



COMENTÁRIO EDITORIAL

Desnervação simpática renal – fenómeno ou númeno? Renal sympathetic denervation – phenomenon or noumenon?



Eduardo Infante de Oliveira

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

A desnervação simpática renal foi provavelmente a técnica percutânea que gerou mais expectativa nos últimos anos. A possibilidade de tratamento não farmacológico da hipertensão arterial suscitou interesse não só na comunidade médico-científica, acabando por extravasar para os *media* generalistas e para a população geral. Os ensaios piloto^{1,2} apresentavam resultados que para muitos eram demasiado bons para serem reais, mas independentemente do ceticismo, os resultados eram demasiado bons para serem ignorados e a necessidade terapêutica existia em larga escala^{3,4}. A técnica foi comercialmente disponibilizada em inúmeras áreas geográficas e aplicada primariamente em doentes com hipertensão arterial resistente. Estima-se que, dois anos após a publicação do estudo SYMPLICITY HTN-2, mais de 5000 doentes tinham sido já intervenções. A experiência inicial dos centros foi semelhante à relatada nos ensaios piloto^{5,6}, provavelmente com uma taxa de não respondedores mais elevada, mas ainda aceitável. Organizaram-se registos cujos resultados preliminares conferiam robustez ao método^{7–9}. Outro comportamento relevante foi o alargamento dos critérios de inclusão para formas menos graves de hipertensão, contrariamente às recomendações das sociedades científicas^{10–14}. Contudo, até neste aspeto os resultados foram favoráveis, demonstrando

segurança e benefício hemodinâmico¹⁵. Outros proveitos foram anunciados¹⁶ – melhoria do metabolismo glicídico com redução do *status* diabético, redução da massa ventricular esquerda, melhoria da função diastólica, redução da recorrência da fibrilhação auricular após isolamento das veias pulmonares, controlo de disritmia ventricular resistente a terapia médica, etc. Outras patologias, caracterizadas pela hiperativação simpática ou do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex. insuficiência cardíaca), foram apontadas como alvo terapêutico e ensaios clínicos foram iniciados¹⁶. Muitas companhias aderiram à febre do ouro e desenvolveram sistemas de desnervação por radiofrequência, ultrassons, crioablação ou neurotoxinas¹⁷. Múltiplos sistemas alternativos alcançaram o mercado europeu e os seus ensaios piloto demonstravam resultados sobreponíveis ao modelo original¹⁷.

O crescimento e o entusiasmo foram exponenciais até nove de janeiro de 2014¹⁸. O anúncio do insucesso do ensaio SYMPLICITY HTN-3 quanto ao objetivo primário de eficácia inverteu o processo. Aguarda-se informação detalhada com dados numéricos. Apesar da escassez da informação, múltiplos ensaios clínicos foram interrompidos (HTN-Japan, HTA-India, SYMPLICITY HTN-4), tal como a atividade de múltiplos centros. O ensaio SYMPLICITY HTN-3¹⁹ foi desenhado para corresponder às exigências da *Food and Drug Administration* de forma a possibilitar uma hipotética aprovação. Diferencia-se dos estudos SYMPLICITY HTN prévios pela sua maior dimensão (530 doentes), utilização de medição ambulatoria da pressão arterial na seleção dos

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2013.09.008>

Correio eletrónico: E.infante.de.oliveira@gmail.com

doentes e realização de procedimento placebo no grupo controlo com ocultação para o doente e investigadores responsáveis pela medição da pressão arterial¹⁹. O objetivo primário de eficácia seria alcançado se verificada superioridade da desnervação simpática renal na redução da pressão arterial sistólica avaliada em consulta aos seis meses. Este objetivo não foi alcançado e muito se especula na ausência de dados adicionais. Uma particularidade relevante do ensaio é a quebra de ocultação aos seis meses, sendo oferecida a possibilidade de desnervação simpática renal aos doentes do grupo controlo. Este aspeto inviabiliza a comparação entre grupos num período mais alargado e possivelmente necessário para que o efeito placebo se atenuie. Dados prévios sugerem que o efeito placebo pode controlar a hipertensão arterial em estágio 1 e 2 num terço dos doentes aos 12 meses, com taxa de efeitos adversos sobreponíveis ao tratamento ativo²⁰. A taxa de episódios de elevação *major* da pressão arterial é superior, mas é necessário esperar além dos 12 meses em mais de 50% dos casos²⁰. Ou seja, o efeito placebo parece perder a sua capacidade terapêutica ao longo do tempo e uma elevada taxa de *crossover* no SYMPLICITY HTN-3 pode comprometer esta análise. Uma diferença insignificante entre a pressão sistólica basal e após seis meses no grupo da desnervação renal seria um resultado mais comprometedor quanto ao futuro da técnica. Mas este cenário colocaria em causa os resultados não só dos ensaios SYMPLICITY prévios, mas também do registo GLOBAL SYMPLICITY, ensaios-piloto realizados com outros sistemas, registos e experiências de centro único como o publicado neste número da revista²¹. Qual a causa da disparidade? Na filosofia de Kant, os fenómenos constituem o mundo como nós o experimentamos, ao contrário do mundo como existe independentemente das nossas experiências (o número ou as *coisas-em-si*). Qual a importância da interpretação do doente, do viés do investigador e do procedimento em si? A desnervação simpática renal e redução da pressão arterial será número ou fenómeno?

Conflito de interesses

Consultor, palestrante e proctor das empresas Medtronic e Boston Scientific.

Bibliografia

1. 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.
2. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903–9.
3. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation*. 2012;125:1594–6.
4. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;52:1749–57.
5. Mabin T, Sapoval M, Cabane V, et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention*. 2012;8:57–61.
6. Simonetti G, Spinelli A, Gandini R, et al. Endovascular radiofrequency renal denervation in treating refractory arterial hypertension: a preliminary experience. *Radiol Med*. 2012;117:426–44.
7. Kaiser L, Beister T, Wiese A, et al. Results of the ALSTER BP real-world registry on renal denervation employing the Symplicity system. *EuroIntervention*. 2014.
8. Vogel B, Kirchberger M, Zeier M, et al. Renal sympathetic denervation therapy in the real world: results from the Heidelberg registry. *Clin Res Cardiol* 103. 2014;117–24.
9. Bohm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPLICITY registry. *EuroIntervention*. 2013;9:484–92.
10. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2031–45.
11. Pathak A, Girerd X, Azizi M, et al. Expert consensus: Renal denervation for the treatment of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;93:386–94.
12. Pathak A, Girerd X, Azizi M, et al. Expert consensus: renal denervation for the treatment of arterial hypertension. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93:386–94.
13. Mahfoud F, Vonend O, Bruck H, et al. Expert consensus statement on interventional renal sympathetic denervation for hypertension treatment. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136:2418.
14. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:837–41.
15. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, et al. Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1880–6.
16. Bohm M, Linz D, Urban D, et al. Renal sympathetic denervation: applications in hypertension and beyond. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:465–76.
17. Bunte MC, Infante de Oliveira E, Shishehbor MH. Endovascular treatment of resistant and uncontrolled hypertension: therapies on the horizon. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1–9.
18. Medtronic Announces U.S. Renal Denervation Pivotal Trial Fails to Meet Primary Efficacy Endpoint While Meeting Primary Safety Endpoint. 2014. [consultado 21 Feb 2014]. Disponível em:
19. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol*. 2012;35:528–35.
20. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, et al. Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension: observations from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:1449–54.
21. Dores H, de Sousa Almeida M, de Araújo Gonçalves P, et al. Renal denervation in patients with resistant hypertension: 6-month results. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:197–204.