



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Ablação Simpática Renal no Tratamento da Hipertensão Arterial Resistente: Futuras Aplicações e Implicações**

**Ana Filipa Marques Saraiva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr. Ricardo Tjeng

**Covilhã, Abril de 2015**



## Dedicatória

À minha avó,  
pelo apoio constante  
e amor incondicional.



# Agradecimentos

Quero agradecer especialmente aos meus avós por todo o apoio e amor que me deram ao longo de toda a minha vida. Sei que sem vocês não teria chegado aonde cheguei e não teria tido todas as oportunidades que fizeram de mim o que sou hoje.

Ao resto da minha família por ter estado sempre presente tanto nos bons como nos maus momentos. Sei que poderei sempre contar convosco.

Aos meus amigos (não vos vou enumerar porque vocês sabem quem são) por me aturarem e terem sempre aquela palavra amiga que nos faz avançar para a frente. Por aqueles que se mantiveram na minha vida apesar da distância e que sei que estarão sempre lá. Por todos os momentos positivos e negativos que passámos juntos e que permitiram manter a minha sanidade mental ao longo destes anos. Por vezes basta uma simples gargalhada para ultrapassar os momentos mais difíceis.

À pessoa que faz subir a minha tensão arterial há quase dez anos. Fazes-me sentir como nunca me senti. Dás cor à minha vida. Amo-te.

E finalmente queria agradecer ao meu orientador por me ter dado a oportunidade de fazer esta tese com a sua orientação, por me ter sempre respondido com a maior brevidade possível e sempre com uma crítica construtiva.



# Resumo

**Introdução:** A hipertensão arterial é umas das doenças mais prevalentes a nível mundial, com aproximadamente 1 bilião de pessoas acometidas e um aumento expectável para 1.5 biliões até 2025. Apesar do avanço no seu tratamento, uma proporção de pacientes permanecem resistentes à terapêutica convencional e sem um controlo adequado, podendo isso afectar adversamente os futuros eventos cardiovasculares e mortalidade. Este crescimento alarmante já se traduz num importante problema de saúde pública e num dos maiores encargos económicos da saúde, sendo necessárias novas abordagens e elaboração de diferentes estratégias para o seu combate.

**Objectivos:** Esta revisão incidirá na definição da hipertensão arterial resistente e sua etiologia, assim como nas evidências contemporâneas que apoiam a utilidade da ablação simpática renal abordando concomitantemente os dispositivos actuais e emergentes, as potenciais indicações de tratamento no futuro e questões não resolvidas que precisam de ser abordadas antes desta técnica poder ser adoptada não apenas como último recurso exclusivo da hipertensão arterial resistente. Para finalizar será proposto um algoritmo de avaliação dos pacientes com possível hipertensão arterial resistente que deverá estar na base da decisão de implementação da ablação simpática renal.

**Resultados:** A ablação simpática renal é uma das técnicas que possivelmente poderá ter implicações futuras na população com hipertensão arterial, nomeadamente naqueles com hipertensão arterial resistente verdadeira. Esta tem como objectivo reduzir a activação simpática renal (um dos factores na fisiopatologia da hipertensão arterial) através da destruição dos nervos simpáticos renais localizados na adventícia das artérias renais. Existem vários cateteres utilizados, cada um com as suas especificações e consequentemente com vantagens e desvantagens próprias, sendo que a sua selecção deve ser feita individualmente consoante o perfil do paciente. É no entanto de extrema importância uma avaliação pré-procedimento minuciosa de modo a excluir a grande percentagem de indivíduos com hipertensão arterial não controlada decorrente de vários factores que impossibilitam o seu controlo, mas que são passíveis de ser corrigidos e como tal devem ser primeiramente excluídos.

**Conclusão:** Vários estudos têm demonstrado a eficácia e segurança desta técnica tanto na hipertensão arterial resistente como noutras co-morbilidades. No entanto, não existe nenhum marcador que avalie a sua eficácia, nem preditores robustos duma resposta mais acentuada em determinados pacientes. Adicionalmente existem vários factores que parecem influenciar diversos parâmetros relacionados com esta técnica, sendo portanto necessários mais estudos para consolidar os dados positivos já existentes relativos à ablação simpática renal.

## Palavras-chave

Hipertensão Arterial Resistente, Aderência, Sistema Nervoso Simpático, Ablação Simpática Renal, Cateter.





# Abstract

**Introduction:** Hypertension is one of the most prevalent diseases in the world, with about 1 billion people affected and a possible increase to 1.5 billion by 2025. Despite advances in treatment, a proportion of patients remain resistant to conventional treatment and uncontrolled, and this can adversely affect future cardiovascular events and mortality. This alarming growth is already reflected in an important public health problem and one of the largest economic burdens of health, requiring new approaches and development of different strategies to fight it.

**Objectives:** This review will focus on the definition of resistant hypertension and its etiology, as well as in contemporary evidence supporting the usefulness of renal sympathetic denervation while addressing current and emerging devices, potential treatment indications in the future and unresolved issues that need to be addressed before renal sympathetic denervation can be adopted not only as a last resort exclusively for resistant hypertension. Finally it will be proposed an evaluation algorithm for patients with resistant hypertension which should be implemented before the execution of this technique.

**Results:** Renal sympathetic denervation is a technique that possibly could have future implications in the population with hypertension, especially those with true resistant hypertension. This technique aims to reduce the renal sympathetic activation (a component in the pathophysiology of hypertension) through the destruction of the renal sympathetic nerves located in the adventitia of the renal arteries. There are several catheters that can be used, each with its specifications and therefore their selection should be made individually depending on the profile of the patient. It is however extremely important a detailed pre-procedure evaluation to exclude the large percentage of individuals with uncontrolled hypertension due to several factors that make it impossible to control blood pressure, but are likely to be corrected and as such should be treated first.

**Conclusion:** Several studies have demonstrated the efficacy and safety both in resistant hypertension as in other co-morbidities. However, there is no marker to evaluate the effectiveness of this technique, neither a robust predictor of a stronger response in certain patients. Additionally there are several factors that seem to influence various parameters related to this technique. Therefore there is a need for additional studies to consolidate the positive data existing on the renal sympathetic denervation.

## Keywords

Resistant Hypertension, Adherence, Sympathetic Nervous System, Renal Sympathetic Denervation, Catheter.



# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract	x
Keywords	xi
Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Gráficos	xxi
Lista de Acrônimos	xxiii
Introdução	1
Metodologia	3
Capítulo 1: Visão Geral sobre a Hipertensão Arterial Resistente	4
1. Definição	4
2. Epidemiologia	4
2.1. Incidência e Prevalência	4
2.2. Implicações Genéticas	5
2.3. Factores de Risco	5
2.4. Prognóstico	6
3. Etiologia	6
3.1. Pseudo-resistência	6
3.1.1. Aderência ao Tratamento	6
3.1.2. Técnica de Medição da Pressão Arterial	9
3.1.3. Efeito da Bata Branca	10
3.1.4. Tratamento Inadequado	10
3.2. Substâncias que Aumentam a Pressão Arterial	10
3.2.1. Anti-Inflamatórios Não Esteróides	11
3.2.2. Outras Substâncias	12
3.3. Causas Secundárias de Hipertensão Arterial	12
3.3.1. Apneia Obstrutiva do Sono	12
3.3.2. Aldosteronismo Primário	13
3.3.3. Doença Renovascular	13
3.3.4. Doença Renal Crônica	13

Capítulo 2: Ablação Simpática Renal	14
1. Sistema Nervoso Simpático	14
1.1. Inervação Eferente	14
1.2. Inervação Aferente	14
2. Simpatectomia	16
3. Ablação Simpática Renal	17
3.1. Visão Geral	17
3.2. Cateteres	18
3.2.1. Cateteres de Radiofrequência	20
3.2.1.1. Cateter Symplicity	20
3.2.1.2. Cateter Symplicity Spyral	21
3.2.1.3. Cateter EnligHTN	21
3.2.1.4. Cateter V2	23
3.2.1.5. Cateter OneShot	24
3.2.1.6. Cateter Thermocool	26
3.2.1.7. Cateter Iberis	26
3.2.2. Cateteres de Ultrassons	27
3.2.2.1. Cateter Paradise	27
3.2.2.2. Cateter TIVUS	28
3.2.2.3. Cateter Kona Surround Sound	29
3.2.3. Cateter de Microinfusão Bullfrog	29
3.3. Aspectos Técnicos	30
3.3.1. Artérias Renais Acessórias	30
3.3.2. Espessura da Parede Vascular	30
3.3.3. Tamanho e Pontos Específicos da Artéria	30
3.3.4. Número de Ablações	30
3.3.5. Localização das Ablações	31
3.3.6. Distribuição dos Nervos Simpáticos	32
3.3.7. Experiência do Intervencionista	33
3.3.8. Medição do Sucesso da Ablação Renal	33
3.4. Custo-Eficácia	33
3.5. Grandes Estudos	33
3.5.1. Symplicity HTN-1	33
3.5.2. Symplicity HTN-2	35
3.5.3. Symplicity HTN-3	37
3.5.4. Symplicity Registry	44
3.5.5. EnligHTN-1	45
3.5.6. EnligHTN-2	46

3.6. Outros Efeitos	47
3.6.1. Hipertrofia Ventricular Esquerda	47
3.6.2. Apneia Obstrutiva do Sono	47
3.6.3. Metabolismo da Glicose	48
Considerações Finais	49
Conclusão	51
Referências Bibliográficas	53





# Lista de Figuras

Figura 1 - Inervação Renal do Sistema Nervoso Simpático

Figura 2 - Ação Integrada do Sistema Nervoso Simpático

Figura 3 - Cateter Symplicity Flex

Figura 4 - Ilustração Esquemática da Ablação Simpática Renal com o Cateter Symplicity Flex

Figura 5 - Cateter Symplicity Spyral

Figura 6 - Cateter EnligHTN

Figura 7 - Cateter V2

Figura 8 - Cateter OneShot

Figura 9 - Cateter Thermocool

Figura 10 - Cateter Iberis

Figura 11 - Cateter Paradise

Figura 12 - Cateter TIVUS

Figura 13 - Cateter Bullfrog

Figura 14 - Esquematização dos Quadrantes da Artéria Renal utilizados na Ablação Simpática Renal

Figura 15 - Distribuição dos Nervos Simpáticos ao Longo da Artéria Renal

Figura 16 - Desenho do Estudo Symplicity HTN-2

Figura 17 - Desenho do Estudo Symplicity HTN-3

Figura 18 - Proposta de Algoritmo para Avaliação dos Pacientes com Possível Hipertensão Arterial Resistente

Figura 19 - Áreas de Investigação Futura



# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Limites de Referência para o Diagnóstico de Hipertensão Arterial

Tabela 2 - Factores de Risco para o Desenvolvimento de Hipertensão Arterial Resistente

Tabela 3 - Factores Associados à Pseudo-Resistência

Tabela 4 - Tratamento da Hipertensão Arterial

Tabela 5 - Substâncias que podem Potencialmente Aumentar a Pressão Arterial

Tabela 6 - Causas de Hipertensão Arterial Secundária

Tabela 7 - Especificações Técnicas dos Principais Cateteres Utilizados para Ablação Simpática Renal

Tabela 8 - Aspectos Comparativos entre os Estudos Symplicity

Tabela 9 - Comparação dos Critérios de Inclusão e Exclusão entre os Estudos Symplicity

Tabela 10 - Comparação dos Resultados dos Estudos Symplicity



# Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Prevalência da Hipertensão Arterial Resistente em Portugal

Gráfico 2 - Redução da pressão arterial ao longo dos 6 meses de seguimento do estudo de viabilidade do cateter Symplicity Spyral

Gráfico 3 - Redução da pressão arterial ao longo dos 6 meses de seguimento do estudo EnligHTN-3

Gráfico 4 - Redução da pressão arterial ao longo dos 12 meses de seguimento do estudo REDUCE-HTN

Gráfico 5 - Redução da MAPA ao longo dos 12 meses de seguimento do estudo REDUCE-HTN

Gráfico 6 - Redução da pressão arterial ao longo dos 12 meses de seguimento do estudo RHAS

Gráfico 7 - Redução da pressão arterial ao longo dos 12 meses de seguimento do estudo RAPID

Gráfico 8 - Redução da pressão arterial ao longo dos 3 meses de seguimento do estudo REDUCE

Gráfico 9 - Redução da MAPA ao longo dos 3 meses de seguimento do estudo REDUCE

Gráfico 10 - Comparação da redução da pressão arterial consoante o padrão de ablação no estudo Symplicity HTN-3

Gráfico 11 - Distribuição da pressão arterial sistólica até aos 24 meses de seguimento do estudo Symplicity HTN-1

Gráfico 12 - Redução da pressão arterial ao longo dos 36 meses de seguimento do estudo Symplicity HTN-1

Gráfico 13 - Alteração da pressão arterial ao longo dos 36 meses de seguimento do estudo Symplicity HTN-2

Gráfico 14 - Redução da pressão arterial ao longo dos 6 meses de seguimento do estudo Symplicity HTN-3

Gráfico 15 - Comparação da redução da pressão arterial com o uso ou não de antagonistas dos receptores mineralocorticóides no regime terapêutico inicial no estudo Symplicity HTN-3

Gráfico 16 - Comparação da redução da pressão arterial entre o subgrupo afro-americano e o subgrupo não afro-americano no estudo Symplicity HTN-3

Gráfico 17 - Alteração da pressão arterial consoante o subgrupo de pressão arterial sistólica inicial ao longo dos 6 meses de seguimento do estudo Symplicity Registry

Gráfico 18 - Redução da pressão arterial ao longo dos 24 meses de seguimento do estudo EnligHTN-1

Gráfico 19 - Redução da pressão arterial ao longo do primeiro mês de seguimento do estudo EnligHTN-2



# Lista de Acrónimos

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Measurement
ACEI	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
AVC	Acidente Vascular Cerebral
ARA	Antagonistas dos Receptores da Angiotensina
AINE	Anti-inflamatórios Não Esteróides
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
ASR	Ablação Simpática Renal
BCC	Bloqueadores dos Canais de Cálcio
BP	Blood Pressure
CCB	Calcium Channel Blocker
CDI	Cardiodesfibrilhador implantável
cont.	Continuação
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CTA	Computed Tomography Angiography
DBP	Diastolic Blood Pressure
DGS	Direcção Geral de Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crónica
duplex	Duplex Ultrasonography
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilhação Auricular
HTA	Hipertensão Arterial
HTAR	Hipertensão Arterial Resistente
HTN	Hypertension
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
M	Month
MAPA	Medição Ambulatorial da Pressão Arterial
meds	Classes of Antihypertensive Medications
Mo	Month
MRA	Magnetic Resonance Angiography
NTS	Solitary Tract Nucleus
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PVN	Paraventricular Nucleus
QALY's	Quality-adjusted Life Years
RA	Renal Artery
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System
RVLM	Rostral Ventrolateral Medulla
SBP	Systolic Blood Pressure
SNS	Sympathetic Nervous System
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

UBI	Universidade da Beira Interior
US	United States
Wk	Week





# Introdução

Aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo tem hipertensão arterial (HTA), sendo expectável um aumento para 1.5 biliões até 2025. Este aumento a um ritmo alarmante da prevalência da HTA traduz-se como um importante problema de saúde pública, contribuindo para a morbilidade e mortalidade cardiovascular e renal. Com 92 milhões de quality-adjusted life years (QALY's) directamente atribuíveis a esta condição constitui um grande encargo económico, representando mais de 55 biliões de dólares/ano em gastos de saúde e mais de 10% dos custos totais do gasto em Saúde (1-5).

