

DENERVAÇÃO RENAL NA HIPERTENSÃO RESISTENTE: ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?

*RENAL DENERVATION IN RESISTANT HYPERTENSION:
WHERE ARE WE, AND WHERE ARE WE HEADED?*

Resumo

Luiz Aparecido Bortolotto

Diretor da Unidade de Hipertensão do
Instituto do Coração do HCFMUSP
Professor Livre-Docente do
Departamento de Cardiopneumologia
da FMUSP
Coordenador do Centro de
Hipertensão do Hospital Alemão
Oswaldo Cruz

Correspondência: Av. Dr. Enéas de
Carvalho Aguiar 44, 2º. Andar, sala 8,
bloco 2, Pinheiros, São Paulo, Brasil.
CEP 05412003
hipbortolotto@gmail.com

Apesar dos grandes avanços no tratamento farmacológico da hipertensão arterial, uma porcentagem considerável de pacientes hipertensos não consegue um controle adequado da pressão arterial, sendo reconhecidos como hipertensos resistentes. Para esta população desenvolveram-se técnicas intervencionistas para atuação no sistema nervoso simpático renal, um dos mecanismos fisiopatológicos importantes da hipertensão arterial. A denervação renal por ablação de radiofrequência mostrou-se uma terapia promissora, com elevada segurança e redução significativa da pressão arterial em estudos preliminares em pacientes com hipertensão resistente. Recentemente, resultados de estudos randomizados não mostraram benefício na redução da pressão com o procedimento, e puseram em dúvida a eficácia da denervação renal. Neste artigo revisamos as bases fisiopatológicas da denervação renal, os resultados dos principais estudos iniciais e os mais recentes, e quais as perspectivas futuras a partir destes resultados.

Descritores: Hipertensão, Sistema Nervoso Simpático, Denervação.

Abstract

Despite the great advances in the pharmacological treatment of hypertension, a considerable percentage of hypertensive patients do not manage to achieve proper control of their blood pressure, and are recognized as resistant hypertensive patients. For this population, interventionist techniques were developed for procedures involving the renal sympathetic nervous system, one of the important pathophysiological mechanisms of hypertension. Renal denervation by radiofrequency ablation has proven to be a promising therapy, with good safety and resulting in a significant reduction in blood pressure in preliminary studies on patients with resistant hypertension. Recently, results of randomized studies have shown no benefit of the procedure in reducing the blood pressure, placing in doubt the effectiveness of renal denervation. In this article, we review the pathophysiological bases of renal denervation, the results of the main preliminary studies and more recent studies, and future forecasts based on these results.

Keywords: Hypertension, Sympathetic Nervous System, Denervation.

Introdução

Hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, e apesar de diversos avanços no diagnóstico e tratamento da doença, manter os níveis de pressão arterial dentro das metas preconizadas ainda é difícil¹.

As causas do controle inadequado da hipertensão são muitas, tais como a falta de adesão às modificações do estilo de vida e ao uso de fármacos, aferição da pressão arterial inadequada, efeito do avental branco, uso de medicações que produzem elevação da pressão e causas secundárias de hipertensão². Mesmo após a identificação destas causas, uma porcentagem de pacientes mantém dificuldade do controle da pressão, apesar do uso de múlti-

plos medicamentos associados. Essa condição é conhecida como hipertensão arterial resistente, que é definida quando pressão arterial se mantém acima das metas ($\geq 140/90$ mmHg na maioria) apesar do uso de três ou mais classes diferentes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético, em doses otimizadas². Dados epidemiológicos recentes mostram uma prevalência de hipertensão resistente ao redor de 15%, e uma grande parcela destes pacientes não controlam mesmo com a associação de várias classes terapêuticas combinadas. Recentemente, tem-se buscado novas formas de tratamento baseado em intervenções invasivas no sistema nervoso simpático. Dentre estas técnicas a dener-

vação simpática renal percutânea por ablação foi a que mais mostrou resultados satisfatórios em reduzir a pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente³, além de benefícios em outras situações clínicas como insuficiência cardíaca e síndrome metabólica. No entanto, resultados de um estudo randomizado recente não mostrando benefícios da denervação renal em reduzir a pressão arterial, trouxe a tona muita discussão e dúvidas sobre o real benefício deste procedimento. Este artigo tem por objetivo discutir os princípios fisiopatológicos deste procedimento, os resultados de estudos até hoje publicados, e quais os caminhos a denervação renal deve seguir daqui para frente.

