

DESNERVAÇÃO RENAL: UMA TERAPÊUTICA DE INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE

2012; 13: NO. 52

Roland E. Schmieder¹, Josep Redon², Costas Tsioufis³

¹University Hospital Erlangen, Nephrology and Hypertension, Erlangen, Germany

²University of Valencia, Internal Medicine, Hypertension Unit, Valencia, Spain

³University of Athens, First Cardiology Clinic, Hippokratia Hospital, Athens, Greece

Situação actual da hipertensão não controlada

A hipertensão arterial (HTA) é o factor de risco mais importante para morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo. Estima-se que cerca de um bilião de pessoas actualmente sofrem de pressão arterial (PA) elevada, e prevê-se um aumento deste número para 1,5 bilião em 2025. [1] Existe uma relação linear entre a PA e o risco cardiovascular, sendo responsável por 1,97 milhões de mortes por doença cardíaca coronária, e 1,24 milhões de mortes por acidente vascular cerebral, na Europa a cada ano. Se a PA for eficientemente reduzida, lesões precoces de órgãos podem ser evitadas ou pelo menos atenuadas. Mais importante, mesmo nos estadios mais avançados, até mesmo uma redução modesta da PA é acompanhada por uma redução significativa da morbidade e mortalidade cardiovascular em geral, independentemente dos níveis basais de PA [2].

Apesar da disponibilidade de vários agentes farmacológicos altamente eficazes, o controlo adequado da PA (pelo menos, <140/90 mm Hg) não é alcançado em um grande número de pessoas. A chamada "hipertensão resistente ao tratamento" ou "hipertensão resistente à terapia" é definida como a PA que permanece acima do objectivo do tratamento, apesar do uso simultâneo de pelo menos três agentes anti-hipertensores em doses adequadas de diferentes classes farmacológicas, incluindo um diurético [3-5]. A prevalência exacta da hipertensão resistente é difícil de determinar, mas dependendo da população e do centro da hipertensão considerado, ela varia entre 5% e 30% [3-7].

Vários algoritmos para o tratamento da hipertensão resistente ao tratamento foram apresentados. Os elementos-chave são: reforço da modificação de estilo de vida, reavaliação e exclusão de causas secundárias de hipertensão, evitar medicamentos que potencialmente podem aumentar os níveis de pressão arterial, juntamente com o início de tentativas específicas para melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso, e optimização da combinação de fármacos [3-5]. Como foi demonstrado recentemente, pseudoresistência (PA consultório > 140/90 mm Hg com PA na medição ambulatória de 24 horas normal) é encontrada em cerca de um terço dos inicialmente diagnosticados como portadores de hipertensão resistente [6]. Os esforços para superar a resistência à farmacoterapia despertaram o interesse no papel do sistema nervoso simpático na doença hipertensiva. Deste modo, tem sido demonstrado que existe uma hiperestimulação simpática na hipertensão dependendo principalmente das suas fases e formas clínicas incluindo hipertensão resistente [8]. Nos últimos anos, uma nova abordagem baseada num cateter utilizando energia de radiofrequência foi desenvolvida para selectivamente atingir e lesar os nervos renais. Esta abordagem entrou na prática clínica depois de ser validada em ensaios clínicos para o tratamento de doentes hipertensos resistentes.

Racional da desnervação renal

Fibras nervosas simpáticas eferentes pós ganglionares estão localizadas na adventícia das artérias renais, como uma densa rede de neurónios pós-ganglionares innervando a vasculatura, as células tubulares e o aparelho justaglomerular. Assim, a activação simpática central resulta via nervos simpáticos eferentes renais na retenção de volume, pela reabsorção tubular de sódio, na redução do fluxo sanguíneo renal, na vasoconstrição e libertação de renina do aparelho justaglomerular [9]. Com efeito, em doentes com hipertensão, *spillover* da noradrenalina, uma medida da actividade simpática eferente renal, tem sido encontrado aumentado em paralelo com o aumento da actividade simpática para o coração [10-12]. Além dos nervos simpáticos eferentes, existem nervos sensoriais aferentes ao longo das artérias renais, originários principalmente das paredes pélvicas renais, que respondem ao estiramento, à isquemia renal, hipóxia ou outra lesão, aumentando a actividade renal aferente [9, 13]. Esta sinalização sensorial renal aferente aumentada influencia directamente o fluxo simpático e não é restrita aos rins, mas também afecta outros órgãos altamente innervados tal como o coração, as glândulas supra-renais e os vasos sanguíneos periféricos [13].