Em Portugal, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte com 32% do total dos óbitos, sendo que segundo o estudo PAP a prevalência da HTA ronda os 42% e constitui o factor de risco mais prevalente na população portuguesa (6).

O tratamento e controlo da pressão arterial (PA) são assim de extrema relevância, adicionando-se também todos os benefícios que advêm dessa gestão: redução de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em 42% e dos eventos coronários em 14% para pessoas com menos de 60 anos paralelamente a uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) de -10mmHg e da pressão arterial diastólica (PAD) de -6mmHg; ou redução da mortalidade total em 15%, da mortalidade cardiovascular em 36%, da incidência de AVC em 35% e de doença coronária em 18% para pessoas com mais de 60 anos paralelamente a uma redução da PAS de -15mmHg e da PAD de -6mmHg (7).

De acordo com as Normas da Direcção Geral de Saúde (DGS), a HTA é definida como uma elevação persistente em várias medições efectuadas no consultório e em diferentes ocasiões correspondendo a PAS  $\geq 140$ mmHg e/ou a PAD  $\geq 90$ mmHg. Esta definição apenas se considera válida em pessoas com  $\geq 18$  anos, não sujeitas a tratamento farmacológico anti-hipertensor, sem patologia aguda concomitante e que não se encontrem grávidas. No entanto já são contempladas as diferentes formas de medição da PA, alargando assim as modalidades de diagnóstico da HTA (7) (Tabela 1).

Tabela 1 - Limites de Referência da Pressão Arterial para o Diagnóstico de Hipertensão Arterial (6)

Tipo de medição		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Consultório		140	90
	Global (24horas)	125-130	80
MAPA	Período do dia (7-23horas)	130-135	85
	Período da noite (23-7horas)	120	70
Automedicação no domicílio		130-135	85

Apesar do avanço no tratamento, uma proporção de pacientes permanecem resistentes à terapêutica convencional e sem um controlo adequado, podendo isso afectar adversamente os futuros eventos cardiovasculares e mortalidade. No entanto, nem todos os indivíduos com aparente HTA não controlada têm de facto hipertensão arterial resistente (HTAR), sendo de extrema importância a definição desta última e exclusão de factores que possam confundir o seu diagnóstico.

Quanto aos indivíduos com verdadeira HTAR, a ablação simpática renal é uma das técnicas que possivelmente poderá ter implicações futuras nesta população, sendo que vários estudos têm demonstrado a sua eficácia e segurança. No entanto existem diversos pontos que têm de ser primeiramente analisados. Esta revisão incidirá na definição da HTAR e sua etiologia, assim como nas evidências contemporâneas que apoiam a utilidade da ablação simpática renal abordando concomitantemente os dispositivos actuais e emergentes, as potenciais indicações de tratamento no futuro e questões não resolvidas que precisam de ser abordadas.

# Metodologia

A pesquisa bibliográfica para a realização desta monografia foi realizada em várias fases, sendo que estas decorreram previamente à elaboração do texto, paralelamente a esta focando aspectos específicos e posteriormente à escrita para pormenores finais.

A primeira pesquisa incidiu nos livros básicos de estudo de modo a perceber qual o conhecimento e enquadramento já existente do tema escolhido, de modo a delinear um método de pesquisa posterior mais directo. Assim ficaram definidas as palavras-chave de pesquisa inicial: hipertensão arterial resistente e ablação simpática renal.

A pesquisa electrónica foi efectuada em vários motores de pesquisa nomeadamente na *PubMed*, *Europe PubMed Central*, *Medscape*, *Cochrane*, *Elsevier*, *American Heart Association* e *ScienceDirect*; tendo como premissa a pesquisa de artigos apenas publicados após 2010 e limitados à língua portuguesa e inglesa.

Após esta pesquisa inicial foram realizadas várias pesquisas subsequentes mais direccionadas para um tema específico de acordo com o desenvolvimento da tese ou até mesmo a consulta de um artigo em particular.

# Capítulo 1 - Visão Geral sobre a Hipertensão Arterial Resistente

## 1. Definição

Com o aumento da prevalência da HTA, aumenta igualmente o peso da HTAR. Esta é definida como uma PA acima dos valores estabelecidos nas *guidelines* em vigor (140/90mmHg), apesar do tratamento com 3 ou mais medicamentos de diferentes classes em doses máximas toleradas, incluindo um diurético. A *American Heart Association* também inclui nesta definição os pacientes com a PA controlada com o uso de  $\geq 4$  agentes anti-hipertensores (3).

## 2. Epidemiologia

### 2.1. Incidência e Prevalência

Apesar da prevalência da HTAR permanecer desconhecida, estima-se através de vários estudos que ronde os 20-30% de todos os hipertensos e que varie de população para população. A alta prevalência da HTA na população em geral torna esta pequena percentagem bastante significativa em termos de número real de pacientes (8,9).

Em Portugal o estudo da prevalência da HTAR revelou que 28,6% dos indivíduos com HTA com toma regular de medicação não se encontram controlados e que a percentagem de HTAR ronda os 8% na população portuguesa (10,11) (Gráfico 1).

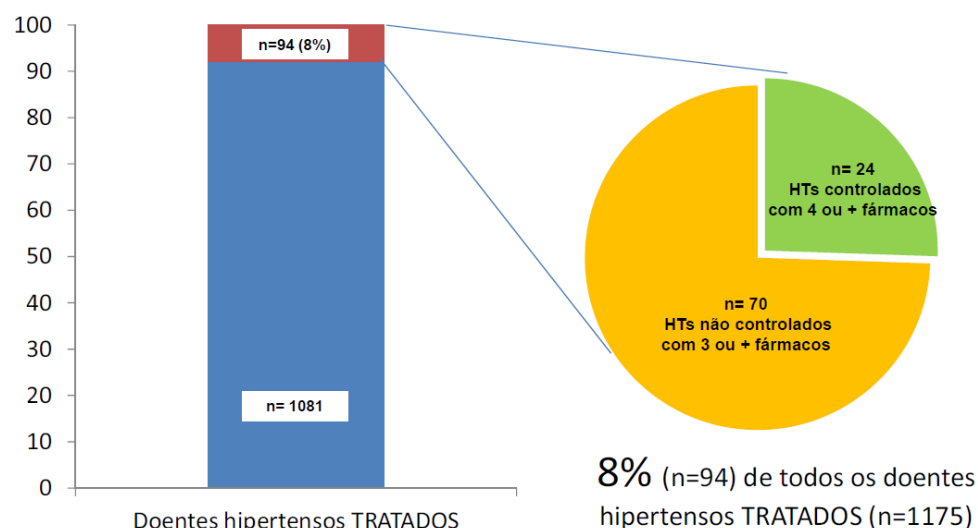


Gráfico 1 - Prevalência da Hipertensão Arterial Resistente em Portugal (11)

Dentre os estudos relativos a esta temática a nível mundial podem-se destacar (3,12,13):

- Estudo retrospectivo de 205.750 adultos nos Estados Unidos da América (EUA), utilizando dados colectados ao longo de um período de 4 anos, que revelou uma prevalência de 16,2% de pacientes tomando 3 ou mais medicamentos durante pelo menos 4 semanas;
- Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (1988-2008) que mostraram uma prevalência de HTAR aumentada de 5,5% em 1988-1994 para 8,5% em 1999-2004 e para 11,8% em 2005-2008;
- Estudo ACCOMPLISH em que 25-28% dos indivíduos permaneceu com uma HTA não controlada durante o curso do estudo, apesar da intensificação do tratamento;
- Dados do estudo *Framingham Heart* em que apenas 48% dos participantes tratados farmacologicamente se encontravam controlados;
- Compilação de quatro estudos transversais alemães indicando uma prevalência de HTAR de 18% nos homens e de 22% nas mulheres;
- *Health Survey for England* em que 20% dos pacientes hipertensos apresentaram uma PA não controlada, correspondendo a 0,5-1 milhão de pessoas.

## 2.2. Implicações Genéticas

Alguns estudos abordam a possível implicação de mutações genéticas na predisposição do desenvolvimento da HTAR. Um estudo finlandês mostrou que certas variantes das subunidades  $\beta$  e  $\gamma$  do gene ENAC do canal de sódio epitelial eram significativamente mais prevalentes em pacientes com HTAR. Outros estudos associam o alelo da enzima CYP3A5\*1 a níveis mais elevados de PA em indivíduos normotensos de raça negra e à resistência ao tratamento (14).

## 2.3. Factores de Risco

Existem vários factores de risco para o desenvolvimento de HTAR incluindo idade, sexo feminino, obesidade, PAS elevada, diabetes mellitus, doença renal crónica (DRC) e hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Com o aumento destes factores de risco na população a incidência da HTAR provavelmente irá aumentar (3) (Tabela 2).

Tabela 2 - Factores de Risco para Desenvolvimento de Hipertensão Arterial Resistente

Factores de Risco
Idade
Sexo feminino
Obesidade
PAS elevada
Diabetes mellitus
Doença renal crónica
Hipertrofia ventricular esquerda

## 2.4. Prognóstico

Pacientes com HTAR apresentam taxas mais elevadas de morte, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), AVC e DRC comparativamente aos doentes hipertensos controlados. Um mau controlo da HTA é responsável por 62% dos casos de AVC e 49% dos casos de doença cardíaca isquémica, assim como por 7,1 milhões de mortes anualmente. O risco de mortalidade cardiovascular relaciona-se linearmente com a PAS e PAD, duplicando quando estas se encontram acima de 115/75mmHg para cada +20mmHg e +10mmHg, respectivamente (5,7,15).

## 3. Etiologia

HTAR não é o mesmo que HTA não controlada, sendo que esta última apresenta uma prevalência muito mais elevada e pode ser devida a causas de pseudo-resistência, HTA secundária ou derivada de factores do estilo de vida (3).

### 3.1. Pseudo-resistência

Existem várias causas de pseudo-resistência, nomeadamente má aderência ao tratamento, má técnica de medição da PA, efeito da bata branca e tratamento inadequado (Tabela 3).

Tabela 3 - Factores Associados à Pseudo-Resistência

Factores		
Associados ao Paciente	Má aderência ao tratamento	Custo elevado do medicamento
		Efeitos secundários
		Regimes complexos
		Educação inadequada
		Défices de memória, problemas psiquiátricos
		Relacionamento paciente-médico difícil
	Efeito da bata branca	
Associados ao Médico	Má técnica de medição	Incumprimento das regras
		Pseudo-hipertensão
	Inércia do médico	Doses inadequadas
		Escolha inapropriada da medicação ou da sua combinação
		Má comunicação
Ausência de vontade de investir na educação do paciente		

#### 3.1.1. Aderência ao Tratamento

A causa mais comum de pseudo-resistência é a não aderência por parte dos pacientes à terapêutica farmacológica, estimando-se que à volta de 40% dos pacientes irá parar a medicação dentro do primeiro ano e que em 5-10 anos de seguimento menos de 40% dos pacientes irá continuar o tratamento recomendado (3). Esta prevalência alarmante de má

aderência pode dever-se a variadas razões como: efeitos secundários e custo elevado dos medicamentos, uso de regimes complexos, desconhecimento das consequências deletérias da HTA não controlada, má relação paciente-médico, entre outros. Consequentemente, as taxas de aderência devem ser melhoradas através de várias estratégias que actuem nestes factores (16-18):

- Escolha de agentes com um custo baixo, de acção prolongada, com uma toma diária única e com efeitos secundários mínimos (a avaliação da aderência por monitorização electrónica demonstrou que esta cai de 79% nos pacientes com apenas uma toma diária para 51% nos pacientes com 4 doses diárias);
- Envolvimento do paciente através da automedicação no domicílio e criação de um diário;
- Envolvimento dos familiares;
- Pacientes mais velhos com défices de memória ou com doenças psiquiátricas podem beneficiar do uso de caixas para os comprimidos;
- O seguimento por um especialista parece aumentar as taxas de aderência comparativamente ao seguimento nos cuidados de saúde primários, assim como o aumento da frequência de consultas (numa avaliação retrospectiva de pacientes com HTAR encaminhados para uma clínica de hipertensão, a PA diminuiu à volta de -18/-9mmHg no primeiro ano e as taxas de controlo aumentaram de 18% para 52%);
- De acordo com um estudo retrospectivo, a participação em ensaios clínicos independentemente da alocação dos pacientes aumenta as taxas de aderência e sua persistência.