Bases fisiopatológicas da denervação simpática renal

É bastante reconhecido o papel dos rins e do sistema nervoso simpático na fisiopatologia da hipertensão arterial e suas complicações (Figura 1)^{4,5}. O sistema nervoso simpático, sobretudo na população não idosa, contribui significativamente no aumento do débito cardíaco e do tônus vascular, além de outras alterações, como aumento de atividade do sistema renina-angiotensina aldosterona, o que perpetua a condição da doença hipertensiva⁴. Existem evidências clínicas que sugerem a participação do sistema simpático na população hipertensa, por demonstração de elevados níveis plasmáticos e urinários de norepinefrina e pela maior atividade dos neurônios simpáticos pós-gangliônicos e dos receptores alfa-adrenérgicos periféricos⁴. Além disso, a hiperatividade simpática também tem sido demonstrada em pacientes com hipertensão arterial relacionada à apneia do sono, obesidade, diabetes e doença renal crônica⁵.

Dentre as vias do sistema simpático, a que tem maior evidência de participação na hipertensão arterial é a inervação simpática renal⁶. A atividade simpática eferente para os rins causa liberação de renina, com consequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à elevação da pressão arterial, aumento da retenção de sódio e redução do fluxo sanguíneo renal^{6,7}. Por outro lado, redução do fluxo renal estimula a sinalização aferente dos rins para o sistema nervoso central, e isto gera aumento da ativação eferente simpática para os vasos, coração e rins, perpetuando o processo de manutenção do *status* hipertensivo^{8,9}.

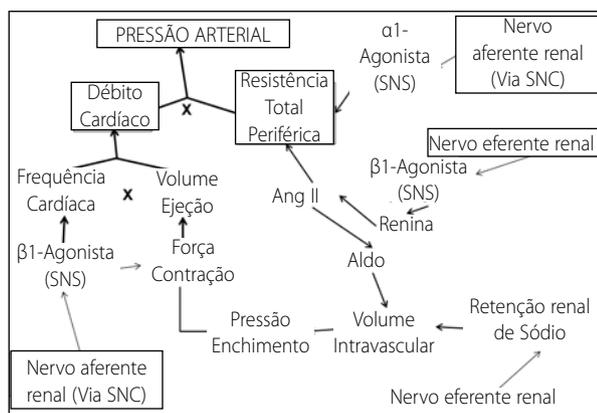


Figura 1: Sistema nervoso simpático renal e fisiopatologia da hipertensão arterial SNS = sistema nervoso simpático; SNC=sistema nervoso central; Ang II=angiotensina II

Além disso, há demonstração de atividade simpática renal elevada em pacientes com hipertensão primária, medida pela dosagem de norepinefrina que é liberada no plasma pelos nervos simpáticos renais¹⁰.

Ao lado da evidência fisiopatológica da importância do sistema simpático renal, a localização anatômica das fibras renais reforça o racional para a realização da denervação renal simpática por ablação. As fibras aferentes simpáticas renais emergem da pelve renal e ascendem para o centro autonômico no cérebro e para o rim contralateral por meio das raízes dos gânglios dorsais ipsilaterais (T6-L4), permitindo uma regulação cruzada entre os rins e o sistema nervoso simpático. Tanto as fibras eferentes e aferentes percorrem o trajeto das artérias renais através da camada adventícia do vaso⁷.

Resultados da denervação simpática renal em pacientes com hipertensão resistente

A denervação do sistema nervoso simpático como terapia anti-hipertensiva não é nova, pois já foi utilizada ao redor de 1950, por meio de procedimento cirúrgico de denervação toracolombar não-seletiva, também denominada esplanncicectomia toracolombar¹¹. Esta cirurgia foi capaz de controlar a hipertensão arterial e promover melhora clínica de um número significativo de pacientes, especialmente naqueles portadores de hipertensão maligna, cuja mortalidade na época, por não haver opções medicamentosas suficientes, era superior a 50% em cinco anos¹¹. Apesar do sucesso clínico, os procedimentos eram complexos e apresentavam muitos efeitos colaterais indesejáveis, e posteriormente, com o desenvolvimento de medicações anti-hipertensivas mais eficazes e seguras, esta modalidade de tratamento foi abandonada.

