemplar de seus filhos

Ao meus queridos irmãos Fábio e André,
minha sincera admiração

Ao meu valioso Rodolfo,
sempre presente,
exemplo de esposo e amigo

Às minhas “irmãs” Dayanne e Cristiane,
que trouxeram ainda mais alegrias às
nossas vidas

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Dikran Armaganijan, exemplo de médico, líder de postura singular, incansável no seu trabalho. Meus afetuosos agradecimentos pela orientação, permanente dedicação e revisão minuciosa desse trabalho.

Ao Dr. Dalmo A. R. Moreira, chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelos ensinamentos e constante incentivo ao ensino e pesquisa. Meus sinceros agradecimentos pelas oportunidades e amizade.

Ao Dr. Rodolfo Staico, pela ajuda inestimável e compartilhamento de conhecimentos.

Aos Dr. Celso Amodeo, Flávio Borelli e Márcio Sousa, pela valiosa contribuição na seleção e seguimento dos pacientes.

Ao Dr. Alexandre Abizaid, pela confiança, incansável incentivo e liderança no Laboratório de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ao Dr. Jônatas Melo Neto, amigo e residente da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo comprometimento e preciosa colaboração no seguimento dos pacientes.

Às enfermeiras Maria Helena de Almeida e Edna Valéria da Silva, pela eficiência e colaboração fundamental na realização dos procedimentos.

Aos colegas da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Dr. Ricardo Habib, Rogerio Andalaft, Cláudia Fragata, Carlos Anibal Sierra-Reyes e Bruno

Valdigem, pela companhia e troca de experiências.

Às secretarias da Comissão de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Janeide Santos e Valquíria Cristina Dias, pelas orientações prestadas.

Ao Sr. João Ítalo Dias França, pela atenciosa colaboração na análise e cálculos estatísticos.

À bibliotecária Anna Simene, pela elaboração da ficha catalográfica.

“Nada, absolutamente nada resiste ao trabalho”

Euclides de Jesus Zerbini

*“Conhecimento não é aquilo que você sabe,
mas o que você faz com o que você sabe”*

Aldous Huxley

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List os Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO.....	23
1.2	Importância da hipertensão arterial sistêmica.....	24
1.3	Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica.....	26
1.3.1	Via eferente.....	26
1.3.2	Via aferente.....	27
1.4	Denervação simpática.....	30
1.5	Estudos clínicos de denervação simpática renal.....	31
1.5.1	Symplicity HTN-1.....	31
1.5.2	Symplicity HTN-2.....	33
1.5.3	Symplicity HTN-3.....	36
1.5.4	Metanálise.....	38
1.5.5	Registro Global Symplicity.....	39
1.6	Efeito na qualidade de vida.....	41
1.7	Cateter dedicado <i>versus</i> cateter de eletrofisiologia cardíaca.....	41
1.8	Hipótese e objetivos da pesquisa.....	43
2	MÉTODOS.....	45
2.2	Casuística.....	46
2.2.1	Crterios de inclusão.....	46
2.2.2	Crterios de exclusão.....	47
2.3	Métodos.....	48
2.3.1	Indicações e avaliação pré-procedimento.....	48
2.3.2	Questionário <i>EuroQol-5D-5L</i>	49
2.3.3	Medida da pressão arterial.....	52
2.3.4	Descrição do procedimento.....	52
2.3.5	Avaliação pós-procedimento e seguimento clínico.....	53

2.4 Equipamentos e materiais.....	55
2.5 Equipe.....	55
2.6 Análise estatística.....	55
3 RESULTADOS	57
3.2 Características basais.....	58
3.3 Características angiográficas.....	59
3.4 Características do procedimento.....	60
3.5 Factibilidade e segurança do procedimento.....	61
3.6 Segurança vascular renal.....	62
3.7 Efeito na pressão arterial.....	63
3.8 Efeito na qualidade de vida.....	66
4 DISCUSSÃO.....	70
5 CONCLUSÕES.....	77
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

ARD	Artéria renal direita
ARE	Artéria renal esquerda
AVC	Acidente vascular cerebral
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CV	Cardiovascular
DC	Débito cardíaco
DP	Desvio padrão
DSR	Denervação simpática renal
EQ	<i>EuroQol</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol-5 Dimensions</i>
et al.	E outros
F	<i>French</i>
FC	Frequência cardíaca
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Intervalo de confiança
IRC	Insuficiência renal crônica
K ⁺	Potássio
Kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
mcg	Micrograma
mg/dL	Miligramma por decilitro
ml	Mililitro
ml/min	Mililitro por minuto
mm	Milímetro
mm ²	Milímetro quadrado
mmHg	Milímetro de mercúrio
n	número
Na ⁺	Sódio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica

PAS	Pressão arterial sistólica
RF	Radiofrequência
RVP	Resistência vascular periférica
SNS	Sistema nervoso simpático
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
UI	Unidade internacional
u/Kg/peso	Unidade por quilograma de peso
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
W	Watt

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Correlação entre aumento da pressão arterial e mortalidade cardiovascular. Em pacientes com idades entre 40 e 70 anos, cada incremento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou de 10 mmHg na pressão arterial diastólica duplica o risco de mortalidade por doença cardiovascular na faixa de valores de pressão arterial entre 115/75 e 175/115 mmHg.....25
- Figura 2 - Benefícios da redução da pressão arterial sistólica na mortalidade. A redução de 2 mmHg na pressão arterial sistólica reduz em 10% o risco de mortalidade por acidente vascular cerebral e em 7% o risco de mortalidade por doença isquêmica cardíaca.....26
- Figura 3 - Disposição dos nervos simpáticos renais. À esquerda, ilustração da inervação renal simpática com as fibras aferentes e eferentes dispondo-se de forma helicoidal e aumento da ramificação na porção distal. À direita, histologia da artéria renal demonstrando os nervos renais localizados na adventícia.....27
- Figura 4 - Relação entre o sistema nervoso simpático e os rins, coração e vasos sanguíneos. As fibras aferentes simpáticas conectam os rins ao sistema nervoso central. A ativação simpática eferente induz a vasoconstrição periférica, reduz o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. Além disso, aumenta a secreção de renina, a reabsorção de sódio e fluidos e aumenta a contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca.....28
- Figura 5 – Envolvimento do sistema nervoso simpático no controle da pressão arterial.....29

Figura 6 - Consequências da hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático.....	30
Figura 7 - Estudo Symplicity HTN-1. Redução gradativa e significativa das pressões arteriais sistólica e diastólica. Essas reduções se iniciaram a partir do primeiro mês e assim permaneceram até 36 meses de seguimento.....	33
Figura 8 – Estudo Symplicity HTN-2. Mudanças na pressão arterial aferida em consultório, após seis e doze meses de seguimento. Nos dois grupos, tanto no grupo intervenção inicial como no grupo <i>crossover</i> , houve redução das pressões arteriais sistólica e diastólica aos doze meses de seguimento.....	34
Figura 9 - Estudo Symplicity HTN-2. Mudanças nas pressões arteriais sistólica e diastólica aferidas em consultório, até 36 meses de seguimento.....	35
Figura 10 – Estudo Symplicity HTN-3. Reduções significativas na pressão arterial sistólica aferida em consultório, em ambos os grupos do estudo.....	37
Figura 11 - Estudo Symplicity HTN-3. Reduções na pressão arterial sistólica aferida na MAPA de 24h, em ambos os grupos do estudo. Contudo, essas diferenças não foram estatisticamente significativas.....	37
Figura 12 - Estudo Symplicity HTN-3. Variação na pressão arterial sistólica aferida em consultório, de acordo com a pressão sistólica inicial.....	38
Figura 13 – Metanálise de estudos clínicos controlados e não-controlados. Redução significativa da pressão arterial no seguimento de seis meses de pacientes submetidos à denervação simpática renal.....	39

Figura 14 - Registro Global Symplicity. Variação da pressão arterial sistólica aferida em consultório, em todos os pacientes e em subgrupos de acordo com a pressão sistólica inicial.....	40
Figura 15 - Registro Global Symplicity. Variação da pressão arterial sistólica aferida na MAPA de 24h, em todos os pacientes e em subgrupos de acordo com a pressão sistólica inicial.....	41
Figura 16 - Triagem de pacientes hipertensos não controlados, até a indicação de denervação simpática renal percutânea.....	48
Figura 17 - Questionário <i>EuroQol-5 Dimensions</i> . Sistema descritivo que define a qualidade de vida relativa à saúde em cinco dimensões.....	50
Figura 18 - Questionário <i>EuroQol-5 Dimensions</i> . Escala visual na qual o paciente assinala como se sente em relação ao seu estado de saúde [“ <i>Visual Analogue Scale</i> ” (VAS)].....	51
Figura 19 – Aplicações sequenciais de radiofrequência iniciadas no segmento distal da artéria renal direita; o cateter foi tracionado e rodado após cada aplicação para promover lesões sequenciais com configuração helicoidal.....	53
Figura 20 - Fluxograma do estudo.....	54
Figura 21 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis séricos de creatinina.....	62
Figura 22 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial aferida em consultório. Reduções significativas da PAS e PAD.....	63

Figura 23 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial sistólica aferida em consultório. À esquerda, média do efeito na PAS. À direita, efeito na PAS de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento.....64

Figura 24 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial diastólica aferida em consultório. À esquerda, média do efeito na PAD. À direita, efeito na PAD de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento.....64

Figura 25 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial aferida na MAPA. Reduções significativas da PAS e PAD.....65

Figura 26 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial sistólica aferida na MAPA. À esquerda, média do efeito na PAS. À direita, efeito na PAS de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento.....65

Figura 27 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial diastólica aferida na MAPA. À esquerda, média do efeito na PAD. À direita, efeito na PAD de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento.....66

Figura 28 - Efeito da denervação simpática renal na redução do número de anti-hipertensivos. À esquerda, média do efeito no número de anti-hipertensivos. À direita, efeito no número de anti-hipertensivos de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento.....66

Figura 29 - Comparação do estado de saúde antes e após a denervação simpática renal. As linhas pretas correspondem ao estado de saúde de cada paciente e a linha vermelha representa a média dos valores.....68

Figura 30 - Gráfico de caixa demonstrando diferença estatisticamente significativa no estado de saúde antes e após a denervação simpática renal.....69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais	58
Tabela 2 - Características angiográficas.....	59
Tabela 3 - Características do procedimento.....	60
Tabela 4 - Aplicações de radiofrequência.....	61
Tabela 5 - Efeito da denervação simpática renal avaliada pelo <i>EuroQol</i>	67

RESUMO

Armaganijian LV. **Factibilidade e segurança da denervação simpática renal por radiofrequência com cateter irrigado em pacientes com hipertensão arterial resistente** [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2015.