Um aspecto importante é o facto de a aderência poder variar com o tempo. Por exemplo, os pacientes podem apresentar uma aderência parcial tomando os seus medicamentos por volta da altura das suas consultas, mas parando subsequentemente. Como tal é necessário avaliar dum modo preciso e objectivo a aderência, assim como segui-la ao longo do tempo. Isto é possível através de diferentes métodos de aferição como questionários, contagem de comprimidos, caixas electrónicas de comprimidos ou medição de substâncias (biomarcadores, medicamentos ou seus metabólitos) nos fluidos corporais (16). De acordo com um estudo relativamente recente, o uso da análise de urina por espectrometria de massa em *tandem* com cromatografia líquida de alto desempenho é um método prático e eficaz de excluir a não aderência dos pacientes e assim estratificar mais eficientemente a investigação subsequente. Utilizando este método concluiu-se que 25% dos indivíduos estudados eram total ou parcialmente não aderentes ao seu regime terapêutico, sendo que a maior prevalência se registava nos pacientes não controlados e nos referenciados para ablação simpática renal (19).



Outro aspecto relevante e que é muitas vezes negligenciado é a abordagem do tratamento não farmacológico que pode ter repercussões acentuadas na descida da PA e com o qual os pacientes têm particular resistência a modificações (Tabela 4).

Tabela 4 - Tratamento da Hipertensão Arterial

Modificação do Estilo de Vida	Tratamento Farmacológico
Conteúdo de Fibra e Gorduras	Diuréticos
Sódio	IECA
Obesidade	ARA
Actividade Física	BCC
Tabaco	$\beta$ -bloqueadores
Álcool	Bloqueadores $\alpha$ -adrenérgicos
	Agonistas $\alpha_2$ centrais
	Vasodilatadores

Vários estudos documentam o impacto destas mudanças na redução da PA, nomeadamente nos indivíduos com HTAR (12,17,18,20,21):

- Conteúdo de fibra e gorduras - um estudo prospectivo sobre o efeito do tipo de dieta avaliou 459 adultos revelando uma redução da PA de -11,4/-5,5mmHg nos indivíduos hipertensos com uma dieta combinada com alto conteúdo de fibra e baixo teor em gordura comparativamente a uma dieta típica dos países desenvolvidos. Nos indivíduos normais a redução correspondente foi de -3,5/-2,1mmHg;
- Sódio - a sua ingestão é excessiva no mundo ocidental, principalmente devido ao sal contido nos alimentos processados (80%), sendo o seu consumo muito superior ao recomendado. Num estudo comparando o efeito duma dieta baixa ou rica em sódio nos pacientes com HTAR, a ingestão baixa em sódio foi associada a uma diminuição acentuada da PA de -22,7/-9,1mmHg. No entanto, o programa ONTARGET sugere que tanto o consumo excessivo (>7g/dia) como o consumo baixo (<3g/dia) de sódio estão associados a eventos cardiovasculares negativos. Como tal as actuais recomendações indicam que os pacientes hipertensos devem restringir a sua ingestão de sódio para <5,8g/dia;
- Obesidade - a obesidade está associada a uma HTA mais severa, aumento de número de medicamentos anti-hipertensores e aumento da probabilidade de HTA não controlada, sendo portanto bastante comum em pacientes com HTAR. Estudos indicam que a perda de 10Kg pode estar associada à redução em média de -6mmHg na PAS e de -4,6mmHg na PAD;
- Álcool - o consumo excessivo de álcool aumenta o risco de desenvolvimento de HTA, assim como a probabilidade de desenvolvimento de HTAR. Num estudo finlandês, o consumo excessivo de álcool relacionou-se com uma menor probabilidade de controlo

da HTA durante 2 anos de *follow-up*. A sua cessação num pequeno subgrupo levou a uma redução de -7,2mmHg na PAS e de -6,6mmHg na PAD da medição ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

### 3.1.2. Técnica de Medição da Pressão Arterial

Uma boa técnica de medição da PA é essencial para um diagnóstico preciso, tendo alguns requisitos explicitados nas Normas da DGS (3,7,17):

- A medição da PA deve ser efectuada no mínimo duas vezes com um intervalo de 1-2min, sendo registados os valores mais baixos e se existir uma grande discrepância entre os valores obtidos dever-se-á proceder a nova medição;
- Deve-se usar uma braçadeira de tamanho adequado;
- Medir sistematicamente no membro superior em que foram detectados valores mais elevados na primeira consulta;
- Suportar o braço ao nível do coração durante a medição;
- A medição deve ocorrer num ambiente acolhedor e ser realizada com calma com o doente sentado e relaxado há pelo menos 5min;
- O paciente deve ter a bexiga vazia e não ter fumado nem ingerido estimulantes na hora anterior.

É frequente no dia-a-dia observar-se ao incumprimento destas regras, tornando as medições erróneas.

É também importante ter em conta que podemos ter falsas elevações nos idosos devido a não atingirem uma compressão arterial adequada decorrente da acentuada calcificação arterial. Este processo denomina-se pseudo-hipertensão (22).

Relativamente ao tipo de medição existem 3 opções que podem ser utilizadas para avaliação da PA: PA no consultório, MAPA ou automedicação no domicílio.

A MAPA consiste na obtenção automatizada da PA em intervalos fixos durante um período de 24 horas fora do ambiente hospitalar, representando assim uma monitorização mais realista da PA visto que a mede durante as actividades diárias do paciente e durante o sono. Adicionalmente apresenta outras vantagens em comparação com a medição no consultório como a remoção do viés do observador e erros de medição, maior número de medições, identificação do efeito da bata branca, da hipertensão mascarada (combinação duma PA medida no consultório normal e duma MAPA aumentada) e da hipertensão arterial nocturna, determina a variabilidade da PA ao longo das 24 horas e a eficácia da medicação anti-hipertensora e é um preditor mais forte de morbilidade e mortalidade cardiovascular. No entanto também apresenta algumas desvantagens como desconforto devido à braçadeira ou distúrbios do sono (16,23,24).

### 3.1.3. Efeito da Bata Branca

O efeito da bata branca é definido por uma MAPA ou automedicação no domicílio normal, mas uma PA acima de 140/90mmHg aquando da medição no consultório.

A sua prevalência entre os pacientes com HTAR ronda os 20-30% sendo portanto uma percentagem significativa que deve ser identificada previamente a tentativas terapêuticas direccionadas para a HTAR verdadeira. Por exemplo, no Registo Ambulatorial Espanhol da Pressão Arterial 8.295 de 68.045 pacientes tratados (12,2%) apresentavam HTAR e destes 37,5% tinham HTA pelo efeito da bata branca. Muxfeldt *et al.* estudou 286 pacientes com PA não controlada e encontrou uma percentagem significativa de efeito da bata branca (47%) e lesões órgão-alvo menores em comparação com os pacientes com HTAR verdadeira (3,16,23).

### 3.1.4. Tratamento Inadequado

O tratamento inadequado engloba a inércia do médico, podendo levar a doses inadequadas ou combinações inapropriadas dos fármacos utilizados.

Num estudo retrospectivo de 140.126 pacientes resistentes ao tratamento, as classes mais prescritas de medicamentos anti-hipertensores foram os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e/ou antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA) (96,2%), diuréticos (93,2%), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) (83,6%) e  $\beta$ -bloqueadores (80%). Medicamentos recomendados na HTAR como o diurético clortalidona (3%) de acção prolongada e os antagonistas dos receptores mineralocorticóides (5,9%) foram subutilizados, enquanto o uso concomitante de IECA e ARA não recomendado foi utilizado em 15,6% dos pacientes (12,16,22).

Os antagonistas dos receptores mineralocorticóides em particular têm mostrado ser agentes eficazes de quarta linha nos pacientes com HTAR. Um estudo prospectivo em pacientes com HTAR mostrou que a toma de espironolactona como quarto agente uma vez por dia durante 6 meses reduzia em média a pressão arterial em -25/-12mmHg. Dados semelhantes foram encontrados no ASCOT em que 1.411 pacientes tiveram uma redução significativa da PA de -21,8/-9,5mmHg após uma média de 1-3 anos tomando espironolactona como quarto agente. Outro estudo realizado em 175 pacientes com HTAR determinou uma redução da PA com o uso de espironolactona após 7 meses de -16/-9mmHg (12).

## 3.2. Substâncias que Aumentam a Pressão Arterial

Vários medicamentos e outras substâncias podem provocar interações farmacológicas ou induzir directamente um aumento da PA, contribuindo para o desenvolvimento ou aumento da HTA e podendo levar a resistência ao tratamento através da retenção de sódio, expansão de volume ou activação directa do sistema nervoso simpático (Tabela 5).

Tabela 5 - Substâncias que Potencialmente podem Aumentar a Pressão Arterial

Substâncias
Anti-inflamatórios não esteróides
Contraceptivos orais
Ciclosporina
Corticosteróides (glucocorticóides e mineralocorticóides)
Simpaticomiméticos
Antidepressivos tricíclicos
Eritropoietina
Carbenoxolona
Cocaína
Anfetaminas
Alcaçuz

A HTA induzida por medicamentos é frequentemente encontrada no dia-a-dia da prática clínica logo a sua identificação e suspensão do agente causal é de extrema importância já que pode amenizar o grau de HTA e reverter uma possível resistência ao tratamento. Quando tal não for possível, como geralmente é o caso, dever-se-á reduzir a dose do agente nocivo ou procurar um tratamento alternativo mais benéfico.

Outro aspecto importante a ter em conta é a variabilidade interindividual acentuada que existe nos efeitos consequentes. A administração das substâncias pode resultar num aumento da PA nalguns indivíduos, enquanto noutros podem ter um efeito mínimo ou até não causar qualquer alteração da PA (22).

### 3.2.1. Anti-inflamatórios Não Esteróides

A causa mais comum de HTA induzida por medicamentos é o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Estes têm demonstrado facilitar o desenvolvimento da HTAR através do aumento da retenção de água e sódio, activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, induzindo a vasoconstrição e atenuando o efeito de vários medicamentos anti-hipertensores (21). Vários estudos documentam esta acção dos AINE (22):

- Um estudo revelou um risco aumentado de desenvolvimento de HTA de 66% com o uso de AINE;
- Uma meta-análise demonstrou que a PA média aumentava +3,3mmHg em pacientes hipertensos com o uso de AINE em comparação com um aumento não significativo em normotensos (+1,1mmHg);
- Outra meta-análise revelou que o uso de AINE levava a uma elevação significativa da PA média de +5mmHg apenas evidente em hipertensos e não em normotensos.

### 3.2.2. Outras Substâncias

Outro medicamento muito utilizado e que pode interferir com a PA é o contraceptivo oral. O seu uso tem um risco de 80% de desenvolvimento de HTA. No entanto este risco varia com o tipo de contraceptivo oral, sendo mais frequente em contraceptivos orais combinados (22).

Outro exemplo é o uso da ciclosporina que, como exemplificado numa revisão, aumenta a PA em +5mmHg quando administrada em baixas doses e em +11mmHg em altas doses (21).

Outras substâncias que podem aumentar a pressão arterial através de vários mecanismos incluem: glucocorticóides e mineralocorticóides, simpaticomiméticos (como os descongestionantes nasais e alguns comprimidos dietéticos), antidepressivos tricíclicos, eritropoietina, carbenoxolona, cocaína, anfetaminas, alcaçuz, entre outros (3,17,25).

### 3.3. Causas Secundárias de Hipertensão Arterial

As causas secundárias de HTA são mais comuns na HTAR que na HTA controlada e muitas vezes coexistem nos pacientes com HTAR (12). Por este facto devem ser identificadas, visto que estes pacientes podem beneficiar de terapêuticas específicas e com cura possível (Tabela 6).

Tabela 6 - Causas de Hipertensão Arterial Secundária

Causas	Comuns	Apneia obstrutiva do sono
		Aldosteronismo primário
		Doença renovascular
		Doença renal crónica
	Incomuns	Feocromocitoma
		Síndrome de Cushing
		Coarctação da aorta
		Hipertiroidismo
		Hiperparatiroidismo
		Tumor intracraniano

#### 3.3.1. Apneia Obstrutiva do Sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio do sono caracterizado por episódios repetitivos de apneia-hipopneia durante o sono, despertares nocturnos frequentes e sonolência excessiva durante o dia. A sua prevalência é particularmente elevada nos pacientes com HTAR, tendo sido observada em 2/3 dos pacientes em comparação com apenas 38% dos pacientes com HTA controlada. Adicionalmente, num estudo transversal de 41 pacientes com HTAR encaminhados para uma clínica especializada 96% dos homens e 65% das mulheres apresentavam características de AOS (3,12).

É importante realçar que nestes indivíduos o tratamento da AOS com continuous positive airway pressure (CPAP) foi capaz de melhorar ambas as co-morbilidades. Num estudo em pacientes com AOS e HTAR o tratamento da AOS com CPAP permitiu a redução da medicação anti-hipertensora em 71% dos indivíduos e observou-se uma redução na MAPA de -10/-7mmHg aos 3 meses de *follow-up* (26,27).

### **3.3.2. Aldosteronismo Primário**

O aldosteronismo primário é caracterizado pela produção autónoma de aldosterona com a consequente supressão da produção de renina pelas células justaglomerulares renais. Isto resulta na expansão do volume, HTA difícil de controlar, hipocaliemia e alcalose metabólica (12).