Diversos estudos experimentais documentaram claramente que desnervação renal bilateral impediu o aumento da pressão arterial e consequentemente a doença hipertensiva. Com base nestes dados experimentais, na década de 1920 e 1930, esplanctinectomia e simpatectomia radical com técnicas de cirurgia radical foram utilizados para o tratamento de pacientes com hipertensão grave, num momento em que a terapia médica consistia apenas em baixo teor de sal e dieta. Numa grande série de intervenções cirúrgicas em mais de 1.000 pacientes hipertensos, uma significativa redução da pressão arterial foi conseguida acompanhada por uma diminuição das lesões de órgão alvo nas artérias da retina, insuficiências cardíaca e renal [14]. Não surpreendentemente, as taxas de complicações peri-procedimento foram elevadas, e essas intervenções cirúrgicas foram abolidas com o advento de agentes farmacológicos eficazes nos anos 1950. Agora, a ablação dos nervos simpáticos renais tornou-se disponível como um procedimento percutâneo oferecendo uma abordagem inovadora para tratar a hipertensão arterial nos doentes cuja pressão arterial não pode ser controlada de outra forma.

Desnervação renal por cateter

Metodologia do procedimento

Através duma abordagem percutânea minimamente invasiva, o cateter de ablação por radiofrequência, especialmente concebido, entra no óstio da artéria renal e a sua ponta é posicionada proximalmente à bifurcação. Antes do início do desnervação renal, os pacientes recebem, de preferência por via intravenosa, analgésicos e ansiolíticos/sedativos para diminuir a dor durante



a aplicação da radiofrequência, garantindo conforto. O local de ablação inicial é escolhido, a impedância, assim como a temperatura e resistência são medidos, e a energia de radiofrequência é aplicada de acordo com o protocolo pré-especificado.

Em seguida, o cateter é retirado proximalmente e as restantes sucessivas discretas ablações (4-8 totalmente) separadas tanto longitudinal como rotacionalmente na artéria são aplicadas de forma a alcançar uma ablação nervosa circunferencial. A ablação é executada de maneira semelhante em ambas as artérias renais, e quando o processo for completado o cateter é removido, sendo o tempo desde a primeira até à última ablação por radiofrequência tipicamente 40-60 minutos. Quaisquer sinais de anomalias da artéria renal devem ser inspecionados após a injeção de contraste não iónico. Pequenas irregularidades nos locais de tratamento, principalmente devido a edema da íntima e espasmo, desaparecem usualmente no final do procedimento, sem necessidade de qualquer acção adicional por parte dos operadores. Finalmente, o introdutor é removido de acordo com o protocolo padrão do centro de intervenção. Após o procedimento, o paciente é transferido para uma unidade de recuperação para monitorização até a alta hospitalar após 24 horas. É recomendado uma hidratação apropriada para substituição do volume intravascular antes e depois da desnervação renal. Este procedimento percutâneo minimamente invasivo, não-cirúrgico deve ser levado a cabo em centros hospitalares altamente experientes que tenham sido treinados especificamente para este procedimento e ter previamente realizado outros procedimentos de intervenção, tais como a angioplastia percutânea e implante de stent das artérias renais ou coronárias [15].

Estudos clínicos

Dois grandes estudos clínicos sobre desnervação renal simpática por cateter na hipertensão resistente, Simplicity HTN-1 com o seguimento prolongado e Simplicity HTN-2, foram relatados [16-18]. O primeiro estudo de prova de conceito incluiu 50 pacientes com hipertensão resistente grave (PA sistólica no consultório ≥ 160 mmHg), com média de PA no consultório de 177/101 mmHg que estavam medicados em média de 4,5 fármacos anti-hipertensores. A PA no consultório foi reduzida em -14/-10, -21/-10, -22/-11, -24/-11 e -24/-17 mm Hg a um, três, seis, nove, e 12 meses, respectivamente [16]. Dez dos 49 pacientes que foram submetidos a desnervação renal tiveram redução de fármacos antes de seis meses de seguimento, enquanto que apenas três dos 51 do grupo de controlo tiveram essa redução ($p = 0,04$). Numa extensão do seguimento de longo prazo de 24 meses, 153 pacientes foram acompanhados de uma forma não-randomizada. A PA no consultório de 176/92 mmHg (tratada com uma média de 5,1 medicamentos anti-hipertensores) caiu 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/11 e 32/15 mm Hg a um, três, seis, 12, 18 e 24 meses, respectivamente [17]. Estes resultados sugerem que a redução da PA é sustentada após a desnervação renal, pelo menos até dois anos. Assim, pelo menos, ao longo da duração deste seguimento, não foram detectados sinais de re-inervação. Curiosamente, como parte do estudo da prova de conceito, o *spillover* da noradrenalina renal, uma medida de actividade simpática dos rins, foi reduzido em 47%. Em resumo, este primeiro estudo em humanos indicou que a desnervação renal é uma estratégia de tratamento eficaz em pacientes hipertensos resistentes graves, não controlados de outra forma [16, 17].