A elevada prevalência da hipertensão arterial sistêmica e as reduzidas taxas de controle tensional obtidas com o tratamento farmacológico despertaram interesse por estratégias alternativas. A denervação simpática renal percutânea surgiu como perspectiva no tratamento de pacientes com hipertensão arterial resistente. As vantagens do cateter irrigado nas ablações cardíacas fomentaram a hipótese de que esse também poderia ser benéfico no contexto da denervação renal. **Objetivos:** Avaliar a factibilidade e a segurança da denervação simpática renal com cateter irrigado em pacientes com hipertensão arterial resistente. **Métodos:** O objetivo primário do estudo foi a análise de segurança do procedimento avaliada pela: 1) quantificação de eventos adversos vasculares (em sítio de punção e artéria renal) periprocedimento; 2) comprometimento da função renal durante o seguimento; 3) ocorrência de estenose/aneurisma da artéria renal, seis meses após a intervenção. Os objetivos secundários foram avaliar: 1) o efeito da denervação renal no comportamento da pressão arterial (aferida em consultório e na MAPA) e no número de anti-hipertensivos, seis meses após a intervenção; 2) o efeito do procedimento na qualidade de vida, aos três meses de seguimento. As variáveis contínuas, ao longo do tempo, foram comparadas utilizando-se os testes t de Student pareado ou Wilcoxon. Para a análise dos dados, utilizaram-se os programas SPSS e STATA11 SE. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** Vinte pacientes (idade $50 \pm 9,8$ anos, 75% mulheres) foram submetidos à denervação renal. As médias das pressões arteriais sistólica e diastólica aferidas no consultório foram de $194,8 \pm 36,5$ mmHg e $112 \pm 16,8$ mmHg, respectivamente. As médias das pressões arteriais sistólica e diastólica aferidas na MAPA foram de $168,4 \pm 22,2$ mmHg e $101,3 \pm 19,1$ mmHg, respectivamente. O número médio de anti-hipertensivos foi de $7,1 \pm 1,5$. O procedimento foi realizado sem complicações em 95% dos casos. Em um caso, houve dissecação da artéria renal por trauma mecânico causado pela bainha introdutora. Não foram observadas complicações relacionadas à punção femoral ou elevação dos níveis séricos de creatinina no seguimento. Após seis meses, todos os pacientes foram submetidos à avaliação da integridade vascular. Houve um caso de estenose significativa em artéria renal esquerda, sem repercussão clínica. Ao final de seis meses, observou-se redução de $29,7 \pm 33,1$ mmHg na PAS ($p = 0,001$) e $14,6 \pm 18,9$ mmHg na PAD ($p = 0,003$) aferida em consultório, respectivamente. A redução na média da PAS e da PAD, aferida na MAPA, foi de $17,4 \pm 33,4$ mmHg ($p = 0,03$) e $10,0 \pm 21,3$ mmHg ($p = 0,05$), respectivamente. Em média, houve redução de $2,6 \pm 2,0$ anti-hipertensivos ($p < 0,01$). Antes do procedimento, o valor médio atribuído ao estado de saúde foi de $37,5 \pm 22,7$ e aumentou para $70,5 \pm 20,9$ ($p = 0,01$), três meses após a intervenção. Pacientes que experimentaram redução no número de anti-hipertensivos relataram melhora do estado de saúde. **Conclusões:** A

denervação simpática renal com cateter irrigado é factível e segura. Hipertensos resistentes têm baixos escores do estado de saúde e de qualidade de vida. Os resultados sugerem que esse procedimento reduz os valores pressóricos e melhora a qualidade de vida, na maioria dos pacientes.

Descritores: denervação simpática, hipertensão, ablação por cateter

SUMMARY

Armaganijian LV. **Feasibility and safety of renal sympathetic denervation with radiofrequency using the irrigated catheter in patients with resistant hypertension** [Thesis]. São Paulo: "Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo"; 2015.

The high prevalence of hypertension and reduced blood pressure control obtained with pharmacological treatment aroused interest in alternative therapies. Percutaneous renal sympathetic denervation has emerged as an alternative in the treatment of resistant hypertension. The benefits of irrigated catheter in cardiac ablations fostered the hypothesis that these catheters may also be beneficial for renal denervation. **Objectives:** To evaluate the feasibility and safety of renal sympathetic denervation for resistant hypertension using an irrigated catheter. **Methods:** The primary endpoint was the safety of the procedure by means of: 1) periprocedural adverse vascular (puncture site and renal artery) events; 2) changes on renal function during follow-up; 3) evidence of renal artery stenosis/aneurysm at 6 months post-intervention. Secondary objectives were to assess the effects of renal denervation on: 1) blood pressure (difference on office and ABPM between baseline and 6 months of follow-up); 2) number of antihypertensive drugs (difference between baseline and 6 months post-intervention); 3) quality of life (comparison between baseline and 3 months). Continuous variables were compared using the paired Student t test or Wilcoxon test. Data was examined using the SPSS software and STATA11 SE. P values < 0.05 were considered statistically significant. **Results:** 20 patients (age 50 ± 9.8 years, 75% female) underwent renal denervation. Mean office systolic and diastolic blood pressure was 194.8 ± 36.5 mmHg and 112.0 ± 16.8 mmHg, respectively. Mean blood pressure on 24 hour ABPM was 168.4 ± 22.2 mmHg e 101.3 ± 19.1 mmHg, respectively. The mean number of anti-hypertensive drugs was 7.1 ± 1.5 ; 95% of cases were performed without complications. In one patient, there was a renal artery dissection by mechanical trauma caused by the sheath, resulting in stent implantation. There were no complications related to femoral puncture or elevation of creatinine values during the follow up. All patients were evaluated for vascular integrity at 6months. In one patient, significant left renal artery stenosis was diagnosed. At 6 months, office systolic and diastolic blood pressure reduced 29.7 ± 33.1 mmHg ($p = 0.001$) and 14.6 ± 18.9 mmHg ($p = 0.003$) respectively; Systolic and diastolic blood pressure on ABPM reduced 17.4 ± 33.4 mmHg ($p = 0.03$) and 10.0 ± 21.3 mmHg ($p = 0.05$), respectively. On average, there was a reduction of 2.6 ± 2.0 ($p < 0.01$) antihypertensive drugs. Before the procedure, the average value attributed to health status was 37.5 ± 22.7 and improved significantly at 3 months (70.5 ± 20.9 , $p = 0.01$). Patients who experienced a reduction in the number of antihypertensive drugs reported improved health status. **Conclusions:** Renal sympathetic denervation with irrigated catheter is feasible and safe. Hypertensive patients have low quality of life scores. Comparison to post-renal denervation results showed a reduction in blood pressure and better quality of life in most patients.

Descriptors: Sympathetic denervation, hypertension, catheter ablation

1 INTRODUÇÃO

1.1 Importância da hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui importante problema de saúde pública e significativa causa de mortalidade cardiovascular. Aproximadamente um bilhão de adultos são portadores de HAS e estima-se que em 2025 essas cifras atingirão 1,5 bilhão¹. Sua prevalência vem crescendo progressivamente em decorrência do aumento das taxas de obesidade e envelhecimento. A HAS é responsável por aproximadamente 54% de todos os casos de acidente vascular cerebral (AVC) e 47% dos casos de doença arterial coronária². Além disso, cerca de 7,6 milhões de óbitos são relacionados às doenças cardiovasculares e à HAS².

Indivíduos normotensos aos 55 anos de idade têm risco de 90% de desenvolver HAS ao longo da vida e elevado risco de afecções cardiovasculares, particularmente aqueles com controle inadequado da pressão arterial (PA)³. Em pacientes com idades entre 40 e 70 anos, a cada incremento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) ou 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD), duplica-se o risco de mortalidade por doença cardiovascular, tendo como base valores de PA entre 115/75 e 175/115 mmHg¹ (Figura 1).

A redução de 2 mmHg na PAS reduz em 10% o risco de mortalidade por AVC e em 7% o risco de mortalidade por doença isquêmica cardíaca⁴ (Figura 2).

Além das mudanças no estilo de vida que incluem dieta com restrição de sal, perda de peso e atividade física, o tratamento da HAS é direcionado ao uso de medicamentos anti-hipertensivos designados aos bloqueios neural, periférico e central, e do complexo sistema renocardiovascular. Dados provenientes de estudos clínicos mostram que a terapia anti-hipertensiva reduz a incidência de AVC em 35% a 40%, infarto do miocárdio em 20% a 25% e insuficiência cardíaca em mais de 50%⁵. Entretanto, a despeito da comprovada eficácia, o controle da HAS permanece inadequado na maioria dos pacientes. Aproximadamente 65% dos pacientes hipertensos não são tratados ou são tratados inadequadamente. Estudos estimam que 34% a 52% dos pacientes tratados não atingem os alvos pressóricos

desejados⁶. Além disso, cerca de 10% são portadores de HAS resistente, definida como PA mal controlada a despeito do uso de pelo menos três medicações anti-hipertensivas com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, incluindo preferencialmente um diurético. Pacientes que requerem quatro ou mais anti-hipertensivos para o controle pressórico também são considerados hipertensos resistentes⁶.

Figura 1 - Correlação entre aumento da pressão arterial e mortalidade cardiovascular. Em pacientes com idades entre 40 e 70 anos, cada incremento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou de 10 mmHg na pressão arterial diastólica duplica o risco de mortalidade por doença cardiovascular na faixa de valores de pressão arterial entre 115/75 e 175/115 mmHg (Fonte: adaptado de Kearney PM et al. Lancet, 2005¹)

PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica

A elevada prevalência e as reduzidas taxas de controle adequado dos níveis pressóricos obtidos com o tratamento farmacológico despertaram o interesse por estratégias terapêuticas alternativas. Com base no mecanismo fisiopatológico da HAS, intervenções terapêuticas foram desenvolvidas com o objetivo de promover a inibição ou bloqueio da atividade do sistema nervoso simpático (SNS).

Figura 2 - Benefícios da redução da pressão arterial sistólica na mortalidade. A redução de 2 mmHg na PAS reduz em 10% o risco de mortalidade por acidente vascular cerebral e em 7% o risco de mortalidade por doença isquêmica cardíaca (Fonte: Adaptado de Lewington S et al. Lancet 2002⁴)

AVC: acidente vascular cerebral; PAS: pressão arterial sistólica

1.2 Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica

O sistema nervoso autônomo, particularmente o SNS, exerce importante papel na fisiopatologia da HAS. As conexões entre o cérebro e os rins envolvem as vias simpáticas aferentes e eferentes.

1.2.1 Via eferente

A inervação simpática renal eferente abrange uma densa rede de nervos que emergem do centro autonômico hipotalâmico e atingem os rins através das fibras pós-ganglionares (de T10-11 a L2-3). Os nervos pós-ganglionares renais acompanham o trajeto da artéria renal, atravessam o hilo renal e dividem-se em pequenas ramificações que penetram nas regiões cortical e justaglomerular. Na vasculatura renal, os nervos localizam-se na camada adventícia das artérias renais, a uma distância do endotélio que varia entre 0,5 e 2,5 mm na maioria das vezes, e estão dispostos de modo

helicoidal. Comumente, suas ramificações são mais acentuadas no segmento distal⁷ (Figura 3).

