



ARTIGO ORIGINAL

Desnervação renal em doentes com hipertensão arterial resistente: resultados aos seis meses de seguimento



Hélder Dores^{a,*}, Manuel de Sousa Almeida^{a,d}, Pedro de Araújo Gonçalves^{a,d},
Patrícia Branco^b, Augusta Gaspar^b, Henrique Sousa^b, Angela Canha Gomes^c,
Maria João Andrade^a, Maria Salomé Carvalho^a, Rui Campante Teles^{a,d},
Luís Raposo^{a,d}, Henrique Mesquita Gabriel^{a,d}, Francisco Pereira Machado^d,
Miguel Mendes^a

^a Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, CHLO, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Nefrologia, Hospital de Santa Cruz, CHLO, Lisboa, Portugal

^c Serviço de Anestesiologia, Hospital de Santa Cruz, CHLO, Lisboa, Portugal

^d Centro Cardiovascular, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Recebido a 19 de julho de 2013; aceite a 27 de setembro de 2013

Disponível na Internet a 25 de janeiro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial resistente;
Desnervação renal;
Hipertrofia ventricular esquerda

Resumo

Introdução: O aumento da atividade do sistema nervoso simpático desempenha um papel preponderante na fisiopatologia da hipertensão arterial (HTA). Recentemente foi desenvolvida uma técnica de intervenção percutânea – a desnervação renal (DNR) – para o tratamento da HTA resistente.

Objetivo: Avaliar a segurança imediata e a eficácia da DNR aos seis meses na redução da pressão arterial em doentes com HTA resistente.

Métodos: Registo prospetivo de doentes com HTA essencial resistente submetidos a DNR entre julho de 2011 e maio de 2013. A eficácia da DNR foi definida pela redução ≥ 10 mmHg da pressão arterial sistólica (PAS), avaliada na consulta dos seis meses de seguimento.

Resultados: Numa consulta de HTA resistente avaliaram-se 177 doentes consecutivos, dos quais 34 (idade $62,7 \pm 7,6$ anos; 50,0% homens) efetuaram DNR. Não ocorreram complicações vasculares, nomeadamente no acesso ou nas artérias renais. Nos 22 doentes com seguimento completo aos seis meses, a taxa de respondedores foi 81,8% (n=18). A PAS na consulta diminuiu em média 22 mmHg (174 ± 23 versus 152 ± 22 mmHg; $p < 0,001$) e a diastólica 9 mmHg (89 ± 16 versus 80 ± 11 mmHg; $p=0,006$). O número de fármacos anti-hipertensores ($5,5 \pm 1,0$ versus $4,6 \pm 1,1$; $p=0,010$) e de classes farmacológicas ($5,4 \pm 0,7$ versus $4,6 \pm 1,1$; $p=0,009$) também diminuíram significativamente. Dos parâmetros da monitorização ambulatória da pressão arterial de 24 h

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: heldores@hotmail.com (H. Dores).

KEYWORDS

Resistant hypertension;
Renal denervation;
Left ventricular hypertrophy

e ecocardiográficos analisados, a percentagem de cargas diastólicas (45 ± 29 versus $27 \pm 26\%$; $p=0,049$) e o índice de massa ventricular esquerda (174 ± 56 versus 158 ± 60 g/m²; $p=0,014$) diminuíram significativamente.

Conclusão: Na população estudada de doentes com HTA resistente submetidos a DNR, esta foi uma intervenção segura e eficaz na redução da pressão arterial aos seis meses de seguimento. © 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Renal denervation in patients with resistant hypertension: Six-month results**Abstract**

Introduction: Increased activation of the sympathetic nervous system plays a central role in the pathophysiology of hypertension (HTN). Catheter-based renal denervation (RDN) was recently developed for the treatment of resistant HTN.

Aim: To assess the safety and efficacy of RDN for blood pressure (BP) reduction at six months in patients with resistant HTN.

Methods: In this prospective registry of patients with essential resistant HTN who underwent RDN between July 2011 and May 2013, the efficacy of RDN was defined as ≥ 10 mmHg reduction in office systolic blood pressure (SBP) six months after the intervention.

Results: In a resistant HTN outpatient clinic, 177 consecutive patients were evaluated, of whom 34 underwent RDN (age 62.7 ± 7.6 years; 50.0% male). There were no vascular complications, either at the access site or in the renal arteries. Of the 22 patients with complete six-month follow-up, the response rate was 81.8% ($n=18$). The mean office SBP reduction was 22 mmHg (174 ± 23 vs. 152 ± 22 mmHg; $p < 0.001$) and 9 mmHg in diastolic BP (89 ± 16 vs. 80 ± 11 mmHg; $p=0.006$). The number of antihypertensive drugs (5.5 ± 1.0 vs. 4.6 ± 1.1 ; $p=0.010$) and pharmacological classes (5.4 ± 0.7 vs. 4.6 ± 1.1 ; $p=0.009$) also decreased significantly. Of the 24-hour ambulatory BP monitoring and echocardiographic parameters analyzed, there were significant reductions in diastolic load (45 ± 29 vs. $27 \pm 26\%$; $p=0.049$) and in left ventricular mass index (174 ± 56 vs. 158 ± 60 g/m²; $p=0.014$).