Com a evolução da medicina intervencionista, e tendo por base os mecanismos fisiopatológicos descritos acima, a denervação renal por meio da ablação transluminal por radiofrequência das fibras simpáticas renais tem sido o foco das atenções no tratamento da hipertensão resistente¹².

O primeiro sistema desenvolvido para esta técnica e o que mais foi utilizado nos estudos clínicos foi o método *Simplicity* (*Medtronic Simplicity Catheter System™*) (Figura 2)³. Resumidamente, a técnica consiste na inserção de um cateter que emite energia por radiofrequência, com aplicação de 4 a 6 disparos de dois minutos cada, seguindo um trajeto em espiral, da parte mais distal em direção ao óstio da artéria renal. A lesão térmica provocada pela emissão de energia limita-se às fibras simpáticas localizadas na adventícia⁹.

A primeira publicação na utilização do sistema em um paciente com hipertensão não controlada mostrou a redução da pressão arterial em paralelo com diminuição da



Figura 2: Esquema do procedimento de ablação renal pelo cateter *Simplicity*.

noradrenalina medida pelo *spillover* tanto do rim quanto sistêmico, além de diminuição da atividade simpática medida por microneurografia do nervo peroneiro (Figura 3)¹³.

A partir daí, seguiram-se os primeiros estudos prospectivos para avaliação tanto da segurança do procedimento quanto o efeito clínico do procedimento. Estes estudos demonstraram uma redução média da pressão sistólica de 27 mmHg e da diastólica de 17 mmHg em até 12 meses de evolução em pacientes com hipertensão resistente, com bom perfil de segurança, sem relato de complicações importantes^{14,15}. Nos pacientes que tiveram um seguimento posterior de 24 meses a queda da pressão arterial sistólica foi ainda maior (32 mmHg)¹⁵.

Com o sucesso destes primeiros achados, deu-se sequência ao estudo randomizado e controlado, comparando-se tratamento clínico com a denervação renal, o estudo *Simplicity* HTN-2³. Este estudo multicêntrico (Europa, Austrália e Nova Zelândia) incluiu 106 pacientes adultos (idade entre 18 e 85 anos) portadores de hipertensão arterial primária com pressão sistólica > 160 mmHg (ou > 150 mmHg em diabéticos), e em uso adequado de pelo menos 3 classes terapêuticas de anti-hipertensivos. Os critérios de exclusão foram: anatomia renal desfavorável, diabetes tipo 1, insuficiência renal com taxa de filtração glomerular < 45 mL/min, estenose valvar importante, infarto agudo do miocárdio, angina instável ou acidente vascular encefálico nos 6 meses antes do procedimento³. Os pacientes foram randomizados para denervação simpática renal por ablação ou para um grupo controle onde se realizou tratamento clínico otimizado, e o desfecho primário foi a redução da pressão arterial em seis meses. Ao final do estudo, os pacientes submetidos à intervenção apresentaram uma queda significativa da PA aferida no consultório em relação ao grupo controle (-33/-11 mmHg), e a denervação promoveu redução ≥ 10 mmHg da PA sistólica em 75% dos pacientes e cerca de 40% atingiu uma pressão sistólica menor que

140 mmHg, resultados bem superiores aos obtidos apenas com tratamento medicamentoso otimizado (Figura 4)³. No seguimento de um ano¹⁶, os pacientes do grupo intervenção mantiveram a redução significativa da pressão arterial, sem ocorrência de complicações associadas ou piora da função renal. Dentre os pacientes do grupo controle, 60% necessitou intervenção, pois a pressão arterial não atingiu controle após seis meses, e estes também apresentaram maior redução da pressão após o procedimento. Numa extensão do estudo inicial HTN-1, os resultados de 3 anos de seguimento demonstraram manutenção dos resultados de queda significativa da pressão na evolução de longo prazo¹⁷. Quanto à segurança do procedimento, não houve descrição de complicações mais graves, sendo restritas a problemas da punção arterial em poucos casos, tais como pseudoaneurisma ou hematomas.