Figura 3 - Dispositão dos nervos simpáticos renais. À esquerda, ilustração da inervação renal simpática com as fibras aferentes e eferentes dispostas de forma helicoidal e aumento da ramificação na porção distal. À direita, histologia da artéria renal demonstrando os nervos renais localizados na adventícia (Fonte; Adaptado de Atherton D et al. Clin Anat 2012⁷)

A via eferente renal estimula a reabsorção de sódio pelas células epiteliais tubulares, a liberação de renina pelas células justaglomerulares e a contração da musculatura lisa vascular renal, reduzindo o fluxo sanguíneo e a taxa de filtração glomerular (TFG). Em pacientes hipertensos, as fibras eferentes simpáticas são hiperestimuladas e contribuem para o aumento da PA⁸.

1.2.2 Via aferente

As fibras nervosas simpáticas renais aferentes originam-se principalmente na pelve renal. Os mecanorreceptores detectam o estiramento (alterações na pressão hidrostática), enquanto os quimiorreceptores detectam a isquemia renal. Os corpos celulares dos nervos aferentes renais encontram-se nos gânglios da raiz dorsal ipsilateral e, a partir daí, transmitem os sinais ascendentes para o sistema nervoso central⁹. A ativação aferente renal é responsável por promover liberação de

vasopressina e ocitocina pela neuro-hipófise, elevando a atividade simpática dos rins, coração e vasos sanguíneos (Figura 4).

Figura 4 - Relação entre o sistema nervoso simpático e os rins, coração e vasos sanguíneos. As fibras aferentes simpáticas conectam os rins ao sistema nervoso central. A ativação simpática eferente induz a vasoconstrição periférica, reduz o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. Além disso, aumenta a secreção de renina, a reabsorção de sódio e fluidos e aumenta a contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca (Fonte: adaptado de Stella A et al. *Physiological reviews*, 1991⁹)

FC: frequência cardíaca; H_2O : água; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IRC: insuficiência renal crônica; Na^+ : sódio; TFG: taxa de filtração glomerular

A liberação regional de noradrenalina e o tônus vasoconstritor são mediados por receptores alfa-adrenérgicos na circulação periférica. O fluxo simpático central de saída pode ser dirigido pela inativação de *inputs* neurais inibitórios (p. ex., barorreceptores), ativação de *inputs* neurais excitatórios (p. ex., quimiorreceptores do corpo carotídeo) ou por angiotensina II circulante, que ativa o grupo de neurônios excitatórios do tronco cerebral.

A ativação simpática contínua contribui para a regulação da PA em longo prazo. Os nervos renais simpáticos estão entre os estímulos mais potentes de liberação de renina por ativação dos receptores beta1 no aparelho justaglomerular e pela absorção renal de sódio por estímulo de receptores alfa1-adrenérgicos que regulam a bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ no ducto coletor (Figura 5).

Figura 5 – Envolvimento do sistema nervoso simpático no controle da pressão arterial

DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular periférica.

Em diversos modelos de HAS, o grau de ativação do SNS apresenta uma amplitude diretamente relacionada à magnitude da elevação da pressão arterial¹⁰.

A maioria dos hipertensos resistentes sem causa secundária para HAS tem hiperatividade do SNS e, conseqüentemente, aumento da resistência vascular sistêmica, redução do fluxo sanguíneo renal, aumento da retenção de sódio e remodelamento cardíaco e vascular¹¹ (Figura 6).

Figura 6 - Consequências da hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático (Fonte: adaptado de Esler M et al. Hypertension, 2006¹¹)
TFG: taxa de filtração glomerular

A ativação simpática não ocorre de forma uniforme no sistema cardiovascular em pacientes com HAS. Enquanto a hiperatividade simpática é demonstrada no cérebro, rins, artérias coronárias e musculatura vascular, o mesmo não é observado na circulação da pele, provavelmente porque essa área está sob controle de mecanismos termorregulatórios não influenciados pela estimulação simpática¹².

1.3 Denervação simpática

A denervação simpática foi inicialmente empregada no tratamento da HAS resistente há mais de 50 anos. O procedimento consistia na esplanicsectomia, simpatectomia torácica e lombar e gangliectomia celíaca^{13,14}. Apesar dos resultados promissores, eventos adversos frequentes e incapacitantes, como hipotensão arterial ortostática,

incontinência esfincteriana, disfunção sexual e sudorese paroxística excessiva, constituíam as principais limitações dessa estratégia. Hoobler et al.¹⁵ e Smithwick e Thompson¹³ demonstraram reduções significativas dos níveis pressóricos em até 45% dos pacientes entre o primeiro e o quinto ano pós-simpatectomia. Hoobler et al.¹⁵ relataram melhora de sintomas como cefaleia, tonturas, irritabilidade e nervosismo de forma desproporcional à redução da pressão arterial e satisfação de 95% dos pacientes submetidos à cirurgia. Crile demonstrou que, adicionalmente ao efeito na pressão arterial, a gangliectomia celíaca se associou à redução de nervosismo, fadiga e irritabilidade em 78% dos casos¹⁶.

Com base no conhecimento da localização anatômica dos nervos simpáticos aferentes e eferentes na adventícia das artérias renais, tornou-se possível o desenvolvimento da técnica de denervação simpática renal (DSR) percutânea, com uma abordagem endovascular seletiva e minimamente invasiva. Após confirmação de exequibilidade e segurança dessa nova modalidade terapêutica em modelos animais, os primeiros estudos clínicos foram realizados e mostraram segurança e eficácia da DSR^{17,18}.

1.4 Estudos clínicos de denervação simpática renal

1.4.1 Symplicity HTN-1

Publicado em 2009, o Symplicity HTN-1 (*Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension*) foi o primeiro estudo clínico que avaliou a segurança e a eficácia da DSR em hipertensos resistentes. Nesse estudo, 45 pacientes (PA média aferida em consultório de $177 \pm 20/101 \pm 15$ mmHg, em uso médio de 5,1 anti-hipertensivos) foram submetidos à ablação renal bilateral, utilizando-se o sistema Symplicity (Ardian Inc., Palo Alto, CA, Estados Unidos). Os autores reportaram redução na PA ≥ 10 mmHg em 92% dos pacientes. Redução significativa e gradual dos níveis pressóricos foi observada a partir do primeiro mês e durante os 12 meses de seguimento. Cinco pacientes

foram considerados não elegíveis ao procedimento, por razões relacionadas à anatomia desfavorável para intervenção, e utilizados como controle. Nesses, houve aumento gradual da PA durante o seguimento clínico. Um caso de dissecação da artéria renal e um caso de pseudoaneurisma femoral foram relatados. Dezoito pacientes foram submetidos à angiografia após um mês e em 14 realizou-se a angiorressonância da artéria renal aos seis meses de seguimento, sem evidência de danos à anatomia vascular. A função renal manteve-se estável durante todo o seguimento¹⁹.

Uma coorte expandida de 153 pacientes (idade média de 57 ± 11 anos, PAS média de 176 ± 17 mmHg, usando em média $5 \pm 1,4$ anti-hipertensivos) foi acompanhada em longo prazo. Os autores reportaram redução sustentada e significativa da PA, sem eventos adversos significativos e sem comprometimento da função renal, aos 24 meses de seguimento. Quatro pacientes tiveram eventos adversos menores: uma dissecação de artéria renal e três complicações relacionadas ao sítio de punção arterial. Em todos os casos, não houve sequelas²⁰.

Dados mais recentes, englobando 88 pacientes com seguimento de 36 meses, revelaram consistências nas reduções da PAS (-32 mmHg, 95% IC $-35,7/-28,2$) e PAD ($-14,4$ mmHg, 95% IC $-16,9/-11,9$). Nesse período, verificou-se redução superior a 10 mmHg na PAS em 93% dos pacientes¹⁸ (Figura 7).

Apesar dos resultados positivos e promissores, o Symplicity HTN-1 abrangeu um pequeno número de pacientes, o estudo não foi randomizado e não incluiu um grupo controle. Apesar das limitações, foi o estudo inicial que despertou interesse por investigações subsequentes.

Figura 7 - Estudo Symplicity HTN-1. Redução gradativa e significativa das pressões arteriais sistólica e diastólica a partir do primeiro mês até 36 meses de seguimento (Fonte: adaptado de Krum H et al. Lancet, 2014¹⁸)

PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica;

1.4.2 Symplicity HTN-2

O estudo Symplicity HTN-2, publicado em 2010, envolveu 24 centros na Europa, Austrália e Nova Zelândia e incluiu 106 pacientes com PAS aferida em consultório ≥ 160 mmHg (150 mmHg em diabéticos tipo II), a despeito do uso de três ou mais anti-hipertensivos. Os pacientes foram randomizados para um dos dois grupos: tratamento com DSR ($n = 52$) ou controle ($n = 54$). Antes da randomização, 60% estavam em uso de pelo menos cinco anti-hipertensivos (média de $5,2 \pm 1,5$ no grupo DSR e $5,3 \pm 1,8$ no grupo controle). O desfecho primário foi a mudança na PA aos seis meses de seguimento. Redução na PAS ≥ 10 mmHg ocorreu em 84% dos pacientes tratados com DSR e em 35% dos pacientes no grupo controle ($p < 0,0001$). Redução significativa da PA foi observada no grupo DSR quando comparado ao grupo controle (diferença média entre os grupos de 33/11 mmHg, $p < 0,0001$).

A ocorrência de eventos adversos pós-procedimento foi rara e incluiu um caso de pseudoaneurisma na artéria femoral, um caso de queda de PA requerendo redução do número de anti-hipertensivos, um caso de infecção do trato urinário, um caso de parestesia que resultou em aumento do tempo de hospitalização e um caso de dor lombar tratada com analgésicos. Sete dos 52 pacientes (13%) submetidos à DSR apresentaram bradicardia durante o procedimento, requerendo atropina em alguns casos. A função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular, cistatina C e creatinina sérica, permaneceu inalterada em ambos os grupos. Exames de imagem realizados aos seis meses identificaram um caso de progressão de lesão aterosclerótica na artéria renal, sem necessidade de tratamento.

Após os seis meses iniciais, 35 pacientes do grupo controle tornaram-se elegíveis à realização da DSR e, assim, compuseram o grupo *crossover*. Em 12 meses, a redução da PAS no grupo inicialmente submetido ao procedimento foi de 28,1 mmHg (95% IC -35,4/-20,7; $p < 0,001$) e similar à redução nos seis primeiros meses (-31,7 mmHg; 95% IC -38,3/-25,0; $p = 0,16$). Verificou-se, também, redução significativa na PAS no grupo *crossover* em relação à medida inicial (de $190 \pm 19,6$ para $166,3 \pm 24,7$ mmHg; $-23,7 \pm 27,5$; $p < 0,001$). Redução na PAS ≥ 10 mmHg foi registrada em 62,9% dos pacientes desse grupo²¹ (Figura 8).