Conclusion: In this cohort of patients with resistant HTN, RDN was safe and effective, with a significant BP reduction at six-month follow-up.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A hipertensão arterial (HTA) é um dos principais fatores de risco que contribui de forma independente para a mortalidade global¹. A prevalência de HTA é elevada, com incidência crescente, constituindo um verdadeiro problema de saúde pública, afetando inclusive indivíduos jovens².

Apesar de as inúmeras opções terapêuticas aprovadas e recomendadas, a taxa de controlo dos doentes com HTA está longe de ser a ideal³. Em Portugal esta realidade foi demonstrada no estudo Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal (PAP)⁴, que documentou não só uma elevada prevalência da HTA em adultos com idade superior a 19 anos (42,1%), mas também uma baixa taxa do seu controlo (11,2%). Apesar de vários fatores contribuírem para este deficiente controlo, a HTA é resistente à terapêutica farmacológica num número significativo de doentes sendo fundamental a identificação destes casos, pelo elevado risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares⁵⁻⁷. Esta limitação das estratégias terapêuticas farmacológicas atuais reflete provavelmente a complexidade dos múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na génese e manutenção da HTA^{8,9}. A ativação crónica do sistema nervoso simpático, mecanismo central na fisiopatologia da HTA resistente, tem sido alvo de uma

nova técnica de intervenção – a desnervação renal – que consiste na aplicação endovascular nas artérias renais de energia de radiofrequência para a modulação da atividade simpática renal^{10,11}.

A segurança e a eficácia da desnervação renal (DNR) foram inicialmente descritas nos estudos *Symplivcity* HTN-1¹¹ e *Symplivcity* HTN-2¹², havendo já evidência que demonstra a persistência da eficácia a médio prazo na redução dos valores de pressão arterial com diferenças dentro da mesma magnitude^{13,14}. Publicámos recentemente a nossa experiência inicial com esta nova técnica no tratamento dos doentes com HTA resistente¹⁵.

O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança imediata e a eficácia da DNR aos seis meses na redução da pressão arterial em doentes com HTA resistente.

Métodos**Desenho do estudo e população**

Registo prospetivo incluindo 177 doentes avaliados consecutivamente em consulta de HTA resistente, em centro terciário, entre julho de 2011 e maio de 2013. A HTA resistente foi definida como presença de pressão arterial avaliada na consulta superior ou igual a 140/90 mmHg,

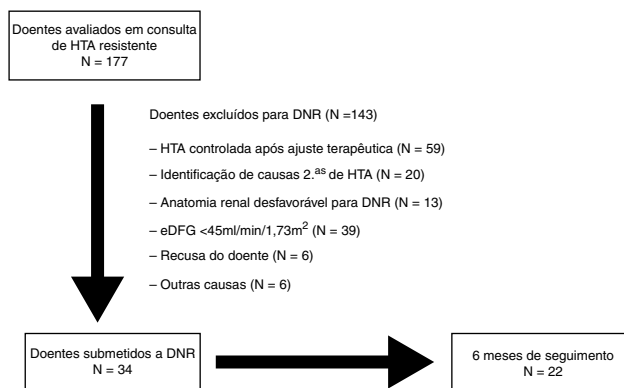


Figura 1 Seleção dos doentes.

apesar de terapêutica com pelo menos três fármacos anti-hipertensores nas doses máximas toleradas, um dos quais obrigatoriamente diurético¹⁶. Em todos os doentes foi feita a exclusão de possíveis causas secundárias de HTA. A seleção dos doentes para DNR foi efetuada em reunião entre cardiologistas e nefrologistas responsáveis pelo estudo dos doentes na consulta de HTA. Os procedimentos foram autorizados pela comissão de ética do centro hospitalar e realizados após o consentimento informado dos doentes. O desenho do estudo encontra-se representado na Figura 1. Os critérios usados para a seleção dos doentes com HTA para tratamento com DNR foram discutidos e publicados recentemente por de Araújo Gonçalves et al.¹⁵.

Após avaliação clínica e laboratorial protocolada, foram selecionados e submetidos a DNR 34 doentes, dos quais 22 tinham completado seis meses de seguimento após o procedimento. Na análise final foi avaliada a segurança do procedimento de todos os doentes submetidos a DNR e a eficácia no grupo de doentes com seguimento completo aos seis meses.