O estudo Simplicity HTN-2 foi um ensaio clínico prospectivo randomizado multicêntrico, novamente incluindo pacientes com hipertensão resistente (PA consultório > 160 mmHg ou ≥ 150 mmHg em pacientes com diabetes tipo 2) [18]. Os doentes foram aleatorizados para efectuar desnervação renal ou para um grupo de controlo com manutenção da medicação anti-hipertensora sem qualquer alteração. A PA após seis meses, o principal

end-point, diminuiu 32/12 mmHg (PA basal 178/96 mmHg, $p < 0,001$) no grupo da desnervação renal ($n = 52$), enquanto que no grupo de controlo ($n = 54$) não se verificou nenhuma alteração na PA. As diferenças na PA do consultório entre os dois grupos aos seis meses, foram 33/11 mm Hg ($p < 0,001$), e quando corrigidos para aumento da medicação, a diferença era 31/11 mm de Hg ($p < 0,001$). Os registos de auto-medição da PA (AMPA) confirmaram as alterações verificadas na PA do consultório, com uma redução na AMPA de 20/12 mmHg após a desnervação renal e um aumento de 2/0 mm Hg no grupo controle ($p < 0,001$). A taxa de controlo da PA no consultório definida como pressão arterial sistólica < 140 mm Hg foi obtida em 39% dos pacientes e < 160 mmHg em 82%, respectivamente. Adicionalmente, 20% dos doentes submetidos a desnervação renal tiveram redução dos medicamentos, contra apenas 6% no grupo controle ($p = 0,04$). A segurança da desnervação renal por cateter foi cuidadosamente monitorizada [16-18]. No Simplicity HTN-1, quatro complicações agudas do procedimento (três pseudo-aneurismas na virilha e uma dissecação da artéria renal antes aplicação de energia de radiofrequência) foram tratados sem consequências a longo prazo. Num paciente, uma estenose de baixo grau pré-existente apresentou progressão (com implantação de stent com sucesso), mas nenhuma energia foi entregue para a área da estenose. No Simplicity HTN-2, ocorreram os seguintes eventos adversos periprocedimento: um pseudo-aneurisma da artéria femoral, uma queda na PA pós-procedimento, uma infecção do trato urinário, um internamento prolongado para avaliação de parestesia, e um caso de dorsalgia. Em ambos os Simplicity, a função renal, quer avaliada pela creatinina sérica, quer estimada pela taxa de filtração glomerular ou pelos níveis de cistatina C, manteve-se inalterada. De igual modo em ambos, estudos de imagiologia renal aos seis meses não identificaram o desenvolvimento estenose da artéria renal nas áreas onde a energia de radiofrequência foi aplicada. Estes dados clínicos de segurança concordam com dados experimentais que também não demonstraram qualquer desenvolvimento de estenose da artéria renal após a aplicação de energia de radiofrequência.

Critérios de elegibilidade

Primeiro de tudo, os doentes devem ser seleccionados para desnervação renal por cateter apenas em centros de excelência em hipertensão, como os Centros de Excelência da SEH. A monitoração ambulatoria da pressão arterial (MAPA) de 24 horas é essencial para confirmar resistência ao tratamento, e uma atenção especial deve ser dada à adesão ao tratamento medicamentoso, a exclusão de causas secundárias (incluindo hipertensão induzida por fármacos), ao reforço das mudanças de estilo de vida e optimização da terapêutica medicamentosa (cuidados específicos a medicação diurética em doses subóptimas).