Figura 8 - Estudo Symplicity HTN-2. Mudanças na pressão arterial aferida em consultório após seis e doze meses de seguimento. Nos dois grupos, tanto no grupo intervenção inicial como grupo *crossover*, houve redução das pressões arteriais sistólica e diastólica aos doze meses de seguimento (Fonte: adaptado de Esler MD et al. Lancet, 2010²¹)

DSR: denervação simpática renal; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica

Dados mais recentes de 40 pacientes inicialmente submetidos à DSR e seguidos por 36 meses foram reportados. No grupo *crossover*, em decorrência do procedimento ter ocorrido seis meses após o início do estudo, os resultados foram relatados com seguimento de 30 meses e envolveram 20 pacientes. A redução na PAS e na PAD aferida em consultório foi de 33 mmHg (95% IC -40/-25 mmHg; $p < 0,01$) e 14 mmHg (95% IC -17/-10 mmHg; $p < 0,01$), respectivamente, no grupo inicialmente submetido à DSR. No grupo *crossover*, observou-se redução de 34 mmHg (95% IC -40/-27, $p < 0,01$) na PAS e 13 mmHg (95% IC -16/-10, $P < 0,01$) na PAD¹⁷ (Figura 9).

Figura 9 - Estudo Symplicity HTN-2. Mudanças nas pressões arteriais sistólica e diastólica aferidas em consultório, até 36 meses de seguimento (Fonte: adaptado de Esler MD et al. Eur Heart J, 2014¹⁷)

PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica

Tardiamente, dois casos de insuficiência renal aguda foram relatados e resolvidos. Quinze pacientes foram hospitalizados por crise hipertensiva e três óbitos foram descritos (dois domiciliares por causas desconhecidas e um secundário a choque cardiogênico após implante de prótese valvar aórtica). Nenhum dos eventos foi atribuído ao procedimento de DSR. Não

houve alterações na taxa de filtração glomerular média ou danos vasculares renais¹⁷.

1.4.3 Symplicity HTN-3

O Symplicity HTN-3, publicado em março de 2014, foi o terceiro estudo da série, contudo, o primeiro randomizado e controlado com procedimento simulado. O estudo incluiu 535 pacientes de maneira prospectiva, cega, em 88 centros dos Estados Unidos e teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia da DSR em pacientes portadores de HAS resistente. Os pacientes foram aleatoriamente alocados em um dos dois grupos: DSR (n=350) ou tratamento clínico com procedimento simulado (n=169). Os objetivos primários foram: 1) analisar as diferenças na PA mensurada em consultório aos 6 meses de seguimento; 2) detectar a ocorrência de eventos adversos maiores. O desfecho secundário de eficácia foi a redução da PA média, no mesmo período, avaliada na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas²².

Ao final de seis meses, os pacientes submetidos à DSR apresentaram redução de $14,1 \pm 23,9$ mmHg na PAS aferida em consultório ($p < 0,001$). O grupo controle teve redução semelhante ($11,7 \pm 25,9$ mmHg), sem diferença significativa na comparação entre os grupos ($\Delta = -2,39$; 95% IC -6,89/2,12; $p = 0,26$). Além disso, o comportamento da PA foi semelhante quando avaliada por meio da MAPA ($\Delta = -1,96$; 95% IC -4,97/1,06; $p = 0,98$)²² (Figuras 10, 11 e 12).

Figura 10 – Estudo Symplicity HTN-3. Reduções significativas na pressão arterial sistólica aferida em consultório, em ambos os grupos do estudo (Fonte: adaptado de Bhatt D et al. N Engl J Med, 2014²²)

DSR: denervação simpática renal; PAS: pressão arterial sistólica

Figura 11 - Estudo Symplicity HTN-3. Reduções na pressão arterial sistólica aferida na MAPA de 24h, em ambos os grupos do estudo. Contudo, as diferenças não foram estatisticamente significativas (Fonte: adaptado de Bhatt D et al. N Engl J Med, 2014²²)

DSR: denervação simpática renal; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica

Figura 12 - Estudo Symplicity HTN-3. Variação na pressão arterial sistólica aferida em consultório, de acordo com a pressão sistólica inicial (Fonte: adaptado de Bhatt D et al. N Engl J Med, 2014²²)

DSR: denervação simpática renal; PAS: pressão arterial sistólica

1.4.4 Metanálise

Metanálise publicada em 2013 teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da DSR em pacientes com HAS resistente. Dois ensaios clínicos randomizados, um estudo observacional com grupo controle e nove estudos observacionais sem grupo controle foram incluídos na análise. Nos estudos não-controlados, a redução média na PAS e na PAD, seis meses após o procedimento, foi de 25 mmHg (IC 95% -29,9/-20,1) e 10 mmHg (IC 95% -12,5%/-7,5%), respectivamente ($p < 0,00001$). Nos ensaios clínicos randomizados, a redução na média da PAS e da PAD, seis meses após o procedimento, foi de 28,9 mmHg (IC 95% -37,2/-20,6) e 11 mmHg (IC 95% -16,4/-5,7), respectivamente, quando comparado com os pacientes em tratamento medicamentoso exclusivo ($p < 0,0001$) (Figura 13). Cinco diferentes cateteres de radiofrequência foram utilizados e não observou-se diferenças no efeito da DSR. As complicações relacionadas ao procedimento

incluiram um caso de dissecação da artéria renal e quatro casos de pseudoaneurisma femoral²³.

Figura 13 – Metanálise de estudos clínicos controlados e não-controlados. Redução significativa da pressão arterial no seguimento de seis meses de pacientes submetidos à denervação simpática renal (Fonte: adaptado de Davis MI et al. J Am Coll Cardiol, 2013²³)

DSR: denervação simpática renal; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

1.4.5 Registro Global Symplicity

O registro Global Symplicity, um estudo observacional de mundo real, incluiu 1.000 pacientes submetidos à DSR. Nesse registro, todos os pacientes foram incluídos de forma semelhante àquela preconizada nos estudos Symplicity-HTN. Participaram do registro 231 centros distribuídos em 37 países. De forma geral, observou-se redução média na PAS aferida em consultório de 10 mmHg e 11,9 mmHg aos três e seis meses de seguimento, respectivamente ($n = 751$, $p < 0,0001$). Descenso ainda mais significativo foi verificado no subgrupo dos pacientes com PAS inicial > 159

mmHg: 18,9 mmHg aos três meses e 21,4 mmHg ao final do sexto mês²⁴ (Figura 14).

Figura 14 - Registro Global Symplicity. Variação da pressão arterial sistólica aferida em consultório, em todos os pacientes e em subgrupos de acordo com a pressão sistólica inicial (Fonte: adaptado de Bohm M et al. Presented at ACC, Washington 2014²⁴)

PAS: pressão arterial sistólica

Houve significativa redução de PA aferida na MAPA de 24 horas, inclusive nos pacientes do subgrupo com PAS inicial inferior a 140 mmHg (Figura 15). A análise de subgrupos revelou redução média de 7,9 mmHg na média da PAS ($n = 404$, $p < 0,0001$)²⁴.

Figura 15 - Registro Global Symplicity. Variação da pressão arterial sistólica aferida na MAPA de 24h, em todos os pacientes e em subgrupos de acordo com a pressão sistólica inicial (Fonte: adaptado de Bohm M et al. Presented at ACC, Washington 2014²⁴)

PAS: pressão arterial sistólica

1.5 Efeito na qualidade de vida

Lambert et al.²⁵ avaliaram o efeito da DSR na qualidade de vida em 40 pacientes submetidos à ablação. Os questionários SF-36 e *Beck Depression Inventory-II* foram aplicados antes e três meses após o procedimento. Os autores demonstraram redução de 16 ± 4 mmHg e 6 ± 2 mmHg na PAS e PAD, respectivamente, e melhora da qualidade de vida às custas de aumento da vitalidade, função social, emoção e saúde mental, além de diminuição de sintomas de tristeza e cansaço e melhora da libido.

1.6 Cateter dedicado versus cateter de eletrofisiologia cardíaca

Os estudos Symplicity-HTN utilizaram cateter especificamente desenvolvido para DSR. Entretanto, cateteres de eletrofisiologia cardíaca vêm sendo utilizados para DSR em vários estudos clínicos e experimentais.

Ahmed et al.²⁶ avaliaram a factibilidade e a segurança do cateter irrigado, em dez pacientes com HAS resistente. Os autores concluíram que o uso desses cateteres reduziu a PAS e PAD em 21 e 11 mmHg, respectivamente, após seis meses de seguimento. Além disso, todos os pacientes tiveram redução da PAS de pelo menos 10 mmHg (10 a 40 mmHg) e não houve relatos de complicações relacionadas ao procedimento.

A lesão induzida pela radiofrequência depende de diversos fatores: contato eletrodo-tecido adequado, potência empregada, duração da aplicação e tipo de cateter. Em algumas arritmias, tal como a taquicardia ventricular, a lesão induzida pela radiofrequência deve ser profunda o suficiente para penetrar no tecido miocárdico. Eventualmente, nesses casos, a temperatura excessiva na ponta do cateter pode resultar na formação de coágulo, limitando a liberação de energia e reduzindo a amplitude da lesão. Por isso, esforços vêm sendo realizados a fim de otimizar a entrega de energia para o tecido, sem aumento substancial da temperatura na ponta do cateter. Os cateteres com sistemas de irrigação contínua, frequentemente utilizados no tratamento de arritmias cardíacas, permitiram atingir pontos profundos do miocárdio. Nas artérias renais, os nervos estão localizados na camada adventícia, comumente a uma distância entre 0,5 a 2,5 mm do endotélio. Porém, alguns autores já demonstraram que grande parte desses nervos, até 40%, pode estar localizada além de 4 mm da íntima arterial.

Recentemente, publicamos os efeitos de três diferentes cateteres, usualmente utilizados para ablação cardíaca, num experimento *in vitro* com artérias renais porcinas. A utilização do cateter 5F de ponta sólida e energia de 8W, cateter com características semelhantes e mesma energia empregada nos estudos Symplicity-HTN, causou lesões neurais nas artérias renais que foram mais significativas quando a aplicação estendeu-se até 120 segundos, duração da aplicação também usada nos estudos. O cateter 7F de ponta sólida, usualmente utilizado para ablações cardíacas, causou lesões neurais significativas, independentemente da energia (8W ou 15W) ou duração da aplicação de radiofrequência (30, 60 ou 120 segundos). Já o

cateter com ponta irrigada, a partir de 60 segundos de aplicação de radiofrequência e energia de 15W, causou destruição completa dos nervos e comprometimento da camada média. Estas observações traduzem o racional de que cateteres 5F de ponta sólida causam lesões neurais, porém, aplicações de radiofrequência com cateteres 7F, principalmente o irrigado, resultam em lesões mais intensas e profundas²⁷.

As potenciais vantagens do cateter irrigado nas ablações cardíacas (lesões mais profundas e menor risco de formação de trombos na ponta do cateter) fomentou a hipótese de que cateteres com ponta irrigada também possam ser benéficos no contexto de DSR.