Avaliação clínica e exames complementares de diagnóstico

Para avaliar a elegibilidade anatômica para DNR foi efetuada angiografia das artérias renais em todos os doentes. Em 73,5% dos doentes (n=25) foi efetuada angiografia não invasiva antes da DNR através de tomografia computadorizada. Consideraram-se suscetíveis de DNR as artérias renais com diâmetro luminal mínimo de 4 mm e sem marcas de tortuosidade ou estenoses significativas (redução > 50% do diâmetro vascular). Foram registadas variáveis demográficas, antecedentes clínicos e parâmetros antropométricos. A avaliação basal, realizada antes da DNR, incluiu: registo da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na última consulta, realização de ecocardiograma transtorácico, monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) 24h e avaliação analítica. A terapêutica farmacológica anti-hipertensora de cada doente foi também registada, valorizando-se quer o número de fármacos quer as respetivas classes farmacológicas, consideradas pelas seguintes categorias: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina, inibidores diretos da renina, antagonistas da aldosterona, diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas dos canais de cálcio e alfa agonistas.

Procedimento de desnervação renal

A DNR foi efetuada através de acesso arterial femoral, com exceção de um caso, no qual foi usada a artéria radial esquerda. Após a obtenção do acesso vascular realizou-se aortografia abdominal e angiografia seletiva das artérias renais. A radiofrequência foi aplicada em ambas as artérias renais usando os sistemas: *Symlicity*[®] (Medtronic, EUA) n=26, *EnlightN*[®] (St. Jude Medical, EUA) n=6 e *OneShot*[®] (Covidien, EUA) n=2. Com estes dispositivos a aplicação da radiofrequência é monitorizada através de um gerador, cuja programação e controlo são automáticos (impedância, temperatura e duração de aplicação), não dependentes da intervenção do operador, obedecendo a protocolos pré-estabelecidos para cada uma das marcas. Com o sistema *Symlicity*[®] realizam-se entre quatro a seis aplicações em cada artéria renal, com duração de 120 seg cada, começando na porção mais distal do vaso, separadas por cerca de 5 mm e efetuadas em diferentes quadrantes da parede arterial¹¹. O sistema *EnlightN*[®] é um dispositivo multieléctrodo (quatro eléctrodos), permitindo a aplicação de radiofrequência sem necessidade de manipulação do dispositivo; o procedimento inicia-se também no eléctrodo mais distal com quatro aplicações sequenciais com duração de 90 seg cada, sendo idealmente feitos dois conjuntos de quatro aplicações em cada artéria¹⁷. O sistema *OneShot*[®], aprovado mais recentemente, permite o uso de fio guia, apresenta um eléctrodo único irrigado e em espiral, sendo a energia aplicada durante 120 seg¹⁸. Todos os procedimentos foram realizados sob sedação, com apoio anestésico (propofol e remifentanil em doses ajustadas ao peso do doente) e sob anticoagulação com heparina não fracionada para um *activated clotting time* mínimo de 250 seg. Em todos os casos o acesso vascular femoral foi encerrado com o dispositivo *Angio-Seal*[®] (St. Jude Medical, EUA). Não se verificaram complicações no acesso vascular nem nas artérias renais após a DNR, ocorrendo apenas um caso de espasmo e estenose da artéria renal na angiografia final, num procedimento efetuado em artéria renal acessória com diâmetro no limite inferior da indicação (4 mm).

Período de seguimento

A definição de respondedor para a avaliação da eficácia da DNR aos seis meses foi a usada nos estudos que validaram esta técnica: redução da PAS \geq 10 mmHg na consulta de seguimento. Neste período de seguimento foi ainda avaliado o valor da PAD na consulta, o número de fármacos anti-hipertensores e de classes farmacológicas, os valores da MAPA 24h e os parâmetros ecocardiográficos: índice de massa ventricular esquerda (IMVE), fração de ejeção ventricular esquerda, índice do volume da aurícula esquerda, o ratio *E/A* em que *E* e *A* representam as velocidades máximas do fluxo ao nível da válvula mitral obtidas por *Doppler* pulsado, o tempo de desaceleração da onda *E* e o ratio *E/e'* em que *e'* representa a velocidade diastólica precoce obtida no anel mitral por *Doppler* tecidual.

Na avaliação da segurança imediata da DNR foi registada a ocorrência de complicações relacionadas quer com o acesso vascular (hematoma e pseudoaneurisma) quer com a cateterização seletiva das artérias renais e com a aplicação

de radiofrequência (espasmo, estenose, dissecções, trombose ou perfuração das artérias renais).

Análise estatística

A análise estatística do presente estudo foi realizada através do *software Statistical Package for Social Sciences®* para Windows, versão 19.0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, EUA). As variáveis categóricas foram expressas em valores numéricos (com percentagens entre parêntesis) e usou-se o teste exato de *Fischer* para a sua comparação. As variáveis contínuas foram expressas sob a forma de média \pm desvio padrão e foram comparadas pelo teste *t-Student*, quando verificadas as condições de aplicabilidade. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com $p < 0,05$.