Com os resultados animadores destes estudos, houve um grande otimismo para a aplicação do tratamento em hipertensão resistente e também em outras situações clínicas, tais como síndrome metabólica¹⁸. Houve uma corrida desenfreada para o desenvolvimento de novos cateteres, com destaque para *St. Jude Medical's EnligHTN™ System*, *Vesix's V2™ Renal Denervation System*, *Covidien's OneShot™ System*, e *Recor's Paradise™ System*. Em um estudo de segurança e eficácia, observou-se resultados positivos semelhantes aos dos estudos *Simplicity* HTN-2, com cateter de radiofrequência com múltiplos eletrodos (*EnligHTN™ multi-electrode system*), os quais ficam geometricamente posicionados para reduzir a necessidade de manipulação do cateter dentro da artéria renal e, consequentemente reduzir o risco de complicações¹⁹.

No Brasil o cateter *Simplicity* e o *EnligHTN* foram aprovados para o uso. Além desses, cateteres de radiofrequência de ponta irrigada, designados para ablação de arritmias cardíacas, têm sido utilizados como uma alternativa aos cateteres específicos para denervação renal com resultados favoráveis em estudos preliminares^{20,21}.

No entanto, resultados de estudos mais recentes, e, sobretudo os do estudo *Simplicity* HTN-3²², colocaram um freio neste entusiasmo para a denervação renal, e trouxeram discussão sobre os reais benefícios deste procedimento em pacientes com hipertensão resistente.

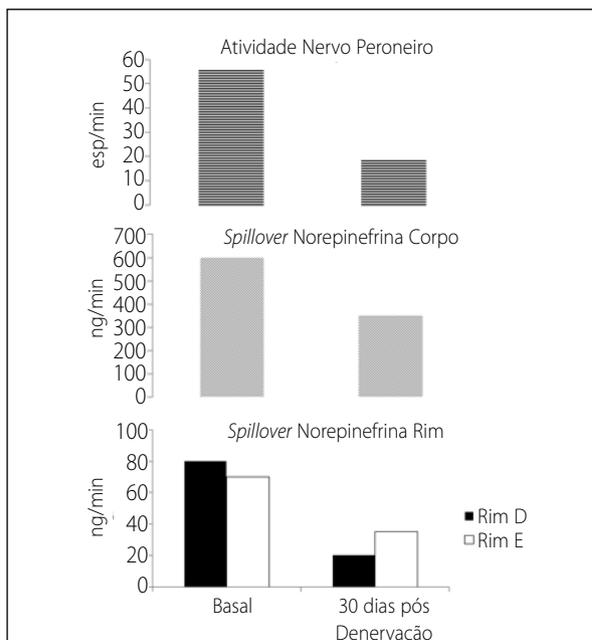


Figura 3: Efeitos da denervação renal na atividade simpática renal e sistêmica evidenciados no primeiro procedimento realizado em humanos¹⁴.

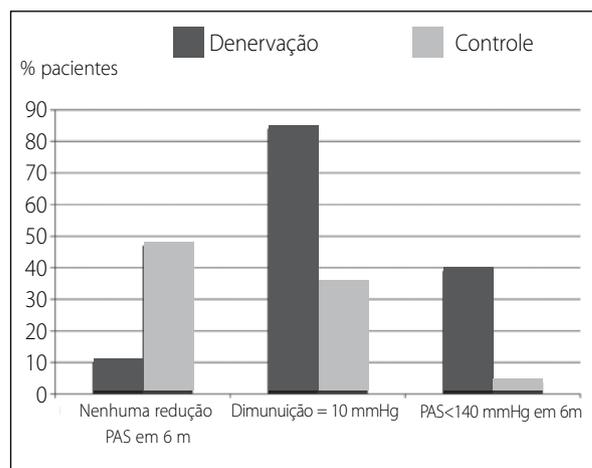


Figura 4: Resultados principais em relação ao controle da pressão arterial do Estudo *Simplicity* HTN-2⁵.