1.7 Hipótese e objetivos da pesquisa

A despeito das evidências até aqui descritas, ainda não há consenso do real papel da DSR no tratamento adjunto da HAS resistente, particularmente com cateteres irrigados.

A hipótese dessa investigação é a de que a DSR, utilizando-se o cateter irrigado, é factível e segura em pacientes com HAS resistente. Para testar essa hipótese, planejamos analisar a DSR com cateter irrigado, tendo em perspectiva como objetivos primários a avaliação da:

1. Factibilidade da DSR com cateter irrigado.
2. Taxa de eventos adversos periprocedimento, por meio da quantificação das complicações vasculares nos sítios de punção e nas artérias renais.
3. Função renal, por meio da comparação dos valores de creatina sérica basal e seis meses após a intervenção.
4. Ocorrência de estenose/aneurisma da artéria renal, aos seis meses após a intervenção.

E como objetivos secundários, avaliar:

1. O comportamento da PA medida em consultório, por meio da comparação entre o estado basal e seis meses após a intervenção.

2. O comportamento da PA medida na MAPA, por meio da comparação entre o estado basal e seis meses após a intervenção.
3. O efeito do procedimento no número de anti-hipertensivos, por meio da comparação entre o estado basal e seis meses após a intervenção.
4. O impacto da DSR na qualidade de vida, aferida por meio da comparação do questionário *EuroQol-5D-5L* entre o estado basal e três meses após a intervenção.

2 MÉTODOS

2.1 Casuística

Trata-se de um estudo do tipo prospectivo e não randomizado que incluiu 20 pacientes portadores de HAS resistente ao tratamento medicamentoso, submetidos à DSR percutânea no laboratório de hemodinâmica do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo, no período de agosto de 2012 a julho de 2014. Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Hipertensão Arterial e Nefrologia da mesma instituição. Aqueles que preencheram os critérios de inclusão e não possuíam qualquer critério de exclusão foram convidados a participar do estudo.

Todos os requisitos fundamentais das resoluções CNS196/96, 251/97, 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Good Clinical Practice*) foram cumpridos. Toda a infraestrutura de suporte para condução da pesquisa e acompanhamento dos pacientes incluídos foi oferecida.

No dia 13 de junho de 2012, o protocolo número 4320 desse projeto de pesquisa e o formulário de consentimento informado foram devidamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes:

- De ambos os sexos;
- Com idade entre 18 e 80 anos;
- Com PAS aferida em consultório > 140 mmHg, a despeito do uso de três ou mais fármacos anti-hipertensivos, com ações sinérgicas e

incluindo um diurético, ou com PA controlada com ≥ 4 fármacos anti-hipertensivo, após exclusão de causas secundárias e de pseudorresistência;

- Com anatomia favorável à DSR (determinada pelo ultrassom Doppler de artérias renais e confirmado pela angiografia renal basal);
- Que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devidamente aprovado pelo CEP do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, concordando em participar de todas as etapas da pesquisa;
- E com capacidade de completar os requisitos do protocolo.

2.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com:

- Hipertensão arterial secundária;
- Insuficiência renal, determinada por níveis séricos de creatinina $> 2,0$ mg/dL e/ou por taxa de filtração glomerular < 45 ml/min;
- Hepatopatia crônica grave (escore C de acordo com a classificação de Child-Pugh);
- Disfunção ventricular grave e/ou insuficiência cardíaca congestiva, determinadas por fração de ejeção inferior a 30% e classe funcional III ou IV de acordo com a classificação da *New York Heart Association*, respectivamente;
- Angina e/ou isquemia miocárdica não esclarecidas;
- Anomalias de artéria renal (estenose $> 50\%$, presença de *stent* e/ou angioplastia prévia);
- Rim único;
- Diâmetro da artéria renal inferior a 4mm;
- Distúrbio de coagulação, sangramento significativo prévio, número de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ e/ou razão de normalidade internacional $> 2,0$;
- Hipersensibilidade ao meio de contraste;

- Gestação;
- Doença psíquica que comprometesse o acompanhamento;
- Expectativa de vida inferior a um ano.

2.2 Métodos

2.2.1 Indicações e avaliação pré-procedimento

Após a análise dos critérios de inclusão e exclusão, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi explicado e assinado. Todos os pacientes foram internados pelo menos cinco dias antes do procedimento para exclusão de pseudorresistência.

Todos os pacientes selecionados foram submetidos ao exame clínico, avaliação laboratorial (glicose, potássio, creatinina, hemograma completo), ultrassonografia de artérias renais e MAPA. Formulários especificamente desenhados foram preenchidos pelo investigador e incluíram: história clínica, quantidade de fármacos em uso e medida da pressão arterial antes do procedimento. A Figura 16 sumariza as etapas dessa investigação.

Figura 16 - Triagem de pacientes hipertensos não controlados, até a indicação de denervação simpática renal percutânea
HAS: hipertensão arterial sistêmica; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica

2.2.2 Questionário *EuroQol-5D-5L*

O *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D-5L), um questionário desenvolvido pelo grupo *EuroQol* e que tem como objetivo medir, de maneira simples e genérica, o estado de saúde e auxiliar na avaliação clínica e na implementação de medidas econômicas, foi aplicado nos primeiros dez pacientes deste estudo, antes e três meses após a DSR.

O EQ-5D-5L é amplamente utilizado em várias condições de saúde, não demanda elevado grau cognitivo e é realizado em poucos minutos. Considera cada domínio de forma independente, não admite um escore total de qualidade de vida e parte da premissa de que a qualidade de vida apresenta múltiplas dimensões. O questionário é composto por duas páginas e inclui dois componentes principais: 1) um sistema descritivo que define a qualidade de vida relativa à saúde em cinco dimensões (mobilidade, cuidados pessoais, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão), cada uma com cinco níveis de gravidade (1-nenhum problema, 2-algum problema, 3-problema moderado, 4-problema grave e 5-problema extremo) e 2) uma escala visual [*“Visual Analogue Scale”* (VAS)] na qual o paciente assinala como se sente, numa escala numerada de 0 a 100, sendo zero o pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor; o valor assinalado é escrito numa caixa disposta ao lado da escala (Figuras 17 e 18). Os pacientes são classificados em códigos de saúde distintos de cinco dígitos. Por exemplo, o estado 11111 indica ausência de problemas em todas as dimensões, o estado 55555 representa problemas extremos nas cinco dimensões, enquanto que o estado 12345 representa nenhum problema na mobilidade (valor 1), algum problema nos cuidados pessoais (valor 2), problema moderado relacionado às atividades usuais (valor 3), problema grave de dor/desconforto (valor 4) e problema extremo de ansiedade/depressão (valor 5)²⁸.

Abaixo de cada título, por favor marque O quadrado que melhor descreve sua saúde HOJE

MOBILIDADE

Não tenho problemas em andar ☐

Tenho problemas leves em andar ☐

Tenho problemas moderados em andar ☐

Tenho problemas graves em andar ☐

Não consigo andar ☐

CUIDADOS PESSOAIS

Não tenho problemas para me lavar ou me vestir ☐

Tenho problemas leves para me lavar ou me vestir ☐

Tenho problemas moderados para me lavar ou me vestir ☐

Tenho problemas graves para me lavar ou me vestir ☐

Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ☐

ATIVIDADES HABITUAIS *(ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)*

Não tenho problemas em realizar as minhas atividades habituais ☐

Tenho problemas leves em realizar as minhas atividades habituais ☐

Tenho problemas moderados em realizar as minhas atividades habituais ☐

Tenho problemas graves em realizar as minhas atividades habituais ☐

Sou incapaz de realizar as minhas atividades habituais ☐

DOR/MAL ESTAR

Não tenho dores ou mal-estar ☐

Tenho dores ou mal-estar leves ☐

Tenho dores ou mal-estar moderados ☐

Tenho dores ou mal-estar graves ☐

Tenho dores ou mal-estar extremos ☐

ANSIEDADE/DEPRESSÃO

Não estou ansioso/a ou deprimido/a ☐

Estou levemente ansioso/a ou deprimido/a ☐

Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ☐

Estou gravemente ansioso/a ou deprimido/a ☐

Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a ☐

Figura 17 – Questionário *EuroQol-5 Dimensions*. Sistema descritivo que define a qualidade de vida relativa à saúde em cinco dimensões

- Nós gostaríamos de saber o quão boa ou ruim a sua saúde está HOJE.
- Esta escala é numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que você possa imaginar.
0 significa a pior saúde que você possa imaginar.
- Marque um X na escala para indicar como a sua saúde está HOJE.
- Agora, por favor escreva no quadrado abaixo o número que você marcou na escala.

A SUA SAÚDE HOJE =

A melhor saúde que
você possa
imaginar

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

0

A pior saúde que
você possa
imaginar

Figura 18 - Questionário *EuroQol-5 Dimensions*. Escala visual na qual o paciente assinala como se sente em relação ao seu estado de saúde [*“Visual Analogue Scale”* (VAS)]

2.2.3 Medida da pressão arterial

A aferição da PA foi realizada com esfigmomanômetro automático e de acordo com a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, ou seja, em posição sentada, com as costas e pés apoiados em assento apropriado, braço na altura do coração e totalmente apoiado e relaxado. Três medidas foram obtidas em ambos os braços, com manguito de tamanho adequado, e a média dos valores foi considerada. A escolha do tratamento medicamentoso para o controle dos níveis tensionais ficou a critério do médico assistente, de acordo com o perfil de tolerância e comorbidades associadas. A adesão ao tratamento também foi encorajada nas consultas médicas.

2.2.4 Descrição do procedimento

Dois acessos vasculares foram obtidos, de acordo com método padronizado, sendo um em artéria femoral direita e outro em artéria femoral esquerda. A artéria femoral esquerda foi utilizada para inserção de um cateter-guia *Judkins* com a finalidade de injeções de contraste para realização da arteriografia renal. A artéria femoral direita foi utilizada para a inserção de uma bainha introdutora, através da qual o cateter de ablação foi introduzido e posicionado na artéria renal. Após a obtenção do acesso vascular, anticoagulação com heparina não-fracionada foi administrada na dose de 100u/Kg/peso. Após a cateterização seletiva das artérias renais, nitroglicerina intravascular (200 mcg) foi administrada, seguido pela arteriografia para a avaliação da anatomia vascular renal. O cateter de ablação foi então posicionado na porção distal da artéria renal e aplicações sequenciais de radiofrequência foram realizadas ao longo de ambas as artérias com a finalidade de promover a denervação renal. O cateter foi rodado e tracionado 5 mm após cada aplicação, configurando uma disposição helicoidal das ablações (Figura 19).

Figura 19 - Aplicações sequenciais de radiofrequência iniciadas no segmento distal da artéria renal direita; o cateter foi tracionado e rodado após cada aplicação para promover lesões sequenciais com configuração helicoidal

A energia aplicada variou de 10 a 15W objetivando-se a queda da impedância de pelo menos 12 ohms ou 10% do valor inicial. Cada aplicação teve a duração de 60 segundos, com extensão até 120 segundos nos casos em que houve queda inapropriada da impedância. A temperatura máxima permitida na ponta do cateter foi de 40° C. O fluxo durante a aplicação foi mantido em 17 ml/min.