Resultados

Características basais dos doentes submetidos a desnervação renal

As características basais dos doentes submetidos a DNR encontram-se representadas na [Tabela 1](#). A média de idades foi $62,7 \pm 7,6$ anos, metade dos doentes eram do sexo masculino ($n=17$) e a grande maioria (94,1%; $n=32$) de raça caucasiana. Entre os fatores de risco cardiovascular destacam-se: índice de massa corporal médio de $30,9 \pm 5,3$ kg/m² (obesidade em 55,9% doentes), diabetes *mellitus* tipo 2 em 64,7%, dislipidemia em 67,6%, tabagismo ativo em 2,9% e história familiar de doença coronária prematura em 5,9% dos doentes. Dos antecedentes pessoais, 32,4% ($n=11$) apresentavam doença vascular em qualquer território: doença arterial periférica em 11,8% ($n=4$), doença vascular cerebral em 8,8% ($n=3$) e doença coronária em 20,6% dos doentes (5,9% com enfarte agudo do miocárdio prévio e 14,7% submetidos a intervenção coronária percutânea). Em 8,8% dos doentes ($n=3$) existia concomitantemente síndrome de apneia obstrutiva do sono, mantendo estes doentes valores de pressão arterial elevados apesar de suporte ventilatório não invasivo em ambulatório. A estimativa do débito de filtrado glomerular (eDFG-MDRD) médio foi de $81,8 \pm 36,3$ ml/min/1,73 m². Destes doentes, 17,6% tinham doença renal crónica com $\text{Edfg} < 60$ ml/min/1,73 m². O valor médio de creatinina sérica foi de $1,1 \pm 0,4$ mg/dl.

Na última consulta antes da DNR os valores médios da PAS e da PAD foram respetivamente 175 ± 23 mmHg e 92 ± 18 mmHg, enquanto a frequência cardíaca média foi de 71 ± 18 bpm. A MAPA revelou os seguintes valores médios nas 24h: PAS 151 ± 20 mmHg, PAD 85 ± 16 mmHg, pressão arterial média 107 ± 14 mmHg, pressão de pulso 68 ± 16 mmHg, cargas sistólicas $73 \pm 25\%$, cargas diastólicas $45 \pm 28\%$, frequência cardíaca 69 ± 12 bpm e perda do perfil circadiano em 57,1% dos doentes. O ecocardiograma transtorácico revelou hipertrofia ventricular esquerda na maioria dos doentes (90,9%), sendo o IMVE médio de 164 ± 48 g/m². Apenas quatro doentes apresentavam redução da fração de ejeção ventricular esquerda ($< 55\%$ por *Simpson* biplano) sendo o valor médio de $66 \pm 9\%$, o volume indexado da aurícula esquerda 37 ± 15 g/m², o ratio *E/A* $0,9 \pm 0,4$, o tempo de desaceleração da onda *E* 239 ± 65 ms e o ratio *E/e'* 12 ± 4 . Em média cada doente estava medicado

Tabela 1 Características basais da população estudada (N=34)

	n (%)
Demográficas	
Idade (anos)	$62,7 \pm 7,6$
Género masculino	17 (50,0)
Raça caucasiana	32 (94,1)
Fatores de risco cardiovascular	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	$30,9 \pm 5,3$
Obesidade (IMC $\geq 30,0$ kg/m ²)	19 (55,9)
Diabetes <i>mellitus</i>	22 (64,7)
Dislipidemia	23 (67,6)
Tabagismo ativo	1 (2,9)
História familiar de doença coronária	2 (5,9)
Antecedentes pessoais	
Doença coronária	7 (20,6)
Doença arterial periférica	4 (11,8)
Enfarte agudo do miocárdio	2 (5,9)
Intervenção coronária percutânea	5 (14,7)
Acidente vascular cerebral	3 (8,8)
Doença renal crónica	6 (17,6)
Síndrome de apneia obstrutiva do sono	3 (8,8)
Terapêutica farmacológica	
Número de fármacos	$5,8 \pm 1,0$
Número de classes	$5,5 \pm 0,8$
Avaliação da pressão arterial na consulta	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	175 ± 23
Pressão arterial diastólica (mmHg)	92 ± 18
Monitorização ambulatória da pressão arterial 24h	
Pressão arterial sistólica média (mmHg)	151 ± 20
Pressão arterial diastólica média (mmHg)	85 ± 16
Cargas sistólicas (%)	73 ± 25
Cargas diastólicas (%)	45 ± 28
Ecocardiograma transtorácico	
Índice de massa ventricular esquerda (g/m ²)	164 ± 48
Fração de ejeção ventricular esquerda (%)	63 ± 9
Índice de volume da aurícula esquerda (ml/m ²)	37 ± 15
Ratio <i>E/A</i>	$0,9 \pm 0,4$
Tempo de desaceleração da onda <i>E</i> (ms)	239 ± 65
Ratio <i>E/e'</i>	12 ± 4
Débito de filtrado glomerular - MDRD (ml/min/1,73 m²)	$81,8 \pm 36,3$
Creatinina sérica (mg/dl)	$1,1 \pm 0,4$

com $5,8 \pm 1,0$ fármacos anti-hipertensores, correspondendo a $5,5 \pm 0,8$ classes farmacológicas. As classes de fármacos mais prescritos foram os antagonistas dos canais do cálcio em 97,1% ($n=33$), os diuréticos em 88,2% ($n=30$) e os beta-bloqueantes em 82,4% ($n=28$) dos doentes. Os antagonistas da aldosterona e os alfa-agonistas estavam ambos prescritos em 70,6% ($n=24$), os antagonistas dos recetores da angiotensina em 61,8% ($n=21$), os inibidores da enzima de conversão

da angiotensina em 52,9% (n=18) e os inibidores da renina em 14,7% (n=5) dos doentes.