A sua prevalência em pacientes com HTAR é elevada, tendo sido encontrada uma percentagem aproximada de 14-21%. A adição de um antagonista dos receptores mineralocorticóides a estes pacientes demonstra uma redução significativa da PA. Num estudo observacional numa clínica especializada na Grécia de 1.616 pacientes com HTAR, 20,9% apresentavam um teste de rastreio positivo para aldosteronismo primário e 11,3% um diagnóstico confirmado. De 88 pacientes com HTAR encaminhados para uma clínica especializada em Birmingham, 20% apresentavam aldosteronismo primário confirmado (3,12).

### **3.3.3. Doença Renovascular**

A maioria dos casos de doença renovascular (90%) é devida a aterosclerose e é vista em pacientes mais velhos, fumadores, com dislipidemia e diabetes, com doença aterosclerótica conhecida e insuficiência renal não explicada. Os outros 10% correspondem a displasia fibromuscular das artérias renais, comumente em mulheres com menos de 50 anos, sendo que a revascularização usualmente melhora o controlo da PA neste caso.

Aproximadamente 10% dos pacientes com HTAR e com mais de 65 anos apresentam uma estenose arterial renal significativa (>70%) (3,12,15).

### **3.3.4. Doença Renal Crónica**

A DRC é uma importante causa de HTAR, mas também pode ser uma consequência desta. Cerca de 75% dos pacientes com DRC encontram-se a tomar anti-hipertensores. Menos de 15% dos pacientes com DRC encontram-se controlados (3,22).

# Capítulo 2 - Ablação Simpática Renal

## 1. Sistema Nervoso Simpático

O Sistema Nervoso Simpático é um elemento chave da fisiopatologia da HTA, sendo fisiologicamente um dos mecanismos que modulam a tensão arterial tanto a curto (reflexos) como a longo-prazo. A inervação simpática renal (aferente e eferente) segue a artéria renal de cada rim e localiza-se principalmente na sua adventícia. A sua estimulação leva ao aumento da produção e libertação de noradrenalina (29).

### 1.1. Inervação Eferente

Os centros autonómicos do Sistema Nervoso Central recebem e integram os sinais aferentes provenientes de sensores em órgãos-alvo, barorreceptores, hipotálamo, córtex e sistema límbico e transmitem os sinais eferentes para neurónios pré-ganglionares simpáticos na coluna intermédia-lateral da medula espinhal (T10-L2). A partir destes neurónios o sinal segue pelos nervos esplâncnicos até neurónios pós-ganglionares localizados nos gânglios pré-vertebrais que entregam o sinal ao rim (13,29,30) (Figura 1,2). A sua estimulação crónica contribui para a HTA promovendo diversas acções ao nível do rim dependentes da dose:

- Baixos níveis de estimulação - aumento da libertação de renina pelas células justaglomerulares (via  $\beta_1$ -adrenorreceptores), promovendo a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este por sua vez vai aumentar de forma sinérgica a acção do sistema nervoso simpático através da libertação da angiotensina II que ao ligar-se ao seu receptor  $AT_1$  aumenta a reabsorção de água e sódio (através da acção da aldosterona) e a constrição da vasculatura renal;
- Níveis intermédios de estimulação - aumento da retenção de sódio tubular (via  $\alpha_{1B}$ -adrenorreceptores);
- Níveis elevados de estimulação - diminuição do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular (via  $\alpha_{1A}$ -adrenorreceptores).

### 1.2. Inervação Aferente

Por sua vez, o rim transmite sinais aferentes através de fibras simpáticas via gânglios dorsais (T6-L4) até aos neurónios da coluna cinzenta posterior da medula espinhal ipsilateral. Daqui o sinal é transmitido tanto para os centros autonómicos do Sistema Nervoso Central (permitindo o aumento da actividade simpática em vários alvos como a vasculatura, coração e outros órgãos) como para o rim contralateral (permitindo a regulação cruzada da hemodinâmica renal) (Figura 1,2).

As terminações nervosas aferentes encontram-se predominantemente na pélvis renal, sendo de dois tipos: barorreceptores que enviam informação sobre a pressão hidrostática pélvica renal e pressão da vasculatura renal e os quimiorreceptores que são activados pela isquemia renal e mudanças no ambiente químico do interstício renal (30).

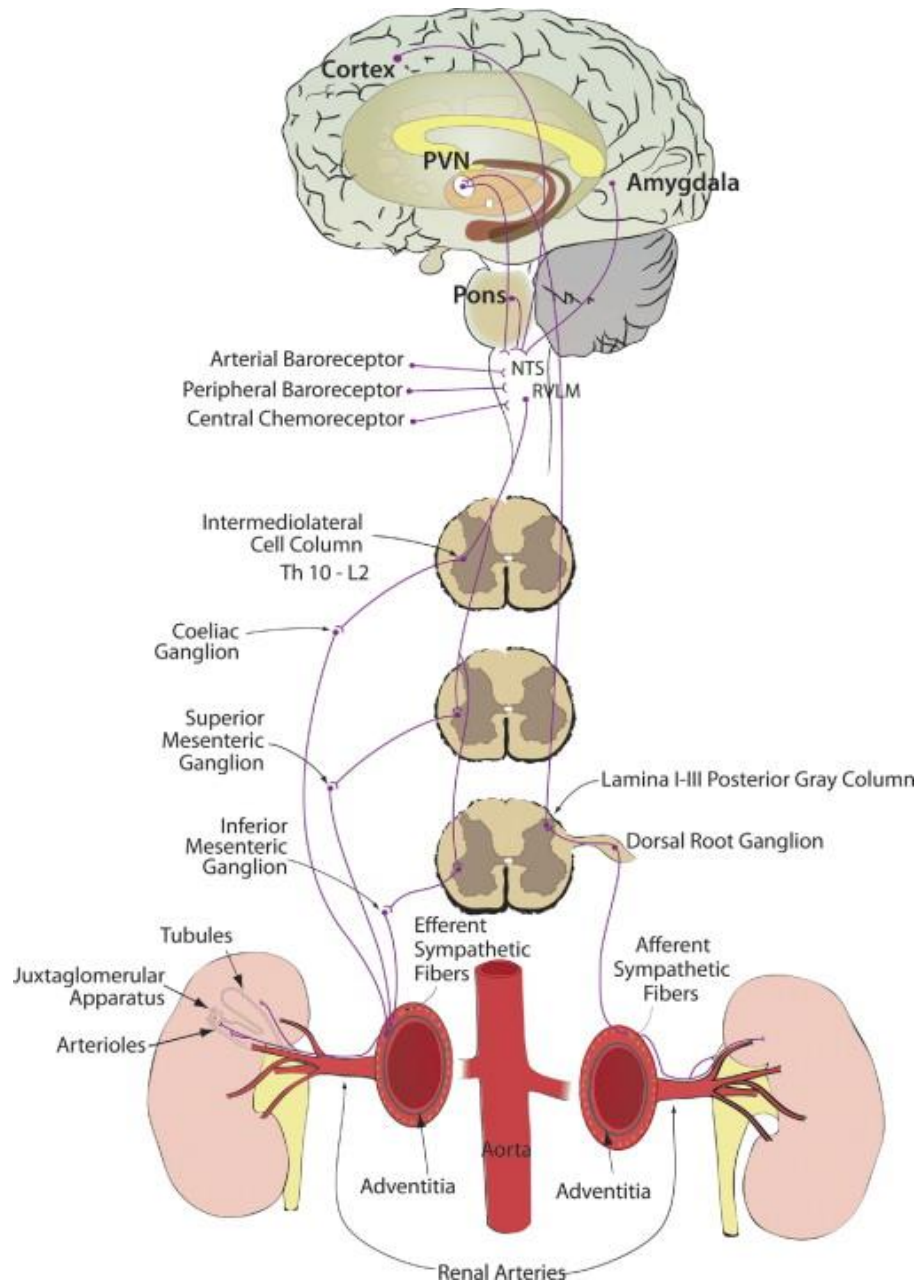


Figura 1 - Inervação Renal do Sistema Nervoso Simpático (30)



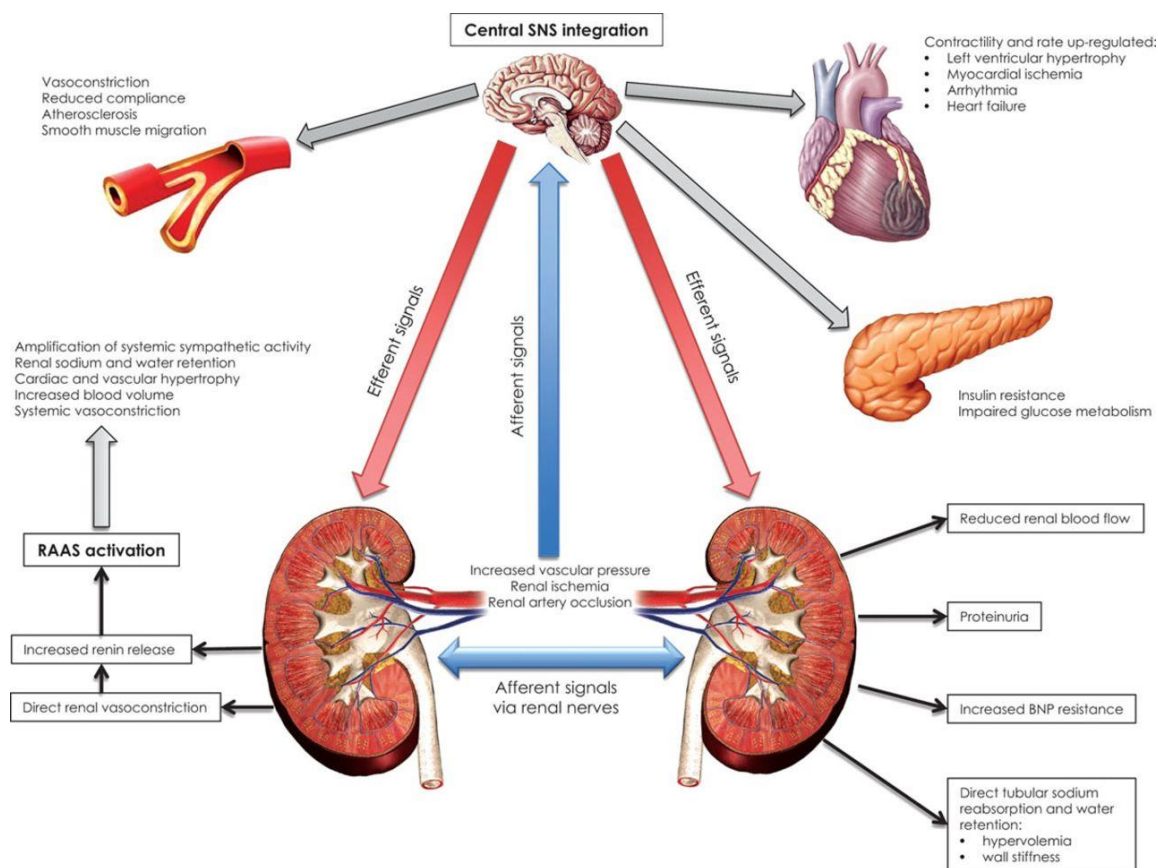


Figura 2 - Ação Integrada do Sistema Nervoso Simpático (13)

## 2. Simpatectomia

Antes do surgimento das drogas anti-hipertensoras actuais, as opções terapêuticas para a HTA maligna (emergência hipertensiva definida como a presença de PA muito elevada associada a lesões isquêmicas de órgãos-alvo como retina, rim, coração ou cérebro) estavam limitadas quase exclusivamente à simpatectomia cirúrgica, sendo que vários estudos documentam reduções significativas na PA e um aumento na taxa de sobrevivência desses pacientes. No entanto, esta abordagem encontrava-se associada a uma permanência hospitalar pós-operatória prolongada (2-4 semanas), período de recuperação igualmente longo (1-2 meses), altas taxas de mortalidade e complicações peri-procedimento e efeitos colaterais muito comuns (hipotensão ortostática, síncope e taquicardia, distúrbios intestinais, anidrose, disfunção sexual, incontinência urinária e fecal) (13,31-33).

Apesar da simpatectomia ter sido a primeira intervenção cirúrgica eficaz e os primeiros medicamentos anti-hipertensores terem como alvo o sistema nervoso simpático foram posteriormente substituídos por outros medicamentos mais bem tolerados (5,18,29).

### 3. Ablação Simpática Renal

#### 3.1. Visão Geral

Tanto a Sociedade Europeia de Hipertensão como a Sociedade Europeia de Cardiologia divulgaram a sua opinião sobre a ablação simpática renal, afirmando ser uma terapia efectiva quando aplicada com cautela em pacientes com HTAR comprovada. Ambas salientam também que existem ainda muitas questões por responder, recomendando a opinião de um especialista no que concerne à selecção dos pacientes, custo-eficácia e benefícios versus limitações. As *guidelines* mais recentes recomendam a ablação simpática renal (Classe I) apenas para os pacientes com HTAR verdadeira, com valores de PAS  $\geq 160$ mmHg ou de PAD  $\geq 110$ mmHg confirmados por MAPA (4,8).

Previamente à execução da ablação simpática renal é necessário efectuar uma avaliação rigorosa para selecção dos pacientes indicados. Nesta avaliação deve-se excluir todas as formas de HTAR derivadas de factores tratáveis ou de factores extrínsecos; avaliar a elegibilidade anatómica das artérias renais através dum método imagiológico e escolher o tipo de cateter mais adequado.