Devido à intensa dor visceral gerada pela ablação, sedação e analgesia com narcóticos e opióides foi realizada em todos os casos. Ao final do procedimento, arteriografia renal de controle foi realizada para avaliação da integridade vascular.

2.2.5 Avaliação pós-procedimento e seguimento clínico

Os introdutores foram removidos quando o tempo de coagulação ativado atingiu valores inferiores a 200 segundos. A compressão hemostática manual foi de pelo menos 20 minutos, seguida de curativo

compressivo sobre os sítios de punção. Na ausência de sangramento na via de acesso, a deambulação foi permitida após quatro horas de repouso. Os pacientes receberam alta hospitalar no dia seguinte, exceto em casos de intercorrências.

Após o procedimento, atenção foi dada à via de acesso e ocorrência de complicações vasculares, tais como hematoma e pseudoaneurisma. As medicações foram ajustadas e o paciente foi orientado quanto à necessidade de acompanhamento periódico.

O primeiro retorno foi realizado 7 ± 5 dias após o procedimento e teve por finalidade avaliar complicações no sítio de punção, função renal, hemoglobina/hematócrito e eventual ajuste de medicamentos anti-hipertensivos. Os demais retornos foram realizados após 30 ± 7 dias, 90 ± 10 dias, e 180 ± 10 dias. A aferição da PA foi a mesma descrita para a avaliação pré-procedimento. Exames laboratoriais foram solicitados em todas as visitas. Aos três meses de seguimento, os primeiros 10 pacientes responderam ao questionário *EuroQol*. Aos seis meses de seguimento, todos pacientes foram submetidos à MAPA e exame de imagem para avaliação da integridade vascular (ultrassonografia de artéria renal e/ou angiografia renal). O fluxograma do estudo está disposto na Figura 20.

Figura 20 - Fluxograma do estudo

PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica

2.3 Equipamentos e materiais

Para este estudo, foram utilizados:

- Esfigmomanômetro automático Omron® modelo HEM-705CP, disponibilizado pela Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia;
- Equipamento para MAPA modelo Spacelabs®, disponibilizado pela Seção de MAPA do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia;
- Cateter de ablação de ponta aberta irrigada Celsius® Thermocool® (Biosense-Webster Inc, Diamond Bar, CA, Estados Unidos) ou Therapy® Cool Path® (St Jude Medical, Minneapolis, MN, Estados Unidos).

2.4 Equipe

A equipe foi formada por médicos clínicos da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia e por intervencionistas do Serviço de Cardiologia Invasiva e/ou da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas. Dois especialistas na área de hipertensão arterial foram responsáveis pelo acompanhamento clínico, antes e após o procedimento. Coube, também, a esses profissionais, a avaliação clínica do paciente durante a internação, a aplicação do TCLE e o preenchimento dos formulários, assim como a responsabilidade pela aderência ao protocolo e acurácia na coleta dos dados. Ao menos um eletrofisiologista e um cardiologista intervencionista, ambos apropriadamente treinados com a técnica, realizaram o procedimento.

2.5 Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico quando apropriado. Variáveis categóricas

foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Sminorv. Variáveis contínuas ao longo do tempo foram comparadas utilizando-se o teste t de Student pareado ou teste de Wilcoxon. A análise estatística foi realizada no laboratório de estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Os dados foram examinados utilizando-se os programas SPSS® (versão 19) e STATA 11 SE®. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

3 RESULTADOS

3.1 Características basais

Vinte pacientes foram submetidos à denervação simpática renal percutânea por radiofrequência com cateter irrigado, entre agosto de 2012 e julho de 2014. A idade dos pacientes foi de $50 \pm 9,8$ anos, sendo 15/20 (75%) do sexo feminino. O tempo de HAS foi de $18 \pm 9,2$ anos. A PAS e a PAD, aferidas em consultório, foram de $194,8 \pm 36,5$ mmHg e de $112 \pm 16,8$ mmHg, respectivamente. A PAS e a PAD, aferidas na MAPA, foram de $168,4 \pm 22,2$ mmHg e de $101,3 \pm 19,1$ mmHg, respectivamente. O número de anti-hipertensivos foi de $7,1 \pm 1,5$. A creatinina basal foi de $1,0 \pm 0,4$ mg/dL. As características basais dos pacientes encontram-se dispostas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características basais

Variável	
Idade, média $\pm$ DP (anos)	$50 \pm 9,8$
Sexo feminino, n (%)	15 (75%)
Tempo de HAS, média $\pm$ DP (anos)	$18 \pm 9,2$
Diabetes mellitus, n (%)	5 (25)
Dislipidemia, n (%)	12 (60)
Tabagismo, n (%)	3 (15)
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	3 (15)
Acidente vascular cerebral prévio, n (%)	2 (10)
Índice de massa corporal, média $\pm$ DP (Kg/m ²)	$30,8 \pm 4,6$
Antecedente familiar de HAS, n (%)	19 (95)
PAS basal aferida em consultório, média $\pm$ DP (mmHg)	$194,8 \pm 36,5$
PAD basal aferida em consultório, média $\pm$ DP (mmHg)	$112 \pm 16,8$
PAS basal aferida na MAPA, média $\pm$ DP (mmHg)	$168,4 \pm 22,2$
PAD basal aferida na MAPA, média $\pm$ DP (mmHg)	$101,3 \pm 19,1$
Número de anti-hipertensivos, média $\pm$ DP	$7,1 \pm 1,5$
Creatinina basal, média $\pm$ DP (mg/dL)	$1,0 \pm 0,4$

DP: desvio padrão; HAS: hipertensão arterial sistêmica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica

3.2 Características angiográficas

Os diâmetros da artéria renal direita (ARD) e esquerda (ARE) foram de $5,3 \pm 1,0$ mm e $5,5 \pm 1,0$ mm, respectivamente. As extensões da ARD e ARE foram de $37,4 \pm 6,7$ mm e $30,6 \pm 8,9$ mm, respectivamente. As medidas individuais dos 20 pacientes submetidos ao procedimento estão apresentadas na Tabela 2.

Em um caso observou-se a presença de uma artéria polar à esquerda e em um caso notou-se a presença de três artérias polares, sendo duas à esquerda e uma à direita. Quatro pacientes apresentavam estenose discreta proximal (variando de 20% a 30%, todas em artéria renal esquerda).

Tabela 2 – Características angiográficas

Paciente	Diâmetro da ARD (mm)	Diâmetro da ARE (mm)	Extensão da ARD (mm)	Extensão da ARE (mm)
1	4,2	4,3	24,0	10,9
2	5,1	5,0	40,3	30,0
3	5,5	6,0	41,0	30,0
4	5,5	4,5	35,0	17,5
5	4,8	4,3	30,0	36,0
6	5,2	6,1	27,0	27,0
7	5,2	4,3	26,0	13,0
8	4,8	5,2	40,0	33,0
9	4,8	5,0	40,0	40,0
10	5,5	5,5	43,0	29,0
11	6,5	6,8	38,0	30,0
12	6,2	5,6	47,0	30,3
13	6,0	6,0	37,0	27,0
14	4,0	5,0	46,0	25,0
15	7,2	7,2	46,0	38,0
16	7,0	7,7	42,0	40,0
17	4,3	5,6	38,0	41,0
18	6,3	6,6	38,0	43,0
19	4,2	4,4	31,0	34,0
20	4,2	4,5	38,0	37,0
Média ± DP	5,3 ± 1,0	5,5 ± 1,0	37,4 ± 6,7	30,6 ± 8,9

ARD: artéria renal direita; ARE: artéria renal esquerda; DP: desvio padrão

3.3 Características do procedimento

Todos os procedimentos foram realizados por via transfemoral conforme protocolo descrito. Em média, utilizou-se $89,8 \pm 28,1$ ml de meio de contraste em $19,9 \pm 7,5$ minutos de fluoroscopia. O número de aplicações de radiofrequência foi de $6 \pm 1,4$ na artéria renal direita e $5 \pm 1,1$ na artéria renal esquerda.

A temperatura atingida na ponta do cateter foi de $36,4 \pm 2,1$ °C. A potência, a duração de cada aplicação de radiofrequência e a queda da impedância foram de $13 \pm 1,6$ W, 60 ± 0 segundos e $14,2 \pm 5,1$ ohm, respectivamente.

As características do procedimento estão expostas na Tabela 3 e o número de aplicações de radiofrequência nas artérias renais de cada paciente na Tabela 4.

Tabela 3 – Características do procedimento

Variável	
Aplicações de RF na ARD, média $\pm$ DP (n)	$6 \pm 1,4$
Aplicações de RF na ARE, média $\pm$ DP (n)	$5 \pm 1,1$
Meio de contraste, média $\pm$ DP (ml)	$89,8 \pm 28,1$
Tempo de fluoroscopia, média $\pm$ DP (minutos)	$19,9 \pm 7,5$
Temperatura na ponta do cateter, média $\pm$ DP (°C)	$36,4 \pm 2,1$
Potência das aplicações, média $\pm$ DP (W)	$13 \pm 1,6$
Duração das aplicações, média $\pm$ DP (segundos)	60 ± 0
Queda da impedância, média $\pm$ DP (ohm)	$14,2 \pm 5,1$
ARD: artéria renal direita; ARE: artéria renal esquerda; DP: desvio padrão; RF: radiofrequência; W: Watt	

Tabela 4 – Aplicações de radiofrequência

Paciente	Aplicações de RF na ARD (n)	Aplicações de RF na ARE (n)
1	5	0
2	5	5
3	6	5
4	6	4
5	5	5
6	4	6
7	5	5
8	5	4
9	6	5
10	5	5
11	7	5
12	4	5
13	5	4
14	5	6
15	5	5
16	5	4
17	4	5
18	10	6
19	6	6
20	7	9
Média ± DP	6 ± 1,4	5 ± 1,1

ARD: artéria renal direita; ARE: artéria renal esquerda; DR: desvio padrão; RF: radiofrequência

3.4 Factibilidade e segurança do procedimento

A denervação simpática renal com cateter irrigado foi factível em todos os pacientes, ou seja, foi possível a introdução do mesmo nas artérias renais e aplicação de radiofrequência de acordo com o protocolo de pesquisa. O procedimento foi realizado sem complicações em 95% dos casos. Em um paciente foi detectada dissecção da artéria renal após a realização da ablação em ARD, por provável trauma mecânico causado pela bainha introdutora. A dissecção foi tratada com implante de *stent* e não houve complicações subsequentes ou aumento no tempo de hospitalização.

Irregularidades parietais discretas e focais foram observadas em 4/20 (20%) casos, imediatamente após a liberação de radiofrequência e foram atribuídas a espasmo e/ou edema. Ao final do procedimento, nenhuma das irregularidades parietais foi considerada limitante ao fluxo sanguíneo.

