

CARLOS BORELLI ZELLER

**Contribuição da cintilografia com metaiodobenzilguanidina-123 na  
predição da resposta pressórica e na quantificação da denervação simpática  
renal em pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente.**

**Versão Original**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia - Entidade Associada da  
Universidade de São Paulo, para obtenção do  
título de Doutor em Ciências.

**Área de concentração:** Medicina, Tecnologia e  
Intervenção em Cardiologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Celso Amodeo

**Coorientador:** Prof. Dr. Alexandre Antônio  
Cunha Abizaid

São Paulo

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Zeller, Carlos Borelli

Contribuição da cintilografia com metaiodobenzilguanidia-123 na predição da resposta pressórica e na quantificação da denervação simpática renal em pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente / Carlos Borelli Zeller. – São Paulo, 2023.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Celso Amodeo

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Antônio da Cunha Abizaid

Descritores: 1. Cintilografia. 2. <sup>123</sup>I-metalodobenzilguanidina. 3. Simpatectomia. 4. Hipertensão Arterial Sistêmica. 5. Hipertensão Arterial Resistente. 6. Denervação Renal.

**Normatização Adotada**

---

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

“If the misery of the poor be caused not by the laws of nature, but by our institutions,  
great is our sin.”

— **Charles Darwin, Voyage of the Beagle**

**Dedicatória**

---

*Ao meu amado pai Carlos Barreto Zeller (in memoriam), exemplo de sabedoria, que ensinou aos filhos que não há nada que não pudéssemos aprender e transformou seu sofrimento final em momentos de amor ao próximo e crescimento intelectual. Foi um prazer compartilhar sua companhia desde o berço, passando pelos barrancos dos campinhos de várzea até seu último suspiro. Sinto sua falta do despertar ao adormecer.*

*À minha querida mãe, Lourdes Helena Borelli Zeller, mãe dedicada e companheira. Em homenagem à sua carreira como professora, digna, séria e correta, características tão escassas e valiosas atualmente. Pelo convívio, pelo amor incondicional, capacidade de acolhimento sem limite, presença reconfortante, pois estar ao seu lado é uma garantia de me sentir sempre em casa.*

**Homenagem**

---



*À minha irmã Camila, faço um agradecimento pelo apoio estatístico, disponibilidade e paciência em debater assuntos complexos para mim e triviais, para ela. Sua história de vida é inspiração para todos em nossa família. Como filha e tia amorosa, irmã compreensiva, mãe e esposa dedicada, ultrapassa obstáculos e adversidades com leveza, força e determinação.*

*Ao meu irmão caçula Caio, ser humano de bom coração, repleto de bom humor, engajado em causas sociais; tem sido orgulho e privilégio acompanhar seu crescimento pessoal, espiritual e profissional. Agradeço o ombro amigo.*

*À minha filha Coraline, meu amor, Caroca, Carocation, year 1,2,3, “pequena” polegar, stardust, obrigado por me ensinar o amor e por me amar. Prometo sempre estar aqui incentivando, ser sempre sua casa. Voe para longe, conquiste o mundo! E, se sentir saudades, você sabe que estarei sempre aqui ó (no seu coração).*

*Aos meus sobrinhos Pedro, Paola e Lucas, amo vocês.*

## **Agradecimientos**

---

*Aos pacientes pela participação no estudo, agradeço pelas palavras de incentivo, por me deixarem fazer parte de suas vidas nestes últimos anos e por compreenderem o desafio ao buscar alternativas para uma afecção com impacto socioeconômico e na qualidade de vida.*

*Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, onde me sinto em casa, por me acolher em mais de uma oportunidade na vida acadêmica.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Celso Amodeo, pelo empenho e contribuição científica dedicados a esta pesquisa. Agradeço a convivência, incentivo, amizade e todo carinho dedicado a mim desde a época da residência médica.*

*Ao meu coorientador Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid pelo apoio na obtenção dos recursos necessários para a realização da pesquisa.*

*Ao meu tio Flávio Antônio de Oliveira Borelli, médico, fonte de inspiração, pelos momentos compartilhados na vida pessoal e profissional e por todo o carinho que dispensa a mim desde a infância.*

*Aos colegas médicos, médicos residentes e funcionários da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por ajudarem sem restrições a todas as solicitações feitas.*

*À Dra. Paola Emanuela Poggio Smanio, pelo grande apreço que sempre tem demonstrado por mim.*

*Ao Dr. Marco Antônio Condé de Oliveira, médico da Seção de Medicina Nuclear e responsável pelos exames de cintilografia, pelo esforço pessoal empenhado na análise quantitativa dos exames.*

*Aos amigos Leonardo, Leo, (biomédico) Ana e Alexsandra (secretárias) da Seção de Medicina Nuclear e Beto (secretário) da Seção de Hipertensão, cuja bondade foi fundamental para a realização desta pesquisa, pois não se faz ciência em nosso país sem o apoio de amigos. Estendo os agradecimentos a todos os funcionários da Seção de Medicina Nuclear*

*Ao Dr. Rodolfo Staico, médico da Seção de Hemodinâmica, figura brilhante, acessível e preocupada com o bem-estar dos pacientes, pela disposição em ajudar nas mais diferentes demandas, desde a realização dos procedimentos até a orientação quanto à coleta de dados do protocolo.*

*À Dra. Luciana Vidal Armaganijan, pelas palavras amigas, confiança em meu trabalho e apoio na realização e análise dos eletrocardiogramas e holters.*

*Ao médico residente Dr. Júlio David Arroyo Rojas.*

*Aos profissionais do laboratório de biologia molecular por todo suporte científico, logístico e análise das amostras.*

*Ao corpo de médicos e funcionários do laboratório de análises clínicas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.*

## SUMÁRIO

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**RESUMO**

**SUMMARY**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Desenho do Estudo.....</b>	<b>36</b>
3.1.1 Critérios de inclusão.....	37
3.1.2 Critérios de exclusão.....	38
<b>3.2 Metodologia de exames laboratoriais.....</b>	<b>38</b>
<b>3.3 Metodologia para exames de ultrassonografia com doppler.....</b>	<b>39</b>
<b>3.4 Metodologia da angiografia das artérias renais.....</b>	<b>40</b>
<b>3.5 Metodologia para cintilografia com MIBG-123I.....</b>	<b>42</b>
<b>4. FLUXOGRAMA DO ESTUDO.....</b>	<b>44</b>
<b>5. MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....</b>	<b>46</b>
<b>6. FINANCIAMENTO.....</b>	<b>49</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>8. DISCUSSÃO.....</b>	<b>79</b>
<b>9. LIMITAÇÕES.....</b>	<b>95</b>
<b>10. CONCLUSÃO.....</b>	<b>98</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>112</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIEA	AGÊNCIA INTERNACIONA DE ENERGIA ATÔMICA
AVE	ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO
BRA	BLOQUEADOR DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA
CLCR	“ <i>CLEARANCE</i> ” DE CREATININA
DAC	DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
DSR	DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL
ECA	ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA
FC	FREQUÊNCIA CARDÍACA
FDG	FLUORDEOXIGLICOSE
HAR	HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE
HAR - C	HAR CONTROLADA
HAR - NC	HAR NÃO CONTROLADA
HAR - Refr	HAR REFRACTÁRIA
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
HFDAC	HISTÓRIA FAMILIAR DE DAC
HFHAS	HISTÓRIA FAMILIAR DE HAS
HVE	HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA
IC	INTERVALO DE CONFIANÇA
IECA	INIBIDOR DA ECA
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
IPEN	INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICA E NUCLEARES
IR	ÍNDICE DE RESISTÊNCIA
IRA	ÍNDICE RENAL-AORTA
MAPA	MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PA

MIBG	METAIODOBENZILGUANIDINA
MIOCW	“WASHOUT” MIOCÁRDIO
MRPA	MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PA
MSNA	ATIVIDADE SIMPÁTICA NERVOSA MUSCULAR
NR	NÃO RESPONDEDOR
OR	“ODDS RATIO”
PA	PRESSÃO ARTERIAL
PAD	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
PAS	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
PET	TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS
R	RESPONDEDOR
RF	RADIOFREQUÊNCIA
R/BG	RELAÇÃO RIM-RADIAÇÃO DE FUNDO
RCM	RELAÇÃO CORAÇÃO-MEDIASTINO
RDW	“WASHOUT” RIM DIREITO
REW	“WASHOUT” RIM ESQUERDO
R/MIOC	RELAÇÃO RIM-MEDIASTINO
ROC	“RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC”
ROI	REGIÃO DE INTERESSE
R/FIG	RELAÇÃO RIM-FÍGADO
R/PULM	RELAÇÃO RIM-PULMÃO
SAOS	SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO
SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL

SNS	SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO
SPECT	TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO
TC	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
US	ULTRASSOM
VOP	VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO
WR	TAXA DE CLAREAMENTO (“ <i>WASHOUT</i> ”)



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	30
Distribuição e densidade dos nervos simpáticos renais. Distribuição de acordo com o número total (cada ponto verde representa 10 nervos), número relativo como porcentagem por segmento e distância do lúmen no segmento proximal (A), médio (B) e distal (C). Adaptada de Mahfoud F, Edelman ER, Bohm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy J Am Coll Cardiol 2014; 64:644–646; baseada nos dados de Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. J Am Coll Cardiol 2014; 64:635–643 and from raw data provided by M. Joner, of CVPath Inc.	
Figura 2.....	41
Cateter <i>Symlicity Spyral</i> ®, modelo esquemático e intraprocedimento	
Figura 3.....	43
Método utilizado para desenho das regiões de interesse (ROI) nos rins, coração, mediastino e radiação de fundo. Exemplo de posicionamento dos ROIs renais nas imagens em incidência posterior precoce (vermelho) e tardia (branco) para cálculo da concentração e taxa de lavagem. O ROI retangular em azul representa o mediastino (radiação de fundo). Adaptada de TAKAMURA, Masayuki et al. Significant correlation between renal 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and muscle sympathetic nerve activity in patients with primary hypertension. <b>Journal Of Nuclear Cardiology</b> , [s.l.], v. 24, n. 2, p.363-371, 9 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC.	
Figura 4.....	53
Fluxograma da fase preliminar do estudo. Autoria própria.	
Figura 5.....	58
Variação individual e nos grupos DSR ou controle dos valores de PAS e PAD pré e pós imediato.	
Figura 6.....	58
Variação individual e nos grupos, DSR ou controle, dos valores de FC pré e pós imediato .	
Figura 7.....	59
Número de classes de anti-hipertensivos pré e pós DSR ou controle.	
Figura 8.....	65
Comparação dos valores da MAPA nos grupos DSR ou controle nos diferentes tempos.	
Figura 9.....	74
Comparação das relações entre rim e radiação de fundo nos grupos DSR e controle nos diferentes tempos.	
Figura 10.....	76
Variação individual da relação RD/BG e RE/BG nos grupos DSR ou controle nos diferentes tempos	

Figura 11.....	86
Comparação e variação dos valores de PAS e PAD pela MAPA pré e pós DSR ou controle e distribuição dos pacientes conforme os valores da PAS e PAD nos diferentes tempos	
Figura 12.....	87
Mudanças individuais da PAS na MAPA entre o tempo basal, 1 mês e 6 meses.	
Figura 13.....	92
Curva ROC (“ <i>receiver-operating characteristic</i> ”) para detecção do valor de corte com maior chance de sucesso – bom respondedor.	

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição das características demográficas da população do estudo.....	54
Tabela 2 - Valores laboratoriais basais e nos tempos após procedimento.....	56
Tabela 3 – Variáveis relacionadas ao periprocedimento.....	60
Tabela 4 – Valores da MAPA no grupo DSR nos diferentes tempos.....	63
Tabela 5 – Valores da MAPA no grupo controle nos diferentes tempos.....	64
Tabela 6 – Classes de anti-hipertensivos no grupo DSR nos diferentes tempos.....	67
Tabela 7 – Classes de anti-hipertensivos no grupo controle nos diferentes tempos.....	67
Tabela 8 – Parâmetros cintilográficos na população total e nos grupos DSR e controle no tempo inicial.....	71
Tabela 9 – Parâmetros cintilográficos na população total e nos grupos DSR e controle em 1 mês.....	71
Tabela 10 – Parâmetros cintilográficos na população total e nos grupos DSR e controle em 6 meses.....	71
Tabela 11 - Parâmetros cintilográficos relevantes na comparação R x NR.....	77
Tabela 12 – “ <i>Odds Ratio</i> ” (OR) em modelos de regressão logística.....	93

**Resumo**

---

## RESUMO

**BORELLI, CB. Contribuição da cintilografia com metaiodobenzilguanidina-123 na predição da resposta pressórica e na quantificação da denervação simpática renal em pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente [tese].** São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2023.

**INTRODUÇÃO:** A denervação renal (DSR) é eficaz e segura na redução da pressão arterial em pacientes hipertensos resistentes. Alguns preditores de sucesso já foram identificados, mas ainda precisamos de um método que nos permita quantificar e identificar os indivíduos respondedores. A cintilografia com <sup>123</sup>I-metaiodobenzilguanidina (MIBG-123I) é um método diagnóstico que quantifica a atividade nervosa pré-sináptica específica dos órgãos. **OBJETIVOS:** avaliar a captação renal e cardíaca de MIBG-123I como método de quantificação da denervação renal e o potencial da cintilografia como método para selecionar pacientes candidatos à melhor resposta de redução pressórica com a denervação renal. **MÉTODOS:** De março de 2018 a dezembro de 2022, selecionamos 39 pacientes em estudo prospectivo, randomizado, unicêntrico, duplo-cego e placebo controlado (2:1). Vinte e seis pacientes foram submetidos a DSR e 13 pacientes foram submetidos angiografia. Características demográficas, MAPA, testes laboratoriais e parâmetros cintilográficos foram comparados entre e dentro dos grupos. **RESULTADOS:** Os dados demográficos demonstram uma população com elevado risco cardiovascular. O tempo médio de hipertensão foi de  $19,5 \pm 11,4$  anos. Parâmetros do MIBG-123I de captação e “washout” entre grupos de DSR e controle foram semelhantes na linha de base, 1 e 6 meses após DSR, demonstrando, em no nosso estudo, que os parâmetros cintilográficos não foram capazes de detectar alterações causadas por DSR. O número de ablações realizadas por paciente no grupo DSR foi de  $77,12 \pm 6,91$ . Observamos uma queda significativa dos valores da MAPA 1 mês após DSR, com queda média da PAS de 21,17 mmHg e PAD de 13,25 mmHg e queda da PAS de 12,62 mmHg e PAD de 6,96 mmHg aos 6 meses. O número de anti-hipertensivos prescritos no grupo DSR foi reduzido de  $6,8 \pm 0,7$  para  $5 \pm 1,7$  no tempo 2 ( $p=0,0008$ ) e  $5,5 \pm 1,8$  no tempo 3 ( $p=0,01$ ). As análises dos subgrupos mostraram que os respondedores tinham, na linha de base, RCM 15 inferior à do grupo não respondedor, tanto em relação PAS MAPA ( $p=0,01$ ), PAD MAPA ( $p=0,03$ ) e PAS NOTURNA ( $p=0,008$ ). Assim, os pacientes com menor RCM 15 são mais propensos a responder à DSR. A RCM 15 basal obtida na variação PAS MAPA foi um bom preditor da probabilidade de resposta ao procedimento (respondedor) com área sob a curva de 0,78. Nos modelos de regressão logística para prever a hipótese de resposta à DSR utilizando PAS MAPA, observamos que RCM 15 surge como um preditor de resposta com OR (“Odds ratio”) de 0,002 (intervalo de confiança de 90% 0-0,4984,  $p=0,07$ ), sendo que o aumento de RCM 15 basal em 0,1 unidade aumenta a chance em 85% do indivíduo

ser um não respondedor no modelo que define R pela PAS MAPA e em 48% no modelo que define R pela PAD MAPA. **CONCLUSÃO:** Não observamos nenhum parâmetro cintilográfico renal significativo com <sup>123</sup>I-mIBG após DSR entre e dentro dos grupos DSR e controle. Na subanálise do grupo submetido ao DSR, a variável cintilográfica cardíaca RCM 15, dentre outras, pode ajudar na seleção de pacientes candidatos a DSR, aumentando a possibilidade de identificar os respondedores ao procedimento, e devem ser consideradas como geradoras de hipóteses para estudos especificamente concebidos para este fim.

Descritores: 1. Cintilografia 2. <sup>123</sup>I-metaiodobenzilguanidina 3. Simpatectomia. 4. Hipertensão Arterial Sistêmica. 5. Hipertensão Arterial Resistente. 6. Denervação Renal.

## SUMMARY

**BORELLI, CB. Renal and cardiac quantification of sympathetic activity after renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension.** [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Affiliated to Universidade de São Paulo; 2023.

**BACKGROUND:** Renal denervation (RDN) is effective and safe in reducing blood pressure in resistant hypertensive patients. Some predictors of success have already been identified, but we still need a method that allows us to quantify and predict the chance of success. <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-mIBG) scintigraphy is a diagnostic method that offers the possibility of quantifying organ-specific presynaptic nerve activity. **OBJECTIVES:** Our aim was to evaluate renal and cardiac uptake of <sup>123</sup>I-mIBG as a possible method of quantifying renal denervation and evaluate the potential of scintigraphy as a method to select patients who are candidates for renal denervation therapy. **METHODS:** From March 2018 to December 2022, we enrolled 39 patients in prospective, randomized, single-center, double-blind and placebo-controlled study (2:1 ratio). 26 patients underwent renal denervation (RDN), and 13 patients underwent sham procedure. Demographics characteristics, ABPM, laboratory tests and (<sup>123</sup>I-mIBG) scintigraphy parameters were compared between and within groups. **RESULTS:** Our demographic data demonstrate a population at high cardiovascular risk. The mean time of hypertension was  $19.5 \pm 11.4$  years. Renal and Cardiac <sup>123</sup>I-mIBG uptake and washout between RDN and sham groups, at different times, were similar at baseline, 1 and 6 months after RDN, demonstrating that in our study, the scintigraphy parameters were not able to detect changes caused by RDN. The number of ablations performed per patient in the RDN group,  $77.12 \pm 6.91$ . We observed a significant drop in ABPM 1 month after RDN with a mean SBP drop of 21.17 mmHg and DBP of 13.25 mmHg and a drop in SBP of 12.62 mmHg and DBP of 6.96 mmHg at 6 months. Number of antihypertensive medications prescribed in RDN group reduced from  $6.8 \pm 0.7$  to  $5 \pm 1.7$  at time 2 ( $p=0.0008$ ) and  $5.5 \pm 1.8$  at time 3

( $p=0.01$ ). Subgroup analyses showed that the responder patients had at baseline a lower HMR 15 than the non-responder group regarding both ABPM average systolic ( $p=0.01$ ), ABPM average diastolic ( $p=0.03$ ) and ABPM nighttime systolic ( $p=0.008$ ). Thus, patients with lower HMR 15 are more likely to respond more significantly to RDN. Suggesting that patients with higher sympathetic activity expressed by lower HMR may be better responders. The baseline HMR 15 obtained on ABPM average systolic variation was a good predictor of chance of response to the procedure (responder) with area under the curve of 0.78. In the logistic regression models to predict the chance of responders to RDN using the change in ABPM average systolic we observed that baseline HMR 15 emerges as a predictor of response with OR (Odds ratio) of 0.002 (90% confidence interval 0-0.4984,  $p=0.07$ ) so increasing baseline HMR 15 by 0.1 unit increases the chance by 85% of the individual being a non-responder in the model defining R by ABPM average systolic, and by 48% in the model defining R by ABPM average diastolic. **CONCLUSION:** No significant changes in renal  $^{123}\text{I}$ -mIBG scintigraphy parameters analyzed after RDN with the Symplicity Spyral catheter between and within the RDN and sham groups. However, in the sub-analysis of the group undergoing RDN, the cardiac scintigraphy variables HMR 15 and HMR 4 and renal LK/BG may assist in the selection of candidates for RDN, increasing the chance of identifying responders or non-responders to the procedure, and should be regarded as hypothesis generator for studies specifically designed for this purpose.

Descriptor: 1. Scintigraphy 2.  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine 3. Sympathectomy 4. Hypertension 5. Treatment-resistant Hypertension. 6. Renal Denervation.

# 1. Introdução

---



A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é doença prevalente, de origem multifatorial e multigênica, caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA). É considerada um dos principais fatores de risco modificáveis e um importante problema de saúde pública. Está associada à elevada morbimortalidade cardiovascular e o controle adequado reduz o risco de complicações (1–5).

Estudos populacionais nacionais e internacionais indicam que cerca de 31,1% da população adulta é hipertensa, sendo que o controle pressórico adequado é atingido em 28,4% dos pacientes em países desenvolvidos e 7,7% naqueles países com menor grau de desenvolvimento (6). No Brasil, a taxa de controle varia entre 10,4 e 35,2% (7).

Estudo brasileiro realizado em 2010 envolvendo as cinco grandes regiões geopolíticas, demonstrou que a taxa de controle pressórico para pacientes de menor risco cardiovascular era de 61,7%, enquanto para pacientes de alto risco foi de 41,8% (8).

A hipertensão arterial resistente (HAR) acomete cerca de 10 a 20% da população de hipertensos (9). No Brasil, o “ReHOT *study*”, multicêntrico, utilizando a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), encontrou prevalência de 11,7% (10).

A HAR é definida como pressão arterial não controlada por mais de três meses apesar do uso de pelo menos três anti-hipertensivos de diferentes classes com ações sinérgicas, sendo um deles, preferencialmente, um diurético. Tal definição é aceita desde que o paciente esteja em doses máximas toleradas e comprovada adesão ao tratamento medicamentoso e não medicamentoso.

HAR também é definida como pressão arterial controlada com uso de pelo menos quatro classes de fármacos em doses otimizadas (HAR-C). Já na hipertensão arterial resistente não controlada (HAR-NC), a PA permanece acima da meta pressórica (140/90 mmHg) apesar do uso de quatro ou mais agentes anti-hipertensivos, de diferentes classes, sendo que o quarto fármaco geralmente é um antagonista do receptor mineralocorticoide ou um bloqueador simpático central. Enquanto a HAR refratária (HAR-Refr), considerada um fenótipo da HAR-NC, a PA permanece sem controle mesmo em uso de cinco ou mais anti-hipertensivos. Estes pacientes são mais jovens, mais comumente são mulheres, com maior frequência de insuficiência cardíaca e tem maior atividade simpática do que os pacientes resistentes (11,12,13,14).

Do ponto de vista fisiopatológico, a HAR-C apresenta maior dependência do “*status*” volêmico que a HAR-NC, com persistência de retenção hídrica, sensibilidade aumentada ao sódio, hiperaldosteronismo e disfunção renal (15,16). Já na HAR-NC há predomínio da

hiperatividade do sistema simpático evidenciada por elevação dos níveis de metanefrinas urinárias (24 h) e da frequência cardíaca de repouso. Os índices de massa corporal, rigidez arterial, índice de massa ventricular esquerda e concentração de aldosterona plasmática são maiores no grupo da HAR-NC, quando comparados com o grupo da HAR-C (17,18).

A prevalência de HAR aumenta com o envelhecimento, com o aumento de massa ponderal, em afrodescendentes, em indivíduos com elevada ingestão de sal e álcool, nefropatas crônicos e portadores da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) (19-21). A SAOS interfere no descenso fisiológico da pressão arterial com o sono, sendo também um preditor de maior risco cardiovascular e hiperatividade simpática (22-25).

Um grande estudo retrospectivo mostrou que os hipertensos resistentes, quando comparados aos hipertensos não resistentes, apresentaram probabilidade aumentada de desenvolverem doença renal crônica, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE), além de aumento no risco global de morte (26).

Importante ressaltar que, na avaliação do paciente com HAR, é essencial excluir pseudorresistência, relacionada à falta de adesão ao tratamento prescrito, posologia inadequada, aferição incorreta da PA e efeito do avental branco. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e o monitoramento residencial da pressão arterial (MRPA) são os exames indicados para confirmação do controle inadequado da PA (27-29). Afastada a pseudorresistência, é mandatório prosseguir a avaliação do comprometimento de órgãos-alvo e pesquisa de causas secundárias de hipertensão (30,31).

O tratamento do hipertenso resistente consiste na modificação do estilo de vida e prescrição de fármacos anti-hipertensivos. Contudo, é aspecto conhecido que a adesão ao tratamento é inversamente proporcional ao número de fármacos prescritos e ao número de comprimidos em cada tomada dos medicamentos (5,32).

Há acúmulo de evidências pré-clínicas e clínicas convincentes mostrando que a ativação simpática renal tem papel vital na patogênese da hipertensão. A hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS), um dos mais importantes mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial (33,34), está relacionada a severidade da hipertensão arterial (35) e modulação do descenso fisiológico da pressão arterial com o sono (36). Estas modificações da excitabilidade do SNS também guardam íntima relação com a presença de lesão em órgãos alvo, independentemente dos níveis de pressão arterial presentes (37,38).

A inervação simpática renal consiste em uma densa malha de fibras nervosas pós-ganglionares. Os axônios dos neurônios pré-ganglionares saem do tronco simpático e chegam

aos gânglios simpáticos pré e paravertebrais. Os nervos renais dividem-se em feixes nervosos menores e seguem os trajetos vasculares até as zonas corticais e justamedulares (39).

Nos rins, as fibras simpáticas eferentes são responsáveis por regular o fluxo sanguíneo, a liberação de renina e a retenção de sódio. Já as fibras aferentes mantêm sinapse com neurônios do sistema nervoso central, estimulando a atividade simpática e contribuindo para o componente neurogênico da hipertensão arterial (40,41), ou seja, o SNS renal, por meio de sua atividade eferente, pode levar à retenção de sal e água via estímulo dos receptores alfa adrenérgicos e à ativação do sistema renina angiotensina aldosterona via receptores adrenérgicos beta 1, causando elevação da PA (42,43). Por outro lado, as fibras aferentes do rim produzem estimulação simpática diretamente no SNC.

Os rins participam com cerca de 30% do “drive” simpático sistêmico (44). Portanto, é racional pensarmos que com a denervação do sistema nervoso simpático renal possamos obter um melhor controle da pressão arterial (40,43,52).

A denervação simpática (DSR) tem sido estudada de forma experimental para controle da hipertensão arterial resistente, insuficiência cardíaca e em até alguns casos de tempestade elétrica, inclusive em pacientes com miocardiopatia chagásica (45–48). Recentemente, Tsai e colaboradores (49) demonstraram em modelo canino que a DSR, através da interrupção da inervação renal aferente, levou a remodelação substancial do tronco cerebral e gânglio estrelado oito semanas após o procedimento. Essas mudanças foram associadas à redução na captação de fluordeoxiglicose F18 (18FDG) pela PET. Este remodelamento neural no tronco cerebral e gânglio estrelado pode explicar parcialmente os efeitos antiarrítmicos descritos na DSR. Entretanto, a maior parte dos trabalhos referentes a esse tema tem sido, basicamente, em pacientes com hipertensão arterial resistente.

A primeira medicação anti-hipertensiva bem tolerada, a hidroclorotiazida, foi aprovada para uso clínico somente em 1958. Mas a observação da influência do sistema simpático na HAS já havia sido descrita por Claude Bernard, em 1859. Ele observou que a secção do nervo esplâncnico causava aumento da diurese, enquanto a estimulação elétrica dele ocasionava redução.