Dum modo geral a técnica em si consiste na utilização de energia (radiofrequência ou ultrassons) com o objectivo de destruir os nervos simpáticos que se localizam na adventícia das artérias renais. Na maioria dos cateteres utilizados isto é conseguido através da introdução percutânea do cateter através da artéria femoral. Devido à proximidade dos nervos simpáticos às fibras nervosas C da dor, o procedimento é doloroso e necessita de ser controlado com analgesia. Adicionalmente pode surgir instabilidade do cateter com os movimentos respiratórios profundos, contracções cardíacas forçadas ou ablação ao nível do óstio reforçando a necessidade de analgesia adequada (5,13).

Após o procedimento os pacientes tipicamente permanecem 12 horas no hospital, recebendo instruções para manter toda a sua medicação anti-hipertensora. Adicionalmente (apesar de ainda não existir um consenso) institui-se terapia antiagregante plaquetar dupla de modo a reduzir o risco de formação de trombos derivado do desnudamento da íntima. Os pacientes devem ser seguidos com monitorização periódica da PA através da MAPA, permitindo a titulação dos medicamentos consoante a evolução do paciente. Deve-se igualmente proceder ao seguimento imagiológico de modo a detectar alguma possível repercussão do procedimento nos vasos. Tamplin *et al.* avaliaram 16 pacientes submetidos a ablação renal por meio de tomografia de coerência óptica e observaram em grande parte dos doentes uma constrição difusa da artéria renal e dano tecidual local no sítio da ablação, bem como a formação de edema e trombos (13,34).

### 3.2. Cateteres

Existem 5 dispositivos principais aprovados para execução da ablação simpática renal: Symplicity [Medtronic, Mountain View, CA, USA], EnligHTN [St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA], V2 [Vessix, Laguna Hills, CA, USA], OneShot [Covidien, Campbell, California] e Paradise [ReCor Medical Technology, Menlo Park, CA, USA]. Outros cateteres já utilizados em humanos incluem o Thermocool [Biosense Webster Inc., Diamond Bar, California]; Iberis [Terumo Medical Corporation, Tokyo, Japan]; TIVUS [Cardiosonic Ltd., Tel Aviv, Israel], Kona Surround Sound [Kona Medical Inc., Bellevue, WA]; Bullfrog Microinfusion Catheter [Mercator MedSystems, Inc., CA, USA] (3,29) (Tabela 7).

As diferenças entre os diversos dispositivos relacionam-se com (16):

- Necessidade ou não de guia;
- Tipo de energia aplicada;
- Número de eléctrodos;
- Forma de entrega de energia;
- Ajuste automático ou não da energia;
- Possibilidade de estabilizar e centralizar o cateter na artéria renal por insuflação de balão (permitem um contacto maior com a parede do vaso) ou expansão dos eléctrodos;
- Possibilidade de controlo da temperatura através de um mecanismo de arrefecimento;
- Possibilidade de proceder à ablação das artérias renais acessórias;
- Possibilidade de acesso via radial em vez de femoral (diminuindo as complicações vasculares locais).

Actualmente os cateteres de segunda geração substituíram os cateteres com um único eléctrodo, resultando num tempo de ablação mais curto, diminuição da necessidade de reposição dos eléctrodos, uma ablação mais completa e uma maior precisão enquanto minimizam a lesão dos vasos utilizando a energia mais baixa possível (1,35).

Tabela 7 - Especificações Técnicas dos Principais Cateteres Utilizados para Ablação Simpática Renal

	Symlicity Flex	Symlicity Spyral	EnligHTN	Vessix V2
Companhia	Medtronic	Medtronic	St. Jude Medical	Boston Scientific Corp.
Design	Eléctrodo único em ponta flexível	Múltiplos eléctrodos (4) em extremidade helicoidal	Múltiplos eléctrodos (4) em extremidade em forma de cesto	Balão com múltiplos eléctrodos (8); Artérias renais acessórias acessíveis
Tipo de Energia	Radiofrequência monopolar	Radiofrequência monopolar	Radiofrequência monopolar	Radiofrequência bipolar
Potência	8W	8W	6W	2W
Tempo de entrega de energia	2min	1min	90s	30s
Sistema de Arrefecimento	Não	Não	Não	Não

Tabela 7 - Especificações Técnicas dos Principais Cateteres Utilizados para Ablação Simpática Renal (cont.)

	OneShot	ThermoCool	Iberis
Companhia	Covidien-Maya	Biosense Webster	Terumo Medical Corp.
Design	Balão com múltiplos eléctrodos no exterior dispostos de forma helicoidal	Múltiplos eléctrodos (4) dispostos de forma helicoidal	Múltiplos eléctrodos (4) numa extremidade flexível; Inserção pela artéria radial
Tipo de Energia	Radiofrequência monopolar	Radiofrequência monopolar	Radiofrequência
Potência	25W	15-24W	8W
Tempo de entrega de energia	2min		2min
Sistema de Arrefecimento	Irrigação com solução salina	Irrigação com solução salina	Não

Tabela 7 - Especificações Técnicas dos Principais Cateteres Utilizados para Ablação Simpática Renal (cont.)

	Paradise	TIVUS	Surround Sound System	Cateter de microinfusão Bullfrog
Companhia	ReCor Medical Inc.	CardioSonic	Kona Medical	Mercator MedSystems Inc.
Design	Transdutor que emite energia circunferencial; Balão	Transdutor que emite energia planar; Cateter	Entrega de energia externa focalizada (não invasivo)	Balão com microagulha incorporada
Tipo de Energia	Ultrassons	Ultrassons	Ultrassons	Agentes bloqueadores do SNS
Potência	12W	12W		
Tempo de entrega de energia	30s	40s	<2min (por paciente)	
Sistema de Arrefecimento	Irrigação com água arrefecida	Não		

### 3.2.1. Cateteres de Radiofrequência

#### 3.2.1.1. Cateter Symplicity Flex

O cateter Symplicity de primeira geração foi o mais utilizado, sendo portanto aquele com que se tem mais experiência clínica. Este cateter é composto por um único eléctrodo de platina-irídio na sua extremidade distal, sendo que a sua radio-opacidade ajuda no posicionamento do cateter sob orientação fluoroscópica (Figura 3).



Figura 3 - Cateter Symplicity Flex (4)

A sua introdução percutânea é feita através da artéria femoral. O tratamento envolve 4 a 6 aplicações de 2 minutos cada de energia de baixa potência (8W) por radiofrequência num padrão helicoidal através da rotação e deslocamento de 5mm distal para proximal do cateter dentro da artéria entre as ablações, sendo que a sua duração total ronda os 42 minutos. Para minimizar os efeitos térmicos na parede do vaso o *design* permite um fluxo contínuo do sangue que vai arrefecendo a artéria renal ao longo do tratamento (Figura 4).

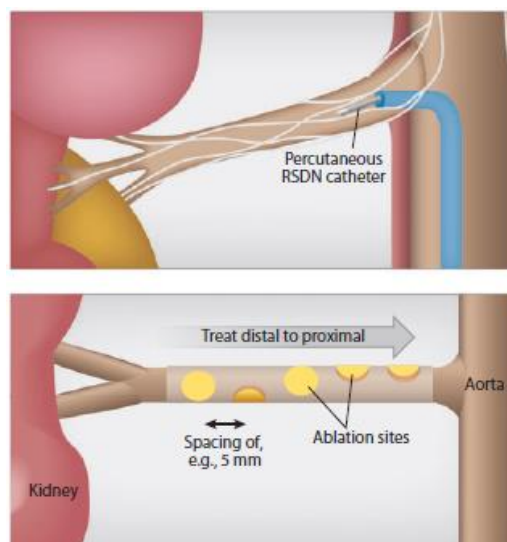


Figura 4 - Ilustração Esquemática da Ablação Simpática Renal com o Cateter Symplicity (36)

### 3.2.1.2. Cateter Symplicity Spyral

O cateter Symplicity de segunda geração é um cateter de radiofrequência com 4 eléctrodos dispostos num padrão helicoidal que entregam simultaneamente a energia durante 1min. (Figura 5).

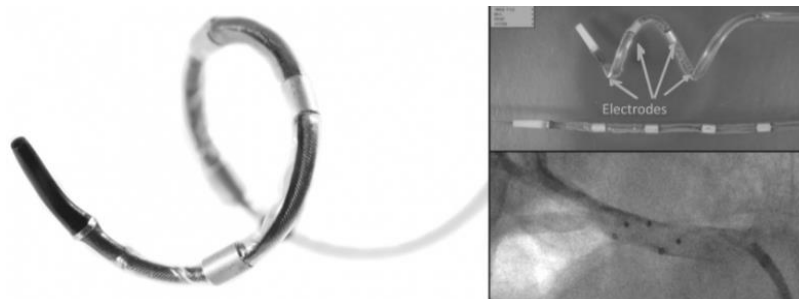


Figura 5 - Cateter Symplicity Spyral (37)

Foi efectuado um estudo de viabilidade em 29 pacientes, sendo que após o primeiro mês observou-se uma redução da PA de -14/-7mmHg e foram relatados dois pseudo-aneurismas na artéria femoral. O tempo do procedimento foi reduzido em 33min comparativamente com o cateter de primeira geração (4,35) (Gráfico 2).

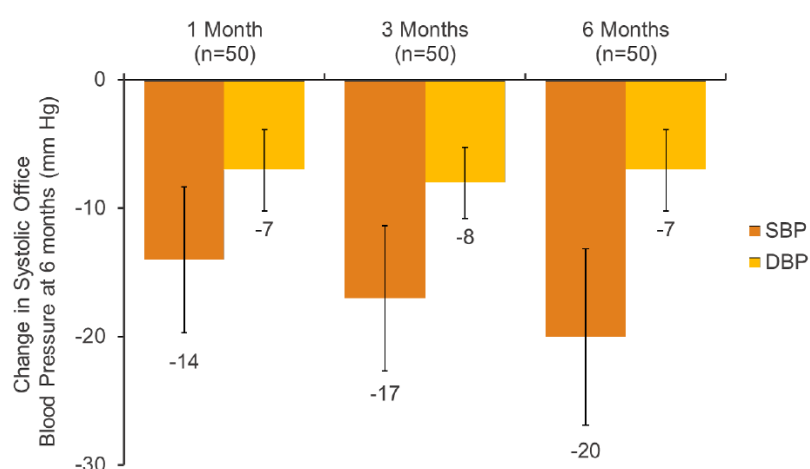


Gráfico 2 - Redução da pressão arterial ao longo dos 6 meses de seguimento do estudo de viabilidade do cateter Symplicity Spyral (38)

### 3.2.1.3. Cateter EnligHTN

O cateter EnligHTN é composto por um cesto com 4 eléctrodos de platina-irídio num padrão circunferencial que entregam energia simultaneamente sob orientação fluoroscópica. O segmento distal do cateter é deflectido para ajudar no posicionamento do cesto (32,35) (Figura 6).



Figura 6 - Cateter EnligHTN (4)

A inserção do cateter é feita do mesmo modo que o descrito para o cateter Symplicity. Uma vez posicionado na artéria renal o cesto é expandido. O tratamento consiste em 4 a 8 ablações em cada artéria renal com uma duração de 90s cada. Posteriormente o cesto é colapsado para remoção ou reposicionamento para ablações adicionais (35).

Cada eléctrodo possui um sensor de temperatura de modo a monitorizar a temperatura no local de ablação. O gerador possui assim 4 canais independentes que monitorizam a temperatura e ajustam a magnitude da energia (normalmente 6W por cada eléctrodo) de modo a manter uma temperatura adequada (1).

Actualmente este cateter foi remodelado de modo a aumentar a sua eficácia, tendo sido efectuado um estudo de viabilidade denominado EnligHTN-3. Este estudo englobou 50 pacientes com HTAR e foi realizado na Austrália e Nova Zelândia. Aos 6 meses não foram reportados eventos adversos significativos, sendo que a PA apresentava uma redução de -25/-7mmHg (39) (Gráfico 3).

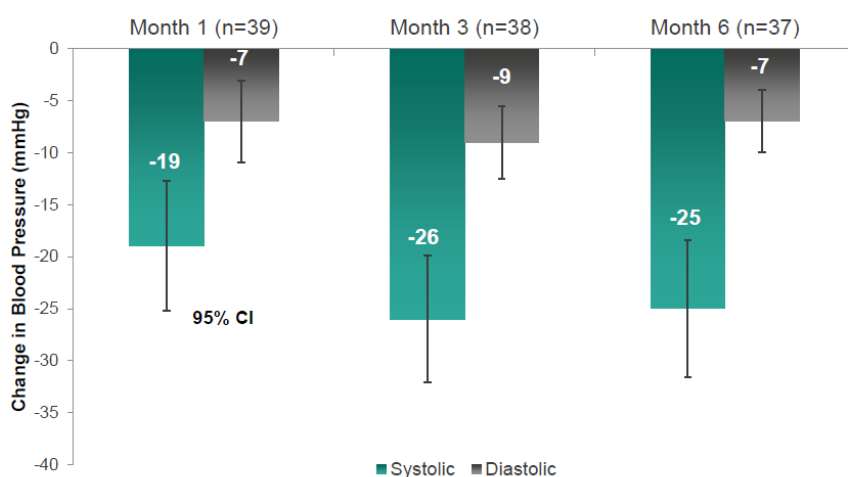


Gráfico 3 - Redução da pressão arterial ao longo dos 6 meses de seguimento do estudo EnligHTN-3 (39)

### 3.2.1.4. Cateter V2

O cateter V2 é constituído por um balão de baixa pressão com eléctrodos bipolares de radiofrequência na sua superfície distribuídos num padrão helicoidal. A energia é entregue simultaneamente por todos os eléctrodos com uma duração de 30s. Apresenta como vantagem principal a possibilidade da sua utilização em artérias de diâmetro mais pequeno, nomeadamente artérias renais acessórias (4,8,29) (Figura 7).