Se a hipertensão resistente for confirmada, os doentes com PA sistólica no consultório ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg na diabetes tipo 2), apesar do tratamento com ≥ 3 anti-hipertensores de diferentes classes em doses adequadas, incluindo um diurético) são considerados como candidatos para a desnervação renal. Os seguintes critérios de exclusão devem ser respeitados, para efectuar desnervação renal com segurança: intervenções anteriores na artéria renal (angioplastia com balão ou implantação de stent), evidência de estenose da artéria renal ($> 50\%$), a presença de múltiplas artérias renais principais ou artérias renais principais de menos de 4 mm de diâmetro, ou menos do que 20 mm de comprimento, e taxa de filtração glomerular estimada < 45 ml/min/1.73 m². Além disso, os doentes devem estar clinicamente estáveis (a desnervação renal não é um tratamento de emergência), excluindo assim os doentes com enfarte do miocárdio recente, angina instável, ou um acidente vascular cerebral nos últimos 3-6 meses.

Existem controvérsias quanto ao uso de antagonistas da aldosterona ser um

pré-requisito para a elegibilidade. Uma redução da PA até 25 mm Hg sistólica foi relatada com antagonistas de aldosterona, mas nem todos os pacientes apresentam tal resposta. No primeiro ensaio clínico randomizado duplo cego, a queda da pressão arterial com espironolactona foi bastante modesta e a segurança a longo prazo continua a ser uma questão de preocupação [19]. Além disso, os pacientes com hipertensão resistente têm sido expostos a uma variedade de medicamentos anti-hipertensores e muitos desses pacientes não toleram alguns fármacos. O desafio do especialista em hipertensão é diagnosticar verdadeira intolerância farmacológica (por exemplo, por re-exposição ao fármaco não tolerado), uma vez que só nesse caso a desnervação renal parece ser mais justificada.

Perspectiva

Devido ao facto de que a desnervação renal leva a uma redução significativa da actividade simpática central para todos os órgãos, este método pode ter efeitos benéficos também em condições com maior actividade simpática central. Estudos piloto e pequenos estudos clínicos têm demonstrado que a desnervação renal preserva a resposta cardiorrespiratória ao exercício (com significativa redução da PA e uma resposta da frequência cardíaca mantida), melhora a sensibilidade à insulina e o índice apneia/hipopneia na apneia obstrutiva do sono, enquanto que ensaios clínicos estão a ser realizados para analisar o uso de desnervação renal em pacientes com insuficiência renal e cardíaca crónicas. Por outro lado, diversas necessidades continuam por ser cumpridas, como a avaliação imediata de desnervação renal bem sucedida, a eficácia a longo prazo, os preditores de resposta da PA ao procedimento, e se os *end-points* cardiovasculares são evitados e a mortalidade reduzida. Estudos experimentais com outras técnicas (por exemplo, a aplicação local de fármacos neurotóxicos, criocoagulação, desnervação induzida por ultra-sons e outros tipos de cateteres de radiofrequência) estão actualmente a ser realizados.

Conclusões

A desnervação simpática renal percutânea por cateter transluminal por aplicação de energia de radiofrequência está a emergir como uma abordagem viável e segura para alcançar a redução da PA em doentes com hipertensão resistente. Nos últimos anos, o método inovador de desnervação renal entrou na prática clínica e deve ser actualmente utilizado em pacientes com hipertensão resistente que preenchem os critérios estabelecidos acima relatados, e depois de cuidadosa selecção em centros de excelência de hipertensão, tais como os Centros de Excelência SEH. Finalmente, a desnervação renal deverá ser realizada em centros hospitalares muito experientes por especialistas credenciados em intervenção que tenham sido treinados nesta intervenção específica, e que sejam qualificados para gerir potenciais complicações, como a dissecação da artéria renal.

Referências

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
2. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29: 4–16.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hyper-

4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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: 1403–1419.
6. 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.
7. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011; 124: 1046–1058.
8. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 642416.
9. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R245–R253.
10. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690–697.
11. Schobel HP, Fischer T, Heusser K, Geiger H, Schmieder RE. Pre-eclampsia — a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996; 335: 1480–1485.
12. Schlaich MP, Socratous F, Henneby S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 933–939.
13. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991; 71: 659–682.
14. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1501–1504.
15. 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.
16. 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: 1275–1281.
17. Simplicity Trial Investigators 2011. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–917.
18. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
19. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57: 1069–1075.