Não houve complicações relacionadas à punção femoral durante o período periprocedimento. Não houve elevação dos níveis séricos de creatinina, denotando manutenção da taxa de filtração glomerular durante todo o seguimento clínico (Figura 21).

Figura 21 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis séricos de creatinina
DSR: denervação simpática renal

3.5 Segurança vascular renal

Todos os pacientes foram submetidos à teste de imagem para avaliação da integridade vascular aos seis meses de seguimento. Ultrassonografia com Doppler de artérias renais foi realizada em todos os casos e angiografia renal nos dez primeiros. Em um caso, houve evidência de estenose em artéria renal esquerda proximal, de grau significativo (70%

de acordo com a angiografia quantitativa), sem repercussão clínica. Nesse caso, a ultrassonografia intravascular e histologia virtual mostraram diâmetro mínimo da luz de 1,8 mm, área mínima da luz de 2,54 mm², carga de placa de 85% e predominância de componente lipídico. Por esses motivos, optou-se por implante de *stent*, realizado sem intercorrências. A angiografia de controle, realizada seis meses após, revelou *stent* com resultado mantido, ou seja, ausência de hiperplasia significativa intrastent.

3.6 Efeito na pressão arterial

Ao final de seis meses, observou-se redução de $29,7 \pm 33,1$ mmHg na PAS ($p = 0,001$) e $14,6 \pm 18,9$ mmHg na PAD ($p = 0,003$) aferidas em consultório, respectivamente (Figuras 22, 23 e 24).

Figura 22 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial aferida em consultório. Reduções significativas da PAS e da PAD
DSR: denervação simpática renal; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica

Figura 23 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial sistólica aferida em consultório. À esquerda, média do efeito na PAS. À direita, efeito na PAS de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento DSR: denervação simpática renal; PAS: pressão arterial sistólica

Figura 24 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial diastólica aferida em consultório. À esquerda, média do efeito na PAD. À direita, efeito na PAD de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento DSR: denervação simpática renal; PAD: pressão arterial diastólica

A redução da PAS e da PAD, aferidas na MAPA, foi de $17,4 \pm 33,3$ mmHg ($p = 0,03$) e $10 \pm 21,3$ mmHg ($p = 0,05$), respectivamente, aos seis meses após a intervenção (Figuras 25, 26 e 27).

Dezoito pacientes (90%) foram considerados respondedores à intervenção, ou seja, apresentaram redução na PAS aferida em consultório > 10 mmHg e/ou redução de pelo menos um anti-hipertensivo. Em 13/20 (65%) dos pacientes, observamos redução na PAS (variando de 11 a 97 mmHg) e em 5/20 (25%) dos pacientes, houve redução no número de anti-hipertensivo (variando de um a seis).

Figura 25 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial aferida na MAPA. Reduções significativas da PAS e da PAD

DSR: denervação simpática renal; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica

Figura 26 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial sistólica aferida na MAPA. À esquerda, média do efeito na PAS. À direita, efeito na PAS de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento

DSR: denervação simpática renal; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica

Figura 27 - Efeito da denervação simpática renal nos níveis de pressão arterial diastólica aferida na MAPA. À esquerda, média do efeito na PAD. À direita, efeito na PAD de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento
DSR: denervação simpática renal; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica

Em média, houve redução de $2,6 \pm 2,0$ medicações anti-hipertensivas (de $7,1 \pm 1,5$ para $4,6 \pm 1,7$) (Figura 28).

Figura 28 - Efeito da denervação simpática renal na redução do número de anti-hipertensivos. À esquerda, média do efeito no número de anti-hipertensivos. À direita, efeito no número de anti-hipertensivos de cada um dos 20 pacientes submetidos ao procedimento
DSR: denervação simpática renal

3.7 Efeito na qualidade de vida

O questionário *EuroQol-5 Dimensions* foi aplicado de forma presencial, antes da ablação e aos três meses de seguimento, em dez pacientes. Vinte combinações diferentes de valores atribuídos às dimensões foram obtidos antes e após o procedimento. Nenhum paciente apontou ausência de problema em todas as dimensões e nem problemas extremos com cuidados pessoais, realização de atividades usuais ou dor / desconforto.

Das cinco dimensões em análise, mobilidade e ansiedade / depressão constituíram as únicas geradoras de problemas extremos, enquanto que os cuidados pessoais foram citados pela maioria dos pacientes como não causadores de problemas. Dois pacientes referiram ansiedade ou depressão extrema antes do procedimento, sendo que em um desses não houve melhora durante o seguimento clínico. Houve melhora do grau de ansiedade / depressão em quatro pacientes, em quatro essa dimensão permaneceu inalterada e em dois ocorreu piora (tabela 5).

Tabela 5 – Efeito da denervação simpática renal avaliada pelo *EuroQol*

	Mobilidade		Cuidados pessoais		Atividades habituais		Dor/ Desconforto		Ansiedade/ depressão	
	%		%		%		%		%	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Nenhum problema	0	20	70	70	20	40	20	20	10	10
Alguns problemas	20	30	30	30	30	30	40	40	20	40
Problemas moderados	50	20	0	0	40	10	10	30	30	10
Problemas graves	20	20	0	0	10	20	30	10	20	30
Problemas extremos	10	10	0	0	0	0	0	0	20	10

Antes do procedimento, o valor atribuído ao estado de saúde foi de $37,5 \pm 22,7$ com melhora significativa aos três meses ($70,5 \pm 20,9$, $p = 0,01$) (Figuras 29 e 30). A melhora do estado de saúde foi resultado da redução dos problemas relacionados às dimensões de mobilidade, atividades usuais, dor / desconforto e ansiedade / depressão. A magnitude da redução da PA não se associou à melhora da qualidade de vida em todos os pacientes. Por outro lado, aqueles que experimentaram redução no número de anti-hipertensivos relataram melhora do estado de saúde após a DSR.

Figura 29 - Comparação do estado de saúde antes e após a denervação simpática renal. As linhas pretas correspondem ao estado de saúde de cada paciente e a linha vermelha representa a média dos valores

Figura 30 – Gráfico de caixa demonstrando diferença estatisticamente significativa no estado de saúde antes e após a denervação simpática renal

EQ:

EuroQol

4 DISCUSSÃO

Este foi um estudo brasileiro, realizado em um hospital terciário, que utilizou cateter irrigado para aplicação de radiofrequência no contexto de DSR em hipertensos resistentes. Os resultados demonstraram que a ablação da atividade simpática renal utilizando cateter irrigado é factível e segura.

Nossos resultados foram consistentes com a publicação de Ahmed et al.²⁶, na qual os autores não reportaram complicações graves relacionadas ao procedimento nos dez pacientes com HAS resistente submetidos à DSR com cateter irrigado. Observamos apenas uma dissecação da artéria renal, causada por trauma da bainha introdutora, no primeiro paciente do estudo. Após ajustes técnicos, nenhum outro evento subsequente foi observado, sugerindo o efeito da curva de aprendizado. Não observamos prejuízo à função renal durante o seguimento de seis meses. Um caso de estenose significativa de artéria renal foi diagnosticado aos seis meses de seguimento em paciente assintomático. Apesar dos valores pressóricos controlados e da preservação da função renal, optou-se por angioplastia com implante de *stent* devido às características da lesão observados pela ultrassonografia intravascular / histologia virtual. Vale ressaltar que esse paciente fazia uso de oito fármacos anti-hipertensivos antes da DSR e, aos seis meses de acompanhamento, os níveis pressóricos estavam controlados com apenas três fármacos anti-hipertensivos. Seis meses após a angioplastia, foi realizada angiografia renal que mostrou resultado mantido, ou seja, ausência de hiperplasia significativa intrastent.

No presente estudo, utilizamos um cateter não dedicado para DSR, o cateter de ponta irrigada designado para ablação cardíaca. Recentemente, publicamos os efeitos de três cateteres distintos, usualmente utilizados para ablação cardíaca, num experimento *in vitro* com artérias renais porcinas²⁷. Constatamos que o cateter irrigado, usualmente indicado para ablações de arritmias em câmaras cardíacas localizadas à esquerda, gera lesões mais profundas, causando destruição completa dos nervos, fato útil para promover a ablação daqueles situados além de 4 mm da camada íntima arterial, que podem compor até 40% do total de nervos nas artérias renais. Com base

nesses dados, conclui-se que, nos casos em que cateteres de eletrofisiologia sejam utilizados como instrumental para a DSR, as diferenças entre eles devem ser respeitadas, assim como uma padronização de aplicação de radiofrequência para cada tipo de cateter, visando à entrega adequada de energia ao tecido em termos de eficácia e segurança do procedimento. Pouca energia pode ser insuficiente para ablação apropriada dos nervos e energia demasiada pode causar efeitos colaterais agudamente e/ou a médio/longo prazo, como estenose ou aneurisma de artéria renal.

Aos seis meses de seguimento, observamos o dobro de redução na PAS comparada à do Symplicity HTN-3²². Enquanto notamos reduções de $29,7 \pm 33,1$ mmHg na PAS aferida em consultório e de $17,4 \pm 33,4$ mmHg na PAS aferida na MAPA, no estudo Symplicity HTN-3, reportou-se reduções de $14,1 \pm 23,9$ e de $6,8 \pm 15,1$ nas PAS aferidas em consultório e na MAPA, respectivamente.

A redução dos níveis pressóricos está diretamente relacionada ao número de aplicações de RF nas artérias renais. Diferentemente do estudo Symplicity HTN-3, no qual a média de aplicações foi de 3,9 por artéria renal (número aquém das quatro aplicações determinadas pelo protocolo do estudo)²², a média de aplicações de RF presente estudo foi de $6 \pm 1,4$ e $5 \pm 1,1$ nas artérias renais direita e esquerda, respectivamente.

No Symplicity HTN-3, a diminuição da PAS foi observada tanto no grupo DSR como no grupo controle, um achado divergente dos estudos prévios²²; ademais, o decréscimo foi aproximadamente a metade daquele observado no Symplicity HTN-2¹⁷ e também no nosso estudo, não obstante o fato de as pressões sanguíneas iniciais serem semelhantes nos três ensaios. Isso é intrigante, porque o grau de redução da PA está relacionado aos níveis tensionais pré-tratamento. A comparação entre os grupos controle dos estudos Symplicity HTN-3 e HTN-2 demonstra uma redução maior da PA no primeiro. É possível que uma maior exposição à espironolactona (28,7% vs. 17% dos pacientes) no estudo Symplicity HTN-3 tenha facilitado essa diminuição. Distintamente dos ensaios citados, a maioria dos pacientes em nossa amostra estava em uso de espironolactona (90%).