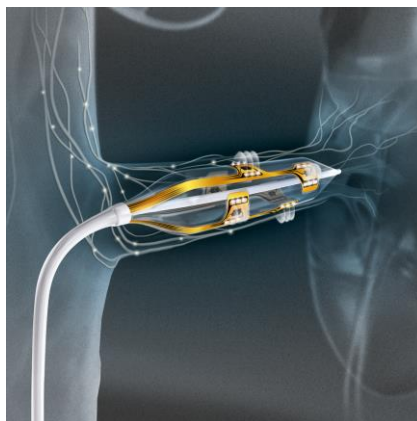


Figura 7 - Cateter V2 (40)

Este cateter foi analisado através do estudo REDUCE-HTN (prospectivo, não randomizado, aberto e multicêntrico) em 146 pacientes tendo demonstrado uma redução da PA de -24,5/-10,3mmHg aos 6 meses e de -23,6/-10mmHg aos 12 meses. Igualmente a MAPA mostrou reduções de -8/-5,7mmHg aos 6 meses e reduções significativas sustentadas aos 12 meses (-8,5/-5,5mmHg) (8,35,40) (Gráfico 4,5).

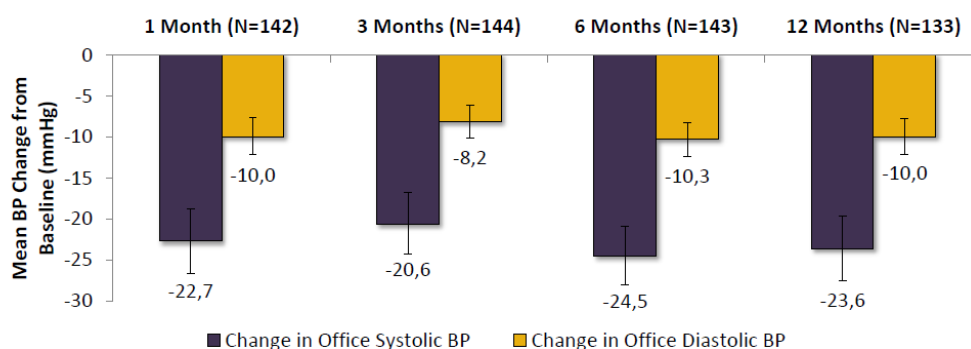


Gráfico 4 - Redução da pressão arterial ao longo dos 12 meses de seguimento do estudo REDUCE-HTN (40)



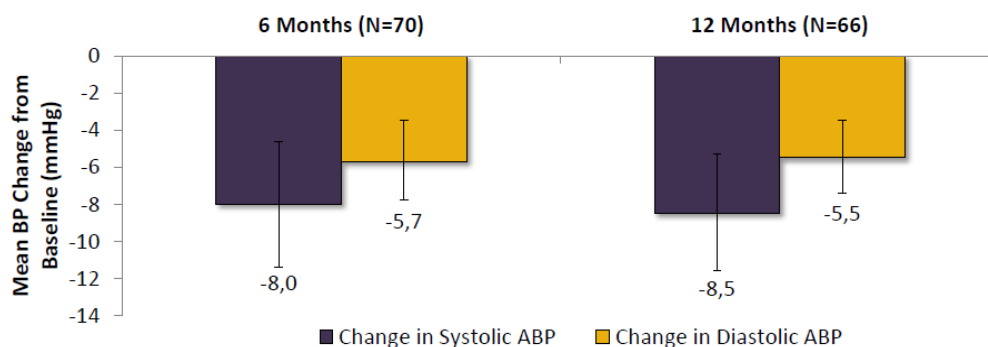


Gráfico 5 - Redução da MAPA ao longo dos 12 meses de seguimento do estudo REDUCE-HTN (40)

### 3.2.1.5. Cateter OneShot

O cateter OneShot é composto por um balão coberto por eléctrodos dispostos em espiral e um sistema de irrigação com solução salina que controla a temperatura do vaso durante o tratamento. O balão é insuflado sob baixa pressão na artéria renal e os eléctrodos entregam energia (25-30W) na forma de radiofrequência durante 2min (4,29) (Figura 8).



Figura 8 - Cateter OneShot (4)

O estudo RHAS analisou a viabilidade do cateter, tendo como principais objectivos a capacidade de inserir o dispositivo e de realizar o procedimento. O estudo englobou 9 pacientes com uma taxa de sucesso técnico de 88,9% com a ocorrência de um erro derivado de incorrecta configuração do *software*. O tempo do procedimento rondou os 16min no total. Após o primeiro mês registou-se uma descida na PA em média de -30,1/-5,2mmHg e aos 3, 6 e 12 meses de -34,2/-10,8mmHg, -33,6/-12,8mmHg e -30,6/-9,5mmHg, respectivamente (8,41,42) (Gráfico 6).

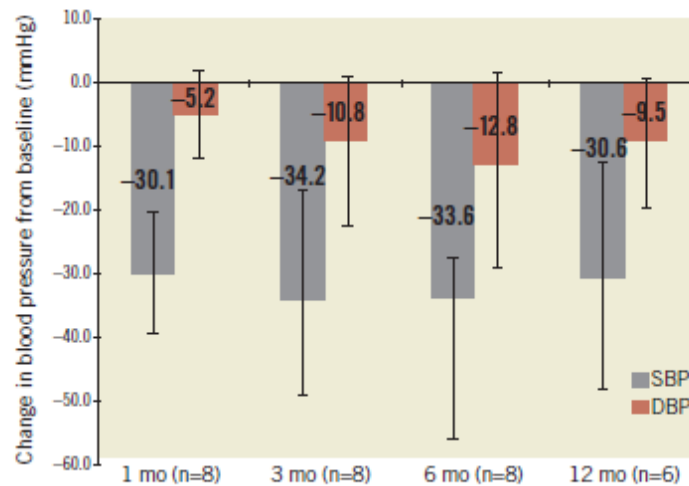


Gráfico 6 - Redução da pressão arterial ao longo dos 12 meses de seguimento do estudo RHAS (42)

O estudo RAPID (prospectivo, não randomizado e aberto) avaliou a eficácia e segurança em 50 pacientes com HTAR. Após o primeiro mês observou-se uma redução em média de -17/-7mmHg, aos 3 meses de -17/-7mmHg, aos 6 meses de -20/-8mmHg e finalmente aos 12 meses de -22/-8mmHg (Gráfico 7). Em termos de efeitos adversos destaca-se a ocorrência do desenvolvimento de uma estenose na arterial renal esquerda aos 12 meses de seguimento. Esta não era hemodinamicamente significativa, encontrava-se dentro da área de tratamento e não se repercutia na função renal (43).

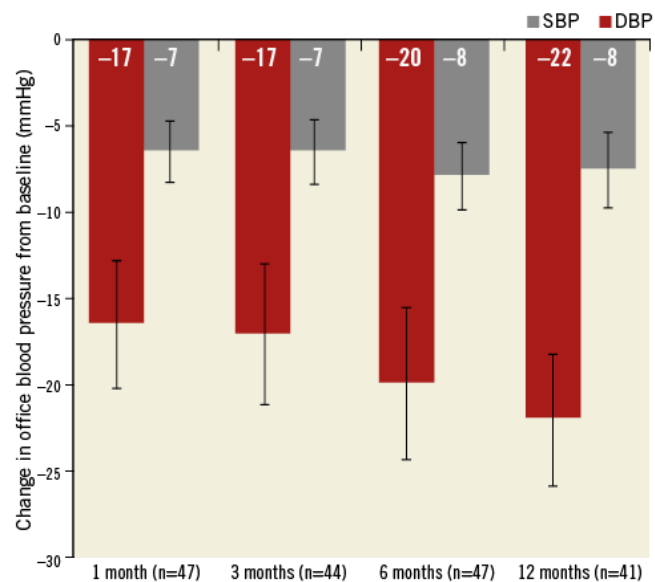


Gráfico 7 - Redução da pressão arterial ao longo dos 12 meses de seguimento do estudo RAPID (43)

### 3.2.1.6. Cateter Thermocool

O cateter Thermocool já se encontra aprovado para a ablação auricular. É um cateter de 4 eléctrodos desenhado para entregar uma energia constante sob a forma de radiofrequência, independentemente da temperatura do local da ablação. Possui um sistema de irrigação por solução salina que tem como objectivo reduzir a formação de coágulos e a formação de fibrose. No entanto apresenta várias limitações derivadas do facto de ter sido projectado para a ablação auricular e como tal ser grande e volumoso, desenhado para fornecer níveis mais altos de energia (necessários para a ablação do endocárdio) (16,35) (Figura 9).



Figura 9 - Cateter Thermocool (46)

Este cateter foi analisado através dum estudo piloto que mostrou uma diminuição da MAPA aos 1,3 e 6 meses de -6/-4mmHg, -22/-13mmHg e -21/-11mmHg, respectivamente. Em termos de segurança do procedimento, não houve evidência de estenoses arteriais renais nem aneurismas no seguimento imagiológico ou repercussão significativa nos parâmetros da função renal (29,35,44).

### 3.2.1.7. Cateter Iberis

O cateter Iberis é um cateter de radiofrequência com 4 eléctrodos incorporados numa extremidade flexível que entrega 8W de energia. Uma das vantagens deste dispositivo é o facto de o procedimento poder ser realizado através da artéria radial reduzindo assim as complicações no local de acesso existentes com a abordagem pela artéria femoral (35) (Figura 10).



Figura 10 - Cateter Iberis (45)

### 3.2.2. Cateteres de Ultrassons

#### 3.2.2.1. Cateter Paradise

O cateter Paradise utiliza energia sob a forma de ultrassons gerada por um transdutor que é entregue à artéria através de um cateter em forma de balão que regula a sua própria temperatura durante o tratamento de modo a diminuir o risco de lesão da parede arterial. Durante o tratamento o balão é expandido para estabilizar a sua posição (4,32) (Figura 11).

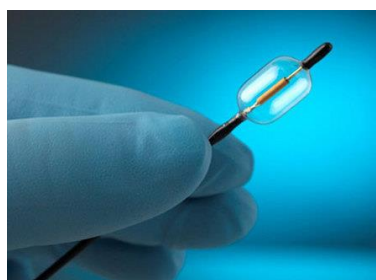


Figura 11 - Cateter Paradise (4)

A viabilidade do cateter Paradise foi avaliada pelo estudo REDUCE com 15 pacientes. Os resultados aos 3 meses foram comparáveis aos encontrados com o uso de cateteres de radiofrequência (-36/-17mmHg de redução na PA). É importante realçar que logo após o procedimento observou-se uma diminuição significativa da PA (-43/-34mmHg), mas que estabilizou subsequentemente (Gráfico 8). Os resultados significativos também foram observados na MAPA com uma descida de -22/-12mmHg aos 3 meses (Gráfico 9). Não se verificaram eventos adversos significativos (46).

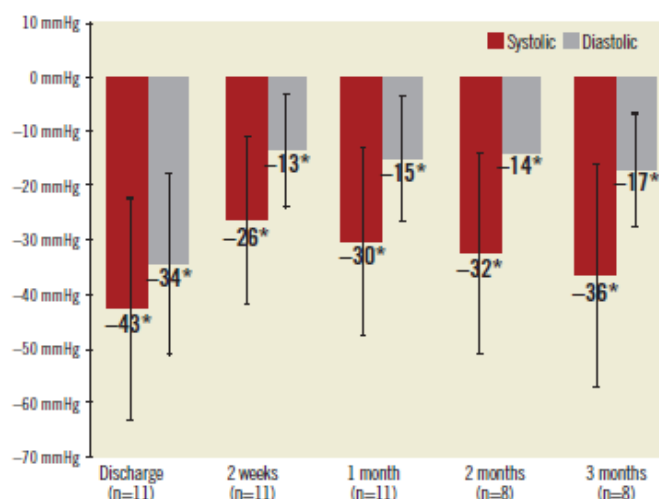


Gráfico 8 - Redução da pressão arterial ao longo dos 3 meses de seguimento do estudo REDUCE (46)

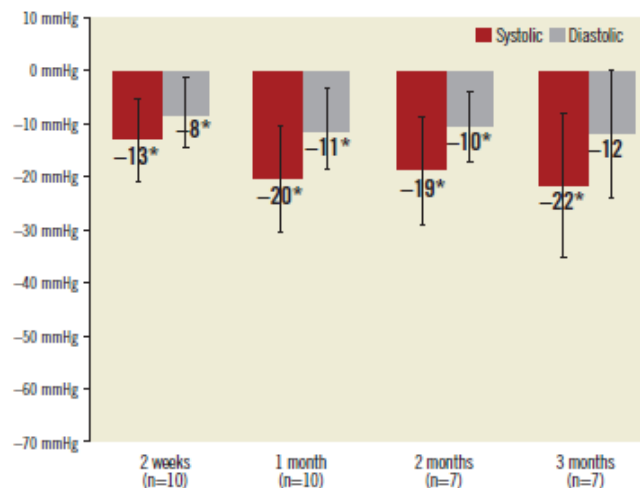


Gráfico 9 - Redução da MAPA ao longo dos 3 meses de seguimento do estudo REDUCE (46)

Posteriormente este mesmo cateter foi testado para avaliar a sua segurança e eficácia pelo estudo REALISE (prospectivo, não randomizado, aberto e multicêntrico) com resultados preliminares de 20 pacientes mostrando uma redução da PAS no consultório de  $-41 \pm 25$  mmHg e da PAS na MAPA de  $-27 \pm 22$  mmHg aos 6 meses de *follow-up*, respectivamente. Os resultados aos 12 meses mantiveram-se com reduções de  $-27/-6$  mmHg na PA medida no consultório e  $-15/-7$  mmHg na MAPA (8,29,35,47).