Desta forma, a simpatectomia cirúrgica foi um tratamento eficaz para a HAS que precedeu o diurético tiazídico. Uma série de casos que em 1959 incluiu 212 pacientes, sendo que 45% destes apresentando PAD > 140 mmHg (50), mostrou que quase todos os pacientes submetidos à simpatectomia cirúrgica tiveram melhora da queixa de cefaleia; a metade teve mudanças de fundoscopia e um terço dos pacientes apresentou hipotensão ortostática (51).

Esse procedimento deixou de ser interessante pela frequência de efeitos colaterais indesejados (hipotensão postural importante, perda do controle dos esfíncteres e impotência). Assim, a modulação física do sistema nervoso simpático foi esquecida até 2009, quando o relato de caso de Krum e colaboradores publicado no “*The New England Journal of Medicine*” descreveu um homem de 59 anos que se submeteu à DSR com queda da PA de consultório de 161/107 mmHg para 127/81 mmHg (53).

Após esta nova evidência e alguns registros mostrando benefícios imediatos desta forma de tratamento, a denervação simpática renal, que já era conhecida como modalidade de tratamento cirúrgico da hiperatividade simpática desde o século passado, mas que havia perdido relevância clínica devidos aos efeitos adversos e com o advento de novas classes de anti-hipertensivos (54,55), ressurgiu como alternativa terapêutica (56).

Ao longo da última década, foram desenvolvidas e validadas inúmeras técnicas de DSR. Entretanto, a mais estudada e utilizada é a ablação das fibras nervosas através de cateteres introduzidos no interior das artérias renais, emitindo ondas de radiofrequência (RF), liberação de calor e provocando o bloqueio da transmissão simpática nessas fibras nervosas. (53,57)

A literatura é vasta em trabalhos sobre o assunto. Em 2009, Krum e colaboradores publicaram estudo randomizado prova de conceito (SYMPPLICITY HTN-1), mostrando que a denervação simpática renal (DSR), através da emissão de ondas de radiofrequência por cateteres introduzidos na artéria renal, era efetiva e segura na redução da pressão arterial em hipertensos resistentes (56). Um ano mais tarde, o SYMPPLICITY HTN-2, estudo aberto e randomizado, ratificou tais resultados (58), sendo que outros estudos surgiram confirmando os mesmos desfechos (59). Entretanto, em 2014 o estudo SYMPPLICITY HTN-3 (60), randomizado e com grupo controle “*sham*”, incluindo 535 pacientes com hipertensão resistente, falhou em demonstrar redução significativa da pressão arterial ao final do seguimento de 6 meses. Após essa publicação, outros trabalhos avaliaram a eficácia da DSR no tratamento da hipertensão resistente com resultados conflitantes (61–64).

Recentemente, o interesse na DSR retornou com a publicação dos resultados de 6 e 36 meses do SPYRAL HTN OFF MED (65), SPYRAL HTN ON MED (66) e RADIANCE SOLO (67). Estes trabalhos tentaram excluir pacientes com marcadores de hipertensão avançada, doença vascular, aqueles com hipertensão grave e pacientes com hipertensão sistólica isolada. A triagem foi feita com MAPA, exigindo leituras de PAS 24h ou diurnas

entre 140 e 170mmHg. O controle da ingestão das pílulas e amostragem de urina foram realizados para garantir a adesão medicamentosa nos diferentes grupos. Procedimentos falsos “*sham*” envolveram angiografia renal, mascaramento sensorial dos pacientes e confirmação através de índices de cegamento em todos os três estudos.

Alguns destes trabalhos utilizaram o cateter flexível em espiral, que aplica energia de RF de forma espiral retrógrada e permite denervação dos ramos distais das artérias renais. Investigações de autópsia, bem como estudos pré-clínicos em animais, indicam que a maior parte da inervação renal está localizada nos segmentos proximal e médio da artéria renal, mas a distância média do lúmen para o nervo é maior no segmento proximal e menor nos segmentos distais (68,69). A profundidade média da lesão alcançada com DSR por RF é de 3 a 4 mm (70), de modo que, aproximadamente, 30% a 40% dos nervos simpáticos renais são poupados de danos de radiofrequência (68), o que pode ter sido um dos fatores que implicaram em resultados estatisticamente não significativos no SYMPPLICITY HTN-3 (Figura 1). Dentre outras possíveis explicações para tal resultado, podem ser incluídas a denervação não efetiva, falta de experiência dos operadores, percentual elevado de obesos, dispositivo de eletrodo único empregado para aplicação da RF, além de ausência de método para comprovação da efetividade da denervação.

O HTN OFF MED, publicado no Lancet em agosto de 2017, avaliou o efeito da DSR por RF com o cateter em espiral em 80 pacientes com hipertensão moderada após um período de 1 mês sem uso de anti-hipertensivos, randomizados em uma proporção 1:1 para DSR ou procedimento “*sham*”. Os investigadores demonstraram significativa queda de 10mmHg PAS no consultório e uma queda significativa de 5,5 mmHg na PAS na MAPA (65).

O HTN ON MED demonstrou que a DSR reduz PA em pacientes com hipertensão moderada na presença de até três medicamentos anti-hipertensivos. Em 80 pacientes randomizados houve queda significativa na PAS na MAPA de 9,0 mmHg no grupo DSR, mantida após 6 meses. Vale ressaltar que, mesmo neste estudo supervisionado, mais de um terço dos pacientes em ambas as coortes não apresentaram adesão à terapia medicamentosa. Os investigadores foram capazes de demonstrar que os efeitos da DSR foram sustentados durante o período de 24 h da MAPA, dando origem à alegação de que o efeito da DSR está sempre em atividade (“*on*”), ao contrário do tratamento medicamentoso (66).

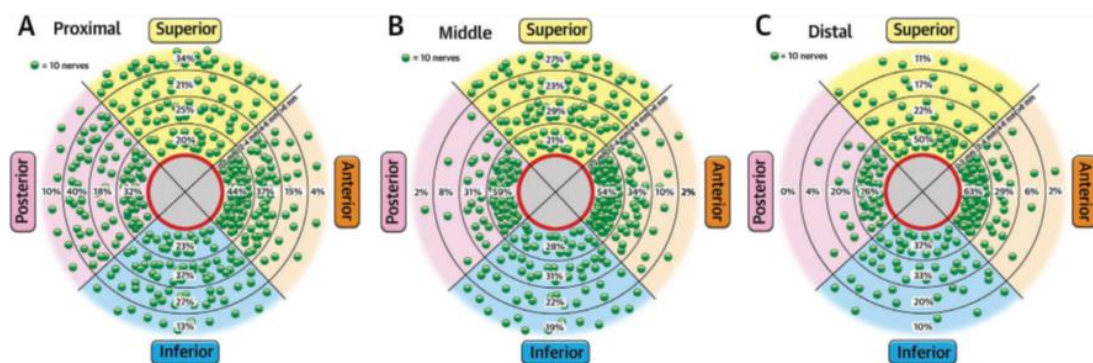
Já o RADIANCE SOLO replicou os achados do SPYRAL HTN OFF MED em 146 pacientes sem medicação anti-hipertensiva alcançando, em 2 meses, 8,5mmHg de queda

durante o dia na MAPA e 2,2 mmHg no braço placebo “sham”. A maior parte da queda pressórica no braço “sham” foi devido ao “crossover” pelo uso de medicações anti-hipertensivas (67).

Se for alcançada queda persistente da PA em ao menos 5mmHg, a longo prazo, espera-se que a DSR reduza em 10% os principais eventos cardíacos adversos (71), e a redução da PA após a DSR em pacientes com hipertensão leve-moderada seria similar àquela alcançada com uma droga anti-hipertensiva (cerca de 10mmHg na PAS de consultório e 5-9mmHg na PAS na MAPA).

O consenso clínico europeu, apresentado em 2022 no congresso de cardiologia realizado em Barcelona, pondera que os critérios de segurança e eficácia foram atingidos e indica como possível a denervação renal como procedimento auxiliar no controle pressórico em pacientes com HAS descontrolada e PA de consultório >140/90mmHg, confirmada por PAS na MAPA >130mmHg ou na vigília >135mmHg, em uso de mais de 3 anti-hipertensivos e “Clearance” de Creatinina > 40ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Figura 1 – Distribuição e densidade dos nervos renais



Distribuição de acordo com o número total (cada ponto verde representa 10 nervos), número relativo como porcentagem por segmento e distância do lúmen no segmento proximal (A), médio (B), e distal (C) Adaptado de SAKAKURA, Kenichi et al (33).

Alguns preditores de sucesso do procedimento já foram identificados, tais como os relacionados ao valor basal da pressão arterial (72), aspectos anatômicos da artéria renal (70), gênero (60), idade (73) e função renal (74). Mas é necessário ainda de um método que permita quantificar e prever de maneira objetiva a chance de sucesso. Este método deve avaliar a inervação renal simpática pré e pós procedimento, definindo quanto de denervação foi capaz de promover uma efetiva redução da pressão arterial, além de avaliar se o procedimento foi

realizado com sucesso e, no seguimento, se a hiperatividade simpática foi reestabelecida ou não. Nos últimos cinco anos foram publicados inúmeros artigos sobre denervação simpática renal. Apenas três avaliaram a atividade simpática cardíaca pela cintilografia com metaiodobenzilguanidina-123 (MIBG-123I) e duas publicações avaliaram a medida da atividade simpática renal com MIBG-123I em pacientes com HAS resistente submetidos à denervação simpática renal.

A cintilografia com MIBG-123I é um método diagnóstico que oferece a possibilidade de quantificar a atividade nervosa pré-sináptica específica do órgão. MIBG é um análogo do falso neurotransmissor guanetidina, um agente anti-hipertensivo que inibe seletivamente a neurotransmissão adrenérgica nos nervos pós-ganglionares e um potente agente de bloqueio neuronal que age seletivamente em nervos simpáticos. Ele segue mecanismos de captação semelhantes aos da norepinefrina e, como tal, a captação de MIBG permite a avaliação da integridade e da densidade do tecido neural enquanto o percentual do seu clareamento da fenda sináptica (“washout”) reflete a atividade simpática.

Nesse contexto, as imagens iniciais obtidas com a cintilografia caracterizam a captação intersticial, refletindo a integridade dos neurônios pré-sinápticos, enquanto as imagens tardias representam a distribuição dos terminais nervosos simpáticos, refletindo a função neuronal. A taxa de “washout” representa a capacidade de retenção do MIBG e depende da integridade neuronal e do grau de atividade simpática (75).

A quantificação da ativação simpática é realizada pela comparação da captação no coração e rim com o mediastino e pela taxa de “washout” do material nestes mesmos órgãos. A literatura é ampla quanto ao uso na avaliação da função e atividade simpática em pacientes com tumores neuroendócrinos (76), insuficiência cardíaca (77) e hipertensão arterial resistente (78). A atividade simpática renal também pode ser medida utilizando-se como referência o próprio rim antes da denervação. Dobrowolski (79) estudou rins transplantados cirurgicamente denervados e demonstrou, com comprovação histológica, que a reinervação começa cedo e continua por anos (80). No entanto, não se sabe qual extensão desta reinervação compreende tecido nervoso funcional.

Este primeiro relato sobre o uso da cintilografia renal MIBG-123I mostrou clara relação entre o tempo pós-transplante e os parâmetros de captação do MIBG que parece ser independente da função do aloenxerto e sugere reinervação funcional. Estas descobertas são relevantes porque fornecem evidência de que a cintilografia MIBG-123I pode ser utilizada na avaliação do tecido simpático renal.

Recentemente, Takamura M e colaboradores (81) demonstraram correlação significativa entre a cintilografia renal e cardíaca com MIBG-123I e a medida da atividade simpática nervosa muscular (MSNA), sendo que esta se correlaciona com o transbordamento (“*spillover*”) de norepinefrina (58,82,83,84,85). A DSR ocasionou queda correlata da pressão arterial, taxa de transbordamento de norepinefrina e a da MSNA.

Portanto, o estudo da atividade simpática cardíaca e renal pode auxiliar na identificação de possíveis candidatos a DSR, bem como pode permitir a avaliação do grau de denervação realizado com a ablação das fibras simpáticas renais. Este projeto de pesquisa visa analisar a resposta da atividade simpática no coração e nos rins antes e depois da DSR.



## **2. Objetivos**

---

Objetivo primário:

- Avaliar a captação renal e cardíaca de MIBG-123 como possível método de quantificação da denervação renal.

Objetivos secundários:

- Avaliar o potencial da cintilografia renal e cardíaca com MIBG-123 como método de seleção de pacientes candidatos à melhor resposta de redução pressórica com a denervação renal.

## **3. Métodos**

---

### 3.1 Desenho do estudo

O presente estudo foi um ensaio clínico prospectivo, randomizado, unicêntrico, duplo cego em relação ao seguimento clínico e placebo controlado, no qual os pacientes foram submetidos a exames não invasivos e invasivos.

O recrutamento, baseado em cálculo estatístico, teve como meta incluir 39 pacientes consecutivos com diagnóstico de HAR em acompanhamento no ambulatório da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em SP.

O estudo teve início com uma fase preliminar de seleção dos pacientes candidatos ao diagnóstico de HAR através da análise de 3128 exames de MAPA, considerados de boa qualidade pela equipe responsável pelo laboratório, entre os meses de março de 2018 e dezembro de 2019. Desta seleção, identificamos 1223 pacientes com pelo menos 4 classes de anti-hipertensivos e valores controlados ou não de pressão arterial.

Após a análise virtual dos critérios de inclusão/exclusão, através do prontuário eletrônico, convocamos 212 pacientes para consulta médica. Quando, nessa fase inicial, o paciente preenchia requisitos para HAR após checagem presencial dos critérios de inclusão, exclusão, anamnese e exame físico dirigidos, histórico médico detalhado e de farmacoterapia, ele era esclarecido sobre o estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes foram avaliados clinicamente com coleta de dados antropométricos, sinais vitais, medida da PA de consultório (média de 3 medidas), MAPA e escores clínicos para avaliação de risco cardiovascular global. A avaliação foi realizada em três tempos distintos, sendo um tempo anterior e dois posteriores à randomização.

As medidas da PA foram realizadas através de dispositivo automático validado clinicamente, aferido anualmente pela equipe de bioengenharia, em pelo menos duas visitas ambulatoriais, após dez minutos de repouso, em ambos os membros superiores, nas posições sentada e supina, sendo consideradas para o estudo a média de cada consulta.

A MAPA foi realizada com dispositivos validados clinicamente e aferidos anualmente pela equipe de bioengenharia. Os dispositivos foram programados para medir a cada 15 minutos entre 6 e 22 horas, e a cada 30 minutos entre 22 e 6 horas. Os pacientes foram instruídos a continuarem suas atividades regulares durante o período de gravação. O período de vigília foi definido como o intervalo de 6 às 22 horas, e o período de sono como o intervalo de 22 às 6 horas. Todos os pacientes foram instruídos a manter registro dos horários de dormir e acordar, das refeições, da ingestão das medicações e de eventuais sintomas. Pelo menos

70% dos valores aferidos no período diurno e noturno deveriam ser satisfatórios ou, então, a monitorização deveria ser repetida.

Todos os pacientes foram submetidos à angiografia renal para avaliação da anatomia vascular e aqueles com artérias renais consideradas favoráveis à intervenção foram randomizados. O processo de randomização foi realizado por envelopes fechados com as possibilidades “experimental” ou “controle”. Foi realizada randomização 2:1 e 26 pacientes no grupo experimental foram submetidos à angiografia renal com procedimento percutâneo terapêutico para ablação das artérias renais por cateter de radiofrequência e 13 pacientes do grupo controle foram submetidos à angiografia renal, mas sem liberação de radiofrequência.

Após o procedimento, os pacientes ficaram internados durante um período de 24 horas em ambiente de terapia intensiva para monitorização da PA; após este período eram transferidos para leito de enfermaria e recebiam alta conforme orientação da equipe da Seção de Hipertensão Arterial.

O seguimento dos pacientes foi realizado conforme orientação da equipe ambulatorial, cega quanto ao processo de randomização, sendo obrigatória a reavaliação clínica, laboratorial, MAPA e de imagem (MIBG) no primeiro mês e também no sexto mês após a alta hospitalar. Ao final do sexto mês, todos os pacientes foram submetidos à ultrassonografia com doppler para avaliação de artérias renais, com o intuito de observar complicações pós-procedimento, sendo que apenas o investigador principal conhecia os dados completos de todos os procedimentos.

Toda a pesquisa foi realizada no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil, seguindo os protocolos de boas práticas clínicas e pesquisa regentes nas Seções Clínicas nas quais os exames foram realizados. O preparo para realização de cada exame seguiu as orientações das diferentes seções.

Todos os pacientes foram orientados quanto à natureza do trabalho e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido em caso de participação (APÊNDICE A).

### **3.1.1 Critérios de inclusão**

Foram avaliados para inclusão pacientes entre 18 e 75 anos com HAS resistente, segundo os critérios do Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente - 2020. Desta forma, os pacientes deveriam apresentar pressão arterial não controlada por pelo menos 3 meses, apesar do uso de um mínimo de três anti-hipertensivos de diferentes classes com ações sinérgicas, em doses otimizadas, sendo um deles, preferencialmente, um diurético

ou pressão arterial controlada com uso de pelo menos quatro fármacos em doses otimizadas. O diagnóstico de HAR foi confirmado pela MAPA antes da inclusão.

No processo de inclusão, realizamos anamnese, exame clínico, exames laboratoriais, medida da pressão arterial conforme recomendação da VIII diretrizes de HAS da Sociedade Brasileira de Cardiologia, MAPA e registro cuidadoso dos medicamentos utilizados. Nessa fase investigamos possíveis causas de hipertensão secundária. Com o intuito de confirmar o diagnóstico de HAS resistente, os pacientes foram internados por 7 dias na enfermaria do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia para excluir pseudorresistência.

Durante a internação de 7 dias, foi realizado o ajuste das medicações anti-hipertensivas, exames de sangue, urina, ecocardiograma transtorácico, fundoscopia, eletrocardiograma, ultrassom doppler de artérias renais, além de outros exames guiados pelas queixas do paciente, com o intuito de excluir causas secundárias de HAS e avaliar lesões de órgão alvo e potenciais riscos para a DSR.

### **3.1.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes com evidência de HAS secundária, insuficiência renal crônica avançada ("Clearance" de creatinina < 30 ml/min), anatomia vascular renal anormal (diâmetro menor que 3mm, extensão menor que 20mm ou estenose maior que 30%) , reação alérgica ao meio de contraste, gestantes, incapacidade para entender o estudo ou assinar o termo de consentimento, portadores de ICC descompensada, diátese hemorrágica, doenças consuptivas, doença arterial obstrutiva periférica grave e doenças agudas tais como síndromes coronarianas e cerebrovasculares.

No contexto da investigação de causas secundárias, foram excluídas as causas mais comuns tais como hiperaldosteronismo primário, estenose da artéria renal, displasia fibromuscular, síndrome de Cushing e feocromocitoma através de exames laboratoriais e exames de imagem não invasivos. Ressalta-se, nesse contexto, que devido à alta frequência de SAOS em HAR não a utilizamos como excludente, visto a dificuldade de seleção de pacientes sem SAOS.

### **3.2 Metodologia de exames laboratoriais**

Todas as amostras de 10 mL de sangue venoso para as dosagens laboratoriais foram coletadas em tubos vacutainer. As amostras para dosagens de glicemia de jejum, hemoglobina

glicada, colesterol total e frações, triglicérides, ureia, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico, hemograma, microalbuminúria, cálcio, aldosterona, atividade de renina e catecolaminas plasmáticas foram processadas conforme métodos de rotina. O “*Clearance*” de creatinina foi estimado pela fórmula CKD-EPI 2009, recomendada pelo NKF KDOQITM (*The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*). Na sua versão simplificada, necessita apenas de dados relacionados à idade, sexo e raça, além da creatinina sérica.

### **3.3 Metodologia para exames de ultrassonografia com doppler**

O ultrassom doppler de artérias renais foi realizado pela manhã após preparo prévio por 8hs com dimeticona. O exame teve por finalidade diagnosticar redução luminal do vaso em questão, artéria renal, além de eventuais anormalidades anatômicas e vasculares no rim. O equipamento empregado possui alta resolução, transdutor convexo, multifrequencial (3 a 5 MHz), sendo que o armazenamento das imagens é feito em VHS e inclui medidas para detecção de estenose das artérias renais de forma direta e indireta.

A análise direta é feita com o paciente em decúbito dorsal, avaliando a aorta em todo seu trajeto abdominal em modo B, fluxo colorido e Doppler espectral, medindo-se o diâmetro arterial em secção transversal.

Em seguida, a partir da imagem reproduzida em corte longitudinal, o operador seleciona um ponto da aorta e nele obtém a velocidade de fluxo pelo Doppler, com a amostra-volume posicionada imediatamente distal ao óstio da artéria mesentérica superior.

A origem de ambas as artérias renais é avaliada a partir de corte transversal da aorta, ao modo B e com fluxo colorido, procurando-se visualizar a maior extensão possível do trajeto do vaso, a presença de turbulência e anormalidades do fluxo, observando a relação entre as curvas de velocidade sistólica e diastólica e a realização do cálculo do índice renal-aorta (IRA). A partir deste cálculo, torna-se possível definir se as artérias eram livres de estenoses, a presença de casos com estenoses inferiores a 60% do diâmetro dos vasos e os portadores de obstruções maiores que 60% da luz arterial.

O estudo das artérias renais é complementado pela análise indireta, feita com o paciente em decúbito lateral esquerdo e em decúbito lateral direito. A partir destes registros, realiza-se a comparação dos diâmetros longitudinais dos rins (normalmente entre 9 a 13 cm), considerando-se alterado quando menor que 9 cm ou se houver diferença maior que 2cm entre ambos os rins. Estas imagens também permitem melhor exploração do segmento distal das artérias renais e nelas se procede a avaliação do fluxo intrarrenal ao Doppler, nas artérias segmentares ou interlobares, em três segmentos distintos (superior, médio e inferior), e obtenção das curvas de velocidade (sistólica e diastólica) com o objetivo de analisar o índice de resistência (IR), considerando-se variação normal entre 0,56 e 0,7, e o tempo de aceleração do fluxo quando menor que 70ms. Estas informações eram utilizadas na tentativa de encontrar anormalidades que não houvessem sido identificadas pela forma de avaliação direta.

### **3.4 Metodologia da angiografia das artérias renais e da denervação simpática renal transcateter**

A angiografia renal foi realizada sob anestesia. A gravidade e extensão da doença aterosclerótica renal foram avaliadas por critérios que incluem a estimativa da gravidade pela determinação do grau de estenose luminal, extensão e localização da placa. Os exames foram analisados por observadores independentes, não envolvidos na elaboração e condução deste estudo.

Nos pacientes alocados ao grupo controle, não foi feita ablação por radiofrequência. Após análise da artéria renal para a denervação, o grupo intervenção teve o procedimento de ablação realizado de forma circunferencial.

A sedação ou anestesia foi administrada de acordo com o protocolo padrão do laboratório de eletrofisiologia. Todos os pacientes receberam sedação e analgesia para garantir o mascaramento sensorial no processo de randomização devido à intensa dor visceral gerada pela ablação. Os pacientes não tinham familiaridade com os detalhes dos procedimentos ou com o tempo médio de duração. O acesso vascular foi obtido de acordo com métodos padrão. Após a obtenção do acesso vascular, heparina não fracionada foi administrada na dose de 100 U/kg para anticoagulação. Também foi realizada aortografia junto às artérias renais, seguida de cateterização e angiografia seletiva das artérias renais, bilateralmente, para avaliar a adequação da anatomia para o procedimento e posicionamento do cateter de ablação.

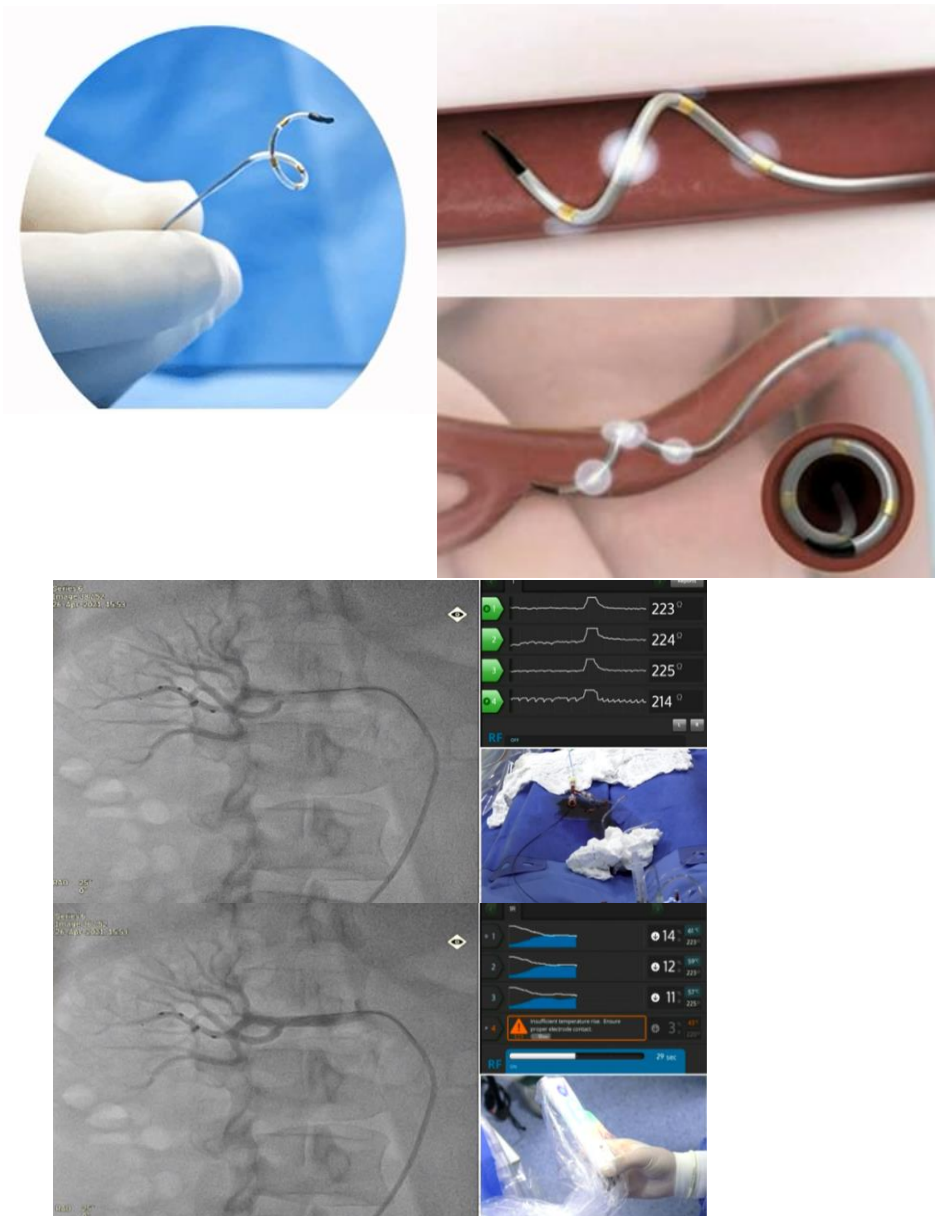
Anatomia adequada foi considerada quando as artérias renais fossem identificáveis, passíveis de canulação seletiva com o cateter de ablação, ausência de obstruções > 30%, diâmetro mínimo



de 3,0 mm e extensão tratável do vaso de pelo menos 20 mm, até a primeira bifurcação do seu segmento principal. No caso da presença de ramos polares, estes também foram submetidos a procedimento de ablação.