Os primeiros questionamentos sobre os resultados da denervação vieram de uma análise dos resultados da monitorização de 24 horas que alguns pacientes dos estudos *Simplicity* HTN-1 e HTN-2 e de outros pequenos relatos. Nesta análise, a variação tanto da pressão de 24 hs após o procedimento foi mínima, atingindo significância apenas em um estudo (pressão sistólica 11 mmHg/pressão diastólica 7 mmHg)²³. Um novo estudo feito na Escandinávia publicado no mesmo ano, relatou que dos 18 pacientes inicialmente referidos para o centro especializado em hipertensão como portadores de hipertensão resistente para seleção para realizar a denervação renal, apenas seis deles foram considerados como verdadeiramente resistentes após afastar causas para a dificuldade do controle pressórico²⁴. Nestes seis pacientes, o procedimento resultou em redução de 4 mmHg na pressão sistólica e 3 mmHg na pressão diastólica, e os autores recomendam uma seleção criteriosa dos pacientes para o procedimento e a identificação de preditores de melhor resposta²⁴.

O Estudo *Simplicity* HTN-3²² incluiu mais de 500 pacientes portadores de hipertensão resistente, dentre os quais 364 submetidos à denervação renal por ablação, e os demais submetidos à arteriografia, mas sem realizar o procedimento, com acompanhamento por seis meses. Observou-se redução significativa da pressão arterial sistólica em ambos os grupos de pacientes (14.1 ± 23 mmHg – denervação vs. 11.7 ± 25 mmHg – placebo), sem diferença estatística entre os grupos (Figura 5). Também não se observou diferenças nas medidas de pressão arterial obtidas pela monitorização ambulatorial de 24 horas²². Assim como nos primeiros estudos SYMPLICITY^{3,15,16}, a segurança do procedimento foi comprovada com a ocorrência de poucas complicações. Uma análise mais criteriosa questiona alguns aspectos importantes que podem ter influenciado negativamente os resultados²⁵. Um ponto importante se refere ao número de disparos de energia por radiofrequência que foi realizado em cada artéria renal. É sugerido que o número ideal para se obter maior sucesso no resultado é ao redor de oito disparos e a média de disparos no estudo foi quatro²⁵. Além disso, outro ponto crítico foi o número de procedimentos realizados pelo profissional para o mesmo ser considerado como

adequadamente treinado para o procedimento. O número recomendado para um bom treinamento é de pelo menos dez procedimentos e, no estudo *Simplicity* HTN-3, em alguns centros que participaram do estudo, foram realizados apenas quatro procedimentos por profissional²⁵.

Além de todas estas considerações relativas ao estudo *Simplicity* HTN-3, existe a possibilidade de que com o tempo haja uma regeneração das fibras simpáticas renais²⁶, fato já descrito em enxertos renais transplantados, atenuando os efeitos em longo prazo da denervação renal. Com o aumento do número de casos, novas complicações ainda não observadas nos estudos iniciais podem também surgir. Há relatos de casos de estenose de artéria renal pós denervação²⁷, possivelmente causada por lesão vascular da artéria renal submetida ao calor da radiofrequência, com consequente cicatrização e redução luminal do vaso.

Por tudo isso, o procedimento de denervação renal por ablação para tratar a hipertensão arterial resistente não pode ser considerado totalmente ineficiente e não mais indicado, como sugerido por alguns autores. Em uma análise recente *pos hoc* do estudo *Simplicity* HTN-3²⁸, foi evidenciado que os preditores da redução da pressão sistólica após seis meses foram a pressão sistólica de consultório ≥ 180 mmHg, o uso de prévio de antagonistas de aldosterona, e o não uso de vasodilatadores; nos pacientes submetidos a denervação, o número de ablações foi um preditor da maior redução da pressão arterial²⁸. Além disso, pacientes não afrodescendentes que realizaram a denervação tiveram uma maior redução da pressão sistólica de consultório do que os que receberam o tratamento placebo. As maiores reduções na pressão sistólica de consultório e na MAPA e também da frequência cardíaca foram observadas nos pacientes com maior número de ablações e que receberam maior energia no procedimento²⁸. Em nossa experiência inicial com uma paciente portadora de hipertensão resistente grave, a denervação renal por seis ablações e alta energia promoveu melhora da qualidade de vida no controle da pressão arterial, sobretudo na monitorização ambulatorial de 24 horas, um ano após denervação renal²⁹.

Perspectivas futuras da denervação renal

Após estas novas evidências²²⁻²⁴, sobretudo o estudo *Simplicity* HTN-3²², nós necessitamos dar um grande passo atrás para reavaliar a denervação renal. As sociedades médicas do Reino Unido recomendaram uma moratória na denervação até que os eventos do estudo *Simplicity* HTN-3 sejam totalmente analisados e elucidados³⁰. Concomitantemente, as companhias de equipamentos estão apropriadamente revisando o desenvolvimento e a mercantilização de novos cateteres para denervação renal.