O estudo ACHIEVE (prospectivo, multicêntrico e não randomizado) tem como objectivo avaliar os resultados clínicos a longo prazo após ablação simpática renal com o cateter Paradise em 100 pacientes. Os dados iniciais evidenciaram uma redução média da PAS de  $-14$  mmHg ao primeiro mês e de  $-16$  mmHg aos 6 meses (48).

### 3.2.2.2. Cateter TIVUS

O cateter TIVUS consiste num cateter de ultrassons não focalizado já avaliado por dois estudos. O estudo TIVUS-1 (prospectivo, multicêntrico, não randomizado e aberto) avaliou a segurança do procedimento em 18 pacientes, não se verificando eventos adversos significativos. Relativamente à PA verificou-se uma redução de  $-28/-10$  mmHg e de  $-25/-10$  mmHg ao primeiro e terceiro mês, respectivamente. O estudo TIVUS-2 com 25 pacientes demonstrou uma redução média de  $-36/-18$  mmHg ao primeiro mês,  $-61/-31$  mmHg ao terceiro mês e  $-86/-42$  mmHg ao sexto mês na PA (35,49) (Figura 12).



Figura 12 - Cateter TIVUS (49)

### 3.2.2.3. Cateter Kona Surround Sound

O cateter Kona Surround Sound entrega energia sob a forma de ultrassons dum modo focalizado e através dum transdutor externo, não necessitando de abordagem percutânea.

O estudo WAVE I (prospectivo, não randomizado, aberto e multicêntrico) foi elaborado para avaliar a segurança e eficácia deste cateter em 24 pacientes com HTAR. Aos seis meses observou-se uma redução de -27mmHg na PAS. O estudo WAVE II em 17 pacientes teve os mesmos objectivos que o estudo inicial e demonstrou uma queda na PA de -19,4/-6,5mmHg aos 3 meses (35).

### 3.2.3. Cateter de Microinfusão Bullfrog

Outro método alternativo de atingir a ablação simpática renal é através da entrega localizada de agentes que bloqueiam o sistema nervoso simpático. O cateter Bullfrog foi desenhado para este efeito e é um sistema de microinfusão que possui uma extremidade em forma de balão com uma microagulha incorporada que entrega agentes terapêuticos directamente através da parede vascular para o espaço perivascular após estabilização do balão, encontrando-se já aprovado nos Estados Unidos para outros fins (4,35) (Figura 13).

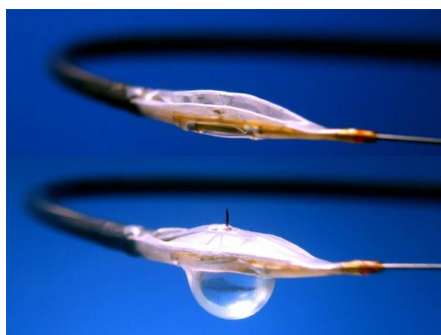


Figura 13 - Cateter Bullfrog (4)

### **3.3. Aspectos Técnicos**

#### **3.3.1. Artérias Renais Acessórias**

Uma das grandes questões que se põe é a necessidade ou não de proceder à ablação dos nervos das artérias renais acessórias de modo a obter um aumento da resposta. Como já mencionado existem alguns dispositivos que possibilitam esta abordagem, mas permanece por esclarecer se trará algum benefício (4).

A Dra. Linda Schmiedel apresentou um estudo retrospectivo em 66 pacientes com HTAR que demonstrou aos seis meses uma maior redução média da PAS quando da combinação da ablação tanto das artérias renais acessórias como principais comparativamente à ablação isolada das artérias renais principais (38).

#### **3.3.2. Espessura da Parede Vascular**

Vasos com o lúmen obstruído por uma placa de ateroma ou por calcificação aumentam a distância entre a extremidade do cateter e o nervo a intervencionar potencialmente amortecendo o efeito da energia emitida. Um estudo retrospectivo comparou a diminuição da MAPA em 181 pacientes divididos naqueles com uma anatomia arterial renal “normal” e outros com artérias renais adicionais, artérias tortuosas ou artérias com placa aterosclerótica significativa. As reduções aos 3 meses indicaram que a presença de tortuosidade ou placa aterosclerótica eram associados a uma resposta menos favorável, enquanto artérias renais adicionais pareciam estar associadas a uma resposta terapêutica positiva (38).

#### **3.3.3. Tamanho e Pontos Específicos da Artéria**

É importante referir que pequenos vasos e as zonas de bifurcação condicionam um aquecimento mais rápido devido à perda do arrefecimento fornecido pelo fluxo sanguíneo. Assim, nestas condições é necessário diminuir o tempo da ablação ou reduzir a energia emitida. Pode-se em alternativa utilizar os cateteres que incorporam o seu próprio sistema de arrefecimento (13).

#### **3.3.4. Número de Ablações**

Vários estudos indicam que o número de ablações efectuadas correlaciona-se positivamente com a redução tanto da PA medida no consultório como da MAPA. Nomeadamente no estudo Symplicity HTN-3, o número de ablações por paciente associou-se ao grau de eficácia do procedimento, com os pacientes submetidos a um maior número de ablações ( $\geq 16$  por paciente) a apresentarem uma queda na sua PAS maior (-30,9mmHg) que os pacientes com apenas 8 ablações (-13,1mmHg) (50,51).

### 3.3.5. Localização das Ablações

A ablação dos 4 quadrantes da artéria renal (superior, inferior, anterior e posterior) tem mostrado consistentemente uma maior redução da PA (51) (Figura 14).

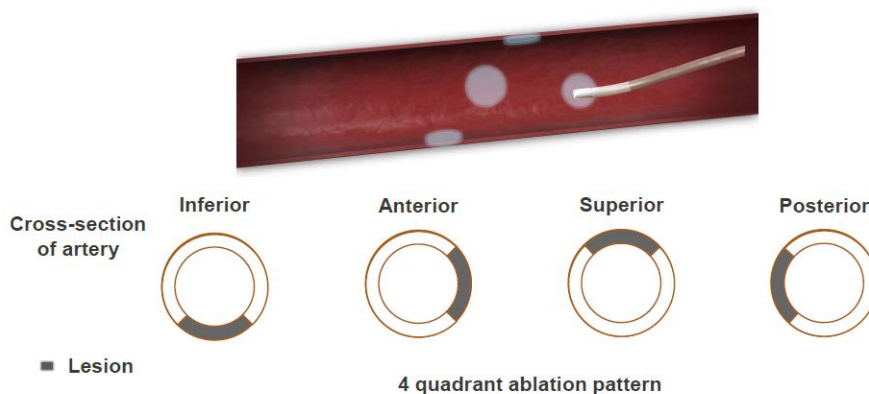


Figura 14 - Esquemática dos Quadrantes da Artéria Renal utilizados na Ablação Simpática Renal (38)

De acordo com a análise feita com base no estudo Symplicity HTN-3, houve uma redução gradual na PA de acordo com o número de quadrantes abrangidos pelas ablações. Assim os pacientes com ablações nos 4 quadrantes em ambas as artérias demonstraram uma redução maior na PAS (-24,3mmHg), os pacientes com ablação completa de apenas uma artéria renal apresentaram valores intermédios (-16,1mmHg) e finalmente os pacientes sem ablações completas mostraram uma redução menor (-14,2mmHg). Este padrão observou-se também na MAPA e automedicação no domicílio. É de notar que neste estudo  $\frac{3}{4}$  dos pacientes não foram submetidos a uma ablação completa dos 4 quadrantes em pelo menos uma artéria renal (52) (Gráfico 10).

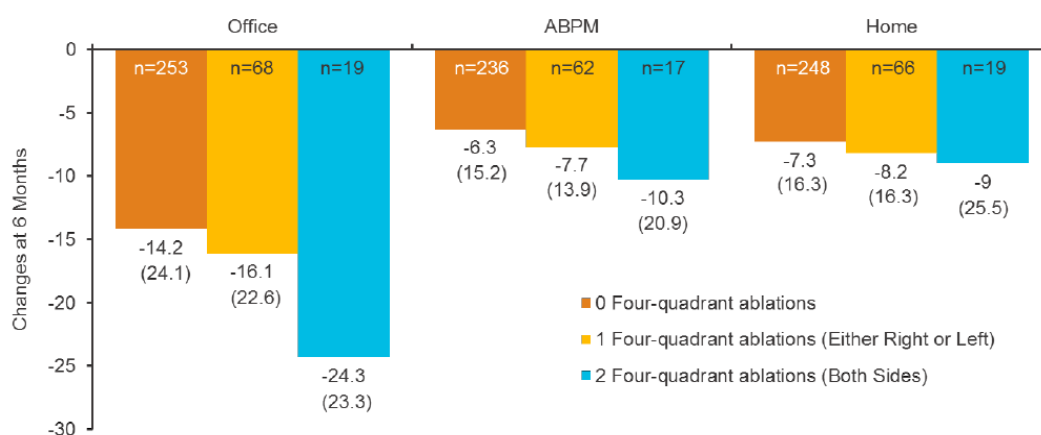


Gráfico 10 - Comparação da redução da pressão arterial consoante o padrão de ablação no estudo Symplicity HTN-3 (38)



### 3.3.6. Distribuição dos Nervos Simpáticos

Com a elucidação da distribuição dos nervos simpáticos na artéria renal surgiu a questão de qual seria o local mais vantajoso para proceder à ablação. De acordo com os estudos efectuados, a densidade nervosa é maior na zona proximal da artéria renal tendo-se inicialmente concluído que esta zona seria a mais indicada para proceder à ablação. No entanto, os nervos encontram-se mais profundos nesta zona, tornando mais difícil o seu atingimento. Ao nível da zona distal, apesar da menor densidade nervosa, os nervos aproximam-se do lúmen sendo mais fácil atingi-los (Figura 15).

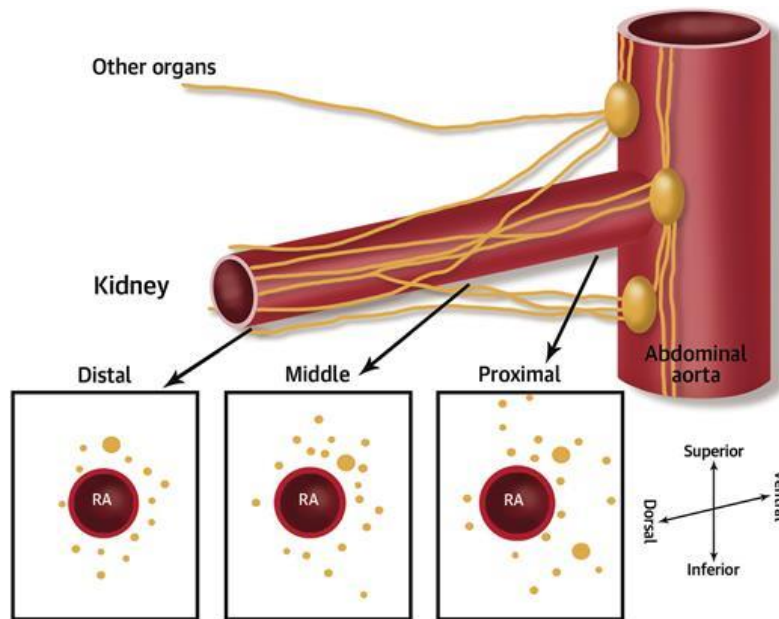


Figura 15 - Distribuição dos Nervos Simpáticos ao Longo da Artéria Renal (53)

Existem estudos que indicam um tratamento mais eficaz e com uma menor variabilidade de reduções na PA conjugando o procedimento em ambas as zonas, comparativamente com o tratamento de apenas uma zona. O Dr. Pekarskiy comparou a ablação renal “*standard*” a uma técnica modificada englobando ambas as zonas da artéria renal em 24 pacientes com HTAR. Após o primeiro mês a redução foi maior no grupo submetido à técnica modificada (-16,9 vs. -2,9mmHg) (38).

Como tal é racional concluir que o procedimento deve incluir tanto a parte proximal como distal, mas personalizando a técnica nas diferentes zonas de modo a ter em conta a localização em profundidade dos nervos. É de notar no entanto que a zona proximal é a mais difícil de ser abordada com os dispositivos actuais (51).

### **3.3.7. Experiência do Intervencionista**

A ablação é uma técnica complexa que necessita de um intervencionista com algum grau de formação prévia e se possível experiência para ser bem efectuada. Visto que esta técnica se encontra aprovada na Europa e não nos Estados Unidos, os intervencionistas europeus actualmente possuem uma maior competência. Consequentemente é possível que a comparação entre os estudos efectuados na Europa e os estudos efectuados nos EUA possa denotar um maior grau de eficácia da ablação renal nos primeiros relativamente aos segundos (51).

### **3.3.8. Medição do Sucesso da Ablação Renal**

Uma das questões que permanece por responder é se a ablação é verdadeiramente conseguida ou não visto que não existe nenhum biomarcador prático que meça a eficácia do procedimento. A actividade simpática pode ser medida por microneurografia (medição da actividade simpática muscular) ou por medição da libertação de noradrenalina, mas ambos os métodos são difíceis de executar. Por outro lado não existem preditores robustos de resposta ao tratamento. O único preditor consistente identificado até ao momento é uma PAS elevada de base (3,54).

## **3.4. Custo-Eficácia**

Baseada no estudo Symplicity HTN-2 foi feita uma avaliação do custo-eficácia da ablação simpática renal e o seu impacto a longo-prazo. Em comparação com o tratamento farmacológico esta intervenção reduziu a probabilidade dos eventos cardiovasculares e renais com consequente aumento da sobrevida média estimada (18,4 anos no grupo intervencionado comparativamente a 17,1 anos no grupo tratado apenas com fármacos). A proporção de ganho económico foi de 3.071 dólares por QALY's, sendo considerada assim uma estratégia de baixo custo para a HTAR. Quanto mais jovem o paciente, maior o ganho em QALY's e menor o custo (4,29).