As aplicações de radiofrequência foram feitas circunferencialmente de forma espiral, a fim de se evitar estenose de artéria renal, utilizando o cateter multieletrodos “*Symlicity Spyral*” (Medtronic), que apresenta forma helicoidal, 4 eletrodos espaçados em 90° um do outro, permitindo a entrega simultânea da energia de radiofrequência com 2 a 6mm de profundidade durante 1 minuto. O sistema tem um algoritmo automático na caixa geradora que monitora continuamente a temperatura e a impedância de cada eletrodo.

**Figura - 2 Cateter *Symlicity Spyral*®, modelo esquemático e intraprocedimento**



Fonte: Autoria própria

Após o procedimento, a anatomia das artérias renais foi verificada por angiografia para avaliar se houve qualquer complicação.

A denervação renal foi realizada por profissionais experientes utilizando cateter apropriado. Sendo pelo menos um eletrofisiologista e um cardiologista intervencionista, ambos apropriadamente treinados com o procedimento.

### **3.5 Metodologia para cintilografia com MIBG-123I**

As avaliações cintilográficas foram conduzidas na Seção de Medicina Nuclear do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em equipamento gama câmara do tipo Millennium VG (GE Medical Systems, Milwaukee, EUA), dotada de dois detectores de cintilação angulados a 180°, com colimadores de furos paralelos de alta resolução e baixa energia.

Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal englobando no campo de visão tanto tórax quanto abdome, de modo a situar a gama câmara próxima aos rins e coração e em relação direta com estes órgãos.

Para avaliar a atividade simpática renal e cardíaca a cintilografia com MIBG-123I foi realizada com aquisição de imagens estáticas após 15 minutos e 4 horas da injeção do radiofármaco nos seguintes tempos: antes, 30 dias e 6 meses após a DSR. A dose injetada foi calculada de acordo com o peso do paciente conforme estabelecido pela Agência Internacional de Energia Atômica (IAIEA). As imagens foram realizadas em equipamento SPECT dedicado e respeitaram o preparo estabelecido pela Seção de Medicina Nuclear do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. A avaliação foi feita pelos parâmetros clássicos como a relação coração/mediastino (RCM), rim/radiação de fundo (RD/BG e RE/BG) e pelas taxas de “washout” (RDW, REW e MIOCW). Ainda foram avaliadas as relações entre os dois rins e fígado (RD/FIG, RE/FIG), captação pulmonar (RD/PUL, RE/PUL), mediastino (RD/MED, RE/MED), e o miocárdio (RD/MIOC, RE/MIOC) nas imagens de 15 minutos e 4 horas.

Os resultados foram avaliados por observador de maneira independente, individual e isolada.

A captação renal foi calculada pela média geométrica da contagem média/pixel em cada rim dividido pela contagem média/pixel da radiação de fundo. O ROI dos rins foi desenhado evitando o sistema pielocalicinal e eventual superposição no fígado e baço. A captação no fígado foi obtida com ROI de padrão circular englobando apenas parênquima

normal. A captação pulmonar foi obtida com ROI circular no lobo inferior direito de mesma área que o ROI hepático. A captação do mediastino foi obtida com ROI circular acima da linha cardíaca, evitando a captação pulmonar. Já a captação do miocárdio com ROI circular de raio igual a espessura do miocárdio mais captante.

Foi realizado o cálculo do WR usando a seguinte fórmula, corrigida pelo decaimento radioativo (81):

$$WR = (RCM \text{ ou } R/BG \text{ precoce} - RCM \text{ ou } R/BG \text{ tardio}) / (RCM \text{ ou } R/BG \text{ precoce}) \times 100\%$$

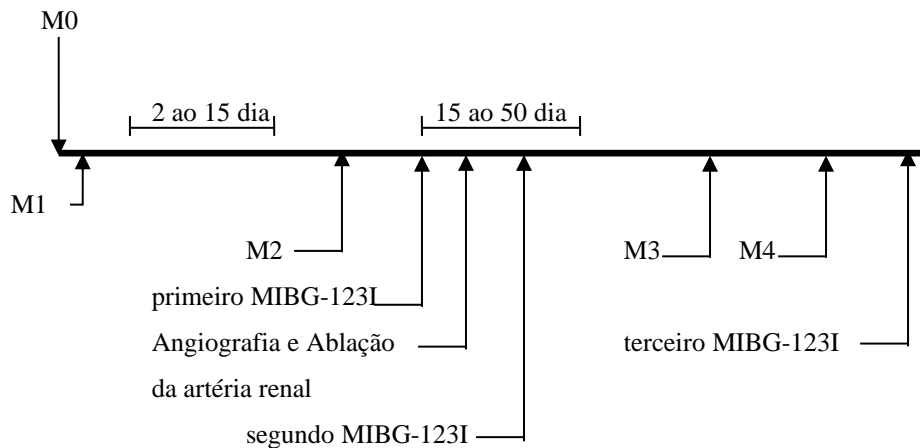
**Figura 3 – Método utilizado para desenho do ROI**



Método utilizado para desenho das regiões de interesse (ROI) nos rins, coração, mediastino e radiação de fundo. Exemplo de posicionamento dos ROIs renais nas imagens em incidência posterior precoce (vermelho) e tardia (branco) para cálculo da concentração e taxa de lavagem. O ROI retangular em azul representa o mediastino (radiação de fundo). Adaptada de TAKAMURA, Masayuki et al. (53)

## **4. Fluxograma do estudo**

---



Fonte: Autoria própria

**M0** – assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

**M1** – história, exame clínico, medida da pressão arterial.

Entre o 2° e 15° dia foram realizados os exames laboratoriais, MAPA, ultrassom com doppler de artérias renais, ecocardiograma e primeira cintilografia cardíaca e renal com MIBG-123I.

**M2** – 15° ao 50° dia - Compilação dos resultados dos exames, exame clínico, medida da pressão arterial, verificação do uso correto dos anti-hipertensivos. Entre o 15° e 20° dia foram realizados a angiografia renal e a ablação da artéria renal por cateter. A segunda cintilografia cardíaca e renal com MIBG-123I e coleta de sangue foram realizadas 15 a 30 dias após a alta hospitalar.

**M3** – 45° a 60° dia - Compilação dos resultados dos exames e medida da pressão arterial.

**M4** – 6 meses após a intervenção percutânea. Exame clínico, avaliação das medicações em uso, medida da pressão arterial, terceira cintilografia cardíaca e renal com MIBG-123I e terceira coleta de sangue.

## **5. Método estadístico**

---

Neste trabalho, um mesmo grupo de indivíduos foi examinado antes e depois da intervenção randomizada e comparado com um grupo controle.

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizada a fórmula para comparação de dois grupos, já que o paciente será avaliado em momentos diferentes ao longo do tempo de evolução e comparado ao seu grupo controle, segundo variáveis quantitativas, no cenário de amostra não pareada. Adota-se para  $\alpha$  (probabilidade de erro do tipo I) o valor de 5% e para  $\beta$  (probabilidade de erro do tipo II) o valor de 20%, ou seja, um poder de 80%. Estudos pilotos sobre o tema consideraram coeficiente de variação de 1 a 1,5 com amostras de até 20 pacientes. Desta forma, consideramos um coeficiente de 1,5 com amostra de cerca de 26 pacientes e 13 controles. Visto que estudo multicêntrico prospectivo, como o Symplicity HTN-2, envolvendo 24 centros na Austrália, Estados Unidos e Europa incluiu 190 pacientes e, levando-se em conta a prevalência da doença a ser estudada e a natureza invasiva dos procedimentos, acreditamos que a amostra tem o tamanho adequado. Cada paciente foi seu próprio controle minimizando o problema da grande variação no ritmo de progressão da doença renal de base.

Inicialmente, realizamos uma análise exploratória dos dados referentes às variáveis demográficas e populacionais. As variáveis idade e IMC são quantitativas e as demais qualitativas. A análise das variáveis qualitativas foi feita através de tabelas de contingência entre a variável em questão e a variável que classifica o indivíduo em um dos grupos (tratamento ou controle), tanto com a frequência absoluta quanto com a frequência relativa, e de gráficos de barras. Já a análise das variáveis quantitativas foi feita com o uso de histogramas e gráficos de caixa, para verificar o formato da distribuição dos dados, e de estatísticas descritivas como mínimo, primeiro quartil, mediana, média, terceiro quartil, máximo, desvio padrão, coeficiente de variação, assimetria e curtose. Vale ressaltar que as análises foram feitas de forma geral e dentro de cada grupo.

Adicionalmente, foram realizados testes de hipóteses para verificar se os grupos são homogêneos em relação a cada um dos fatores de risco acima citados. Sem a homogeneidade dos grupos, não poderíamos concluir que possíveis diferenças são causadas pelo tratamento. No caso das variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t independente, caso os dados dos dois grupos sigam uma distribuição normal, e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, caso os dados de pelo menos um dos grupos não siga uma distribuição normal. Estes dois testes são

utilizados para comparação de médias e a hipótese nula é de que não há diferença entre elas, logo, se o valor-p for maior que 5%, nível de significância que se considerou neste estudo, podemos concluir que não há diferença significativa entre as médias dos dois grupos. Para testar se os dados seguem uma distribuição normal, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, cuja hipótese nula é de que os dados seguem uma distribuição normal. No caso das variáveis qualitativas, foi utilizado o teste exato de Fisher para verificar se a variável em questão é independente da variável que classifica os indivíduos no grupo de tratamento ou de controle, ou seja, queremos testar se pacientes de um certo grupo são mais propícios a apresentarem certa condição. A hipótese nula do teste é de que as variáveis são independentes.

As variáveis laboratoriais, da MAPA e cintilográficas foram mensuradas em três tempos diferentes. Para comparar essas medidas, utilizou-se a ANOVA para medidas repetidas, caso os dados seguissem uma distribuição normal de acordo com o teste de Shapiro-Wilk, e a ANOVA de Friedman, caso os dados não seguissem uma distribuição normal. Se o teste identificasse diferenças entre pelo menos dois tempos, um teste *post-hoc* de comparação múltipla foi utilizado para verificar onde estavam as diferenças significativas. No caso da ANOVA para medidas repetidas, o teste *post-hoc* foi o teste t pareado e no caso da ANOVA de Friedman, o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Para verificar se houve diferença em cada comparação, foi utilizado o valor-p ajustado pelo método de Bonferroni.

Para avaliar qual o ponto de corte das variáveis, que se mostraram significativamente diferentes entre os subgrupos, que maximiza a relação entre a sensibilidade e especificidade na classificação dos pacientes em não respondedor e respondedor foi utilizada a curva ROC.

O modelo de regressão logística foi utilizado para determinar quais variáveis são relevantes para explicar a classificação de um indivíduo em não respondedor ou respondedor. As variáveis utilizadas como explicativas foram sexo, idade, IMC e as variáveis cintilográficas que se mostraram significativamente diferentes entre os subgrupos. O nível de significância utilizado foi de 10% para que a variável permanecesse no modelo. Além disso, utilizando o modelo de regressão logística, razões de chances foram feitas.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R versão 4.2.2 (R Core Team, 2022), disponível em <http://www.r-project.org>.



## **6. Financiamento**

---

O projeto contou com verba aprovada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, processo 2018/20369-2 para avaliação de fatores genéticos e epigenéticos. Não incluídos neste trabalho, sendo motivo de futura publicação após análise detalhada dos dados. Os relatórios finais já foram entregues e aprovados pela agência.

Os cateteres e acessórios necessários aos procedimentos de denervação renal foram adquiridos via doação através da empresa fabricante Medtronic, formalizada através de contrato celebrado entre a empresa e a Fundação Adib Jatene, especificamente para uso nesta pesquisa.

## **7. Resultados**

---

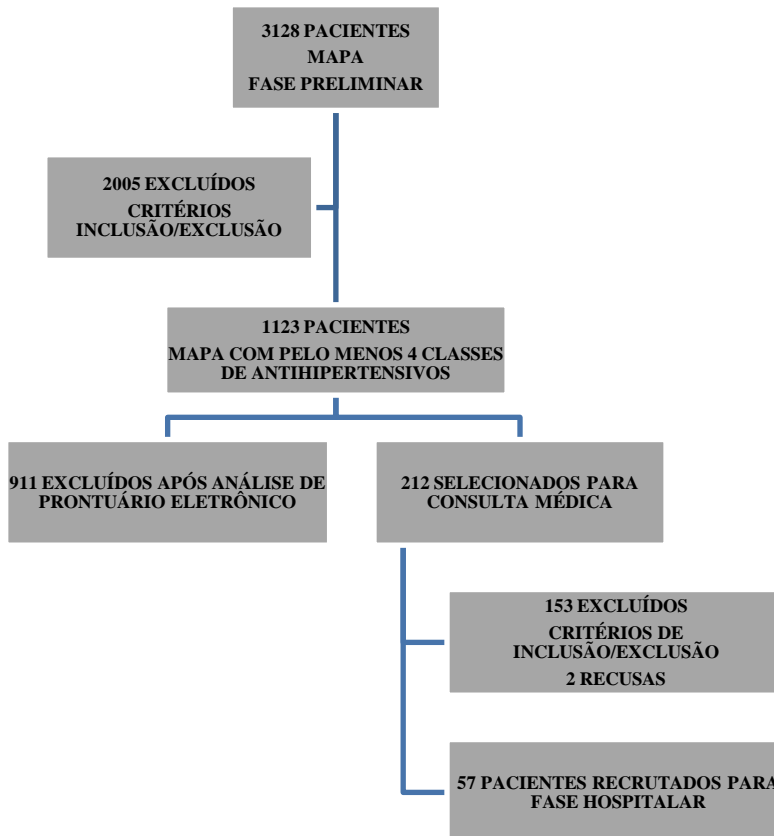
Recrutamos 57 pacientes para internação hospitalar com o intuito de afastar pseudorresistência.

Deste total de pacientes, 32 (56%) tiveram o diagnóstico de HAR confirmado após hospitalização na enfermaria de hipertensão arterial do instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e 9 (16%) através do acompanhamento ambulatorial da adesão medicamentosa na Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia.

Dos 16 (28%) pacientes que não permaneceram no estudo, um foi diagnosticado com hipertensão secundária de causa renovascular; um apresentou AVE isquêmico após infecção por Covid 19, um tromboembolismo pulmonar (TEP) após infecção por Covid 19 e necessitou de anticoagulação oral; outro evoluiu com piora da função renal com “*Clearance*” de creatinina  $< 30$  ml/min, 8 pacientes retiraram o consentimento para participação diante do contexto de pandemia e outros 4 tiveram o diagnóstico de pseudorresistência em decorrência da falta de adesão ao tratamento ambulatorial proposto. Todos os pacientes diagnosticados com pseudorresistência tiveram medições iniciais de PA que poderiam qualificá-los para DSR.

Interessante observar que 11 (34%) dos 32 pacientes que tiveram o diagnóstico de HAR confirmado após internação hospitalar demonstravam algum grau de não adesão observado pelo melhor controle pressórico com menor número de anti-hipertensivos ou com ajustes de posologia ao final da internação. Estes dados estão de acordo com a adesão medicamentosa dinâmica encontrada na população do SPYRAL HTN-ON MED (38). Na nossa amostragem, observamos redução do número de classes de anti-hipertensivos prescritos após a internação de  $6,3 \pm 1,1$  para  $5,5 \pm 1,2$ .

A figura 4 resume a triagem realizada na fase preliminar.

**Figura 4 – Fluxograma da fase preliminar**

Fonte: Autoria própria

Foram recrutados 39 pacientes para randomização, sendo 26 randomizados para o grupo DSR e 13 para o grupo controle.

As características demográficas da população são mostradas na tabela 1. A idade média global em anos foi de  $54,31 \pm 2,95$ , variando entre 31 e 71 anos; no grupo DSR foi de  $53,46 \pm 3,69$  com idade mínima de 31 anos e máxima de 71 anos; no grupo controle a idade média foi de  $56 \pm 5,56$ , variando entre 45 e 69 anos ( $p=0,51$ ).

A distribuição global quanto ao sexo foi de 79% mulheres. Na análise dos grupos, observamos 77% mulheres no grupo DSR e 85% no grupo controle ( $p=0,69$ ). Quanto à etnia, autodeclarada pelo paciente, identificamos na população geral 38% de pardos, 31% brancos, 28% negros e 0,03% indígenas. O grupo DSR apresentou 35% de pardos, 31% de brancos, 31% de negros e 0,04% de indígenas. Já no grupo controle 46% eram pardos, 31% brancos, 23% negros e nenhum indígena ( $p=0,93$ ).

**Tabela 1 – Descrição das características demográficas da população do estudo**

	Geral (n = 39)	Tratamento (n = 26)	Controle (n = 13)	Valor-p
Média da idade (anos)	54,31 ± 2,95	53,46 ± 3,69	56,00 ± 5,56	0,5115
Sexo feminino (%)	79	77	85	0,6942
Raça				0,9396
Raça branca (%)	30,77	30,77	30,77	
Raça negra (%)	28,21	30,77	23,08	
Raça parda (%)	38,46	34,62	46,15	
Raça indígena (%)	2,56	3,85	0	
Média do IMC (antes)	31,40 ± 1,80	31,84 ± 2,46	30,53 ± 2,71	0,4941
Média do IMC (depois)	31,58 ± 1,99	32,47 ± 2,42	29,78 ± 3,82	0,2025
Diabetes (%)	38,46	42,31	30,77	0,7281
Dislipidemia (%)	87,18	80,77	100	0,1488
Tabagismo (%)	12,82	11,54	15,38	1
Etilismo (%)	2,56	3,85	0	1
História familiar de HAS (%)	56,41	65,38	38,46	0,1721
História familiar de DAC (%)	43,59	50	30,77	0,3179
Atividade física (%)	17,95	23,08	7,69	0,3884
Retinopatia (%)	66,67	69,23	61,54	0,725
CLCR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	87,67 ± 7,40	88,38 ± 10	86,23 ± 11,73	0,7857
HVE (%)	71,79	80,77	53,85	0,1308
Microalbuminúria (%)	48,72	53,85	38,46	0,5006
DAC (%)	12,82	7,69	23,08	0,3102
AVE (%)	10,26	7,69	15,38	0,5891
Dados em média ± desvio padrão.				
HAS – hipertensão arterial sistêmica, CLCR – “Clearance” de creatinina, HVE – hipertrofia ventricular esquerda, DAC – doença arterial coronariana, AVC – acidente vascular encefálico				

A população do estudo foi composta por 62% de diabéticos, distribuindo-se em 58% do grupo DSR e 69% do controle (p=0,728). Quanto à dislipidemia observamos 87% de indivíduos dislipidêmicos sendo 81% no grupo DSR e 100% do grupo controle (p=0,148). Tabagismo ativo em 13% da população geral, 12% no grupo DSR e 15% no controle (p=1,0). Os indivíduos eram sedentários em 82% da amostra, 77% no grupo DSR e 92% no grupo controle (p=0,388). A história familiar de HAS (HFHAS) esteve presente em 56% da população geral, sendo 65% do grupo DSR e 38% no grupo controle (p=0,172). O antecedente de doença arterial coronária (HFDAC) em familiares de primeiro grau estava presente em 44% da amostragem, sendo 50% no grupo DSR e 31% no grupo controle (p=0,317).

Na análise do índice de massa corporal (IMC), observamos valores médios globais pré randomização de 31,4 ± 1,8 com valor mínimo de 19,43 e máximo de 45,03 e valores, ao final do tempo de seguimento de 6 meses, de 31,58 ± 1,99, com valor mínimo de 18,9 e máximo de

46,66. Não houve variação entre o IMC dos grupos pré randomização ( $p=0,494$ ) e ao final do seguimento ( $p=0,202$ ), tampouco quando analisamos isoladamente do ponto de vista global ( $p=0,897$ ), grupo DSR ( $p=0,708$ ) ou controle ( $p=0,959$ ).

Nossos dados demográficos demonstram uma população de alto risco cardiovascular, corroborado pelo cálculo de risco global realizado com o aplicativo da Sociedade Brasileira de Cardiologia ER 2017 com 86% dos pacientes enquadrando-se como alto risco e os demais como risco intermediário.

A avaliação quanto a lesões de órgão alvo demonstra que 67% dos pacientes apresentam algum grau de retinopatia hipertensiva, 69% no grupo DSR e 62% no controle ( $p=0,725$ ). O “*Clearance*” de creatinina (CLCR) médio geral foi de  $87,67 \pm 7,40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, variando de 35 a 129 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. O grupo controle apresentou  $86,23 \pm 11,73$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> e o grupo tratamento  $88,38 \pm 10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p=0,758$ ). A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e disfunção diastólica avaliadas pelo ecocardiograma transtorácico ocorre em 72% da amostragem, sendo 81% no grupo tratamento e 54% no grupo controle ( $p=0,13$ ). A microalbuminúria está presente em 49% dos pacientes, 54% no grupo tratamento e 38% no grupo controle ( $p=0,5$ ). Acrescentando, doença arterial coronariana (DAC) prévia era relatada por 13% da população, 8% no grupo DSR e 23% no grupo controle ( $p=0,31$ ). Por fim, a frequência relativa de acidente vascular encefálico prévio foi de 10%, sendo 8% no grupo DSR e 15% no grupo controle ( $p=0,589$ ).

O tempo médio de HAS foi de  $19,5 \pm 11,4$  anos,  $19,3 \pm 11,1$  anos no grupo tratamento e  $19,9 \pm 12,3$  anos no controle ( $p=0,883$ ) (tabela 1).

Os dados apresentados demonstram que os grupos DSR e controle são homogêneos quanto às características acima analisadas.

**Tabela 2 – Valores laboratoriais basais e nos tempos após procedimento**

	<b>Geral</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Controle</b>	<b>Valor-p</b>
Aldosterona plasmática basal	13,74 ± 4,08	14,33 ± 5,71	12,57 ± 5,55	0,6442
Atividade de renina plasmática basal	5,51 ± 3,02	4,64 ± 3,51	7,25 ± 6,43	0,4466
Aldosterona plasmática 1 mês	13,48 ± 2,7	13,4 ± 3,47	13,62 ± 4,95	0,8656
Atividade de renina plasmática 1 mês	2,76 ± 1,19	1,43 ± 0,68	5,52 ± 3,07	0,001 *
Aldosterona plasmática 6 meses	12,36 ± 4,22	10,47 ± 2,06	15,27 ± 11,22	0,6719
Atividade de renina plasmática 6 meses	2,35 ± 1,66	1,56 ± 0,97	3,56 ± 4,31	0,3581
Dopamina plasmática basal	135,96 ± 25,97	124,25 ± 34,56	159,38 ± 39,37	0,0839
Adrenalina plasmática basal	152 ± 34,58	162,86 ± 48,21	130,28 ± 45,84	0,3749
Noradrenalina plasmática basal	196,1 ± 43,48	218,6 ± 57,95	151,12 ± 63,08	0,1354
Dopamina plasmática 1 mês	194,31 ± 36,38	183,16 ± 46,56	213,18 ± 65,84	0,426
Adrenalina plasmática 1 mês	149,46 ± 26,99	161,52 ± 36,42	129,06 ± 42,61	0,2434
Noradrenalina plasmática 1 mês	216,49 ± 37,54	239,69 ± 51,33	177,24 ± 53,12	0,1031
Dopamina plasmática 6 meses	130,3 ± 32,91	136,47 ± 51,82	121,05 ± 40,25	0,6457
Adrenalina plasmática 6 meses	120,17 ± 39,83	121,26 ± 54,03	118,54 ± 71,59	1
Noradrenalina plasmática 6 meses	187,14 ± 38,3	162,23 ± 57,69	224,52 ± 42,24	0,0116 *
Dados em média ± desvio padrão, Aldosterona em ng/ml, atividade de renina plasmática em ng/ml/h, dopamina/noradrenalina e adrenalina em pg/ml.				
* valor p significativo entre grupo tratamento x controle				

As dosagens laboratoriais de aldosterona plasmática, atividade de renina plasmática e catecolaminas plasmáticas foram realizadas em três tempos, sendo um tempo basal anterior ao procedimento (T1) e dois tempos posteriores em 1 mês (T2) e 6 meses (T3) de seguimento. Tanto na amostra geral quanto nas amostras de grupo DSR e controle não houve diferenças significativas nas dosagens dessas variáveis nesses três tempos de análise. Exceção feita, na comparação entre os grupos, as variáveis atividade de renina plasmática e noradrenalina (Tabela 2).

O valor basal da amostra geral para a aldosterona plasmática média foi de 13,74 ± 4,08 ng/ml e para a dosagem da atividade de renina de 5,51 ± 3,02 ng/ml/h. Já a dosagem basal sérica de dopamina média foi de 135,96 ± 25,97 pg/ml, adrenalina 152 ± 34,58 pg/ml e noradrenalina 196,1 ± 43,48 pg/ml. O valor geral basal encontrado na primeira coleta, após procedimento, foi aldosterona plasmática de 13,48 ± 2,7 ng/ml, atividade de renina 2,76 ± 1,19 ng/ml/h, dopamina de 194,31 ± 36,38 pg/ml, adrenalina de 149,46 ± 26,99 pg/ml e noradrenalina de 216,49 ± 37,54 pg/ml. Por sua vez, a coleta realizada após 6 meses do seguimento demonstrou valor basal de aldosterona plasmática de 12,36 ± 4,22 ng/ml, atividade de renina 2,35 ± 1,66 ng/ml/h, dopamina de 130,3 ± 32,91 pg/ml, adrenalina de 120,17 ± 39,83 pg/ml e noradrenalina de 187,14 ± 38,3 pg/ml.



Na análise entre os grupos, o valor basal da aldosterona plasmática foi de  $14,33 \pm 5,71$  ng/ml no grupo tratamento e  $12,57 \pm 5,55$  ng/ml no grupo controle ( $p=0,644$ ). Quanto à atividade de renina basal  $4,64 \pm 3,51$  ng/ml/h no grupo tratamento e  $7,25 \pm 6,43$  ng/ml/h no grupo controle ( $p=0,446$ ). Os valores das catecolaminas plasmáticas basais foram dopamina  $124,25 \pm 34,56$  pg/ml, adrenalina  $162,86 \pm 48,21$  pg/ml e noradrenalina  $218,6 \pm 57,95$  pg/ml no grupo tratamento e dopamina  $159,38 \pm 39,37$  pg/ml ( $p=0,083$ ), adrenalina  $130,28 \pm 45,84$  pg/ml ( $p=0,374$ ) e noradrenalina  $151,12 \pm 63,08$  pg/ml ( $p=0,135$ ) no grupo controle.