Seguimento aos seis meses

Dos 22 doentes com seguimento completo aos seis meses após a DNR, 18 (81,8%) alcançaram o objetivo primário do estudo, sendo considerados respondedores (Figura 2). Dos quatro doentes não respondedores, apenas um apresentou elevação da pressão arterial comparativamente ao valor basal, enquanto os outros três tiveram redução inferior a 10 mmHg. A PAS avaliada na consulta diminuiu em média 22 mmHg, sendo esta redução estatisticamente significativa (174 ± 23 versus 152 ± 22 mmHg; $p < 0,001$). A PAD também diminuiu de forma estatisticamente significativa, em média 9 mmHg (89 ± 16 versus 80 ± 11 mmHg; $p = 0,006$) (Figura 3). Outros parâmetros que se modificaram de forma significativa aos seis meses após a DNR foram a percentagem de cargas diastólicas na MAPA 24 h (45 ± 29 versus $27 \pm 26\%$; $p = 0,049$) e o IMVE (174 ± 56 versus 158 ± 60 g/m²; $p = 0,014$). Os parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função sistólica e diastólica que foram analisados não se modificaram de forma estatisticamente significativa. Da mesma forma, a creatinina sérica também não se alterou ($1,0 \pm 0,3$ versus $1,0 \pm 0,4$ mg/dl; $p = 0,344$) (Tabela 2). O número de fármacos anti-hipertensores ($5,5 \pm 1,0$ versus $4,6 \pm 1,1$; $p = 0,010$) e de classes farmacológicas ($5,4 \pm 0,7$ versus $4,6 \pm 1,1$; $p = 0,009$) diminuiu significativamente após a DNR. Não foi possível efetuar qualquer análise comparativa entre os diferentes sistemas de desnervação porque os doentes tratados com os sistemas *OneShot*[®] (n=2) e *EnligHTN*[®] (n=6) não atingiram ainda o tempo de seguimento estudado (seis meses). A sua inclusão neste trabalho serve de qualquer modo para descre-

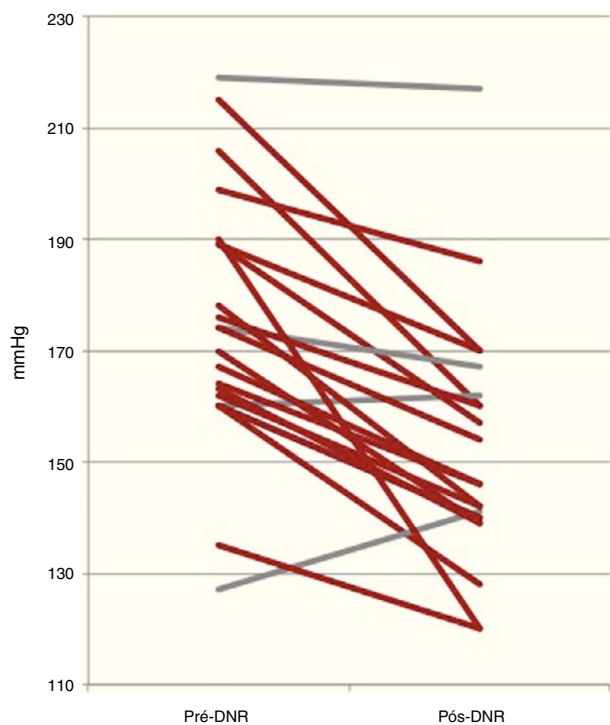


Figura 2 Evolução da pressão arterial sistólica antes e seis meses após a DNR (N=22).

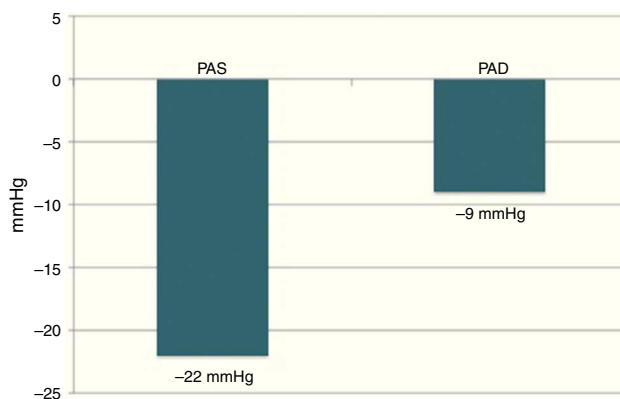


Figura 3 Variação média da pressão arterial sistólica e diastólica na consulta entre a avaliação basal e aos seis meses após a DNR.

ver as características basais dos doentes selecionados para a DNR, bem como a sua segurança imediata.