Ensaio clínico futuros devem ser desenhados para ultrapassar as barreiras e armadilhas do estudo *Simplicity* HTN-3 como vemos na Tabela 1²⁵. Recentemente, um reconhecido grupo de pesquisadores da Bélgica, propôs um estudo desenhado para prevenir os imprevistos dos estudos anteriores, o *Investigator-Steered Project on Intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension* (INSPIRED)³¹. Neste estudo, está incluída a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca como um parâmetro a mais para avaliar os benefícios da denervação, mas outros

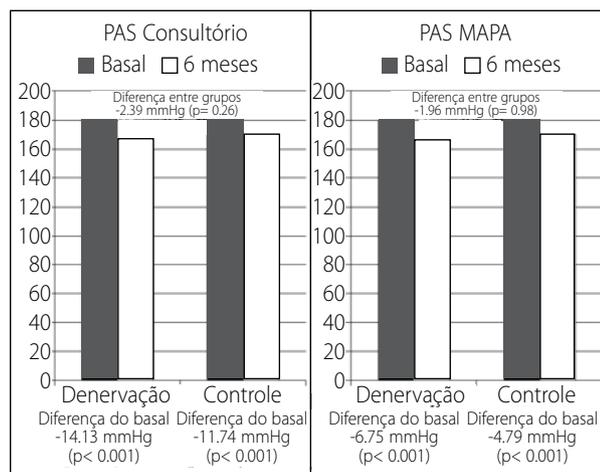


Figura 5: Respostas da pressão arterial sistólica de consultório e da pressão arterial sistólica em monitorização de ambulatório de 24 horas do estudo *Simplicity* HTN-322.

Tabela 1. Requisitos indicados para desenho de novos estudos em denervação renal

1. População de pacientes: idade, 20–69 anos.
2. Otimização da medicação por monitorização da aderência no decorrer do estudo. Favorecer o uso de combinações em uma única pílula, assim como medicações de ação mais prolongada.
3. Utilizar a monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas, tanto para seleção, quanto para a avaliação da eficácia para o desfecho primário.
4. Angiotomografia como padrão-ouro de avaliação da imagem da artéria renal, e se contraindicada utilizar a ressonância magnética.
5. Extensão de seguimento além dos seis meses, por até três anos, para avaliar a persistência da redução da pressão arterial, da morbidade e da mortalidade.
6. Sistemas de denervação renal mais novos com um desenho mais avançado do que foi utilizado nos estudos *Symlicity*.

autores se contrapõem ao seu uso, pois a variabilidade da frequência cardíaca mede mais o cronotropismo parassimpático do coração do que o simpático. Análise espectral da frequência cardíaca poderia também ser uma alternativa para avaliação da atividade simpática, mas também tem outras interferências³². O ideal para avaliar a eficácia do procedimento seria a possibilidade de avaliar a atividade simpática renal *in loco* imediatamente antes e do procedimento, assim como é feito no tratamento por ablação de arritmias. Este é um ponto que deve ser buscado com novas tecnologias, para serem utilizados em novos estudos. Deve ser exigido também um treinamento mais adequado dos profissionais que fazem o procedimento.

Os novos catéteres que estão sendo desenvolvidos para a denervação renal permitem quatro ablações simultâneas com um único disparo para cada artéria renal permitindo um procedimento mais completo em um espaço de tempo mais curto. Também novas técnicas de denervação renal por crioblação, denervação induzida por ultrassom, aplicação de drogas neurotóxicas locais e novos catéteres de radiofrequência estão em desenvolvimento e investigação³³.

Além disso, um dos principais investigadores do procedimento, EPSTEIN²⁵ propôs considerações neurocientíficas adicionais que devem ser resolvidas para o melhor resultado da denervação renal incluindo: a) o incômodo problema de como testar e validar a “denervação renal atingida”, b) quanta denervação é necessária para atingir a eficácia clínica; c) desenvolvimento de um método mais acessível globalmente para testar a ablação do nervo eferente simpático; d) desenvolvimento de catéteres de nova geração para a denervação; e) um refinamento e maior rigor adicional no desenho de futuros ensaios clínicos de denervação renal; f) investigações clínicas visionárias para delinear mais apropriadamente a população alvo para o tratamento por denervação simpática renal.