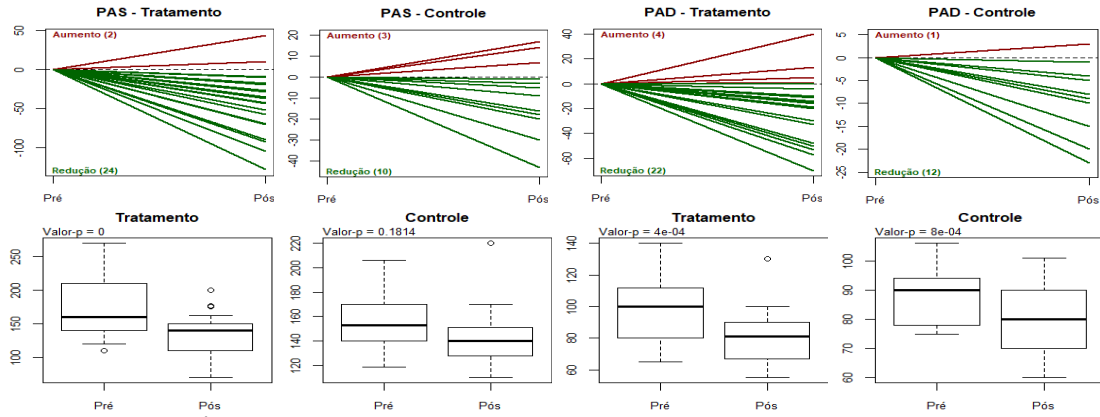
Os valores laboratoriais no seguimento de 1 mês e de 6 meses no grupo tratamento foram, respectivamente, para aldosterona de  $13,4 \pm 3,47$  ng/ml e  $10,47 \pm 2,06$  ng/ml, atividade renina plasmática  $1,43 \pm 0,68$  ng/ml/h e  $1,56 \pm 0,97$  ng/ml/h, dopamina  $183,16 \pm 46,56$  pg/ml e  $136,47 \pm 51,82$  pg/ml, adrenalina  $161,52 \pm 36,42$  pg/ml e  $121,26 \pm 54,03$  pg/ml e noradrenalina  $239,69 \pm 51,33$  pg/ml e  $162,23 \pm 57,69$  pg/ml. Não houve diferença estatisticamente significativa dos valores de seguimento em relação aos valores basais neste grupo, para as variáveis aldosterona plasmática ( $p=0,629$ ), atividade de renina ( $p=0,228$ ), dopamina ( $p=0,464$ ), adrenalina ( $p=0,429$ ) e noradrenalina ( $p=0,395$ ).

Quando avaliamos as variáveis relacionadas ao curto período de internação para os procedimentos, denervação ou controle, na amostra global, o volume de contraste utilizado foi de  $71,21 \pm 13,78$  ml; o número de classes de anti-hipertensivos pré procedimento  $6,18 \pm 0,4$  com queda pós procedimento na alta hospitalar para  $5,05 \pm 0,51$  ( $p=0,001$ ); PAS pré procedimento  $166,44 \pm 12,43$  mmHg com queda pós procedimento na alta hospitalar para  $137,54 \pm 9,33$  mmHg ( $p=0,0007$ ); PAD pré procedimento  $95,92 \pm 6,43$  mmHg com queda pós procedimento na alta hospitalar para  $79,85 \pm 4,97$  mmHg ( $p=0,0000$ ); FC pré procedimento  $72,13 \pm 5,07$  bpm com queda para  $68,77 \pm 3,72$  bpm pós procedimento ( $p=0,114$ ).

Na análise do grupo denervação notamos que o volume de contraste utilizado foi de  $96,15 \pm 11,1$  ml, o número de classes de anti-hipertensivos pré DSR  $6,64 \pm 0,43$  com queda pós procedimento  $4,88 \pm 0,73$  ( $p=0,0001$ ); PAS pré DSR  $171,65 \pm 17,36$  mmHg com queda pós procedimento  $134,08 \pm 11,77$  mmHg ( $p=0,0000$ ); PAD pré DSR  $99,65 \pm 9,03$  mmHg com queda pós procedimento  $80 \pm 6,82$  mmHg ( $p=0,0004$ ); FC pré DSR  $75,88 \pm 6,45$  bpm com queda para  $68,08 \pm 4,96$  bpm pós procedimento ( $p=0,002$ ). Já no grupo controle, o volume de contraste utilizado foi de  $21,31 \pm 6,13$  ml, o número de classes de anti-hipertensivos pré procedimento  $5,31 \pm 0,62$  com manutenção pós procedimento  $5,38 \pm 0,58$  ( $p=0,33$ ), PAS pré procedimento  $156 \pm 15,19$  mmHg com manutenção pós procedimento  $144,46 \pm 16,85$  mmHg ( $p=0,18$ ), PAD pré procedimento  $88,46 \pm 6,41$  mmHg com queda pós procedimento  $79,54 \pm$

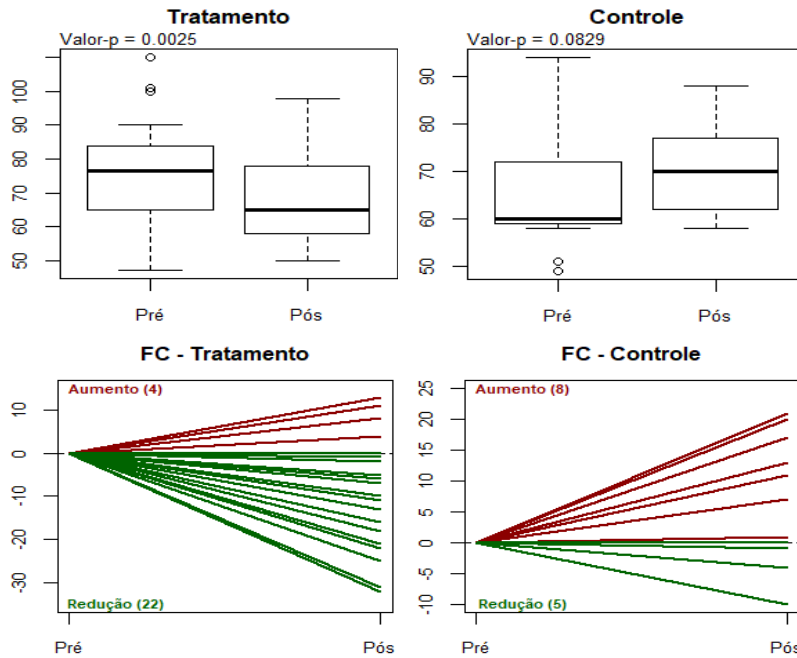
7,37 mmHg ( $p= 0,008$ ), FC pré procedimento  $64,62 \pm 7,43$  bpm com manutenção em  $70,15 \pm 6,02$  bpm pós procedimento ( $p= 0,08$ ) (figuras 5, 6,7).

**Figura - 5** Variação individual e nos grupos DSR ou controle dos valores de PAS e PAD pré e pós imediato



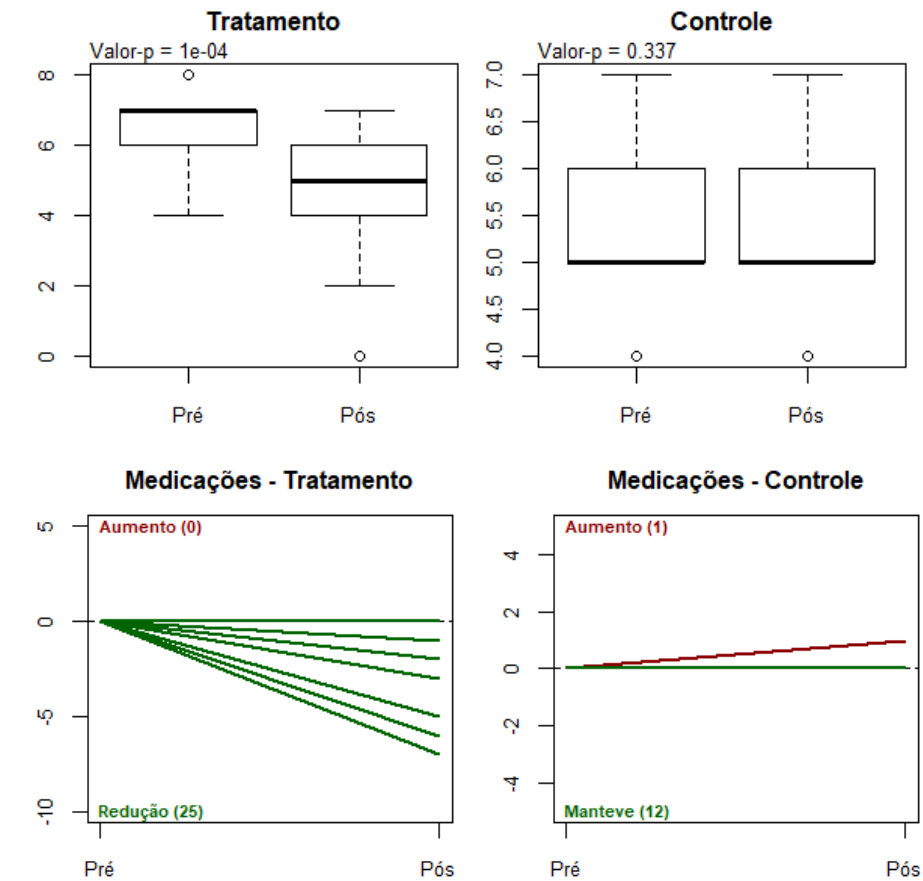
Fonte: Autoria própria

**Figura - 6** Variação individual e nos grupos, DSR ou controle, dos valores de FC pré e pós imediato



Fonte: Autoria própria

**Figura - 7** Número de anti-hipertensivos pré e pós imediato nos grupos DSR ou controle



Fonte: Autoria própria

Não houve diferença entre os grupos quanto aos níveis pressóricos pré intervenção. A FC pré intervenção no grupo controle foi menor que no grupo DSR ( $p=0,031$ ), o número de medicações pré intervenção no grupo DSR foi maior que no grupo controle ( $p=0,001$ ) e o número de ablações realizado por paciente do grupo DSR foi, em média,  $77,12 \pm 6,91$  conforme demonstrado na tabela 3.

**Tabela 3 – Variáveis relacionadas ao periprocedimento**

	Geral	Tratamento	Controle	Valor-p
Número de ablações		77,12 ± 6,91		---
Volume de contraste (ml)	71,21 ± 13,78	96,15 ± 11,1	21,31 ± 6,13	0,000*
PAS pré procedimento (mmHg)	166,44 ± 12,43	171,65 ± 17,36	156 ± 15,19	0,2343
PAD pré procedimento (mmhg)	95,92 ± 6,43	99,65 ± 9,03	88,46 ± 6,41	0,0969
FC pré procedimento (bpm)	72,13 ± 5,07	75,88 ± 6,45	64,62 ± 7,43	0,0319 *
FC pós procedimento (bpm)	68,77 ± 3,72	68,08 ± 4,96	70,15 ± 6,02	0,6006
NIC (%)	12,82	19,23	0	0,1488
Medicações pré procedimento	6,18 ± 0,4	6,64 ± 0,43	5,31 ± 0,62	0,001 *
Medicações pós procedimento	5,05 ± 0,51	4,88 ± 0,73	5,38 ± 0,58	0,6916

Dados em média ± desvio padrão, PAS e PAD em mmHg e FC em batimentos por minuto.  
\* valor p significativo entre grupo tratamento x controle

Nenhuma obstrução luminal foi observada imediatamente após o procedimento. A ultrassonografia com doppler realizada 6 meses após o procedimento também não observou nenhuma alteração de fluxo que sugerisse estenose hemodinamicamente significativa. Em acordo com a literatura, ainda foram observadas variantes da normalidade, como artérias polares unilaterais e bilaterais, emergindo do mesmo óstio ou de óstio separado da artéria renal em 3 pacientes (7,6%).

A Nefropatia induzida por contraste ocorreu em 5 pacientes (19,2%) no grupo tratamento e não houve prolongamento do tempo de internação, nem necessidade de terapia substitutiva renal ou qualquer outra medida adicional, além de hidratação.

O número de medicações anti-hipertensivas no tempo basal era  $6,3 \pm 1,1$  na amostra geral, com diferença significativa de  $6,8 \pm 0,7$  no grupo DSR e  $5,3 \pm 1$  no grupo controle ( $p=0,001$ ).

A PAS de consultório antes da randomização foi de  $179,3 \pm 32$  mmHg na amostra total,  $185,2 \pm 33,4$  mmHg no grupo tratamento e  $167,4 \pm 26,1$  mmHg no grupo controle ( $p=0,131$ ). PAD de consultório antes randomização foi de  $105,6 \pm 15,4$  mmHg na amostra total,  $108,5 \pm 15,9$  mmHg no grupo tratamento e  $99,8 \pm 13,1$  mmHg no grupo controle ( $p=0,082$ ).

A MAPA basal, na amostra total, mostra valores de PAS  $154,5 \pm 22,3$  mmHg, PAD  $96,3 \pm 16,2$  mmHg, PAS na vigília  $158,4 \pm 22,9$  mmHg, PAD na vigília  $99,6 \pm 16,9$  mmHg,

PAS noturna  $147,1 \pm 22,5$  mmHg, PAD noturna  $87,5 \pm 15,2$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $-5,4\% \pm 7,4$  e  $-10\% \pm 10,2$ , respectivamente.

No grupo tratamento valores de PAS  $162 \pm 20,8$  mmHg, PAD  $102 \pm 15,8$  mmHg, PAS na vigília  $165,2 \pm 21,7$  mmHg, PAD na vigília  $104,9 \pm 16,9$  mmHg, PAS noturna  $154,2 \pm 21,1$  mmHg, PAD noturna  $92,5 \pm 15,3$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $-5,7\% \pm 6,6$  e  $-10,1\% \pm 9,5$  respectivamente. No grupo controle, valores de PAS  $139,4 \pm 17,6$  mmHg, PAD  $85,1 \pm 10,2$  mmHg, PAS na vigília  $144,6 \pm 19,3$  mmHg, PAD na vigília  $88,9 \pm 11,1$  mmHg, PAS noturna  $132,9 \pm 18,5$  mmHg, PAD noturna  $77,3 \pm 8,4$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $-5\% \pm 9,2$  e  $-9,7\% \pm 11,9$ , respectivamente (tabelas 4 e 5).

A HAS matinal (“*early morning hypertension*”) foi avaliada através da elevação pela manhã da PA na MAPA. Definimos a elevação matinal (“*morning surge*”) como a diferença da PAS média nas primeiras duas horas pós despertar e da média da PAS mais baixa noturna e da PAS imediatamente anterior e posterior a esta, o que denominamos nadir noturno. Assumimos como valores normais a diferença de até 20 mmHg para a PAS (64, 65). A literatura é controversa quanto à melhor definição, assim como quanto aos valores de referência (66). Na amostra geral a diferença foi de  $25,5 \pm 9,8$  mmHg, no grupo DSR  $25,2 \pm 10,3$  mmHg e no grupo controle  $26 \pm 9$  mmHg ( $p=0,814$ ).

O número de medicações anti-hipertensivas no tempo 2, um mês após as intervenções, era  $5,1 \pm 1,4$  na amostra geral,  $5 \pm 1,7$  no grupo DSR e  $5,3 \pm 0,7$  no grupo controle ( $p=0,947$ ).

A MAPA no tempo 2, na amostra total, mostra valores de PAS  $139,3 \pm 23,1$  mmHg, PAD  $87 \pm 14,6$  mmHg, PAS na vigília  $141,5 \pm 23,3$  mmHg, PAD na vigília  $89,4 \pm 15,1$  mmHg, PAS noturna  $132,2 \pm 23,1$  mmHg, PAD noturna  $79,8 \pm 14,3$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $6,4\% \pm 6,9$  e  $10,4\% \pm 8,7$ , respectivamente. No grupo tratamento valores de PAS  $139,9 \pm 21,9$  mmHg, PAD  $88 \pm 14,8$  mmHg, PAS na vigília  $141,8 \pm 21,8$  mmHg, PAD na vigília  $90,3 \pm 15,3$  mmHg, PAS noturna  $135,4 \pm 22,8$  mmHg, PAD noturna  $82,8 \pm 14,7$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $4,2\% \pm 7$  e  $7,9\% \pm 8,4$  respectivamente.

No grupo controle, valores de PAS  $138,2 \pm 26,1$  mmHg, PAD  $85,1 \pm 14,4$  mmHg, PAS na vigília  $141,2 \pm 26,7$  mmHg, PAD na vigília  $87,8 \pm 15,2$  mmHg, PAS noturna  $126,5 \pm 23,6$  mmHg, PAD noturna  $74,2 \pm 12,2$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $10,3\% \pm 4,7$  e  $15,2\% \pm 7,3$ , respectivamente.

Na amostra geral, a elevação matinal da PA foi de  $21,2 \pm 13,7$  mmHg, no grupo DSR  $19,9 \pm 14,7$  mmHg e, no grupo controle,  $23,8 \pm 11,8$  mmHg ( $p=0,416$ ).

A MAPA no tempo 3, na amostra total, mostra valores de PAS  $145,2 \pm 24,1$  mmHg, PAD  $92 \pm 16$  mmHg, PAS na vigília  $147,4 \pm 24,6$  mmHg, PAD na vigília  $94,4 \pm 16,3$  mmHg, PAS noturna  $138,2 \pm 23,8$  mmHg, PAD noturna  $85,5 \pm 16,8$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $7,1\% \pm 6$  e  $9,9\% \pm 8,7$ , respectivamente.

No grupo tratamento valores de PAS  $150,2 \pm 26$  mmHg, PAD  $96 \pm 16,7$  mmHg, PAS na vigília  $152,1 \pm 26,8$  mmHg, PAD na vigília  $98,5 \pm 16,7$  mmHg, PAS noturna  $144,4 \pm 24,6$  mmHg, PAD noturna  $89,6 \pm 17,6$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $6,2\% \pm 6,6$  e  $9,7\% \pm 9,2$  respectivamente. No grupo controle, valores de PAS  $135,2 \pm 16,6$  mmHg, PAD  $88,4 \pm 11,5$  mmHg, PAS na vigília  $137,9 \pm 16,7$  mmHg, PAD na vigília  $86,2 \pm 12,1$  mmHg, PAS noturna  $125,8 \pm 16,8$  mmHg, PAD noturna  $77,2 \pm 11,6$  mmHg, com descenso noturno da PAS e PAD de  $8,7\% \pm 4,1$  e  $10,3\% \pm 8,1$ , respectivamente.

Na amostra geral, a elevação matinal da PA foi de  $19,2 \pm 15,3$  mmHg, no grupo DSR  $15,8 \pm 16,3$  mmHg e no grupo controle foi de  $26,2 \pm 10,3$  mmHg ( $p=0,050$ ).

**Tabela 4 – Valores da MAPA no grupo DSR nos diferentes tempos**

	<b>Basal</b>	<b>T2 (1 mês)</b>	<b>T3 (6 meses)</b>	<b>p-valor (T1xT2)</b>	<b>p-valor (T1xT3)</b>
PAS	162 (20,8)	139,9 (21,9)	150,2 (26)	0,002*	0,017*
PAD	102 (15,8)	88 (14,8)	96 (16,7)	0,002*	0,02*
PAS NOTURNA	154,2 (21,1)	135,4 (22,8)	144,4 (24,6)	0,003*	0,025*
PAD NOTURNA	92,5 (15,3)	82,8 (14,7)	89,6 (17,6)	0,009*	0,28
PAS DESCENSO	-5,7 (6,6)	-4,2 (7)	-6,2 (6,6)	0,477	0,477
PAD DESCENSO	-10,1 (9,5)	-7,9 (8,4)	-9,7 (9,2)	0,472	0,472
PAS MATINAL PRIMEIRAS 2 HORAS	167,5 (18,9)	146,2 (21,5)	152 (25,9)	0,003*	0,03*
PAD MATINAL PRIMEIRAS 2 HORAS	104,9 (17,5)	93 (16,7)	98,7 (19,1)	0,064	0,064
PAS VALORES NADIR NOTURNO	142,3 (20,3)	121,1 (19,9)	127,7 (24,7)	0,001*	0,017*
PAD VALORES NADIR NOTURNO	85 (13,7)	73,1 (15,2)	83 (18,1)	0,013*	0,732
PAS ELEVÇÃO MATINAL	25,2 (10,3)	25,1 (11,2)	24,3 (11,7)	0,859	0,859
PAD ELEVÇÃO MATINAL	19,8 (12,3)	19,9 (14,7)	15,8 (16,3)	0,477	0,477
PAS MÉDIA MATINAL/NADIR NOTURNO	154,9 (18,9)	133,6 (19,9)	139,8 (24,6)	0,0005*	0,017*
PAD MÉDIA MATINAL/NADIR NOTURNO	95 (14,5)	83,1 (14,2)	90,8 (16,7)	0,009*	0,28
PAS NÚMERO DE ANTI-HIPERTENSIVOS	6,8 (0,7)	5 (1,7)	5,5 (1,8)	0,0008*	0,01*
Dados em média (desvio padrão) PAS e PAD em mmHg					

**Tabela 5 – Valores da MAPA no grupo controle nos diferentes**

	<b>Basal</b>	<b>T2 (1 mês)</b>	<b>T3 (6 meses)</b>	<b>p-valor</b>
PAS	139,4 (17,6)	138,2 (26,1)	135,2 (16,6)	0,466
PAD	85,1 (10,2)	85,1 (14,4)	84 (11,5)	0,563
PAS NOTURNA	132,9 (18,5)	126,5 (23,6)	125,8 (16,8)	0,064
PAD NOTURNA	77,3 (8,4)	74,2 (12,2)	77,2 (11,6)	0,568
PAS DESCENSO	-5 (9,2)	-10,3 (4,7)	-8,7 (4,1)	0,126
PAD DESCENSO	-9,7 (11,9)	-15,2 (7,3)	-10,3 (8,1)	0,588
PAS MATINAL PRIMEIRAS 2 HORAS	141,9 (15,1)	141,7 (25)	144,1 (21,5)	0,861
PAD MATINAL PRIMEIRAS 2 HORAS	92,1 (10,5)	90,6 (14,3)	92,9 (13)	0,834
PAS VALORES NADIR NOTURNO	115,9 (17,1)	113,8 (20,2)	111 (18,1)	0,195
PAD VALORES NADIR NOTURNO	60,1 (17,1)	66,8 (12,2)	66,7 (11,9)	0,978
PAS ELEVACÃO MATINAL	26 (9)	27,9 (17)	33,1 (12,1)	0,425
PAD ELEVACÃO MATINAL	32 (24,4)	23,8 (11,8)	26,2 (10,3)	0,633
PAS MÉDIA MATINAL/NADIR NOTURNO	128,9 (15,5)	127,7 (21,1)	127,5 (18,9)	0,907
PAD MÉDIA MATINAL/NADIR NOTURNO	76,1 (7,2)	78,7 (11,9)	79,8 (11,3)	0,472
NÚMERO DE ANTI-HIPERTENSIVOS	5,3 (1)	5,3 (0,9)	5,2 (1)	1
Dados em média (desvio padrão) PAS e PAD em mmHg				

Analisando os valores da PA pela MAPA, no grupo tratamento notamos redução dos valores de PAS entre os tempos de PAS basal  $162 \pm 20,8$  mmHg para, no tempo 2,  $139,9 \pm 21,9$  mmHg ( $p=0,002$ ) e, no tempo 3, de  $150,2 \pm 26$  mmHg ( $p=0,017$ ). Há queda dos valores na MAPA de 1 mês que se mantém na MAPA de 6 meses. Da mesma forma, notamos redução dos valores de PAD entre os tempos de PAD basal  $102 \pm 15,8$  mmHg para, no tempo 2,  $88 \pm 14,8$  mmHg ( $p=0,002$ ) e no tempo 3 de  $96 \pm 16,7$  mmHg ( $p=0,02$ ). Há queda dos valores da PAD na MAPA de 1 mês que se mantém na MAPA de 6 meses. Já nos valores noturnos, também notamos redução dos valores de PAS noturna entre os tempos de PAS basal  $154,2 \pm 21,1$  mmHg, para, no tempo 2, de  $135,4 \pm 22,8$  mmHg ( $p=0,003$ ) e, no tempo 3, de  $144,4 \pm 24,6$  mmHg ( $p=0,025$ ).

Há queda dos valores da PAS noturna na MAPA de 1 mês ( $p=0,003$ ) que se mantém na MAPA de 6 meses ( $p=0,025$ ). E nos valores de PAD noturna entre os tempos de PAD basal  $92,5 \pm 15,3$  mmHg para, no tempo 2, de  $82,8 \pm 14,7$  mmHg ( $p=0,009$ ) e, no tempo 3, de

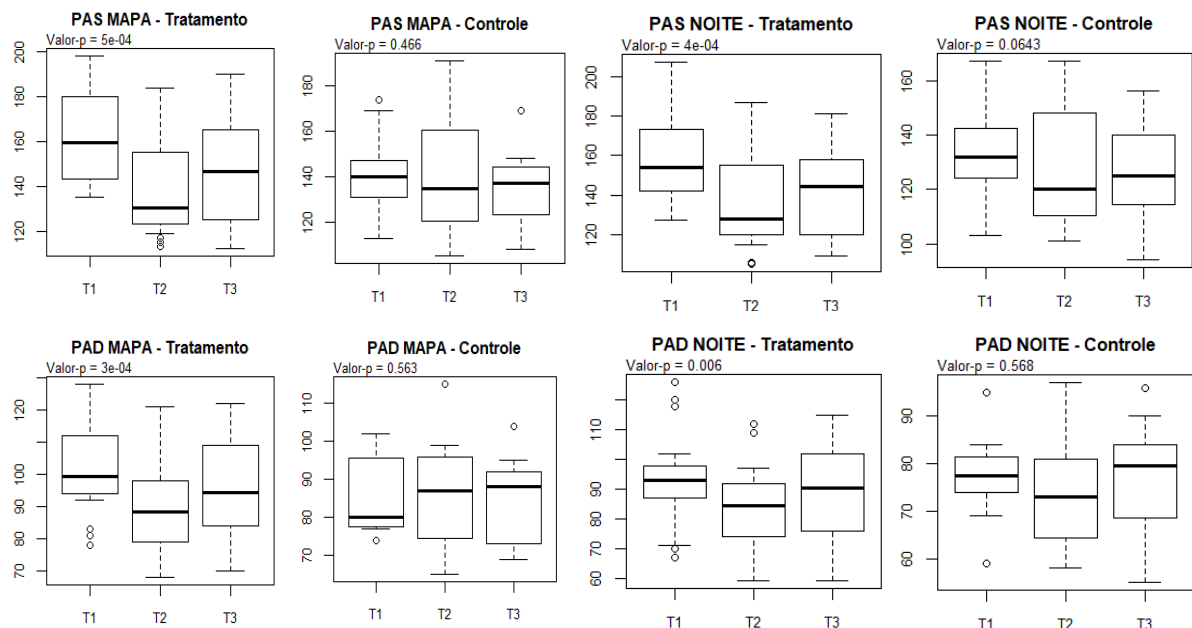


89,6 ± 17,6 mmHg (p=0,28). Há queda dos valores da PAS noturna na MAPA de 1 mês, mas que não se manteve na MAPA de 6 meses. Não observamos diferença no descenso noturno entre os três tempos analisados na PAS (p=0,477) e PAD (p=0,472). Da mesma forma, não há alteração relevante na diferença entre a PA média nas primeiras duas horas da manhã e da PA mais baixa noturna na PAS (p=0,859) e PAD (p=0,477) (figura 8).