Discussão

Neste grupo de doentes com HTA resistente submetidos a DNR esta foi uma intervenção segura, não se tendo verificado nenhuma complicação grave. Nesta série de doentes não ocorreu nenhuma complicação do acesso vascular, nomeadamente pseudoaneurisma, realçando-se o facto de um dos doentes ser o primeiro caso até à data publicado de DNR por via radial¹⁹. Igualmente não ocorreu nenhum caso de disseção, trombose ou rutura da artéria renal, tendo-se verificado apenas um caso de espasmo e estenose mantida no final do procedimento após desnervação numa artéria renal acessória com calibre no limite inferior do recomendado.

A segurança da DNR foi inicialmente demonstrada em 2009 no estudo *Symlicity HTN-1*¹¹, estudo que permitiu a introdução da DNR na prática clínica. No entanto, os estudos publicados na literatura envolveram um reduzido número de doentes e o tempo de seguimento ainda é insuficiente para se poderem tirar conclusões mais definitivas acerca da segurança desta nova técnica a médio longo prazo.

Além da segurança demonstrada, a DNR foi também uma intervenção eficaz na redução da pressão arterial avaliada na consulta aos seis meses de seguimento, com uma redução média da PAS de 22 mmHg. Em 82% dos casos houve uma redução de pelo menos 10 mmHg, verificando-se ainda uma redução significativa da PAD (9 mmHg). Este impacto da DNR nos valores tensionais avaliados na consulta permitiu também uma redução significativa do número de fármacos anti-hipertensores.

O aumento do número de doentes hipertensos e a morbimortalidade resultante do mau controlo tensional, em parte também condicionada por casos refratários e resistentes à terapêutica farmacológica, justificam a necessidade da adoção de estratégias terapêuticas complementares. Estima-se que cerca de sete milhões de mortes e 64 milhões de anos de vida perdidos sejam provocados anualmente por HTA mal controlada²⁰. Em algumas revisões da literatura refere-se que a HTA resistente pode representar cerca de 15% dos doentes com hipertensão^{5,6}, ocorrendo mais frequentemente nos homens, em idade superior a 55 anos,

Tabela 2 Valores da pressão arterial avaliada na consulta, terapêutica farmacológica, valores da MAPA 24 h e parâmetros ecocardiográficos antes e seis meses após a DNR (n=22)

	Pré-DNR	Pós-DNR	p
<i>Avaliações na consulta</i>			
PAS (mmHg)	174 ± 23	152 ± 22	< 0,001
PAD (mmHg)	89 ± 16	80 ± 11	0,006
<i>Terapêutica farmacológica</i>			
Número de fármacos	5,5 ± 1,0	4,6 ± 1,1	0,010
Número de classes	5,4 ± 0,7	4,6 ± 1,1	0,009
<i>MAPA 24 h</i>			
PAS (mmHg)	146 ± 18	141 ± 17	0,279
PAD (mmHg)	79 ± 10	77 ± 14	0,459
Cargas sistólicas (%)	66 ± 28	55 ± 30	0,209
Cargas diastólicas (%)	45 ± 29	27 ± 26	0,049
<i>Ecocardiograma transtorácico</i>			
IMVE (g/m ²)	174 ± 56	158 ± 60	0,014
FEVE (%)	63 ± 5	65 ± 8	0,139
Índice de volume da AE (ml/m ²)	35 ± 13	34 ± 12	0,470
Ratio E/A	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,535
Tempo de desaceleração E (ms)	226 ± 60	217 ± 32	0,572
Ratio E/e'	11,3 ± 2,8	11,4 ± 2,7	0,923

AE: aurícula esquerda; FEVE: fração ejeção ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

indivíduos de raça negra, diabéticos, obesos e com doença renal crônica em estádios avançados^{5,6,8,9}.

A abordagem dos doentes com HTA resistente é bastante complexa, sendo a exclusão de causas secundárias de HTA a otimização da terapêutica farmacológica e a exclusão de HTA da «bata branca» ou outras pseudoresistências, etapas cruciais e prévias à aplicação de técnicas mais específicas e avançadas como a DNR. No presente estudo a complexidade da seleção dos doentes para DNR é demonstrada pela reduzida percentagem de doentes seguidos em consulta dedicada de HTA resistente considerados elegíveis para DNR, sendo a proporção de doente avaliado com HTA resistente para doente submetido a DNR de aproximadamente 5:1 (19,2%).