A grande variabilidade na resposta à DSR levanta a questão de quanto esse procedimento poderia ser mais eficaz em pacientes selecionados, sobretudo naqueles com hiperatividade simpática. As causas de não resposta à DSR ainda não são completamente compreendidas, entretanto, algumas hipóteses podem ser formuladas com base no conhecimento da fisiopatologia da HAS e do procedimento de DSR. Dentre elas, enfatizamos: (1) a significativa variabilidade de dispositivos e técnicas, incluindo energia utilizada, número de eletrodos e duração da ablação; (2) a real relevância da hiperatividade simpática na fisiopatologia da HAS resistente pode não ser tão importante para a expressão dessa doença multifatorial; (3) a seleção inapropriada de pacientes, incluindo portadores de pseudorresistência e HAS secundária; e (4) condições relacionadas ao paciente, como a não aderência ao tratamento farmacológico e a falha na mudança de estilo de vida. Os desvios padrão das mudanças na PAS inicial aferida em consultório, em ambos os grupos, DSR e controle, nos estudos Symplicity HTN-1 e HTN-2, foram amplos e muito semelhantes, indicando grande variação na resposta. A alteração na PAS, em 95% dos pacientes, no Symplicity HTN-2 foi entre -78 mmHg e 14 mmHg, no grupo DSR, e entre -43 mmHg e 41 mmHg, no grupo controle¹⁷. No Symplicity HTN-3²², a média da redução da PA foi semelhante ao do Symplicity HTN-2. Da mesma forma, em nossa amostra, o desvio padrão foi de 33,1 mmHg e a alteração na PAS entre -97 mmHg e 14 mmHg.

Apesar da inclusão de pacientes mais complexos comparado àqueles dos estudos Symplicity, a taxa de não respondedores à intervenção percutânea, definida como redução da PAS < 10 mmHg ou redução de pelo menos um anti-hipertensivo foi de 10%. Em 13/20 (65%) dos pacientes, observamos redução na PAS (variando de 11 a 97 mmHg) e em 5/20 (25%) dos pacientes, houve redução no número de anti-hipertensivo (variando de um a seis). Vale notar que, em alguns pacientes, a PA inicial estava controlada com o uso de quatro ou mais anti-hipertensivos. Nesses casos, não houve redução significativa da PA, mas do número de fármacos utilizados durante o seguimento.

Diferentemente do Symplicity HTN-3²², no qual não eram previstas alterações nos fármacos, no presente estudo, redução na prescrição de anti-hipertensivos foi permitida todas as vezes que os níveis de pressão arterial atingiam valores abaixo da meta preconizada pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Vale ressaltar, contudo, que até 40% dos pacientes do Symplicity HTN-3 tiveram suas prescrições alteradas e não foi confirmada a aderência terapêutica durante o seguimento, fatos que provavelmente contribuíram para o resultado negativo do estudo. Em nossa amostra, o diagnóstico de HAS resistente pôde ser confirmado durante a internação hospitalar e redução de até seis fármacos anti-hipertensivos foi observada aos seis meses de seguimento (média de $2,6 \pm 2,0$).

Possíveis explicações para o resultado inesperado do Symplicity HTN-3 incluem: 1) efeito *Hawthorne*, ou seja, maiores cuidados / estímulo / aderência ao tratamento naqueles pacientes submetidos ao procedimento, mesmo que simulado, colaborando para redução significativa da PA no grupo controle, diferentemente dos estudos prévios; e ou 2) grande número de centros participantes e, conseqüentemente, pequeno número de casos/centro, logo a realização das DSR por operadores não experientes com a técnica; embora em análise posterior não foi mostrada diferença de resultados entre operadores mais ou menos experientes e nenhuma discrepância de resultados do primeiro caso em relação aos subsequentes do mesmo operador.

Em estudos experimentais que usaram ratos com insuficiência renal crônica, a DSR aferente preveniu o desenvolvimento de HAS e a elevação de norepinefrina nos núcleos hipotalâmicos posterior e lateral e no *locus ceruleus*²⁹. O *locus ceruleus* é o principal sítio cerebral de síntese de norepinefrina, que juntamente com o hipotálamo, influencia as respostas de comportamento, tais como atenção, memória, estresse, emoções e controle cognitivo^{30,31}. Os resultados do presente estudo indicam que pacientes portadores de HAS resistente apresentam redução substancial da qualidade de vida. Na nossa amostra, diversos aspectos melhoraram após a DSR, tais como redução dos problemas relacionados às dimensões de mobilidade,

atividades usuais, dor / desconforto e ansiedade / depressão. Digno de nota é o fato da melhora da qualidade de vida não ter sido associada ao grau de melhora dos níveis pressóricos em todos os pacientes. Por outro lado, aqueles que experimentaram redução no número de anti-hipertensivos relataram melhor estado de saúde. Os 2/10 pacientes que não tiveram redução nos níveis tensionais ou no número de medicações foram os únicos que mantiveram seu estado de saúde inalterado após a DSR. Um paciente relatou piora do estado de saúde decorrente de piora do grau de ansiedade consequente a problemas pessoais. Nossos resultados são semelhantes àqueles apresentados no estudo de Lambert et al.²⁵, no qual 40 pacientes submetidos à DSR foram avaliados quanto à qualidade de vida por meio dos questionários SF-36 e *Beck Depression Inventory-II*, após três meses de seguimento. Os autores demonstraram reduções de 16 ± 4 mmHg e 6 ± 2 mmHg nas PAS e PAD, respectivamente, e melhora da qualidade de vida às custas de aumento da vitalidade, função social, emoção e saúde mental, além de redução de sintomas de tristeza e cansaço e melhora da libido. A magnitude da redução dos níveis pressóricos também não esteve associada às mudanças de qualidade de vida. Além da redução significativa na PA, observamos melhora expressiva no estado de saúde, apontando que os benefícios da DSR podem se estender além do controle pressórico. Os efeitos biológicos da DSR na qualidade de vida, entretanto, ainda são incertos e merecem maiores estudos clínicos.

Entusiasmo sobre DSR foi generalizado, como ilustrado nas declarações: “o potencial da denervação renal é enorme” e “pode ser usada não só para tratar a hipertensão, mas também doenças que caracterizam-se pela hiperatividade simpática, como diabetes e hiperinsulinemia, insuficiência cardíaca, arritmias e insuficiência renal crônica”³². Essas afirmações mencionam os benefícios da DSR em alterações metabólicas ou cardiovasculares. Em contrapartida, as conclusões do Symplicity HTN-3 atestam que “um efeito significativo sobre a PAS não foi observado. Avaliação adicional em ensaios clínicos rigorosamente delineados será necessária para confirmar os benefícios previamente relatados da DSR em

pacientes com hipertensão resistente”. Demonstramos, na nossa pesquisa, factibilidade e segurança da DSR por radiofrequência com cateter irrigado em hipertensos resistentes e também uma possível eficácia desse procedimento. A resposta definitiva do real papel da DSR como tratamento adjunto da HAS resistente será apresentada pela ciência, a qual exige cautela e o tempo.

Algumas limitações devem ser apontadas. Primeiro, o possível efeito placebo do procedimento pode confundir a interpretação dos resultados. O desenho não randomizado, a pequena amostra populacional e a ausência de um grupo controle constituem importante limitação desta série de casos. Entretanto, vale ressaltar que este é o primeiro estudo brasileiro que teve como objetivo avaliar os efeitos da DSR utilizando-se cateter irrigado nesse grupo populacional específico. Segundo, a avaliação da qualidade de vida é subjetiva e pode indicar opiniões individuais e não o verdadeiro estado de saúde do indivíduo. Ademais, pode variar com o tempo em um mesmo paciente, dependendo das prioridades e circunstâncias em questão, o que se constitui em limitação do questionário aplicado para avaliação de qualidade de vida. Terceiro, assim como nos estudos Symplicity, não foi mensurado o grau de atividade simpática pré- e pós-procedimento. A ausência de potenciais na ponta do cateter para identificação da denervação adequada das fibras simpáticas constitui limitação importante do método. Por fim, variáveis como nível socioeconômico, escolaridade e idade não foram correlacionadas aos achados e poderiam exercer algum efeito nos resultados observados. Apesar das limitações apontadas, os resultados parecem promissores.

5 CONCLUSÕES

Os resultados desse estudo permitem as seguintes conclusões:

1. A DSR com cateter irrigado é factível.
2. A taxa de eventos adversos periprocedimento, tais como complicações vasculares nos sítios de punção e nas artérias renais, é baixa.
3. A DSR não prejudica a função renal.
4. A ocorrência de estenose/aneurisma da artéria renal, aos seis meses após a intervenção, é baixa (5%).
5. A DSR reduz em $29,7 \pm 33,1$ mmHg a PAS ($p = 0,001$) e em $14,6 \pm 18,9$ mmHg a PAD ($p = 0,003$) aferidas em consultório, aos seis meses de seguimento.
6. A DSR reduz em $17,4 \pm 33,4$ mmHg ($p = 0,03$) e em $14,6 \pm 18,9$ mmHg a PAD $10,0 \pm 21,3$ mmHg ($p = 0,05$) aferidas na MAPA, aos seis meses de seguimento.
7. A DSR reduz em $2,6 \pm 2,0$ o número de anti-hipertensivos ($p < 0,01$), aos seis meses de seguimento.
8. A DSR melhora a qualidade de vida de hipertensos resistentes.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Jama*. 2002;287(8):1003-10.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
5. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356(9246):1955-64.
6. 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. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
7. Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clinical anatomy*. 2012;25(5):628-33.

8. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension*. 2009;54(6):1195-201.
9. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiological reviews*. 1991;71(3):659-82.
10. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. 1998;31(1):68-72.
11. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006;48(5):787-96.
12. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension*. 1998;31(1):64-7.
13. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *Journal of the American Medical Association*. 1953;152(16):1501-4.
14. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, D'Angelo GJ. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. *Annals of surgery*. 1953;138(4):532-47.
15. Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, Mc CS, Helcher PO, Renfert H, Jr., et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation*. 1951;4(2):173-83.

16. Crile G. The Clinical Results of Celiac Ganglionectomy in the Treatment of Essential Hypertension. *Annals of surgery*. 1938;107(6):909-16.
17. Esler MD, Bohm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *European heart journal*. 2014;35(26):1752-9.
18. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622-9.
19. 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.
20. Symplicity HTN1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.
21. Symplicity HTN1, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
22. 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. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1393-401.
23. Davis MI, Fillion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a

systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(3):231-41.

24. Böhm M. The global SYMPLICITY registry: safety and effectiveness of renal artery denervation in real world patients with uncontrolled hypertension. Presented at: American College of Cardiology/i2 Scientific Session; March 30, 2013; Washington, DC.

25. 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.

26. 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 Cardiovascular interventions*. 2012;5(7):758-65.

27. Staico R, Armaganijan L, Dietrich C, Abizaid A, Moreira D, Lopes R, Almeida J; Franco M. Ablação da atividade simpática renal com cateter de ponta irrigada: uma opção atraente? *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(1):7-12

28. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*. 1990;16(3):199-208.

29. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 2):878-82.

30. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiological reviews*. 1983;63(3):844-914.

31. Svensson TH. Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in brain: putative implications for psychiatry and psychopharmacology. *Psychopharmacology*. 1987;92(1):1-7.
32. Mahfoud F, Bhatt DL. Catheter-based renal denervation: the black box procedure. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(10):1092-4.