Por fim, na análise do número de medicações anti-hipertensivas prescritas observamos, no grupo tratamento, redução de 6,8 ± 0,7 no tempo basal para 5 ± 1,7 no tempo 2 (p=0,0008) e 5,5 ± 1,8 no tempo 3 (p=0,01).

**Figura - 8 Comparação dos valores da MAPA nos grupos DSR ou controle nos diferentes**

**tempos**



Fonte: Autoria própria

Analisando os valores da PA pela MAPA, no grupo controle, notamos manutenção dos valores de PAS entre os tempos (p=0,466), PAS basal de 139,4 ± 17,6, mmHg, no tempo 2 de 138,2 ± 26 mmHg e, no tempo 3, de 135,2 ± 16,6 mmHg. Não há diferença significativa entre os valores basais da PAS e os de 1 mês e de 6 meses. Da mesma forma, notamos manutenção dos valores de PAD entre os tempos (p=0,563), PAD basal de 85,1 ± 10,2 mmHg, no tempo 2 de 85,1 ± 14,4 mmHg e, no tempo 3, de 84 ± 11,5 mmHg. Não há diferença significativa entre os valores basais da PAD e os de 1 mês e de 6 meses.

Na sequência, avaliando os valores da vigília, notamos manutenção dos valores de PAS da vigília ( $p=0,237$ ) e da PAD ( $p=0,522$ ) entre os tempos. Já nos valores noturnos, também notamos manutenção dos valores de PAS noturna entre os tempos ( $p=0,064$ ), PAS basal de  $132,9 \pm 18,5$  mmHg, no tempo 2 de  $126,5 \pm 23,6$  mmHg e, no tempo 3, de  $125,8 \pm 16,8$  mmHg. Há manutenção dos valores de PAD noturna entre os tempos ( $p=0,568$ ), com PAD basal de  $77,3 \pm 8,4$  mmHg, no tempo 2 de  $74,2 \pm 12,2$  mmHg e no tempo 3 de  $77,2 \pm 11,6$  mmHg. Não observamos diferença no descenso noturno entre os três tempos analisados na PAS ( $p=0,126$ ) e PAD ( $p=0,588$ ). Da mesma forma, não há alteração relevante na diferença entre a PA média nas primeiras duas horas da manhã e da PA mais baixa noturna na PAS ( $p=0,425$ ) e PAD ( $p=0,633$ ).

Por fim, na análise do número de medicações anti-hipertensivas prescritas não observamos, no grupo controle, diferença relevante, com  $5,3 \pm 1$  medicações no tempo basal,  $5,3 \pm 0,9$  no tempo 2 e  $5,2 \pm 1$  no tempo 3 ( $p=0,634$ ).

Na análise das classes de anti-hipertensivos na amostra total, no tempo basal notamos que 100% dos pacientes tinham na sua prescrição ambulatorial um fármaco inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona e um bloqueador de canal de cálcio, 97,44% um diurético tiazídico, 97,44 um diurético poupador de potássio, 87,18% betabloqueadores. Adicionalmente, 12,82% utilizavam diurético de alça, 84,62% um simpatolítico central e 56,41% vasodilatadores diretos. Por sua vez, na avaliação por grupos, observamos que no grupo DSR 100% dos pacientes tinham na sua prescrição ambulatorial um fármaco inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona, um bloqueador de canal de cálcio, diurético poupador de potássio, um beta bloqueador e um simpatolítico de ação central; 96,15% um diurético tiazídico; 19,23% utilizavam diurético de alça; 84,62% e 69,23% vasodilatadores diretos.

No grupo controle, 100% dos pacientes tinham na sua prescrição ambulatorial um fármaco inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona, um bloqueador de canal de cálcio e um diurético tiazídico, 92,31 um diurético poupador de potássio; 61,54% betabloqueadores; 46,15% um simpatolítico central e 30,77% vasodilatadores diretos. As tabelas 6 e 7 mostram a evolução temporal da prescrição médica ao longo do acompanhamento realizado no estudo.

**Tabela 6 – Classes de anti-hipertensivos no grupo DSR nos diferentes tempos**

	<b>Basal</b>	<b>T2 (1 mês)</b>	<b>T3 (6 meses)</b>
IECA/BRA	100	91,67	95,83
DIURÉTICO TIAZIDICO	96,15	91,67	91,67
DIURÉTICO DE ALÇA	19,23	4,17	8,33
ACC	100	83,33	91,67
DIURÉTICO POUPADOR DE POTÁSSIO	100	83,33	87,5
BETA BLOQUEADOR	100	75	83,33
ALFA	0	0	0
SIMPATOLÍTICO CENTRAL	100	32,5	58,34
DIRETO	69,23	33,33	41,67
Dados em porcentagem			

**Tabela 7 – Classes de anti-hipertensivos no grupo controle nos diferentes tempos**

	<b>Basal</b>	<b>T2 (1 mês)</b>	<b>T3 (6 meses)</b>
IECA/BRA	100	100	100
DIURÉTICO TIAZIDICO	100	100	100
DIURÉTICO DE ALÇA	0	0	0
ACC	100	100	100
DIURÉTICO POUPADOR DE POTÁSSIO	92,31	92,31	91,67
BETA BLOQUEADOR	61,54	53,85	50
ALFA	0	0	0
SIMPATOLÍTICO CENTRAL	46,15	53,84	50
DIRETO	30,77	30,77	33,33
Dados em porcentagem			

Quanto aos valores e relações extraídos da cintilografia com MIBG-123 (tabelas 8, 9, 10), observamos que na população total, no tempo basal, a relação entre rim direito e radiação de fundo (RD/BG 15) foi de  $1,94 \pm 0,42$ ; relação entre o rim direito e fígado nas imagens precoces de 15 minutos (RD/FIG 15) foi de  $0,33 \pm 0,19$ ; a relação rim direito e captação pulmonar em 15 minutos (RD/PUL 15) foi de  $0,56 \pm 0,32$ ; a relação rim direito e mediastino em 15 minutos (RD/MED 15) foi de  $0,91 \pm 0,42$ ; a relação rim direito e o miocárdio em 15 minutos (RD/MIOC 15) foi de  $0,49 \pm 0,28$ .

Sob outro aspecto, nas imagens tardias em 4 horas no tempo basal, relação entre rim direito e radiação de fundo (RD/BG 4) foi de  $1,63 \pm 0,26$ ; relação entre o rim direito e fígado nas imagens tardias em 4 horas (RD/FIG 4) foi de  $0,2 \pm 0,09$ ; a relação rim direito e captação pulmonar em 4 horas (RD/PUL 4) foi de  $0,39 \pm 0,2$ ; a relação rim direito e mediastino em 4 horas (RD/MED 4) foi de  $0,59 \pm 0,27$ ; a relação rim direito e o miocárdio em 4 horas (RD/MIOC 4) foi de  $0,33 \pm 0,16$ .

Da mesma forma, os valores para rim esquerdo foram relação entre rim esquerdo e radiação de fundo (RE/BG 15) foi de  $1,71 \pm 0,33$ ; relação entre o rim esquerdo e fígado nas imagens precoces de 15 minutos (RE/FIG 15) foi de  $0,27 \pm 0,18$ ; a relação rim esquerdo e captação pulmonar em 15 minutos (RE/PUL 15) foi de  $0,44 \pm 0,24$ ; a relação rim esquerdo e mediastino em 15 minutos (RE/MED 15) foi de  $0,74 \pm 0,34$ ; a relação rim esquerdo e o miocárdio em 15 minutos (RE/MIOC 15) foi de  $0,39 \pm 0,23$ .

Complementando, nas imagens tardias em 4 horas no tempo basal, relação entre rim esquerdo e radiação de fundo (RE/BG 4) foi de  $1,37 \pm 0,23$ ; relação entre o rim esquerdo e fígado nas imagens tardias em 4 horas (RE/FIG 4) foi de  $0,12 \pm 0,08$ ; a relação rim esquerdo e captação pulmonar em 4 horas (RE/PUL 4) foi de  $0,24 \pm 0,15$ ; a relação rim esquerdo e mediastino em 4 horas (RE/MED 4) foi de  $0,36 \pm 0,25$ ; a relação rim esquerdo e o miocárdio em 4 horas (RE/MIOC 4) foi de  $0,2 \pm 0,14$ .

Importante ressaltar que a taxa de “washout” ainda nas imagens basais, no rim direito (RDW) foi de  $0,38 \pm 0,22$ ; no rim esquerdo (REW)  $0,52 \pm 0,22$  e para os rins (RW)  $0,45 \pm 0,2$ . Com relação à captação miocárdica, obtivemos relação coração mediastino em 15 minutos (RCM 15) de  $1,95 \pm 0,26$ , em 4 horas (RCM 4)  $1,85 \pm 0,2$  e taxa de “washout” (MIOCW) de  $0,28 \pm 0,17$ . Em termos de percentual relativo, observamos, nas imagens de 15 minutos, RD  $55,3\% \pm 7,1$  e RE  $44,7\% \pm 7,1$  e, nas imagens de 4 horas, RD  $62,3\% \pm 7,1$  e RE  $37,7\% \pm 7,1$ .

No segundo tempo das imagens, na população total, 1 mês após a intervenção randomizada, relação entre rim direito e radiação de fundo (RD/BG 15) foi de  $1,95 \pm 0,44$ , relação entre o rim direito e fígado nas imagens precoces de 15 minutos (RD/FIG 15) foi de  $0,33 \pm 0,12$ ; a relação rim direito e captação pulmonar em 15 minutos (RD/PUL 15) foi de  $0,58 \pm 0,28$ ; a relação rim direito e mediastino em 15 minutos (RD/MED 15) foi de  $0,97 \pm 0,35$ ; a relação rim direito e o miocárdio em 15 minutos (RD/MIOC 15) foi de  $0,48 \pm 0,2$ .

Nas imagens tardias em 4 horas, no tempo basal, relação entre rim direito e radiação de fundo (RD/BG 4) foi de  $1,61 \pm 0,23$ ; relação entre o rim direito e fígado nas imagens tardias em 4 horas (RD/FIG 4) foi de  $0,19 \pm 0,12$ ; a relação rim direito e captação pulmonar em 4 horas (RD/PUL 4) foi de  $0,39 \pm 0,25$ ; a relação rim direito e mediastino, em 4 horas, (RD/MED 4) foi de  $0,59 \pm 0,37$ ; a relação rim direito e o miocárdio também em 4 horas (RD/MIOC 4) foi de  $0,32 \pm 0,18$ . Da mesma forma, os valores para rim esquerdo foram relação entre rim esquerdo e radiação de fundo (RE/BG 15) foi de  $1,76 \pm 0,3$ ; relação entre o rim esquerdo e fígado nas imagens precoces de 15 minutos (RE/FIG 15) foi de  $0,26 \pm 0,11$ ; a relação rim esquerdo e captação pulmonar em 15 minutos (RE/PUL 15) foi de  $0,47 \pm 0,24$ , a relação rim esquerdo e mediastino em 15 minutos (RE/MED 15) foi de  $0,77 \pm 0,32$ , a relação rim esquerdo e o miocárdio em 15 minutos (RE/MIOC 15) foi de  $0,38 \pm 0,16$ .

Na sequência, nas imagens tardias em 4 horas, relação entre rim esquerdo e radiação de fundo (RE/BG 4) foi de  $1,35 \pm 0,22$ ; relação entre o rim esquerdo e fígado nas imagens tardias em 4 horas (RE/FIG 4) foi de  $0,11 \pm 0,1$ ; a relação rim esquerdo e captação pulmonar em 4 horas (RE/PUL 4) foi de  $0,23 \pm 0,19$ ; a relação rim esquerdo e mediastino em 4 horas (RE/MED 4) foi de  $0,35 \pm 0,29$ ; a relação rim esquerdo e o miocárdio, também em 4 horas, (RE/MIOC 4) foi de  $0,19 \pm 0,14$ .

No mesmo espaço de tempo, 4 horas, a taxa de “washout” no rim direito (RDW) foi de  $0,55 \pm 0,21$ ; no rim esquerdo (REW)  $0,66 \pm 0,16$  e para os rins (RW)  $0,61 \pm 0,16$ . Com relação à captação miocárdica, obtivemos relação coração mediastino em 15 minutos (RCM 15) de  $2 \pm 0,23$ ; em 4 horas (RCM 4)  $1,85 \pm 0,26$  e taxa de “washout” (MIOCW) de  $0,37 \pm 0,14$ . Em termos de percentual relativo observamos, nas imagens de 15 minutos RD  $55,9\% \pm 6,3$  e RE  $44,1\% \pm 6,3$  e nas imagens de 4 horas RD  $64,1\% \pm 9,3$  e RE  $35,9\% \pm 9,3$ .

No último tempo das imagens, na população total, 6 meses após a intervenção randomizada, relação entre rim direito e radiação de fundo (RD/BG 15) foi de  $1,99 \pm 0,48$ ; relação entre o rim direito e fígado nas imagens precoces de 15 minutos (RD/FIG 15) foi de  $0,34 \pm 0,16$ ; a relação rim direito e captação pulmonar em 15 minutos (RD/PUL 15) foi de  $0,58 \pm 0,31$ ; a relação rim direito e mediastino em 15 minutos (RD/MED 15) foi de  $0,94 \pm 0,38$ ; a relação rim direito e o miocárdio em 15 minutos (RD/MIOC 15) foi de  $0,49 \pm 0,25$ .

Nas imagens tardias, em 4 horas, relação entre rim direito e radiação de fundo (RD/BG 4) foi de  $1,68 \pm 0,34$ ; relação entre o rim direito e fígado nas imagens tardias em 4 horas (RD/FIG 4) foi de  $0,2 \pm 0,08$ ; a relação rim direito e captação pulmonar em 4 horas (RD/PUL

4) foi de  $0,4 \pm 0,19$ ; a relação rim direito e mediastino em 4 horas (RD/MED 4) foi de  $0,6 \pm 0,28$ ; a relação rim direito e o miocárdio, em 4 horas, (RD/MIOC 4) foi de  $0,33 \pm 0,15$ .

Da mesma forma, os valores para rim esquerdo foram relação entre rim esquerdo e radiação de fundo (RE/BG 15) foi de  $1,69 \pm 0,29$ ; relação entre o rim esquerdo e fígado nas imagens precoces de 15 minutos (RE/FIG 15) foi de  $0,25 \pm 0,13$ ; a relação rim esquerdo e captação pulmonar em 15 minutos (RE/PUL 15) foi de  $0,42 \pm 0,22$ ; a relação rim esquerdo e mediastino em 15 minutos (RE/MED 15) foi de  $0,68 \pm 0,31$ ; a relação rim esquerdo e o miocárdio em 15 minutos (RE/MIOC 15) foi de  $0,36 \pm 0,17$ .

Valendo do mesmo processo, nas imagens tardias em 4 horas relação entre rim esquerdo e radiação de fundo (RE/BG 4) foi de  $1,39 \pm 0,27$ ; relação entre o rim esquerdo e fígado nas imagens tardias em 4 horas (RE/FIG 4) foi de  $0,11 \pm 0,06$ ; a relação rim esquerdo e captação pulmonar em 4 horas (RE/PUL 4) foi de  $0,22 \pm 0,12$ ; a relação rim esquerdo e mediastino em 4 horas (RE/MED 4) foi de  $0,34 \pm 0,19$ ; a relação rim esquerdo e o miocárdio em 4 horas (RE/MIOC 4) foi de  $0,19 \pm 0,1$ . A taxa de “washout” no rim direito (RDW) foi de  $0,41 \pm 0,24$ , no rim esquerdo (REW)  $0,52 \pm 0,28$  e para os rins (RW)  $0,46 \pm 0,25$ . Com relação à captação miocárdica, obtivemos relação coração mediastino em 15 minutos (RCM 15) de  $1,95 \pm 0,23$ , em 4 horas (RCM 4)  $1,83 \pm 0,22$  e taxa de “washout” (MIOCW) de  $0,33 \pm 0,18$ . Em termos de percentual relativo, observamos nas imagens de 15 minutos RD  $57,4\% \pm 8,37$  e RE  $42,6\% \pm 8,37$  e, nas imagens de 4 horas, RD  $63,7\% \pm 7,4$  e RE  $36,3\% \pm 7,4$ .

Na comparação entre os grupos DSR e controle, nos diferentes tempos, a única variável que demonstrou diferença significativa foi a MIOCW no tempo inicial (tabela 8), quando observamos que os valores no grupo DSR são maiores,  $0,31 \pm 0,18$ , em relação aos encontrados no grupo controle,  $0,22 \pm 0,14$  ( $p=0,049$ ). Todos os demais parâmetros avaliados nos tempos basal, T1 e T2, não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento e controle.

**Tabela 8 - Parâmetros cintilográficos na população total e nos grupos DSR e controle no tempo inicial**

	<b>Geral (n= 39)</b>	<b>Tratamento (n= 26)</b>	<b>Controle (n= 13)</b>	<b>Valor-p</b>
RD/BG 15	1,94 (0,42)	1,9 (0,41)	2,03 (0,43)	0,3878
RE/BG 15	1,71 (0,33)	1,69 (0,33)	1,77 (0,33)	0,2649
RCM 15	1,95 (0,26)	1,98 (0,27)	1,86 (0,24)	0,1897
RD/BG 4	1,63 (0,26)	1,64 (0,29)	1,61 (0,17)	0,8383
RE/BG 4	1,37 (0,23)	1,36 (0,26)	1,38 (0,18)	0,5613
RCM 4	1,85 (0,2)	1,86 (0,2)	1,81 (0,22)	0,4372
MIOCW	0,28 (0,17)	0,31 (0,18)	0,22 (0,14)	0,0497 *
RDW	0,38 (0,22)	0,39 (0,23)	0,37 (0,19)	0,7662
REW	0,52 (0,22)	0,51 (0,25)	0,52 (0,13)	0,9354
RW	0,45 (0,2)	0,45 (0,23)	0,44 (0,15)	0,9288

Legenda: média (desvio-padrão)  
\* valor p significativo entre grupos tratamento e controle

**Tabela 9 - Parâmetros cintilográficos na população total e nos grupos DSR e controle em 1 mês**

	<b>Geral (n = 39)</b>	<b>Tratamento (n = 26)</b>	<b>Controle (n = 13)</b>	<b>Valor-p</b>
RD/BG 15	1,95 (0,44)	2,01 (0,36)	1,83 (0,58)	0,6489
RE/BG 15	1,76 (0,3)	1,75 (0,32)	1,76 (0,26)	0,9572
RCM 15	2 (0,23)	2,02 (0,22)	1,96 (0,27)	0,6043
RD/BG 4	1,61 (0,23)	1,6 (0,24)	1,63 (0,24)	0,6604
RE/BG 4	1,35 (0,22)	1,33 (0,17)	1,41 (0,3)	0,5403
RCM 4	1,85 (0,26)	1,87 (0,26)	1,8 (0,27)	0,6716
MIOCW	0,37 (0,14)	0,37 (0,17)	0,39 (0,06)	0,4053
RDW	0,55 (0,21)	0,54 (0,19)	0,59 (0,25)	0,5577
REW	0,66 (0,16)	0,66 (0,19)	0,66 (0,1)	0,5818
RW	0,61 (0,16)	0,6 (0,17)	0,63 (0,15)	0,873

Legenda: média (desvio-padrão)

**Tabela 10 - Parâmetros cintilográficos na população total e nos grupos DSR e controle em 6 meses**

	<b>Geral (n = 39)</b>	<b>Tratamento (n = 26)</b>	<b>Controle (n = 13)</b>	<b>Valor-p</b>
RD/BG 15	1,99 (0,48)	1,95 (0,45)	2,06 (0,55)	0,4799
RE/BG 15	1,69 (0,29)	1,63 (0,27)	1,8 (0,3)	0,1097
RCM 15	1,95 (0,23)	1,99 (0,25)	1,86 (0,16)	0,1131
RD/BG 4	1,68 (0,34)	1,7 (0,39)	1,64 (0,21)	0,9543
RE/BG 4	1,39 (0,27)	1,38 (0,31)	1,4 (0,18)	0,5539
RCM 4	1,83 (0,22)	1,87 (0,23)	1,76 (0,19)	0,2154
MIOCW	0,33 (0,18)	0,31 (0,2)	0,37 (0,13)	0,229
RDW	0,41 (0,24)	0,38 (0,25)	0,46 (0,22)	0,4116
REW	0,52 (0,28)	0,49 (0,3)	0,57 (0,22)	0,3695
RW	0,46 (0,25)	0,44 (0,27)	0,52 (0,2)	0,4565

Legenda: média (desvio-padrão)

Na comparação entre os tempos dentro de cada grupo, no grupo DSR observamos que RD/BG 15 basal foi de  $1,9 \pm 0,41$ ; em 1 mês  $2,01 \pm 0,36$  e, em 6 meses  $1,95 \pm 0,45$  ( $p=0,28$ ), RD/FIG 15 basal foi de  $0,32 \pm 0,2$ , em 1 mês  $0,33 \pm 0,13$  e, em 6 meses,  $0,32 \pm 0,14$  ( $p=0,553$ ), RD/PUL 15 basal foi de  $0,57 \pm 0,33$ ; em 1 mês  $0,61 \pm 0,31$  e, em 6 meses,  $0,58 \pm 0,3$  ( $p=0,4216$ ); RD/MED 15 basal foi de  $0,91 \pm 0,41$ , em 1 mês  $1 \pm 0,39$  e, em 6 meses,  $0,9 \pm 0,43$  ( $p=0,421$ ), RD/MIOC 15 basal foi de  $0,48 \pm 0,26$ ; em 1 mês  $0,49 \pm 0,21$  e, em 6 meses,  $0,47 \pm 0,22$  ( $p=0,385$ ).

Nas imagens tardias em 4 horas, RD/BG 4 basal foi de  $1,64 \pm 0,29$ ; em 1 mês  $1,6 \pm 0,24$  e, em 6 meses,  $1,7 \pm 0,39$  ( $p=0,385$ ), RD/FIG 4 basal foi de  $0,2 \pm 0,1$ ; em 1 mês  $0,19 \pm 0,11$  e, em 6 meses,  $0,21 \pm 0,1$  ( $p=0,28$ ), RD/PUL 4 basal foi de  $0,41 \pm 0,23$ ; em 1 mês  $0,38 \pm 0,25$  e, em 6 meses,  $0,42 \pm 0,21$  ( $p=0,293$ ), RD/MED 4 basal foi de  $0,61 \pm 0,3$ ; em 1 mês  $0,58 \pm 0,38$  e, em 6 meses,  $0,62 \pm 0,31$  ( $p=0,833$ ), RD/MIOC 4 basal foi de  $0,33 \pm 0,18$ ; em 1 mês  $0,31 \pm 0,19$  e, em 6 meses,  $0,33 \pm 0,16$  ( $p=0,553$ ).

Continuando, os valores para o rim esquerdo foram RE/BG 15 basal foi de  $1,69 \pm 0,33$ ; em 1 mês  $1,75 \pm 0,32$  e, em 6 meses,  $1,63 \pm 0,27$  ( $p=0,313$ ), RE/FIG 15 basal foi de  $0,26 \pm 0,18$ ; em 1 mês  $0,25 \pm 0,11$  e, em 6 meses,  $0,23 \pm 0,11$  ( $p=0,872$ ); RE/PUL 15 basal foi de  $0,44 \pm 0,22$ ; em 1 mês  $0,48 \pm 0,27$  e em 6 meses  $0,41 \pm 0,2$  ( $p=0,186$ ); RE/MED 15 basal foi de  $0,72 \pm 0,32$ ; em 1 mês  $0,77 \pm 0,34$  e, em 6 meses,  $0,64 \pm 0,26$  ( $p=0,232$ ); RE/MIOC 15 basal foi de  $0,37 \pm 0,19$ ; em 1 mês  $0,38 \pm 0,18$  e, em 6 meses,  $0,33 \pm 0,14$  ( $p=0,169$ ).

Nas imagens tardias em 4 horas RE/BG 4 basal foi de  $1,36 \pm 0,26$ ; em 1 mês  $1,33 \pm 0,17$  e, em 6 meses,  $1,38 \pm 0,31$  ( $p=0,727$ ); RE/FIG 4 basal foi de  $0,12 \pm 0,09$ ; em 1 mês  $0,11 \pm 0,07$  e, em 6 meses,  $0,11 \pm 0,07$  ( $p=0,385$ ); RE/PUL 4 basal foi de  $0,25 \pm 0,17$ ; em 1 mês  $0,21 \pm 0,16$  e, em 6 meses,  $0,23 \pm 0,14$  ( $p=0,186$ ); RE/MED 4 basal foi de  $0,38 \pm 0,29$ ; em 1 mês  $0,33 \pm 0,25$  e, em 6 meses,  $0,34 \pm 0,22$  ( $p=0,075$ ); RE/MIOC 4 basal foi de  $0,2 \pm 0,17$ ; em 1 mês  $0,17 \pm 0,13$  e, em 6 meses,  $0,18 \pm 0,11$  ( $p=0,385$ ).

Partindo do contexto acima, a taxa de “washout” no rim direito RDW foi de  $0,39 \pm 0,23$  no tempo basal,  $0,54 \pm 0,19$  em 1 mês e  $0,38 \pm 0,25$  em 6 meses ( $p=0,01$ ); no rim esquerdo REW  $0,51 \pm 0,25$  no tempo basal,  $0,66 \pm 0,19$  em 1 mês e  $0,49 \pm 0,3$  em 6 meses ( $p=0,003$ ) e nos rins RW  $0,45 \pm 0,23$  no tempo basal,  $0,6 \pm 0,17$  em 1 mês e  $0,44 \pm 0,27$  em 6 meses ( $p=0,086$ ). Com relação à captação miocárdica RCM 15 de  $1,98 \pm 0,27$ , no tempo basal,  $2,02 \pm 0,22$  em 1 mês e  $1,99 \pm 0,25$  em 6 meses ( $p=0,892$ ). Em 4 horas RCM 4  $1,86 \pm 0,2$  no tempo basal;  $1,87 \pm 0,26$  em 1 mês e  $1,87 \pm 0,23$  em 6 meses ( $p=0,992$ ) com taxa de



“washout” (MIOCW) de  $0,31 \pm 0,18$  no tempo basal,  $0,37 \pm 0,17$  em 1 mês e  $0,31 \pm 0,2$  em 6 meses ( $p=0,321$ ).

No grupo controle, observamos RD/BG 15 basal foi de  $2,03 \pm 0,43$ ; em 1 mês  $1,83 \pm 0,58$  e, em 6 meses,  $2,06 \pm 0,55$  ( $p=0,913$ ); RD/FIG 15 basal foi de  $0,35 \pm 0,18$ ; em 1 mês  $0,32 \pm 0,11$  e, em 6 meses,  $0,38 \pm 0,2$  ( $p=0,74$ ); RD/PUL 15 basal foi de  $0,54 \pm 0,33$ , em 1 mês  $0,5 \pm 0,17$  e, em 6 meses,  $0,57 \pm 0,36$  ( $p=0,74$ ); RD/MED 15 basal foi de  $0,92 \pm 0,46$ , em 1 mês  $0,89 \pm 0,25$  e, em 6 meses,  $0,97 \pm 0,58$  ( $p=0,496$ ); RD/MIOC 15 basal foi de  $0,52 \pm 0,33$ , em 1 mês  $0,47 \pm 0,16$  e, em 6 meses,  $0,53 \pm 0,31$  ( $p=0,496$ ).