Como o sistema nervoso simpático tem participação direta na fisiopatologia de outras doenças, novas possibilidades da aplicação da denervação renal têm surgido. Por exemplo, demonstrou-se melhora do controle glicêmico e

redução da resistência insulínica em indivíduos com distúrbios do metabolismo da glicose submetidos à denervação³⁵. Pacientes com insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e apneia obstrutiva do sono também tem sido alvo de investigação, com resultados iniciais promissores³⁵⁻³⁸.

Considerações Finais

A dificuldade do controle da pressão arterial em uma parcela de pacientes, denominados de portadores de hipertensão resistente, com as classes terapêuticas disponíveis, trouxe a busca por terapêuticas invasivas com foco em um dos mecanismos fisiopatológicos principais da hipertensão arterial, qual seja o sistema nervoso simpático renal. Os resultados iniciais com a denervação renal por ablação foram muito animadores, desencadeando uma desenfreada expansão de sua utilização e de suas indicações, pela segurança do procedimento e baixa complexidade. Estes resultados inclusive levaram a Sociedade Europeia de Hipertensão³⁹ a publicar um posicionamento quanto as orientações a serem seguidas para indicar e realizar uma denervação renal de forma mais correta e segura (Tabela 2).

No entanto, os resultados de estudos recentes mostrando ausência de benefícios com o procedimento, diminuiu o ímpeto e até frustrou as perspectivas de utilização desta nova modalidade de tratamento. De acordo com o que Mehran⁴⁰ pontuou em recente publicação: “O que nós precisamos fazer é respirar fundo, voltar atrás e olhar o que fizemos certo (especialmente com os pacientes controles do procedimento), e talvez o que fizemos errado, em uma população de pacientes com hipertensão muito resistente

Tabela 2. Recomendações da Sociedade Europeia de Hipertensão para seleção e indicação de pacientes para denervação renal.

Pacientes elegíveis – Hipertensão arterial grave resistente ao tratamento (PAS ao menos 160 mmHg e \geq 150 mmHg se diabetes *mellitus* tipo 2 em uso de três ou mais classes terapêuticas

Primeiro passo – confirmar hipertensão resistente e afastar as seguintes situações:

- Hipertensão pseudoresistente com monitoração ambulatorial da PA e monitoração residencial da PA;
- Hipertensão arterial secundária;
- Causas que mantém hipertensão arterial elevada e que possam ser corrigidas como apneia do sono, obesidade severa, uso de medicações que aumentem a PA e elevada ingestão de sal.

Segundo passo – otimizar a terapia anti-hipertensiva com pelo menos três classes de drogas, sendo um diurético, em máximas doses toleradas, considerando associação de antagonistas da aldosterona (com vigilância da função renal e hipercalemia) e avaliação da resposta com monitorização ambulatorial da PA.

Terceiro passo – avaliar contraindicações do procedimento:

- Rim único, artéria renal com diâmetro $<$ 4,0 mm ou comprimento $<$ 20 mm, múltiplas artérias renais, estenose significativa, intervenções prévias como angioplastia de artéria renal.
- Taxa de filtração glomerular estimada $<$ 45 mL/min/1,73m².

Recomendações gerais

- Realizar o procedimento em centros especializados, como centros de excelência no tratamento de HAS.
- Utilizar dispositivos que demonstraram eficácia e segurança em estudos clínicos.

(resistente a cinco medicações) e pensar sobre os desfechos, o tempo de ocorrência dos desfechos e a população de pacientes. Se pudéssemos ter um tratamento de uma intervenção ou duas intervenções que poderia mudar o curso da doença e diminuir a necessidade de medicações, isto é o que algumas pessoas estariam interessadas em ter. Os ensaios clínicos recentes servem mais como um redutor de velocidade do que um sinal de parada obrigatória”.

Devemos continuar o melhor entendimento destas intervenções para atingir o benefício certo para o paciente correto.