A terapêutica farmacológica da HTA tem-se baseado sobretudo em fármacos que atuam ao nível do sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo o sistema nervoso simpático relegado para segundo plano. No entanto, o papel da modulação simpática na HTA já foi demonstrado há mais de meio século. Por um lado foi demonstrada a associação entre a ativação do sistema nervoso simpático e HTA essencial em diversos tipos e estádios de HTA, incluindo os mais precoces²¹⁻²⁴. Por outro lado, o efeito da simpatectomia cirúrgica na redução dos valores tensionais foi também comprovado, embora esta técnica tivesse sido abandonada pelas complicações associadas ao procedimento e pelo subsequente desenvolvimento da terapêutica farmacológica²⁵⁻²⁷. Os recentes avanços tecnológicos com o aparecimento de dispositivos miniaturizados para aplicação de radiofrequência vieram permitir a realização de uma desnervação simpática por via percutânea, fazendo renascer o entusiasmo sobre a possibilidade de intervir na relação atividade simpática-HTA.

Os resultados do nosso estudo são sobreponíveis com os de estudos prévios, nos quais foi documentada a eficácia da

DNR em doentes com HTA resistente. No estudo *SYMPPLICITY HTN 2*¹², o primeiro estudo aleatorizado que demonstrou a eficácia da DNR na redução da pressão arterial aos seis meses de seguimento, verificou-se uma redução média de 32 mmHg na PAS e de 12 mmHg na PAD. Em valores absolutos a magnitude da redução foi superior à que observámos. Contudo, a comparação dos resultados entre as duas análises é difícil de estabelecer por vários motivos: a dimensão da nossa amostra é inferior (cerca de metade); os valores basais da pressão arterial eram superiores no *SYMPPLICITY HTN 2*¹² (PAS 178 versus 174 mmHg e PAD 97 versus 89 mmHg), o que torna mais provável a obtenção de uma maior redução da pressão arterial; e principalmente pelo facto da terapêutica farmacológica no nosso estudo não ter sido mantida na totalidade ao longo do período de seguimento, o que poderá ter subvalorizado os nossos resultados. Estes factos podem justificar também a diferença evidenciada nos resultados dos valores tensionais na MAPA 24 h. De facto, contrariamente ao observado no *SYMPPLICITY HTN 2*¹², no qual os valores tensionais na MAPA 24 h diminuíram significativamente seis meses após a DNR, no nosso estudo apenas se verificou uma redução estatisticamente significativa na percentagem de cargas diastólicas nas 24 h, apesar dos valores médios da PAS e de PAD terem diminuído (5 e 3 mmHg, respetivamente). Além do impacto a curto prazo demonstrado no presente estudo, importa realçar que a eficácia da DNR se prolonga a longo prazo, facto já reportado até aos 36 meses de seguimento¹⁴.

Relativamente aos parâmetros ecocardiográficos estudados, verificou-se uma redução significativa no IMVE, em linha com resultados publicados por outros grupos²⁸. Este achado assume um papel relevante pelo facto da hipertrofia ventricular esquerda ser um marcador subclínico de lesão de órgão alvo, associado à ocorrência de eventos cardiovasculares²⁹.

Por outro lado, já foi documentado que a regressão da hipertrofia ventricular esquerda, resultante de um melhor controlo da HTA, se associa a melhor prognóstico³⁰. No entanto, contrariamente ao descrito em trabalhos prévios²⁸, na nossa análise não se verificou uma melhoria significativa dos parâmetros de função sistólica ou diastólica após a DNR, facto provavelmente relacionado com a reduzida dimensão da amostra.

Alguns pontos continuam por esclarecer relativamente à aplicabilidade da DNR. A seleção dos doentes, a investigação profunda das razões que levam à não aderência à terapêutica farmacológica e a investigação da HTA da «bata branca» são pontos essenciais e a otimizar. Recentemente, um estudo que avaliou a aderência terapêutica de 84 doentes hipertensos, através do doseamento das concentrações sanguíneas dos fármacos, revelou que 34,5% dos doentes não apresentavam fármaco detetável em circulação e que 65,5% preenchia critérios para não aderência³¹. Neste sentido, é difícil estabelecer se o impacto da DNR na pressão arterial se deve por si só à intervenção, à eventual melhoria na aderência terapêutica destes doentes ou até a um componente de efeito placebo, transversal a várias áreas da medicina. O estudo *SYMPPLICITY HTN-3*³², em curso, ajudará a responder a algumas destas questões, tendo como um dos *endpoints* a avaliação da pressão arterial em ambulatório por MAPA. Por outro lado, a atividade simpática poderá variar de doente para doente, sendo crucial a identificação de parâmetros objetivos que permitam prever a resposta à DNR, possibilitando não só a seleção de doentes com maior potencial de resposta, mas também identificar possíveis não respondedores. O número de aplicações e a «dose» de radiofrequência poderão vir a ser no futuro eventualmente individualizados, adaptados às especificidades de cada doente. Outra questão em aberto diz respeito à ativação do sistema nervoso simpático consoante os estádios de HTA. É possível que nos estádios mais precoces de HTA a modulação simpática possa ter um efeito benéfico potencialmente superior e influenciar a história natural da doença. Por fim, será necessário demonstrar o impacto da DNR na morbidade e na mortalidade dos doentes com HTA resistente, bem como validar o seu custo-efetividade, havendo já dados preliminares que sugerem tratar-se de uma técnica com uma relação favorável³³. A atestar toda a expectativa que envolve a DNR estão os inúmeros sistemas de intervenção endovascular atualmente em desenvolvimento, cujos ensaios e registos clínicos irão contribuir para alargar o conhecimento nesta área, respondendo a algumas destas questões e permitindo maximizar o conforto dos doentes, a segurança e a eficácia do procedimento, essenciais para a sua adoção mais generalizada³⁴.

Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações. Desde logo o facto de ser uma população de dimensão reduzida, o que não permite retirar conclusões muito robustas acerca da eficácia e da segurança da DNR, fazer comparações de segurança entre os diferentes sistemas de desnervação utilizados e identificar o perfil demográfico e clínico dos doentes que não responderam favoravelmente à DNR. Não tendo sido efetuada angiografia sistemática de controlo

das artérias renais no seguimento, foi inviabilizada uma avaliação mais profunda da segurança a médio-longo prazo da aplicação de radiofrequência nas artérias renais. Não foi igualmente possível comparar os resultados de eficácia entre os diferentes dispositivos, uma vez que todos os doentes com seguimento aos seis meses tinham sido tratados com o sistema *Symplicity*[®]. Durante o seguimento foram feitas modificações da terapêutica farmacológica, o que pode ter prejudicado a avaliação da eficácia da DNR, subestimando o seu impacto nos vários parâmetros avaliados.

Conclusão

Na população estudada de doentes com HTA essencial resistente, a DNR foi uma intervenção segura e eficaz aos seis meses de seguimento, com redução significativa dos valores de pressão arterial (sistólica e diastólica) avaliados em consulta. Este facto acompanhou-se de uma redução significativa do número de fármacos anti-hipertensores. Além do impacto na pressão arterial, a DNR reduziu também de forma significativa o índice de massa ventricular esquerda, reconhecido marcador de lesão de órgão alvo. A DNR perfila-se como uma intervenção válida na abordagem dos doentes com HTA resistente, com benefícios adicionais à melhoria do controlo tensional. Contudo, são necessários estudos randomizados e com amostras de maiores dimensões que avaliem o impacto desta intervenção na ocorrência de eventos clínicos a longo prazo.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Lim SS, Vos T, Flaxman, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60.
2. Dores H, Salvador F, Santos P, et al. Blood pressure in young adults. *Rev Por Cardiol*. 2010;29:1495-508.

3. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898–902.
4. Espiga de Macedo M, Lima MJ, Silva AO, et al. Prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal. *Estudo PAP Rev Port Cardiol*. 2007;26:21–39.
5. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011;57:1076–80.
6. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence and prognosis. *Circulation*. 2012;125:1594–6.
7. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635–42.
8. Sarafidis PA. Epidemiology of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:523–8.
9. Roberie DR, Elliott WJ. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? *Curr Opin Cardiol*. 2012;27:386–91.
10. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361:932–4.
11. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275–81.
12. Krum H, Barman N, Schlaich M, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911–7.
13. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2976–82.
14. Krum H, Schlaich MP, Böhm M, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2013 Nov 6. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62192-62193.
15. de Araújo Gonçalves P, Almeida MS, Branco B, et al. Ablação da atividade simpática renal para tratamento da hipertensão arterial resistente. *Rev Port Cardiol*. 2012;31:671–5.
16. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension-its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:51–8.
17. Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR, et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Simplicity® catheter system and the EnligHTN™ multi-electrode renal denervation catheter. *Eur Heart J*. 2013;34:2141–8.
18. Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, et al. Renal denervation for resistant hypertension using an irrigated radiofrequency balloon: 12-month results from the Renal Hypertension Ablation System (RHAS) trial. *EuroIntervention*. 2013;9:70–4.
19. de Araújo Gonçalves P, Teles RC, Raposo L. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension performed by radial access. *J Invasive Cardiol*. 2013;25:147–9.
20. Perkovic V, Huxley R, Wu Y, et al. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension*. 2007;50:991–7.
21. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77:75–197.
22. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:245–53.
23. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol*. 2010;108:227–37.
24. Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal denervation for hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:249–58.
25. Grimson KS. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertension. *Ann Surg*. 1941;114:753–75.
26. Peet M, Woods W, Braden S. The surgical treatment of hypertension: results in 350 consecutive cases treated by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy and lower dorsal sympathetic ganglionectomy. *Clinical lecture at New York session. JAMA*. 1940;115:1875–85.
27. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *JAMA*. 1953;152:1501–4.
28. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:901–9.
29. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21:500–8.
30. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004;292:2350–6.
31. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommend therapy. *Hypertens Res*. 2011;34:87–90.
32. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol*. 2012;35:528–35.
33. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, et al. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1271–7.
34. Bunte MC, Oliveira EI, Shishebor MH. Endovascular treatment of resistant and uncontrolled hypertension: therapies on the horizon. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2013;6:1–9.