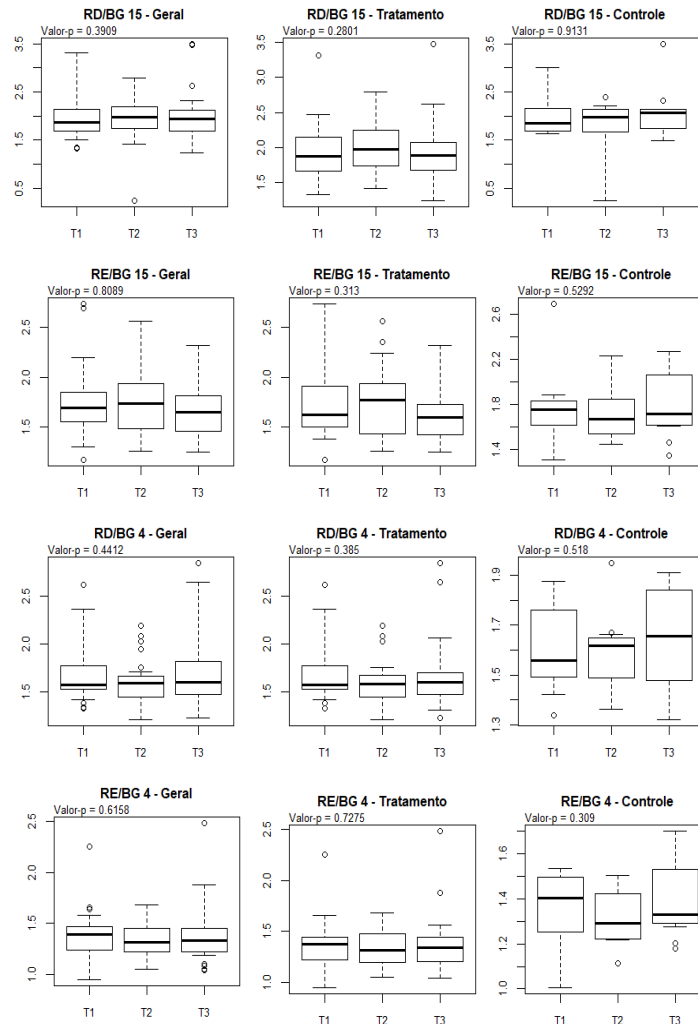
Nas imagens tardias em 4 horas RD/BG 4 basal foi de  $1,61 \pm 0,17$ ; em 1 mês  $1,63 \pm 0,24$  e, em 6 meses,  $1,64 \pm 0,21$  ( $p=0,518$ ); RD/FIG 4 basal foi de  $0,19 \pm 0,07$ ; em 1 mês  $0,2 \pm 0,14$  e, em 6 meses,  $0,18 \pm 0,06$  ( $p=0,695$ ); RD/PUL 4 basal foi de  $0,35 \pm 0,13$ ; em 1 mês  $0,4 \pm 0,26$  e, em 6 meses,  $0,36 \pm 0,14$  ( $p=0,8$ ); RD/MED 4 basal foi de  $0,55 \pm 0,18$ ; em 1 mês  $0,62 \pm 0,38$  e, em 6 meses,  $0,56 \pm 0,2$  ( $p=0,729$ ); RD/MIOC 4 basal foi de  $0,31 \pm 0,12$ ; em 1 mês  $0,34 \pm 0,18$  e, em 6 meses,  $0,33 \pm 0,14$  ( $p=0,798$ ).

Os valores para o rim esquerdo foram RE/BG 15 basal foi de  $1,77 \pm 0,33$ ; em 1 mês  $1,76 \pm 0,26$  e, em 6 meses,  $1,8 \pm 0,3$  ( $p=0,529$ ); RE/FIG 15 basal foi de  $0,29 \pm 0,16$ , em 1 mês  $0,27 \pm 0,11$  e, em 6 meses,  $0,31 \pm 0,14$  ( $p=0,335$ ); RE/PUL 15 basal foi de  $0,45 \pm 0,29$ , em 1 mês  $0,44 \pm 0,16$  e, em 6 meses,  $0,46 \pm 0,26$  ( $p=0,148$ ); RE/MED 15 basal foi de  $0,76 \pm 0,39$ , em 1 mês  $0,77 \pm 0,27$  e, em 6 meses,  $0,77 \pm 0,41$  ( $p=0,148$ ); RE/MIOC 15 basal foi de  $0,43 \pm 0,31$ , em 1 mês  $0,39 \pm 0,1$  e, em 6 meses,  $0,41 \pm 0,21$  ( $p=0,233$ ).

Ampliando a análise, nas imagens tardias em 4 horas RE/BG 4 basal foi de  $1,38 \pm 0,18$ , em 1 mês  $1,41 \pm 0,3$  e, em 6 meses,  $1,4 \pm 0,18$  ( $p=0,309$ ); RE/FIG 4 basal foi de  $0,12 \pm 0,05$ , em 1 mês  $0,13 \pm 0,14$  e, em 6 meses,  $0,11 \pm 0,03$  ( $p=0,529$ ); RE/PUL 4 basal foi de  $0,21 \pm 0,07$ , em 1 mês  $0,26 \pm 0,25$  e, em 6 meses,  $0,21 \pm 0,07$  ( $p=0,61$ ); RE/MED 4 basal foi de  $0,34 \pm 0,1$ , em 1 mês  $0,4 \pm 0,37$  e, em 6 meses,  $0,33 \pm 0,09$  ( $p=0,413$ ); RE/MIOC 4 basal foi de  $0,19 \pm 0,07$ , em 1 mês  $0,21 \pm 0,16$  e, em 6 meses,  $0,19 \pm 0,07$  ( $p=0,414$ ). Nesse contexto, a taxa de “washout” no rim direito RDW foi de  $0,37 \pm 0,19$  no tempo basal,  $0,59 \pm 0,25$  em 1 mês e  $0,46 \pm 0,22$  e, em 6 meses, ( $p=0,012$ ), no rim esquerdo REW  $0,52 \pm 0,13$  no tempo basal,  $0,66 \pm 0,1$  em 1 mês e  $0,57 \pm 0,22$  em 6 meses ( $p=0,1482$ ) e nos rins RW  $0,44 \pm 0,15$  no tempo basal,  $0,63 \pm 0,15$  em 1 mês e  $0,52 \pm 0,2$  em 6 meses ( $p=0,005$ ). Com relação à captação miocárdica RCM 15 de  $1,86 \pm 0,24$  no tempo basal,  $1,96 \pm 0,27$  em 1 mês e  $1,86 \pm 0,16$  em 6 meses ( $p=0,262$ ). Em 4 horas, RCM 4  $1,81 \pm 0,22$  no tempo basal,  $1,8 \pm 0,27$  em 1

mês e  $1,76 \pm 0,19$  em 6 meses ( $p=0,947$ ) e taxa de “washout” (MIOCW) de  $0,22 \pm 0,14$  no tempo basal,  $0,39 \pm 0,06$  em 1 mês e  $0,37 \pm 0,13$  em 6 meses (figura 9).

**Figura - 9 Comparação das relações entre rim e radiação de fundo nos grupos DSR e controle nos diferentes tempos**



Fonte: Autoria própria

Destarte, observamos que não houve diferença estatística nos parâmetros acima descritos nos diferentes tempos do estudo, antes e após o procedimento randomizado, dentro do grupo DSR. Analisando os demais parâmetros cintilográficos propostos também não encontramos diferença estatística nos valores de RD/FIG 15 entre os grupos DSR e controle nos tempos inicial ( $p=0,709$ ), 1 mês ( $p=0,923$ ) e 6 meses ( $p=0,343$ ) assim como para os demais parâmetros analisados tais como RE/FIG 15 nos tempos inicial ( $p=0,277$ ), 1 mês ( $p=0,648$ ) e 6 meses ( $p=0,697$ ), RD/FIG 4 nos tempos inicial ( $p=0,887$ ), 1 mês ( $p=0,887$ ) e 6 meses ( $p=0,774$ ), RE/FIG 4 nos tempos inicial ( $p=0,962$ ), 1 mês ( $p=0,694$ ) e 6 meses ( $p=0,456$ ).

Também não observamos alterações significativas em relação às demais relações analisadas RD/PULM, RE/PULM, RD/MED, RE/MED, RD/MIOC e RE/MIOC entre os grupos e em cada grupo nos diferentes tempos.

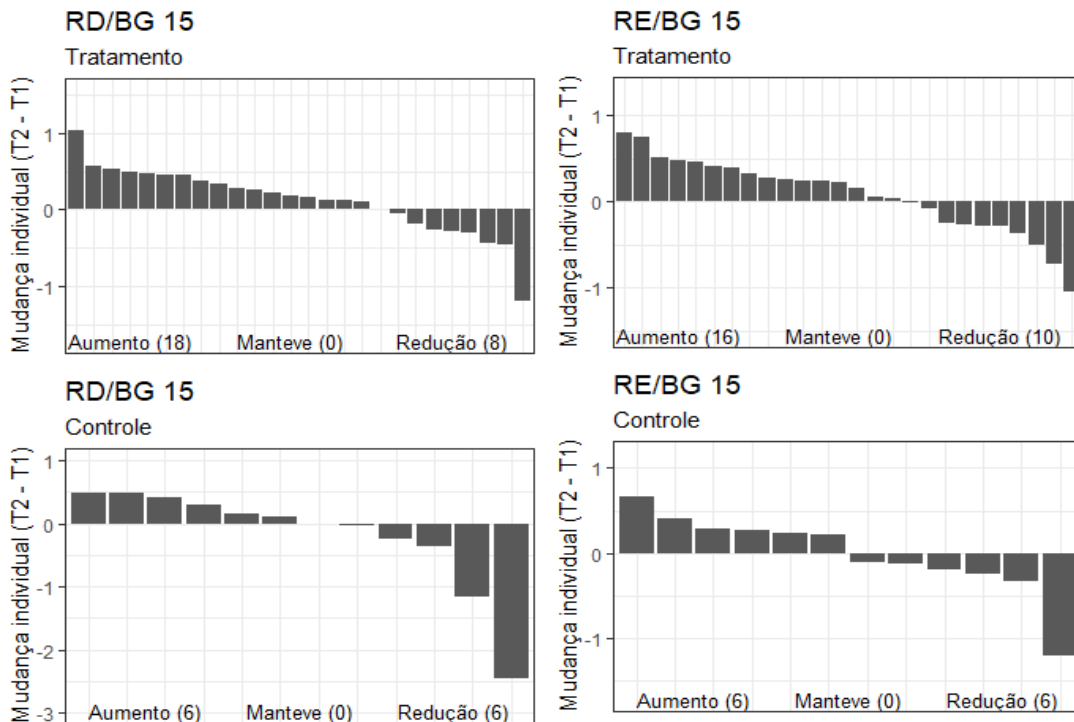
Estudos prévios com pacientes transplantados renais indicaram que a captação renal de MIBG-123I declina de maneira mais rápida que a cardíaca (106) e sugerem que os parâmetros cintilográficos de 15 minutos devem ter melhor relação com a inervação simpática do que os de 4 horas ou mesmo a taxa de “washout”.

Assim, avaliando a variação individual entre os tempos T1 (inicial) e T2 (1 mês) da relação RD/BG 15 (figura 13) no grupo tratamento, observamos que 18 pacientes apresentaram aumento, inferindo redução da atividade simpática, e 8 pacientes demonstraram redução da variável. Já, no grupo controle, 6 indivíduos apresentaram redução e 6 apresentaram elevação da relação no mesmo intervalo de tempo.

De forma semelhante, RE/BG 15 no grupo tratamento observamos que 16 pacientes apresentaram elevação e 10 pacientes demonstraram redução da variável. Já no grupo controle, 6 indivíduos apresentaram redução e 6 apresentaram elevação da relação no mesmo intervalo de tempo (figura 10).

Diante desta evidência, avaliamos, dentro do grupo DSR, os indivíduos respondedores. Definimos como respondedores (R) aqueles com redução da PAS ou da PAD na MAPA, comparando o tempo basal com os tempos T2 e T3; optamos por utilizar a variação entre o tempo basal e T3 por se tratar de intervalo de tempo mais definitivo e com valores da variação da PA mais próximos dos encontrados na literatura. Definimos, ainda, indivíduos não respondedores (NR) como aqueles com variação ausente ou elevação da PAS ou da PAD na MAPA, entre os tempos inicial e de seguimento. Decidimos, então, por comparar os subgrupos respondedores e não respondedores em relação à variação da PAS e PAD na MAPA, e em relação às PAS e PAD noturnas na MAPA.

**Figura - 10** Variação individual da relação RD/BG e RE/BG nos grupos DSR ou controle nos diferentes tempos



Fonte: Autoria própria

Na análise destes subgrupos (tabela 11), quando avaliamos os parâmetros cintilográficos no tempo basal, baseados na variação da PAS pela MAPA, notamos que antes da realização dos procedimentos, a RCM 15 foi de  $1,88 \pm 0,25$  no grupo R e  $2,18 \pm 0,25$  no grupo NR ( $p=0,01$ ) e quando nos baseamos na variação da PAS noturna pela MAPA a RCM 15 foi de  $1,88 \pm 0,25$  no grupo R e  $2,18 \pm 0,24$  no grupo NR ( $p=0,008$ ); quanto à variação da PAD na MAPA, a RCM 15 foi de  $1,91 \pm 0,26$  no grupo R e  $2,19 \pm 0,25$  no grupo NR ( $p=0,034$ ).

Já na avaliação das variáveis da cintilografia baseada na variação da PAS pela MAPA 1 mês após a DSR, notamos RE/BG 15 de  $1,63 \pm 0,23$  no grupo R e de  $1,89 \pm 0,31$  o grupo NR ( $p=0,029$ ). Por sua vez, na avaliação baseada na resposta pressórica da PAS noturna 6 meses após a DSR, observamos RCM 15 de  $1,89 \pm 0,25$  no grupo R e  $2,15 \pm 0,2$  no grupo NR ( $p=0,03$ ) RCM 4 de  $1,77 \pm 0,21$  no grupo R e  $2,02 \pm 0,21$  no grupo NR ( $p=0,021$ ).

**Tabela 11 - Parâmetros cintilográficos relevantes na comparação R x NR**

	NR	R	Valor-p NR x R	
RE/BG 15	1,89 (0,31)	1,63 (0,23)	0,02*	PASMAPA T2
RCM 15	2,19 (0,25)	1,91 (0,26)	0,03*	PADMAPA T1
RCM 15	2,18 (0,25)	1,88 (0,25)	0,01*	PASMAPA T1
RCM 15	2,18 (0,24)	1,88 (0,25)	0,008*	PASNOTURNA T1
RCM 15	2,15 (0,2)	1,89 (0,25)	0,03*	PASNOTURNA T3
RCM 4	2,02 (0,21)	1,77 (0,21)	0,02*	PASNOTURNA T3
Legenda: média (desvio-padrão)				
* valor p significativo entre os grupos respondedor e não respondedor				

A análise dos subgrupos DSR respondedores e não respondedores demonstrou que os pacientes respondedores apresentavam, no tempo basal, RCM 15 menor que o grupo não respondedor, tanto em relação à variação da PAS MAPA ( $p=0,01$ ), quanto à variação da PAD MAPA ( $p=0,03$ ) e PAS NOTURNA ( $p=0,008$ ). Notamos que, no seguimento de 1 mês, os pacientes R apresentam menor relação RE/BG 15 que os indivíduos NR ( $p=0,02$ ) baseado na variação da PAS MAPA. Ainda observamos, no grupo R, menores valores de RCM 15 ( $p=0,03$ ) e de RCM 4 ( $p=0,02$ ) entre as imagens basais e as realizadas após 6 meses de seguimento, em relação a variação da PAS NOTURNA.

O RCM 15 basal obtido na variação da PAS MAPA foi um bom preditor de chance de resposta ao procedimento (respondedor) com área sob a curva de 0,78, intervalo de confiança de 95% de 0,59 - 0,97, sensibilidade de 75% e especificidade de 75%. Além desta variável, ainda observamos como indicadores de boa predição da chance de ser respondedor a RCM 15 basal baseado na variação da PAS NOTURNA com área sob a curva de 0,8, intervalo de confiança de 95% de 0,62 - 0,98, sensibilidade de 75% e especificidade de 75%; RCM 15 basal com área sob a curva de 0,76, intervalo de confiança de 95% de 0,55 - 0,97, sensibilidade de 83% e especificidade de 72%; RE/BG 15 em 1 mês baseado na variação da PAS MAPA com área sob a curva de 0,75, intervalo de confiança de 95% de 0,53 - 0,97, sensibilidade de 81% e especificidade de 62%; RCM 15 em 6 meses baseado na variação da PAS NOTURNA com área sob a curva de 0,8, intervalo de confiança de 95% de 0,59 - 1, sensibilidade de 85% e especificidade de 71%; RCM 4 em 6 meses baseado na variação da PAS NOTURNA com área sob a curva de 0,79, intervalo de confiança de 95% de 0,55 - 1, sensibilidade de 77% e especificidade de 86% e RD 15 em 6 meses baseado na variação da PAD NOTURNA com área sob a curva de 0,78, intervalo de confiança de 95% de 0,55 - 1, sensibilidade de 91% e especificidade de 67%.

A análise multivariada em modelos de regressão logística foi usada para determinar a chance do paciente ser um respondedor à DSR e incluiu variáveis demográficas tais como idade e sexo, além das variáveis relevantes da cintilografia identificadas nos testes previamente descritos entre os subgrupos respondedor e não respondedor. Com o intuito de ampliar as variáveis cintilográficas analisadas nos modelos e, como consequência, ampliar as possíveis interações, utilizamos o nível de significância de 10% na seleção dos parâmetros cintilográficos. Importante ressaltar que modelos diferentes foram utilizados individualizando os pacientes respondedores tanto na PAS MAPA, PAD MAPA quanto na PAS e PAD NOTURNA.

A variável demográfica IMC foi incluída como variável categórica e contínua, mas, posteriormente, excluída da análise por apresentar um indivíduo ou observação influente. Trata-se de um paciente outlier, com IMC muito abaixo dos demais e sua inclusão no modelo influenciava de maneira independente os resultados.

Nos modelos de regressão logística para prever a chance dos respondedores à DSR utilizando a variação da PAS MAPA, observamos que a RCM 15 basal surge como preditor de resposta com OR (“*Odds ratio*”) de 0,002 (intervalo de confiança de 90% 0-0,4984,  $p=0,07$ ) e RE/BG 15 no seguimento de 1 mês com OR de 0,015 (intervalo de confiança de 90% 0,0003-0,7207,  $p=0,09$ ). O parâmetro, RCM 4 no seguimento de 6 meses, surge também analisando os dados do modelo da PAS NOTURNA com OR de 0,045 (intervalo de confiança de 90% 0,0001-0,334,  $p=0,05$ ).

Os demais parâmetros analisados pelos modelos não apresentaram nenhum resultado que fosse significativo do ponto de vista estatístico.

## **8. Discussão**

---

O presente estudo é um ensaio clínico prospectivo, randomizado, unicêntrico, duplo cego em relação ao seguimento clínico e placebo controlado. Observamos que 34% dos 32 pacientes com diagnóstico de HAR confirmado, após internação hospitalar, demonstravam algum grau de não adesão observado pelo melhor controle pressórico com menor número de anti-hipertensivos ou com ajustes de posologia ao final da internação, porém ainda dentro dos critérios de HAR. No SPYRAL HTN-ON MED, que avaliou a adesão medicamentosa através de dosagens de sangue e urina dos metabólitos dos anti-hipertensivos prescritos, além da contagem de pílulas em consultas ambulatoriais frequentes, a adesão medicamentosa foi dinâmica, incompleta em 37,5% na avaliação basal, 42,5% em 3 meses e 36,3% em 6 meses (66). Estes dados estão em acordo com a adesão medicamentosa encontrada na nossa população.

Em relação às populações do SIMPLICITY HTN-3 (60) e do ACHIEVE (4) nossa população encontra-se pareada quanto à idade, IMC, CLCR e incidência prévia de AVC e com menor proporção de doença arterial coronária prévia. Quanto à distribuição por gênero, temos um predomínio do sexo feminino e maior prevalência de diabetes, dislipidemia, tabagistas e sedentários. Também, observou-se maior proporção de indivíduos com lesão de órgão alvo, tais como microalbuminúria, retinopatia hipertensiva e hipertrofia ventricular esquerda demonstrando que nossa população é de mais alto risco cardiovascular e em acordo com as características mais comumente descritas para os pacientes com HAR pelo Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente (14). Ressalta-se que a análise da etnia reflete a miscigenação da população brasileira.

Não houve variação entre os grupos e dentro dos grupos denervação e controle quanto ao IMC, que permaneceu com oscilação não relevante e não interferiu na análise da resposta pressórica avaliada pela MAPA nos diferentes tempos.

O “*Clearance*” de creatinina médio geral foi de  $87,67 \pm 7,40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é chave central na regulação da pressão arterial. A DSR, ao interromper a via simpática, reduziu a atividade de renina plasmática e os níveis de noradrenalina tecidual renal em modelos animais (86) e de atividade de renina plasmática e aldosterona sérica em subestudo do SPYRAL HTN OFF MED (87), ambos sem a interferência de anti-hipertensivos, embora metanálise recentemente publicada evidencie que a aldosterona plasmática não se alterou significativamente após DSR (88).

No nosso estudo não houve orientação para suspensão de anti-hipertensivos para coleta de sangue, seja no tempo basal ou nos tempos de seguimento. A avaliação das classes



de anti-hipertensivos prescritas nos diferentes tempos mostra que o regime medicamentoso foi estável quanto às medicações com risco de interferência nos resultados e não acreditamos que tenha interferido. Por esta razão, todos os pacientes estavam em regime medicamentoso estável por pelo menos 3 semanas antes da coleta de amostras de sangue.

Não houve qualquer oscilação estatisticamente relevante nas variáveis plasmáticas aldosterona e atividade de renina dentro dos grupos DSR e controle nos tempos anterior e posterior às intervenções.

Na análise entre os grupos, observamos menores valores da atividade de renina plasmática no seguimento de 1 mês no grupo tratamento em relação ao grupo controle, com valores de  $1,43 \pm 0,68$  ng/ml e  $5,52 \pm 3,07$  ng/ml, respectivamente ( $p=0,001$ ), embora não ocorra diferença estatisticamente significativa nestas mesmas variáveis, quando comparadas aos valores no tempo inicial pré procedimento. Não observamos alterações significativas nos níveis de aldosterona nos diferentes tempos entre os grupos e dentro do próprio grupo.

Na análise quanto aos níveis de catecolaminas plasmáticas dentro dos grupos, nos três tempos, não houve diferença relevante entre os níveis de dopamina, adrenalina e noradrenalina, embora, ainda assim, observamos menores valores de noradrenalina plasmática no seguimento de 6 meses no grupo tratamento em relação ao grupo controle, com valores de  $162,23 \pm 57,69$  pg/ml e  $224,52 \pm 42,24$  pg/ml, respectivamente ( $p=0,011$ ). Mas não ocorre diferença significativa nestas mesmas variáveis, quando comparadas aos valores no tempo inicial pré procedimento.

O volume de contraste utilizado no grupo tratamento foi de  $96,15 \pm 11,1$  ml, volume muito inferior à média de 270,8 ml utilizados no grupo DSR e próximo aos 86 ml no grupo controle do estudo SPYRAL-HTN OFF MED. Nefropatia induzida por contraste ocorreu em 5 pacientes (19,2%) no grupo tratamento e não houve prolongamento do tempo de internação, necessidade de terapia substitutiva renal ou qualquer outra medida adicional, além de hidratação. Por sua vez, no seguimento até 6 meses, não foi observado, com doppler de artérias renais, nenhum grau de obstrução arterial após o procedimento. Nossos dados, embora em amostragem menor, corroboram os dados de segurança globais publicados em inúmeros artigos e na metanálise de Townsend e colaboradores (90) que incluiu 5769 pacientes.

O número de classes de anti-hipertensivos em uso no momento imediatamente anterior à intervenção era de  $6,64 \pm 0,43$  no grupo DSR e  $5,31 \pm 0,62$  no grupo controle ( $p=0,006$ ). É provável que a melhor adesão durante o período de internação pré procedimento deva ter contribuído na diferença entre o número de medicamentos em uso pré intervenção

randomizada, uma vez que esta diferença não era significativa na avaliação ambulatorial, em que a PAS era no grupo DSR  $185,2 \pm 33,4$  mmHg e no grupo controle  $167,4 \pm 26,1$  mmHg ( $p=0,131$ ). Outro fator de interferência é que no tempo basal, pré intervenções, as únicas classes de anti-hipertensivos que demonstravam diferença relevante entre os grupos na proporção da prescrição eram os vasodilatadores diretos e os betabloqueadores, em maior proporção no grupo DSR, e que podem ter colaborado para a diferença da FC pré procedimento neste grupo.

Outro dado interessante a ser analisado é o número de ablações realizado por paciente do grupo DSR,  $77,12 \pm 6,91$ , número muito superior aos  $11,2 \pm 2,8$  relatados no SIMPLICITY-HTN 3, em que 4 a 6 ablações por artéria renal eram pré especificadas por protocolo e, mesmo em comparação ao SPYRAL-HTN OFF MED, quando a média de ablações foi de  $43,8 \pm 13,1$ .

Destarte, subanálise destes estudos evidenciou que havia queda da PAS na MAPA de aproximadamente 10mmHg após 6 meses de acompanhamento, quando o número de ablações por artéria renal foi de pelo menos 12. Em nossa população, mesmo com número muito superior ao relatado, mantivemos índices de segurança e complicações inferiores ao relatado na literatura com tamanho reduzido de amostra.

A análise dos grupos no setor de hemodinâmica, antes e após a intervenção randomizada, ainda demonstra que no grupo tratamento houve queda da PAS de  $171,65 \pm 17,36$  mmHg para  $134,08 \pm 11,77$  mmHg ( $p=0,000$ ), da PAD de  $99,65 \pm 9,03$  mmHg para  $80 \pm 6,82$  mmHg ( $p=0,004$ ), da FC de  $75,88 \pm 6,45$  para  $68,08 \pm 4,96$  bpm ( $p=0,002$ ) e do número de medicações anti-hipertensivas prescrito na alta ao final da internação de  $6,64 \pm 0,43$  para  $4,88 \pm 0,73$  ( $p=0,001$ ). Por sua vez, no grupo controle, os valores de PAS ( $p=0,181$ ), FC ( $p=0,082$ ) e do número de medicações anti-hipertensivas prescrito na alta ao final da internação ( $p=0,337$ ) se mantiveram sem alterações significativas. Já na PAD foi aferida redução de  $88,46 \pm 6,41$  mmHg para  $79,54 \pm 7,37$  mmHg ( $p=0,008$ ). Estes dados demonstram que houve resposta imediata à DSR no grupo tratamento evidenciada por queda da PA, FC e medicamentos prescritos na alta. Além disto, observamos queda da PAD, menos pronunciada, no grupo controle pós-intervenção, demonstrando algum grau de efeito placebo, mas ainda assim significativo. Tal efeito já foi relatado sendo, contudo, menos intenso e não se mantém ao final de 6 meses de seguimento. Nos grupos controle dos estudos SPYRAL HTN-ON, OFF MED e no RADIANCE houve queda na PAS da MAPA de até 3 mmHg e no SPYRAL-HTN 3 e REQUIRE entre 6 e 12 mmHg, em algum momento da avaliação.