Conflitos de interesse

O autor declara não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

Referências

- Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension*. 2009;27(5): 963–75.
- 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.
- Simplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903–9.
- Victor RG, Shafiq MM. Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(3):241–7.
- Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(2):89–105.
- Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J Clin Invest*. 1976;57: 1104–7.
- Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. *Klin Wochenschr*. 1989; 67: 858 – 64.
- Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev*. 1991;71:659–82.
- DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77:75–197.
- Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11:3–20.
- Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953;152:1501–4.
- Aung M, Simon RR, Ayesha CQ, Simon T, John GFC, Deepak LB, et al. Renal Sympathetic Denervation Therapy for Resistant Hypertension: A Contemporary Synopsis and Future Implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6: 184–97.
- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E. Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension *N Engl J Med* 2009; 361:932–4.
- 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; 373:1275–81.
- Investigators Symplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911–7.
- Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA, for the Symplicity HTN-2 Investigators. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2012; 126(25):2976–82.
- United States. Medtronic Inc. Medtronic Presents Final Three-Year Data From Symplicity HTN-1 Showing Significant and Sustained Drops in Blood Pressure After Treatment with the Symplicity(TM) Renal Denervation System. Minneapolis, MN. USA. 2013 (citado em 2013, sep. 03). Disponível em: <http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=1851193&highlight=>
- Lüscher TF, Landmesser U, Wolfrum M, Noll G, Sudano I. Renal sympathetic denervation. In: Eeckhout E, Serruys PW, Wijns W, Vahanian A, Van Sambeek M, De Palma R. *Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine. The PCR-EAPCI Textbook*. Toulouse: EuroPCR Publishing; 2012.
- Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of amulti-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the Enlig HTN I trial. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2132–40.
- Staico R, Armaganijan L, Dietrich C, Abizaid A, Moreira D, Lopes R. Ablação da Atividade Simpática Renal com Cateter de Ponta Irrigada: Uma Opção Atraente? *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(1):7–12.
- Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, et al. Renal Sympathetic Denervation Using an Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter for the Management of Drug-Resistant Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jul;5(7):758–65.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–401.
- Persu A, Azizi M, Burnier M, Staessen JA. Residual Effect of Renal Denervation in Patients With Truly Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2013;62:450–2.
- Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, Brekke M, Gjønnaess E, et al. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension After Witnessed Intake of Medication Before Qualifying Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2013;62:526–32.
- Epstein M, Marchena E. Is the failure of SYMPPLICITY HTN-3 trial to meet its efficacy endpoint the “end of the road” for renal denervation? *J Am Soc Hypertens* 2015:1–10.
- Gazdar AF, Dammin GJ. Neural degeneration and regeneration in human renal transplants. *N Engl J Med* 1970; 283:222–4.
- Kaltenbach B, Id D, Franke JC, Sievert H, Hennersdorf M, Maier J, Bertog SC. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(25):2694–7.
- 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):219–27.
- Bortolotto LA, Mitlej-Brito T, Pisani C, Costa-Hong V, Scanavacca M. Denervação renal por ablação com técnica inovadora em

- hipertensão resistente. *Arq Bras Cariol.* 2013;101(4):e77-e79.
30. Lobo MD, de Belder MA, Cleveland T, Collier D, Dasgupta I, Deanfield JJ, et al. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. *Heart.* 2015;101:10-6.
 31. Jin Y, Jacobs L, Baelen M, Thijs L, Renkin J, Hammer F, et al; on Behalf of the Project on Intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension (Inspired) Investigators. Rationale and Design of the Investigator-Steered Project on Intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension (INSPIRED) Trial. *Blood Press.* 2014;23(3):138-46.
 32. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation. *Circulation.* 1994;90:234-40.
 33. Safety and Efficacy Study of Renal Artery Ablation in Resistant Hypertension Patients (ARSENAL). *Clinical Trials gov.* NCT01438229.
 34. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011;123(18):1940-6.
 35. Egan BM. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. *Hypertension.* 2011; 58(4):542-3.
 36. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol.* 2013; 162(3):189-92.
 37. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1163-70.
 38. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Neuberger HR, Wirth K, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension.* 2012; 60(1):172-8.
 39. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH Position Paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30:837-41.
 40. Renal denervation and other treatments for resistant hypertension take center stage during Plenary I. Acesso em 21/02/2015. Disponível em: <http://tristartpub.com/ash2014/?p=16>.