Os parâmetros basais da MAPA mostram que, mesmo com os valores da PA pré procedimento estatisticamente similares tanto para a PAS ( $p=0,131$ ) quanto para a PAD ( $p=0,08$ ), existiu diferença no tempo basal entre os grupos tratamento e controle, PAS de  $162 \pm 20,8$  mmHg e  $139,4 \pm 16$  mmHg ( $p=0,001$ ); PAD  $102 \pm 15,8$  mmHg e  $85,1 \pm 10,2$  mmHg ( $p=0,001$ ); PAS vigília  $165,2 \pm 21,7$  mmHg e  $144,6 \pm 19,3$  mmHg ( $p=0,006$ ); PAD vigília  $104,9 \pm 16,9$  mmHg e  $88,9 \pm 11,1$  mmHg ( $p=0,003$ ); PAS noturna  $154,2 \pm 21,1$  mmHg e  $132,9 \pm 18,5$  mmHg ( $p=0,003$ ); PAD noturna  $92,5 \pm 15,3$  mmHg e  $77,3 \pm 8,4$  mmHg ( $p=0,002$ ), respectivamente.

Um fator que parece ter contribuído para esta diferença entre os valores pressóricos aferidos no ambulatório e no setor de hemodinâmica pré procedimento daqueles aferidos na MAPA basal é o efeito do avental branco, já conhecido, nas medidas casuais observado nos dois grupos. Notamos, no tempo basal, grupo DSR com PAS de consultório  $185,2 \pm 33,4$  mmHg e PAS MAPA  $162 \pm 20,8$  mmHg, e grupo controle com PAS consultório  $167,4 \pm 26,1$  mmHg e PAS MAPA  $139,4 \pm 17,6$  mmHg.

Notamos menores níveis pressóricos na MAPA pré procedimento no grupo controle em relação ao grupo tratamento, embora todos os indivíduos da amostra permaneçam dentro dos critérios diagnósticos para HAR. Acreditamos que não podemos descartar completamente algum viés de seleção dos pacientes, uma vez que ela se iniciou antes e transcorreu no decorrer da pandemia de Covid 19. Durante os períodos mais restritivos da pandemia as consultas ambulatoriais foram suspensas e retomadas de maneira gradual após início do processo de vacinação. Os pacientes mais graves e com maiores comorbidades foram mais afetados, tanto pela maior mortalidade quanto pelo receio de aglomerações ao retomarem ao transporte público e recepção de ambulatórios médicos. Ainda é provável que ocorra algum grau de má adesão - discutida pré procedimento, até pela dificuldade adicional de acesso às medicações fornecidas pelo Sistema Único de Saúde. É possível, também, que tenhamos maior proporção de indivíduos com HAR refr no grupo DSR, fenótipo da HAR-NC. Este perfil de paciente tende a ter maior ativação simpática e sua maior proporção no grupo DSR poderia explicar os valores de FC maiores neste grupo, assim como os valores mais elevados de PA na MAPA. Na comparação dos valores de PA no nosso estudo com o grupo DSR do estudo SIMPLICITY-HTN 3, observamos valores similares de PAS, 179 mmHg, e do número de anti-hipertensivos, cerca de 5.

Na avaliação dos parâmetros noturnos da MAPA, observamos queda da PAS durante o sono em  $-5,7\% \pm 6,6$  e da PAD em  $-10,1\% \pm 9,5$  no grupo DSR e da PAS em  $-5\% \pm 9,2$  e

PAD em  $-9,7\% \pm 11,9$  no grupo controle. Ambos se apresentam com descenso noturno atenuado na PAS e no limite da normalidade na PAD. Em nossa amostra, assim como na maior parte dos trabalhos clínicos sobre HAR, há grande prevalência de SAOS. Diferentemente de outras causas de HAS secundária, tais como adenomas de suprarenal, feocromocitoma e HAS renovascular, a SAOS apresenta bom controle dos sintomas e índices de apneia com a instituição do tratamento padrão com pressão positiva, mas discreta variação dos índices pressóricos. Por esse motivo, além do fato de evitarmos trabalhar com amostragem pequena e muito seletiva em nosso estudo, assim como nos grandes ensaios sobre HAR, a SAOS não foi critério de exclusão.

Na avaliação dos valores da MAPA nos diversos tempos, observamos queda significativa das PAS e da PAD nas 24hs de monitorização da MAPA no grupo submetido à DSR (figuras 11 e 12). A queda pressórica foi mais pronunciada no seguimento de 1 mês, com queda média da PAS de 21,17mmHg ( $p=0,014$ ) e da PAD de 13,25 mmHg ( $p=0,033$ ). Esta redução adicional maior no nosso estudo em comparação com o observado em estudos prévios pode ser decorrente do número maior de ablações realizada em nossa amostra. Nessa situação, o cateter multieletrodo utilizado permite denervações de ramificações das artérias renais e a equipe responsável pelos procedimentos foi cuidadosa em realizar ablação de todos os subramos factíveis, além das variantes anatômicas, ou, talvez, o perfil de pacientes randomizados para o grupo DSR tenha predomínio de hiperatividade simpática (como observado em nosso estudo de subanálise de respondedores e não respondedores). Entretanto, a avaliação subsequente, realizada aos 6 meses, já mostra valores mais próximos daqueles obtidos na literatura, com queda da PAS de 12,62 mmHg ( $p=0,017$ ) e da PAD de 6,96 mmHg ( $p=0,02$ )(66). Os resultados corroboram a manutenção da queda pressórica por 6 meses após o procedimento, algo já relatado em até 3 anos para alguns registros globais (95).

Quanto à elevação matinal da PAS, observamos que ambos os grupos apresentam elevação matinal acima de 20 mmHg com valores de  $25,2 \pm 10,3$  mmHg no grupo DSR e  $26 \pm 9$  mmHg no grupo controle ( $p=0,814$ ). Não constatamos alterações dentro dos grupos nos diferentes tempos avaliados; os grupos mantiveram o risco aumentado para AVE e demência, apesar da queda pressórica no grupo DSR.

Em nossa avaliação, notamos que o grupo DSR apresentou maior redução dos níveis da PAS do período noturno em relação ao grupo controle, com redução de 20,39 mmHg ( $p=0,008$ ) na MAPA de 1 mês e 13,74 mmHg ( $p=0,046$ ) na MAPA de 6 meses, assim como maior redução dos valores de PAS matinal nas primeiras 2 horas após o despertar, com queda

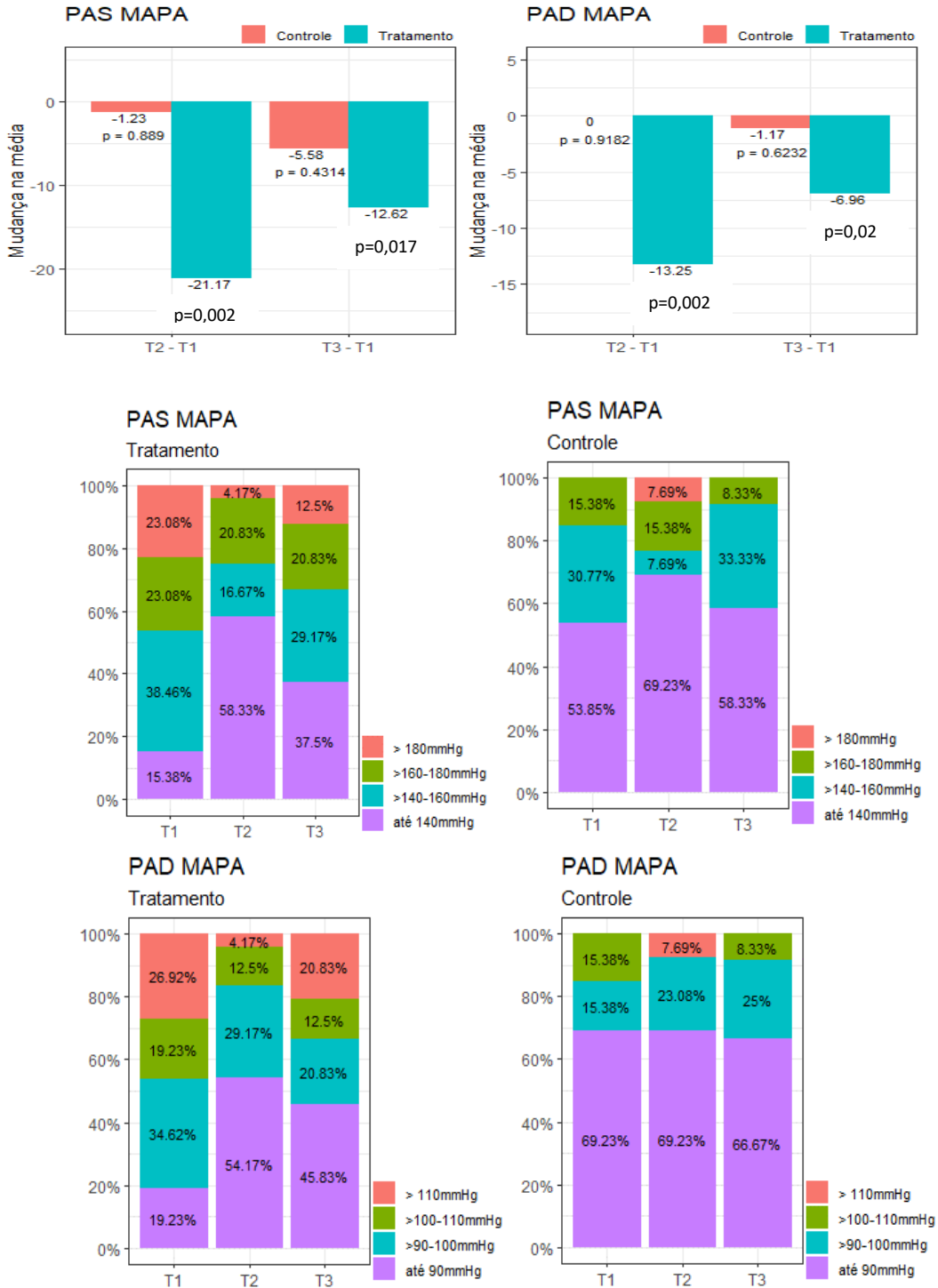
de 20,09 mmHg ( $p=0,001$ ) na MAPA de 1m e 15,35 mmHg ( $p=0,027$ ) na MAPA de 6 meses. Desta forma, o índice calculado pela diferença destas pressões não apresentou variação.

Todavia, avaliando a média destas pressões, ao invés da diferença, obtivemos redução da PAS de 20,24 mmHg ( $p=0,007$ ) e da PAD de 14,54 mmHg ( $p=0,030$ ), o que denota grande redução da PA e da atividade simpática neste período do dia.

Wang, Kario, Park e Chen (2017) estipularam que a média entre a PAS nas primeiras duas horas da manhã e a PAS no nadir noturno acima de 135 mmHg como parâmetro para sugerir HAS sustentada na vigília e sono. Quando analisamos tal média, obtivemos PAS  $159,7 \pm 18,9$  no grupo DSR e  $138,75 \pm 15,5$  no grupo controle ( $p=0,0002$ ), sugerindo que ambos apresentam HAS sustentada por esta definição (92,93,94).

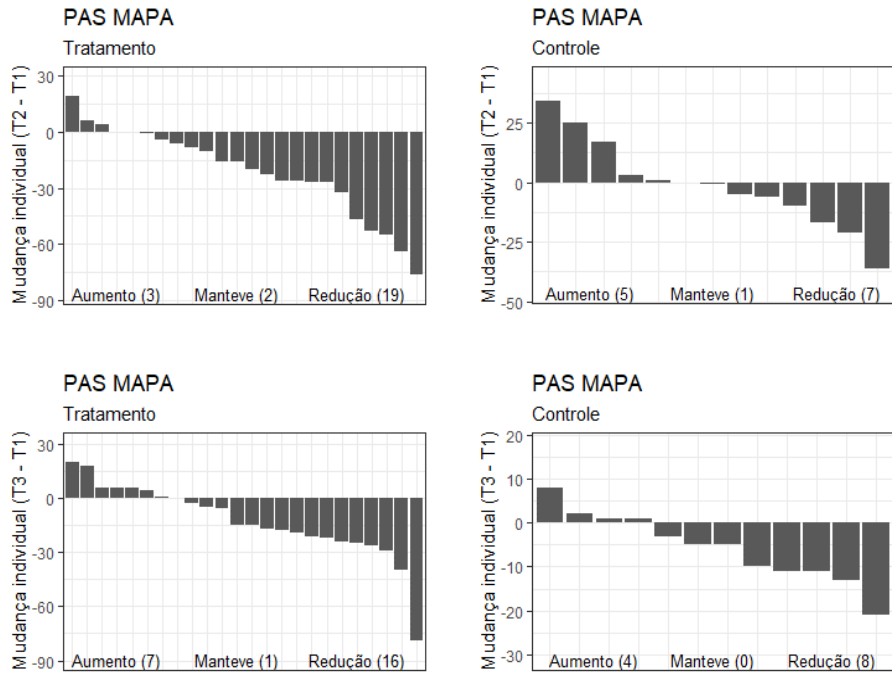
**Figura - 11 Comparação e variação dos valores de PAS e PAD pela MAPA.**

**Distribuição dos pacientes conforme os valores da PAS e PAD nos diferentes tempos**



Fonte: Autoria própria

**Figura - 12 Mudanças individuais da PAS na MAPA entre o tempo basal, 1 mês e 6 meses.**



Fonte: Autoria própria

Com relação às classes de anti-hipertensivos prescritas no tempo basal, não observamos diferença significativa das classes de fármacos entre os grupos, exceto pela maior proporção na prescrição de beta bloqueadores ( $p=0,002$ ) e vasodilatadores diretos ( $p=0,039$ ) no grupo DSR em relação ao grupo controle. Já nos tempos de acompanhamento de 1 mês e 6 meses, foi mantida a não diferença significativa entre os grupos quanto às classes de anti-hipertensivos prescritas, confirmando que o esquema anti-hipertensivo foi estável durante o tempo de acompanhamento, seguindo as recomendações das sociedades de especialidades sobre tratamento farmacológico.

Já havíamos descrito diferença entre o número de anti-hipertensivos prescritos no tempo basal entre os grupos, com  $6,8 \pm 0,7$  anti-hipertensivos no grupo DSR e  $5,3 \pm 1$  no grupo controle ( $p=0,001$ ), e que tal diferença desaparece nos tempos seguintes de avaliação, um mês após as intervenções era de  $5 \pm 1,7$  no grupo DSR e  $5,3 \pm 0,7$  no grupo controle ( $p=0,947$ ). Fica, assim, demonstrada a redução no número de anti-hipertensivos prescritos no grupo DSR, nos tempos de seguimento, associada à queda persistente dos níveis pressóricos. Analisando a prescrição nos diferentes momentos propostos, inferimos que as primeiras classes de anti-hipertensivos suspensas após a DSR, em consequência da queda dos níveis pressóricos, foram os vasodilatadores diretos e os beta bloqueadores.

Em estudos anteriores sobre denervação renal, não houve medida efetiva da ablação do nervo renal. Ao contrário das intervenções coronárias, os dispositivos DSR atuais não fornecem “*feedback*” visual ao intervencionista quanto ao sucesso técnico do procedimento. Como consequência, o grau de denervação varia muito (96) e a denervação renal inadequada foi implicada como possível falha do Symplicity HTN-3 em mostrar benefício na redução da PA, sendo que a quantificação do grau de DNS realizado continua a ser um elemento de desafio fundamental. Em estudos pré-clínicos, foi possível essa avaliação através de avaliação da histopatologia, estimulação neural direta (97), mecanismos reflexos e monitoramento passivo.

Na população de nosso estudo não houve diferença estatística entre os valores de RD/BG 15 nos grupos DSR e controle nos tempos inicial ( $p=0,3878$ ), 1 mês ( $p=0,648$ ) e 6 meses ( $p=0,479$ ), assim como para os demais parâmetros clássicos analisados tais como RE/BG 15 nos tempos inicial ( $p=0,264$ ), 1 mês ( $p=0,957$ ) e 6 meses ( $p=0,109$ ), RD/BG 4 nos tempos inicial ( $p=0,838$ ), 1 mês ( $p=0,66$ ) e 6 meses ( $p=0,954$ ), RE/BG 4 nos tempos inicial ( $p=0,561$ ), 1 mês ( $p=0,54$ ) e 6 meses ( $p=0,553$ ), RCM 15 nos tempos inicial ( $p=0,189$ ), 1 mês ( $p=0,604$ ) e 6 meses ( $p=0,113$ ), RCM 4 nos tempos inicial ( $p=0,437$ ), 1 mês ( $p=0,671$ ) e 6



meses ( $p=0,215$ ). Os mesmos resultados não significativos se repetem dentro do grupo DSR nos diferentes tempos, demonstrando que, em nosso estudo, os parâmetros de cintilografia não foram capazes de detectar alterações causadas pela DSR.

Também não observamos alterações significativas em relação às taxas de “washout” nos rins entre os grupos tratamento e controle, seja para RDW nos tempos inicial ( $p=0,766$ ), 1 mês ( $p=0,557$ ) e 6 meses ( $p=0,411$ ) ou para REW nos tempos inicial ( $p=0,935$ ), 1 mês ( $p=0,581$ ) e 6 meses ( $p=0,369$ ). Com relação à taxa de “washout” miocárdico, constatamos valores mais baixos no grupo controle,  $0,22 \pm 0,14$ , em relação ao grupo DSR,  $0,31 \pm 0,18$ , no tempo inicial ( $p=0,049$ ), o que não se mantém na comparação de 1 mês ( $p=0,405$ ) e 6 meses ( $p=0,229$ ) de acompanhamento. Também se consolidaram aumentos na concentração de MIBG-123I na fenda sináptica que se traduzem em WR aumentada e RCM diminuída (98).

Estudos com pequenas coortes de pacientes com HAR utilizaram a cintilografia com MIBG-123I após DSR para avaliar a atividade simpática cardíaca. Os resultados não foram reprodutíveis, apresentando diminuições na WR (99), aumentos na RCM tardia (100) ou nenhuma alteração (101). Já no contexto de insuficiência cardíaca, a utilidade está bem estabelecida, estimando o prognóstico e a resposta ao tratamento medicamentoso (102); vale ressaltar que a quantidade de dados publicados sobre cintilografia com MIBG-123I para a avaliação da inervação simpática renal é muito limitada. Takamura (81) mostrou que a cintilografia renal MIBG-123I foi associada a medidas de MSNA em pacientes com hipertensão primária, demonstrando que o método poderia ser uma ferramenta clínica não invasiva para avaliar a função do nervo simpático renal, enquanto Dobrowolski não encontrou alterações significativas na captação e “washout” renal de MIBG-123I após DSR (103).

Nossos dados estão em acordo com os resultados negativos encontrados por outros autores que sugeriram que a DSR pode não alterar significativamente o tônus simpático renal ao nível em que seja passível de quantificação pela cintilografia (103).

O rim transplantado, modelo de denervação completa, apresenta captação de MIBG-123I marcadamente menor em comparação com o pré-transplante. Mas a relação rim-radiação de fundo é reduzida em apenas 30-40% em comparação com o rim inervado (104). Esses achados são até certo ponto esperados, já que não conseguimos diferenciar entre os componentes vasculares, urinários, parenquimatosos e neuronais da captação renal de MIBG-123I.

Por sua vez, os neurônios simpáticos renais podem representar apenas uma porção não significativa dessa captação de MIBG-123I. Apoiado nos argumentos acima, um estudo com

pacientes transplantados hepáticos demonstrou que a concentração de norepinefrina em biópsias hepáticas um mês após o transplante foi de apenas 1% do valor encontrado em fígados normais saudáveis (105).

Desta forma, a atividade assumida durante a fase inicial após a injeção de MIBG-123I representaria a mistura de conteúdo pré-urinário e “washout” do tecido renal (106), retomando que a taxa de “washout” nos rins pode ser difícil de ser desmembrada da filtração e, conseqüentemente, ser menos relevante para estimar a atividade simpática renal.

Reconhecemos, também, a ausência de métodos padronizados para quantificar a captação de MIBG em cada um dos três principais componentes dos rins, vascular, parenquimatosa (da qual a captação neuronal faz parte) e captação urinária. Portanto, na ausência de medidas independentes do fluxo sanguíneo renal e da função excretora urinária, nossos resultados são limitados a refletir a captação de MIBG nesses compartimentos como um todo e não especificamente em neurônios simpáticos.

Em nosso estudo, os valores da RCM 15 foram de  $1,95 \pm 0,26$  na população geral,  $1,98 \pm 0,27$  no grupo tratamento e  $1,86 \pm 0,24$  no grupo controle ( $p=0,189$ ); na RCM 4, os valores foram de  $1,85 \pm 0,2$  na população geral,  $1,86 \pm 0,2$  no grupo tratamento e  $1,81 \pm 0,22$  no grupo controle ( $p=0,437$ ). Também não houve diferença nos grupos DSR e controle entre os tempos inicial, 1 mês e 6 meses, tanto na RCM 15 e 4 quanto na MIOCW. A única variável em que observamos alguma diferença significativa foi a MIOCW no tempo inicial, em que os valores no grupo DSR são maiores,  $0,31 \pm 0,18$ , em relação aos encontrados no grupo controle,  $0,22 \pm 0,14$  ( $p=0,049$ ). Essa observação sugere maior atividade simpática inicial no grupo DSR em relação ao grupo controle.

Os valores considerados normais para a RCM são de  $2,2 \pm 3$  e para MIOCW  $10\% \pm 9$ .

No estudo ADMIRE-HF, os pacientes portadores de insuficiência cardíaca, classe funcional II ou III, com RCM  $<1,6$  tiveram taxa de morte cardíaca de 19,1% versus 1,8% no grupo que apresentou RCM  $>1,6$ , com valor preditivo negativo para esse desfecho, em dois anos, de 98,8%, permitindo assim a identificação dos indivíduos com pior prognóstico e taxa significativamente maior de eventos e morte cardíaca (77,102). Em nosso estudo não observamos índices tão críticos de RCM 15, uma vez que nossa amostra não contempla pacientes com disfunção ventricular esquerda importante.

Analisando os demais parâmetros cintilográficos não clássicos, não houve diferença estatística entre os valores de RD/FIG 15 nos grupos DSR e controle nos tempos inicial ( $p=0,709$ ), 1 mês ( $p=0,923$ ) e 6 meses ( $p=0,343$ ), assim como para os demais parâmetros

analisados tais como RE/FIG 15 nos tempos inicial ( $p=0,277$ ), 1 mês ( $p=0,648$ ) e 6 meses ( $p=0,697$ ), RD/FIG 4 nos tempos inicial ( $p=0,887$ ), 1 mês ( $p=0,887$ ) e 6 meses ( $p=0,774$ ), RE/FIG 4 nos tempos inicial ( $p=0,962$ ), 1 mês ( $p=0,694$ ) e 6 meses ( $p=0,456$ ).

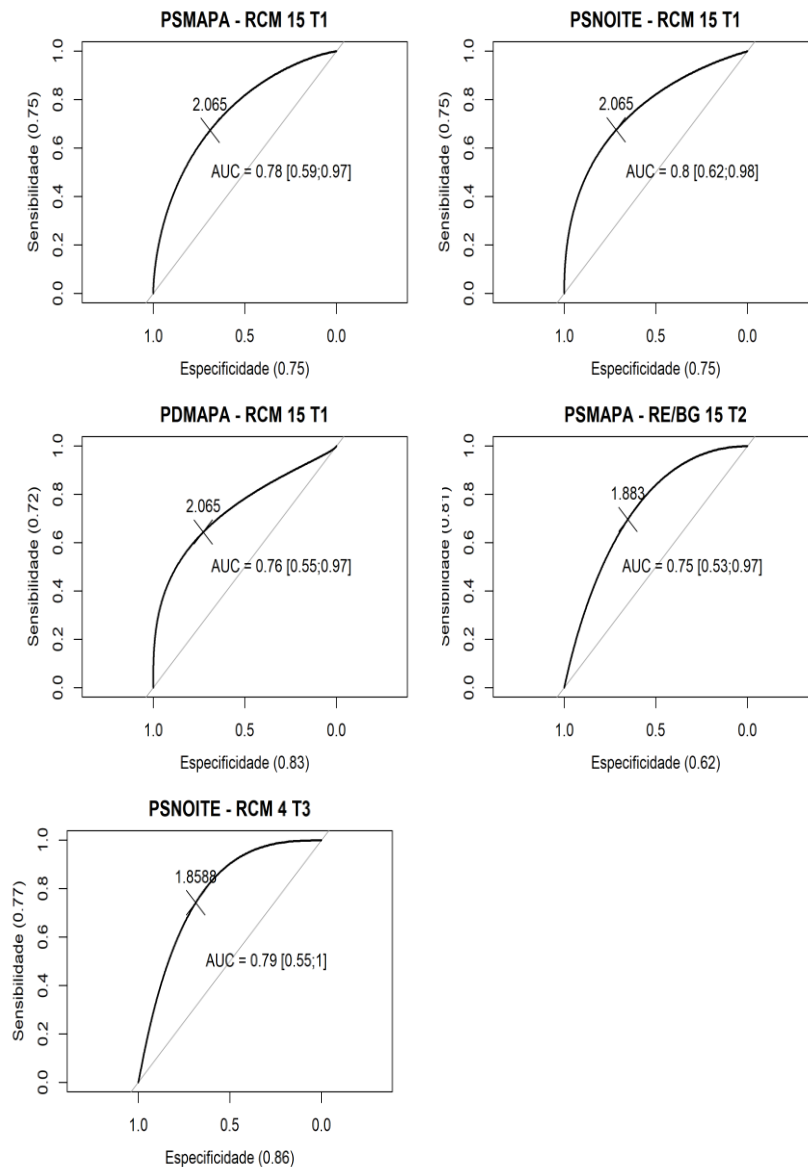
Também não observamos alterações significativas em relação às demais relações analisadas RD/PULM, RE/PULM, RD/MED, RE/MED, RD/MIOC, RE/MIOC.

A análise dos subgrupos DSR respondedores e não respondedores demonstrou que os pacientes respondedores apresentavam, no tempo basal, a RCM 15 menor que o grupo não respondedor tanto em relação à PAS MAPA ( $p=0,01$ ) quanto à variação da PAD MAPA ( $p=0,03$ ) e PAS NOTURNA ( $p=0,008$ ). Desta forma, pacientes com RCM 15 mais baixa tem maior probabilidade de responder de maneira mais expressiva à DSR, sugerindo que pacientes com maior atividade simpática expressa pela menor RCM possam ser melhor respondedores.

Ainda observamos menores valores de RCM 15 ( $p=0,03$ ) e RCM 4 ( $p=0,02$ ) entre as imagens basais e o tempo T3 em relação à variação da PAS NOTURNA. Além de, no seguimento de 1 mês, os pacientes R apresentaram menor relação RE/BG 15 que os indivíduos NR ( $p=0,02$ ) baseada na variação da PAS MAPA. Estes parâmetros também podem fornecer indícios de que a DSR tenha sido efetiva em reduzir a atividade simpática.

O RCM 15 basal, obtido na variação da PAS MAPA, foi um bom preditor de chance de resposta ao procedimento (respondedor) com área sob a curva de 0,78, intervalo de confiança de 95% de 0,59 - 0,97, sensibilidade de 75% e especificidade de 75%. Além desta variável, ainda observamos como indicadores de boa predição da chance de ser respondedor a RCM 15 basal, baseado na variação da PAS NOTURNA com área sob a curva de 0,8, intervalo de confiança de 95% de 0,62 - 0,98, sensibilidade de 75% e especificidade de 75%, RCM 15 basal com área sob a curva de 0,76, intervalo de confiança de 95% de 0,55 - 0,97, sensibilidade de 83% e especificidade de 72%, RE/BG 15 em 1 mês, baseado na variação da PAS MAPA com área sob a curva de 0,75, intervalo de confiança de 95% de 0,53 - 0,97, sensibilidade de 81% e especificidade de 62%, RCM 15 em 6 meses, baseado na variação da PAS NOTURNA com área sob a curva de 0,8, intervalo de confiança de 95% de 0,59 - 1, sensibilidade de 85% e especificidade de 71% e RCM 4 em 6 meses, baseado na variação da PAS NOTURNA com área sob a curva de 0,79, intervalo de confiança de 95% de 0,55 - 1, sensibilidade de 77% e especificidade de 86% (figura 13).

**Figura - 13 Curva ROC (“receiver-operating characteristic”) para detecção do valor de corte com maior chance de sucesso**



Fonte: Autoria própria

Assim, por exemplo, pacientes com valores de RCM 15 pré procedimento inferiores a 2,065 têm maior chance de pertencerem ao grupo de respondedor.

A análise multivariada em modelos de regressão logística foi usada para determinar a chance do paciente ser um respondedor à DSR e incluiu variáveis demográficas tais como idade e sexo, além das variáveis relevantes da cintilografia identificadas nos testes previamente descritos entres os subgrupos respondedor e não respondedor. Com o intuito de ampliar as variáveis cintilográficas analisadas nos modelos e, como consequência, ampliar as

possíveis interações, utilizamos o nível de significância de 10% na seleção dos parâmetros cintilográficos. Modelos diferentes foram utilizados individualizando os pacientes respondedores tanto na PAS MAPA, na PAD MAPA quanto na PAS e PAD NOTURNAS, conforme demonstrado na tabela 12.

**Tabela 12 – “Odds Ratio” (OR) em modelos de regressão logística**

Modelo 1 ajustado inicial	Modelo 2 ajustado final	Modelo 3 ajustado final	Modelo 4 ajustado final
p valor	p valor	p valor	p valor
Idade	0,93	Idade	0,9763
Sexo M	0,98	Sexo M	0,9463
RD A 4 - T1	0,96	Sexo M	0,939
RCM 15 - T1	0,93	Sexo M	0,3047
RW - T1	0,96	RD A 4 - T1	0,9501
RE/BG 15 - T2	0,92	RD A 4 - T1	0,9655
		RCM 15 - T1	0,9783
		RCM 15 - T1	0,9912
		RCM 15 - T1	0,9912
		RD A 15 - T3	0,21
		RE A 15 - T2	0,9543
		RCM 4 - T1	0,9659
		RD A 15 - T3	0,9799
		RD A 15 - T3	0,9799
		RD A 4 - T3	0,9936
		RCM 15 - T3	0,9471
		RW - T3	0,9871
		RCM 4 - T3	0,93

Modelo 1 ajustado final	Modelo 3 ajustado final
p valor	p valor
RCM 15 - T1	0,07
RE/BG 15 - T2	0,09
	RCM 4 - T3
	0,05

Legenda: OR 90% IC modelo 1 PAS MAPA, modelo 2 PAD MAPA, modelo 3 PAS NOTURNA, modelo 4 PAD NOTURNA

Nos modelos de regressão logística para prever a chance dos respondedores à DSR utilizando a variação da PAS MAPA, observamos que a RCM 15 basal surge como preditor de resposta com OR (“Odds ratio”) de 0,002 (intervalo de confiança de 90% 0-0,4984, p 0,07) e RE/BG 15 no seguimento de 1 mês com OR de 0,015 (intervalo de confiança de 90% 0,0003-0,7207, p 0,09). O parâmetro, RCM 4 no seguimento de 6 meses, surge, também, analisando os dados do modelo da PAS NOTURNA com OR de 0,045 (intervalo de confiança de 90% 0,0001-0,334, p 0,05). Analisando de maneira inversa, para facilitar a interpretação, o aumento de 1 unidade de RCM 15 basal aumenta a chance em 500 vezes (1/0,002) do indivíduo ser não respondedor no modelo que define R pelas PAS MAPA, e em 50,7 vezes (1/0,0197) no modelo que define R pela PAD MAPA.

Da mesma forma, o aumento de 1 unidade de RE/BG 15 em T2 aumenta em 66,2 vezes (1/0,0151) a chance do indivíduo ser não respondedor no modelo que define R pelas

PAS MAPA e o aumento de 1 unidade de RCM 4 no tempo T3 aumenta em 222,2 (1/0,0045) a chance do indivíduo ser não respondedor no modelo que define R pela PAS NOTURNA.

Embora as imagens cardíacas de MIBG em 15 min forneçam uma indicação da eficiência de extração por neurônios simpáticos, as contagens renais devem refletir atividade simpática associada à componente vascular, filtração glomerular e excreção urinária de MIBG. Este fato limita a quantificação precisa do componente simpático renal de maneira isolada e torna os resultados para os parâmetros cintilográficos renais não significativos.

## **9. Limitações**

---

É importante ressaltar que existem limitações no nosso trabalho e que o tamanho da amostra foi calculado de modo a sustentar os achados relacionados à comparação entre os grupos tratamento e controle. Realizamos uma subanálise não pré especificada do grupo submetido à DSR e nossas conclusões sobre este ponto são limitadas em decorrência do número pequeno de pacientes.

Desde março de 2020, o governo do estado de São Paulo, junto à Secretaria de Saúde Estadual, decretou medidas sanitárias no sentido de conter o avanço da calamidade pública. Dentre estas medidas, ficou estabelecido que, nas fases vermelha e laranja, as internações para realização de procedimentos ambulatoriais cirúrgicos e percutâneos não urgentes estavam suspensas. Nesse momento, as unidades de atendimento específico em infectologia estavam com lotação máxima de pacientes infectados por Covid 19 e o Instituto Dante Pazzanese passou a receber pacientes com tal enfermidade para dar suporte ao sistema de saúde público. Desta forma, a avaliação da adesão medicamentosa precisou ser reformulada pelas restrições sanitárias e de segurança e houve limitação, ou mesmo suspensão, das internações e dos procedimentos eletivos nas fases vermelha e laranja.

Assim sendo, a pesquisa só foi retomada com menores restrições na metade do segundo semestre de 2021, após a maioria dos pacientes já ter sido imunizado com duas doses da vacina contra o coronavírus.

Houve, ainda, grande dificuldade de locomoção, seja em transporte público ou através de ambulâncias intermunicipais, o que, associado ao receio de buscar atendimento em ambientes hospitalares, prejudicou nossa coleta de dados. Na avaliação das variáveis laboratoriais perdemos dados em decorrência destas dificuldades, aliada a falhas nos processos de acondicionamento das amostras pelo laboratório, gerando solicitações de coleta fora do prazo estabelecido pelo protocolo.

Da mesma forma, o atendimento ambulatorial ficou suspenso por período longo, permitindo com que apenas pequena porção dos pacientes realizasse VOP, que será analisada em artigo à parte desta tese, em decorrência do número reduzido. Esta também foi uma das razões pelas quais assumimos apenas a MAPA como parâmetro de avaliação da PA, uma vez que correríamos o risco de perder dados em caso de suspensão de atendimentos ambulatoriais, além da MAPA ser menos suscetível ao viés de medição, efeitos placebo e variabilidade do dia a dia, e o método proporcionar valores de pressão arterial mais estáveis e reprodutíveis do que o consultório ou medidas domiciliares aleatórias.



Vale ressaltar, ainda, que a situação de calamidade pública mundial e a falta de orçamento federal previsto para compra de insumos radioativos pelo Ministério da Tecnologia no segundo semestre de 2021 prejudicaram a importação destes materiais pelo IPEN (Instituto Nacional de Energia Nuclear), autarquia federal, quase inviabilizando a realização das cintilografias. A falta de investimento federal no setor nos últimos anos culminou com suspensão em dezembro de 2022, pela ANVISA, da comercialização de fármacos marcados com iodo 123 pelo IPEN, aumentando o custo operacional da aquisição, já que a produção será feita de maneira exclusiva pela iniciativa privada. Ainda assim, diante destes obstáculos, não houve prejuízo na realização das cintilografias.

É também uma limitação o fato de não utilizarmos o SPECT/CT, não disponível em nosso serviço. O método híbrido ajudaria na determinação da atividade renal regional corrigida por atenuação, o que teria gerado resultados mais precisos na avaliação dos parâmetros cintilográficos renais. De forma similar, auxiliaria na exclusão mais fidedigna da atividade no sistema pielocalicinal e reduziria a interferência da dispersão da captação pelo fígado com os rins nativos do lado direito na interpretação das imagens planas.

Reconhecemos, ainda, a ausência de métodos padronizados para quantificar a captação de MIBG em cada um dos três principais componentes dos rins, o vascular, parenquimatoso, em que a captação neuronal é uma parte, e captação urinária. Portanto, na ausência de medidas independentes do fluxo sanguíneo renal e função excretora urinária, nosso resultado reflete a captação de MIBG nesses compartimentos e não especificamente em neurônios simpáticos.

Pode ser uma limitação do nosso estudo o fato dos participantes serem mantidos em uso de medicamentos que, possivelmente, poderiam influenciar a interpretação da cintilografia com MIBG-123I. No entanto, eram pacientes de alto risco, em que a suspensão poderia acarretar desfecho agudo cardiovascular desfavorável, e a prescrição de anti-hipertensivos com potencial de interferência permaneceu estável durante o período do estudo. Portanto, acreditamos que a medicação anti-hipertensiva não explique a ausência de mudança nos parâmetros da cintilografia com MIBG-123I.

## **10. Conclusão**

---

Em conclusão, não observamos alterações significativas nos parâmetros renais da cintilografia com MIBG-123I analisados após DSR. Assim, o método não foi útil na quantificação da denervação renal, na avaliação do sucesso imediato ou na detecção de reinervação.

Entretanto, as variáveis cintilográficas cardíaca RCM 15 e RCM 4 e renal RE/BG podem auxiliar na seleção de pacientes candidatos à DSR, aumentando a chance de identificarmos indivíduos respondedores ou não respondedores ao procedimento. Tal observação deve ser encarada como geradora de hipótese para estudos futuros especificamente desenhados para este fim.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):3–15.
2. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(10):1925-1938.
3. Malachias MV, Figueiredo CE, Sass N, Antonello IC, Torloni MR, Bortolotto MRF L. 7th Brazilian guideline of arterial hypertension: chapter 9 - arterial hypertension in pregnancy. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):49-52.
4. Daemen J, Mahfoud F, Kuck KH, Andersson B, Böhm M, Graf T, et al. Safety and efficacy of endovascular ultrasound renal denervation in resistant hypertension: 12-month results from the ACHIEVE study. *J Hypertens*. 2019;37(9):1906–1912.
5. Kumar, Manish; Kumari, Neha; Chanda, Srei; Dwivedi, Laxmi Kant. Multimorbidity combinations and their association with functional disabilities among Indian older adults: evidence from longitudinal ageing study in India. *Bmj* 2023;13(2).
6. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-450.
7. Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Livro texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2.ed. São Paulo:Manole;2015. p. 780-785.
8. Nobre F, Ribeiro AB, Mion D Jr. Controle da pressão arterial em pacientes sob tratamento anti-hipertensivo no Brasil: Controlar Brasil *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):663-670.

9. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076–1080.
10. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-690
11. Modolo R, de Faria AP, Almeida A, Moreno H. Resistant or refractory hypertension: are they different? *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(10):485.
12. Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, Moreno H. Resistant hypertension revisited: definition and true prevalence. *J Hypertens*. 2014;32(7):1546.
13. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: a novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2016;67(6):1085-1092.
14. Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Brazilian position statement on resistant hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(3):576-596.
15. Calhoun DA, Booth JN, 3rd, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-458.
16. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and treatment of resistant hypertension: the role of aldosterone and amiloride-sensitive sodium channels. *Semin Nephrol*. 2014;34(5):532-539.
17. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011;(9):642416.
18. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126-133.

19. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-1419.
20. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1749-1757.
21. Cai A, Calhoun DA. Resistant hypertension: an update of experimental and clinical findings. *Hypertension*. 2017;70(1):5-9.
22. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):635–643.
23. Lazaridis AA, Sarafidis PA, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis, prognosis, and management of resistant hypertension: still a matter of our resistance? *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(10):78.
24. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2340-2346.
25. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):874-880.
26. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int* 2015;88(3):622–632.
27. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
28. White WB. Ambulatory blood pressure monitoring as an investigative tool for characterizing resistant hypertension and its rational treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(1 Suppl 1):25-30.

29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
30. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian guideline of arterial hypertension: Chapter 1 - concept, epidemiology and primary prevention. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):1-6.
31. Mancia G, Fagard R. Guidelines for the management of hypertension and target organ damage: reply. *J Hypertens*. 2013;31(12):2464-2465.
32. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296–1310.
33. Kjeldsen SE, Schork NJ, Leren P, Eide IK. Arterial plasma norepinephrine correlates to blood pressure in middle-aged men with sustained essential hypertension. *Am Heart J*. 1989;118(4):775–781.
34. Smith P. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(3):217–222.
35. Ishii M, Ikeda T, Takagi M, Sugimoto T, Atarashi K, Igari T, et al. Elevated plasma catecholamines in hypertensives with primary glomerular diseases. *Hypertension*. 1983;5(4):545–51.
36. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell’Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension*. 2008;52(5):925–931.
37. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108(5):560–565.
38. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DAS. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(6):1711–1717.

39. Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intrarenal aspects and ganglia of origin. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70(5):735-749.
40. Katholi RE. Renal nerves in the pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans. *Am J Physiol*. 1983 Jul;245(1):F1-F14.
41. Huan Y, Cohen DL. Renal denervation: A potential new treatment for severe hypertension. *Clin Cardiol*. 2013;36(1):10–14.
42. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Böhm M, Esler M, Schlaich M. Device-based antihypertensive therapy: Therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation*. 2011;123(2):209–215.
43. DiBona GF. Physiology in perspective: The wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(3):R633-R641.
44. Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61(2):238–246.
45. Deedwania PC. The progression from hypertension to heart failure. *Am J Hypertens*. 1997;10(10 II SUPPL.).
46. Zhou Q, Zhou X, TuEr-Hong Z, Wang H, Yin T, Li Y, et al. Renal sympathetic denervation suppresses atrial fibrillation induced by acute atrial ischemia/infarction through inhibition of cardiac sympathetic activity. *Int J Cardiol*. 2016;203:187–195.
47. Schirmer SH, Sayed MMYA, Reil JC, Lavall D, Ukena C, Linz D, et al. Atrial remodeling following catheter-based renal denervation in a blood pressure- and heart rate-independent manner. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):972–980.
48. Armaganijan L V., Staico R, Moreira DAR, Lopes RD, Medeiros PTJ, Habib R, et al. 6-Month outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillators undergoing renal sympathetic denervation for the treatment of refractory ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):984–990.
49. Tsai WC, Chan YH, Chinda K, Chen Z, Patel J, Shen C, et al. Effects of renal



- sympathetic denervation on the stellate ganglion and brain stem in dogs. *Heart Rhythm*. 2017;14(2):255-262.
50. Newcombe CP, Shucksmith HS, Suffern WS. Sympathectomy for hypertension; follow-up of 212 patients. *Br Med J*. 1959;1(5115):142-114.
  51. Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, McClellan SG, Helcher PO, Renfert H Jr, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation*. 1951;4(2):173-183.
  52. Reinecke M, Forssmann WG. Neuropeptide (neuropeptide Y, neurotensin, vasoactive intestinal polypeptide, substance P, calcitonin gene-related peptide, somatostatin) immunohistochemistry and ultrastructure of renal nerves. *Histochemistry*. 1988;89(1):1-9.
  53. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932–934.
  54. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953;152(16):1501-1504.
  55. Parkes WE. Thoracolumbar sympathectomy in hypertension. *Br Heart J*. 1958;20(2):249-252.
  56. 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):1275–1281.
  57. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm 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):622–629.
  58. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–1909.

59. Vogel B, Kirchberger M, Zeier M, Stoll F, Meder B, Saure D, et al. Renal sympathetic denervation therapy in the real world: Results from the Heidelberg registry. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(2):117–124.
60. 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. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393–1401.
61. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, Gosse P, Monge M, Bobrie G, et al. Adherence to antihypertensive treatment and the blood pressure-lowering effects of renal denervation in the renal denervation for hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation.* 2016;134(12):847-857.
62. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension.* 2015;65(2):407-413.
63. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, sham-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens.* 2016;34(8):1639-1647.
64. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M, et al. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension.* 2016;67(2):397-403.
65. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2160–2170.
66. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-

- of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346–2355.
67. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2335-2345.
  68. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635–643.
  69. Tellez A, Rousselle S, Palmieri T, Rate WR, Wicks J, Degrange A, et al. Renal artery nerve distribution and density in the porcine model: Biologic implications for the development of radiofrequency ablation therapies. *Transl Res*. 2013;162(6):381–389.
  70. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1766–1775.
  71. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967.
  72. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36(4):219–227.
  73. Ewen S, Ukena C, Linz D, Kindermann I, Cremers B, Laufs U, et al. Reduced effect of percutaneous renal denervation on blood pressure in patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2015;65(1):193–199.
  74. Vink EE, Verloop WL, Bost RBC, Voskuil M, Spiering W, Vonken EJ, et al. The blood pressure-lowering effect of renal denervation is inversely related to kidney function. *J Hypertens*. 2014;32(10):2045–2053.
  75. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(1):75–94.

76. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: Results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2596–2606.
77. Dimitriu-Leen AC, Scholte AJHA, Jacobson AF. 123I-MIBG SPECT for Evaluation of Patients with Heart Failure. *J Nucl Med.* 2015;56:25S-30S.
78. Van Brussel PM, Eeftinck Schattenkerk DW, Dobrowolski LC, De Winter RJ, Reekers JA, Verberne HJ, et al. Effects of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic activity and function in patients with therapy resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2016;202:609–614.
79. Dobrowolski LC, Schattenkerk DWE, Idu MM, Van Den Born BJH, Verberne HJ. Renal 123I-MIBG scintigraphy before and after kidney autotransplantation. *Clin Nucl Med.* 2015;40(10):810–811.
80. Hansen JM, Abildgaard U, Fogh-Andersen N, Kanstrup IL, Bratholm P, Plum I, et al. The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation. *Clin Sci.* 1994;87(1):13–20.
81. Takamura M, Murai H, Okabe Y, Okuyama Y, Hamaoka T, Mukai Y, et al. Significant correlation between renal 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and muscle sympathetic nerve activity in patients with primary hypertension. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(2):363–371.
82. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):976–990.
83. 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.
84. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and

- validation study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):742–748.
85. Ott C, Schmid A, Toennes SW, Ditting T, Veelken R, Uder M, et al. Central pulse pressure predicts BP reduction after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *EuroIntervention*. 2015 ;11(1):110–116.
  86. Machino T, Murakoshi N, Sato A, Xu D, Hoshi T, Kimura T, Aonuma K. Anti-hypertensive effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2014;110(2):86-92.
  87. Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, Kario K, Schmieder RE, Tsioufis K, et al. Changes in plasma renin activity after renal artery sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(23):2909-2919.
  88. Yang X, Lin L, Zhang Z, Chen X. Effects of catheter-based renal denervation on renin-aldosterone system, catecholamines, and electrolytes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(12):1537-1546.
  89. Ezzahti M, Moelker A, Friesema EC, van der Linde NA, Krestin GP, van den Meiracker AH. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(1):135-141.
  90. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, Blankestijn PJ, Böhm M, Mancia G. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention*. 2020;16(1):89-96.
  91. Macedo MEG, Iennaco Jr. ECR, Oliveira GGS, Furlani HB, Campos LBC., Variantes anatômicas das artérias renais: revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**. 2022;8(5):40569-40579.
  92. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401-146.
  93. Kario K. Time for focus on morning hypertension: pitfall of current antihypertensive

- medication. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):149-151.
94. Wang JG, Kario K, Park JB, Chen CH. Morning blood pressure monitoring in the management of hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(8):1554-1563.
  95. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(20):1871-1880.
  96. Esler M. Illusions of truths in the simplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(8):593-598.
  97. Liu H, Chen W, Lai Y, Du H, Wang Z, Xu Y, et al. Selective renal denervation guided by renal nerve stimulation in canine. *hypertension*. 2019;74(3):536-545.
  98. Delgado-Silva J, Moreira AP, Costa G, Gonçalves L. Estratificação de risco e avaliação da atividade simpática cardíaca utilizando imagem miocárdica com [123I] MIBG na denervação renal. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):519-524.
  99. Donazzan L, Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Cremers B, Kirsch CM, et al. Effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic activity and innervation in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(4):364-371.
  100. Berukstis A, Vajauskas D, Gargalskaite U, Misonis N, Burneikaite G, Zakarkaite D, et al. Impact of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic nerve activity evaluated by cardiac MIBG imaging. *EuroIntervention*. 2016;11(9):1070-1076.
  101. Ziakas A, Petroglou D, Moravidis E, Tsioufis K, Doumas M, Argiriadou E, et al. Initial experience with renal denervation for the treatment of resistant hypertension - the utility of novel anesthetics and metaiodobenzylguanidine scintigraphy (MIBG). *Open Cardiovasc Med J*. 2016; 10:163-170.
  102. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212-2221.

103. Dobrowolski LC, Eeftinck Schattenkerk DW, Krediet CTP, Van Brussel PM, Vogt L, Bemelman FJ, et al. Renal sympathetic nerve activity after catheter-based renal denervation. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):8.
104. Rasmussen T, de Nijs R, Kjær Olsen L, Kamper AL, Evi Bang L, Frimodt-Møller M, et al. Renal <sup>123</sup>I-MIBG uptake before and after live-donor kidney transplantation. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(10):802
105. Kjaer M, Jurlander J, Keiding S, Galbo H, Kirkegaard P, Hage E. No reinnervation of hepatic sympathetic nerves after liver transplantation in human subjects. *J Hepatol.* 1994;20(1):97-100.
106. Dobrowolski LC, Verberne HJ, van den Born BJ, ten Berge IJ, Bemelman FJ, Krediet CT. Kidney Transplant <sup>123</sup>I-mIBG Scintigraphy and Functional Sympathetic Reinnervation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(3):543-544.

## **APÊNDICE A**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**TÍTULO DO ESTUDO: Contribuição da cintilografia com metaiodobenzilguanidina-123 na predição da resposta pressórica e na quantificação da denervação simpática renal em pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente.**

**CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

### **OBJETIVO DO ESTUDO**

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo porque apresenta hipertensão arterial resistente ao tratamento com medicamentos. Alguns estudos têm demonstrado que o bloqueio do nervo localizado nos vasos do rim, através de um procedimento chamado “ablação por radiofrequência” pode reduzir, de forma segura e eficaz, a pressão arterial em indivíduos resistentes ao tratamento medicamentoso. Entretanto, poucos são os dados na literatura que confirmam esses benefícios. O objetivo deste estudo é avaliar, em uma população de pacientes hipertensos resistentes, os efeitos dessa alternativa terapêutica no controle da pressão arterial através de um exame de imagem chamado cintilografia e da análise genética que será realizada através da coleta de sangue venoso periférico. Para tal, faz-se necessária a introdução de um cateter na artéria renal, inserido através de um vaso da perna, e a aplicação de radiofrequência nas ramificações que inervam o rim.

### **RISCOS E DESCONFORTOS**

A inserção do cateter se dá sob anestesia local e sedação com medicamentos, com a finalidade de mantê-lo (a) o mais confortável possível. Trata-se de um procedimento com poucos efeitos adversos. Os riscos de complicações relacionadas ao procedimento incluem efeitos secundários à manipulação da artéria renal (dissecção, trombose, oclusão, estreitamento e sangramento - risco <1%), alergia ao contraste e à anestesia, infecção onde se introduziu o cateter, nas válvulas do coração ou generalizada (risco <0.5%), complicações relacionadas à exposição ao raio-x e queda significativa da pressão arterial.



## **BENEFÍCIOS POTENCIAIS**

O estudo será do tipo randomizado. Isso significa que você terá 50% de chance de receber o tratamento proposto. Independentemente do grupo em que estiver (aplicação da radiofrequência ou placebo), você será submetido a todo o procedimento descrito. Nos pacientes que ficarem no grupo placebo, o cateter será inserido na artéria do rim, a arteriografia para estudo da anatomia renal será feita, entretanto, nenhuma aplicação de radiofrequência será feita. Apenas o operador saberá se foi aplicada a radiofrequência. Nem você nem seu médico saberão em que grupo você foi alocado. O potencial benefício desse estudo é o controle eficaz da pressão arterial no grupo que foi alocado para o tratamento.

Todos os participantes serão também submetidos antes e após o procedimento a um exame chamado cintilografia cardíaca e renal para quantificação do efeito do procedimento na atividade nervosa que foi bloqueada.

Além disso, serão realizadas coletas de sangue periférico para análise de fatores genéticos e epigenéticos com o objetivo de avaliar fatores que influenciem a resposta ao procedimento de “ablação” da artéria renal. Para tal fim serão coletadas amostras de 12 mL de sangue venoso periférico em tubos contendo o anticoagulante EDTA e 4ml de sangue venoso em tubo seco sem anticoagulante em 3 ocasiões: imediatamente antes, 30 dias e 6 meses após o procedimento.

Se a análise do estudo, no final, mostrar que o procedimento é seguro e eficaz, aqueles pacientes incluídos no grupo controle serão convidados a realizarem o procedimento de acordo com a avaliação e indicação clínica.

## **ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO**

Você não é obrigado (a) a fazer parte deste estudo. Caso não queira participar, continuará seu acompanhamento e tratamento com medicamentos, sem intervenções adicionais.

## **CONFIDENCIALIDADE**

Se você aceitar participar desta investigação, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Sua identidade será mantida em segredo. Entretanto, seus dados poderão ser publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO**

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você continuará recebendo e não sofrerá qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo do seu afastamento do estudo lhe será explicado. Isso poderá decorrer de alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações caso continue a participar, cancelamento do mesmo pela coordenação do estudo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer, seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico.

## **SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

O investigador principal deste estudo irá responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no telefone 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue a você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido (a), os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.



\_\_\_\_\_ :\_\_\_\_ h  
Assinatura do Paciente                      Data                      Hora

\_\_\_\_\_ :\_\_\_\_ h  
Testemunha (se necessário)                      Data                      Hora

\_\_\_\_\_ :\_\_\_\_ h  
Assinatura do Investigador                      Data                      Hora