## **3.5. Grandes Estudos**

### **3.5.1. Symplicity HTN-1**

Em 2009, Krum *et al.* apresentaram um estudo de viabilidade realizado na Austrália e Europa com o cateter Symplicity Flex. Este estudo avaliou 45 pacientes a tomar em média 4,7 anti-hipertensores e com uma PA média de base de 177/101mmHg. Os critérios de inclusão compreendiam uma PAS  $\geq 160$ mmHg apesar do uso de 3 ou mais anti-hipertensores em doses máximas toleradas, incluindo um diurético. Os pacientes eram excluídos se possuísem uma TFG  $< 45$ mL/min/1,73m<sup>2</sup>, diabetes mellitus do tipo 1, causa secundária de HTA (exceptuando AOS ou DRC) ou incompatibilidade anatómica renovascular (avaliada por angiografia, MRA, CTA ou ecografia) (8,12,55).

Os objectivos primários consistiram na redução da PA no consultório e na segurança do procedimento, avaliadas antes e depois da intervenção aos 1, 3, 6, 9 e 12 meses. Foi realizada uma angiografia renal 14-30 dias após a intervenção, bem como uma MRA ou CTA aos 6 meses. Um subgrupo de pacientes foi estudado através da medição da libertação de noradrenalina renal para avaliar a eficácia do procedimento (55).

Aos 6 meses a PA apresentou uma redução de -22/-11mmHg em 58% dos pacientes e de -27/-17mmHg aos 12 meses em 20% dos pacientes. A redução na libertação de noradrenalina renal foi de 47% nos 10 pacientes avaliados. Em termos de segurança, apenas foi reportada uma dissecção da artéria renal que ocorreu previamente à entrega da energia e que foi tratada com sucesso (29,34,56).

Quanto a mudanças na medicação anti-hipertensora após a intervenção, 3 pacientes necessitaram de redução nos seus medicamentos e 9 pacientes aumentaram a sua medicação (5 respondedores e 4 não respondedores). É importante notar que a função renal não foi afectada pelo processo (56).

Posteriormente o estudo inicial foi alargado para 153 pacientes em 19 centros na Austrália e Europa. Estes tinham em média 57 anos, uma PA média de base de 176/98mmHg, consumindo à volta de 5 medicamentos anti-hipertensores e uma TFG de 83mL/min/1,73m<sup>2</sup> (55).

Houve uma redução significativa da PA em 92% dos pacientes com as pressões sanguíneas após ablação renal a sofrer uma redução de -21/-10, -22/-9, -26/-11, -27/-12, -30/-13, -33/-15 e -32/-14mmHg aos 1, 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses, respectivamente. Esta resposta sustentada contrapõe o argumento da possibilidade de ocorrência de inervação de novo com consequente reversão do efeito terapêutico (8,13,55) (Gráfico 11,12).

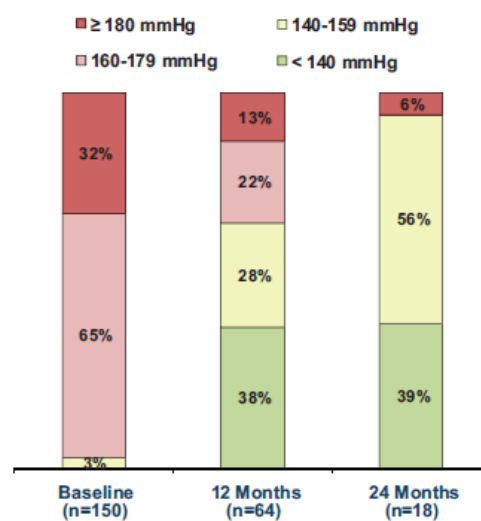


Gráfico 11 - Distribuição da pressão arterial sistólica até aos 24 meses de seguimento do estudo Symplicity HTN-1 (55)

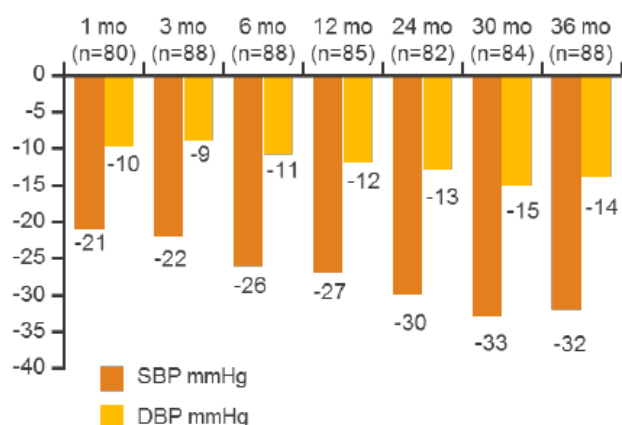


Gráfico 12 - Redução da pressão arterial ao longo dos 36 meses de seguimento do estudo Symplicity HTN-1 (38)

A intervenção ocorreu sem complicações em 97% dos pacientes, sendo que se desenvolveram 3 pseudo-aneurismas da artéria femoral no local de acesso vascular. Nos 81 pacientes avaliados por imagiologia aos 6 meses não foram encontradas irregularidades ou estenoses. Durante o primeiro ano de *follow-up* a TFG manteve-se estável. Aos 24 meses apenas 10 pacientes foram avaliados. Os cinco pacientes que adicionaram um diurético ao seu regime terapêutico apresentaram uma modificação na ordem dos 16mL/min/1,73m<sup>2</sup> na TFG, enquanto os restantes demonstraram uma mudança menos significativa na TFG (3,9mL/min/1,73m<sup>2</sup>). No entanto nenhum paciente apresentou aumento da creatinina sérica ou evolução para insuficiência renal ou necessidade de diálise.

No último *follow-up* 27 pacientes tinham reduzido o seu regime terapêutico, enquanto 18 aumentaram a sua medicação (3,5,29,55,57).

A análise das diferentes variáveis identificou como preditores do sucesso da intervenção uma alta PAS de base e o uso de agentes simpaticolíticos de acção central (55).

### 3.5.2. Symplicity HTN-2

O Symplicity HTN-2 foi um estudo multicêntrico (Europa, Austrália e Nova Zelândia), prospectivo, randomizado e aberto que seguiu 106 pacientes. O objectivo primário foi a redução significativa da PA aos 6 meses comparativamente ao grupo controlo e os objectivos secundários compreenderam a redução da MAPA aos 6 meses, segurança do procedimento e avaliação dos eventos cardiovasculares e função renal (5,12).

Os critérios de exclusão incluíram incompatibilidade anatómica renovascular avaliada por um método imagiológico (angiografia, MRA, CTA ou ecografia), TFG <45mL/min/1,73m<sup>2</sup>, diabetes

mellitus tipo 1, estenose valvular cardíaca e enfarte do miocárdio, angina instável ou AVC nos 6 meses anteriores à inclusão no estudo (58).

Todos os participantes foram submetidos a um período de triagem de 2 semanas antes da sua alocação para estabelecer a aderência ao tratamento farmacológico e confirmar a PAS  $\geq 160$  mmHg. Este período englobou o registo do tratamento farmacológico e valores da MAPA duas vezes por dia. Aos indivíduos do grupo controlo foi dada a hipótese de serem submetidos a intervenção aos 6 meses de *follow-up* (2) (Figura 16).

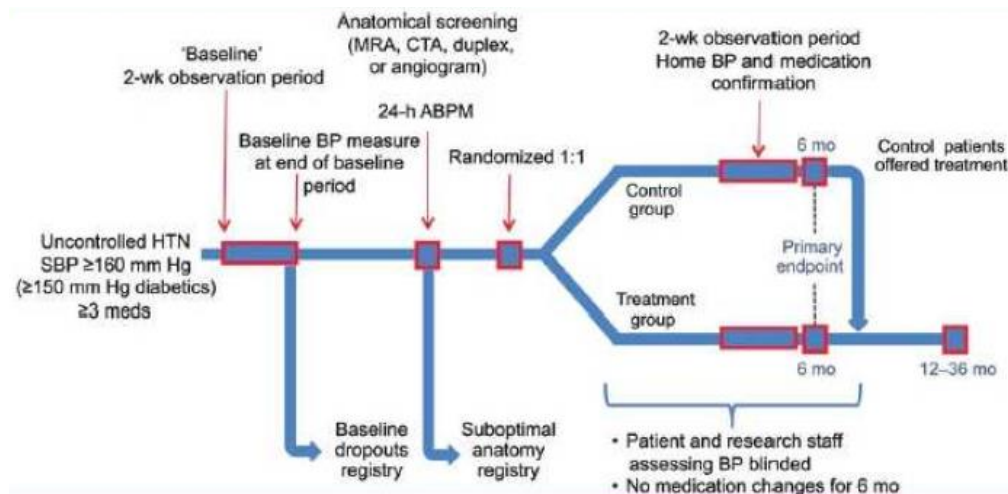


Figura 16 - Desenho do Estudo Symplicity HTN-2 (2)

Aos 6 meses observou-se uma redução de -32/-12mmHg no grupo intervencionado em comparação com uma alteração de +1/0mmHg no grupo controlo. Aos 12 meses a diminuição em média da PAS no grupo inicialmente submetido ao procedimento foi de -28,1mmHg. No grupo de cruzamento a redução em média da PAS após 6 meses foi de -23,7mmHg (12,58). O *follow-up* aos 36 meses em 40 dos 52 indivíduos no grupo inicial e aos 30 meses em 30 dos 37 indivíduos do grupo de cruzamento revelou uma redução da PA de -33/-14mmHg e de -34/-13mmHg, respectivamente (Gráfico 13).

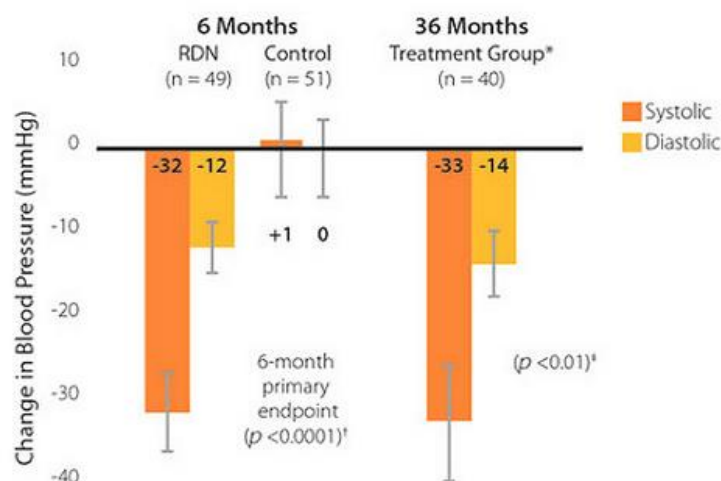


Gráfico 13 - Alteração da pressão arterial ao longo dos 36 meses de seguimento do estudo Symplicity HTN-2 (38)

Aquando do procedimento ocorreu um pseudo-aneurisma da artéria femoral. Como complicações a longo-prazo ocorreram dois casos de insuficiência renal aguda, 15 eventos de hipertensão com necessidade de hospitalização e três mortes não relacionadas com o procedimento (2).

É importante realçar que 10% dos pacientes submetidos à intervenção não apresentaram diminuição da PAS. Este facto pode ser devido a falha no procedimento, a uma contribuição não significativa do sistema nervoso simpático na patogenia da HTA ou outros factores (30).

O número médio de medicamentos anti-hipertensores aos 36 meses mostrou uma redução significativa comparativamente à inicial, em parte devida ao menor uso de IECA e simpaticolíticos de acção central (2).

A análise das diferentes variáveis identificou como preditores de sucesso da intervenção uma alta PAS de base e o uso de agentes simpaticolíticos de acção central (3).

Relativamente à função renal não foi encontrada nenhuma diferença significativa aos 6 meses, sendo que não se registou nenhuma redução >50% na TFG. 2 pacientes submetidos à ablação renal e 3 pacientes do grupo controlo apresentaram uma redução >25% na TFG. Aos 6 meses o rácio albumina/creatinina urinário reduziu em média -3mg/g em 38 pacientes do grupo intervencionado e aumentou +1mg/g em 37 indivíduos do grupo controlo (59).

### 3.5.3. Symplicity HTN-3

O Symplicity HTN-3 foi um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego realizado nos Estados Unidos em 535 pacientes com PAS  $\geq 160$ mmHg e recebendo um regime terapêutico de doses máximas de 3 ou mais medicamentos anti-hipertensores, incluindo um diurético. Os

pacientes não tinham conhecimento da sua alocação, sendo que ambos os grupos foram submetidos a um procedimento (verdadeiro para o grupo intervencionado ou mascarado para o grupo controlo) (60).

O objectivo primário correspondeu à redução da PAS aos 6 meses, sendo uma redução significativa definida por uma diferença de 5mmHg entre os grupos. A mudança aos 6 meses da MAPA com uma redução significativa definida por uma diferença de 2mmHg entre os grupos constituiu o objectivo secundário de eficácia. Em relação à segurança, o objectivo primário foi a incidência dos eventos adversos *major* ou uma nova estenose arterial renal significativa confirmada por angiografia aos 6 meses (5).

Assim como no Symplicity HTN-2 os pacientes tinham um período de triagem de 2 semanas em que lhes era pedido para monitorizarem e registarem a PA através da MAPA, assim como a toma diária do seu tratamento. Posteriormente os pacientes eram submetidos a angiografia renal para determinar a sua elegibilidade anatómica. Um período de 2 semanas semelhante a este era repetido previamente aos 6 meses de *follow-up*. Igualmente nesta altura era fornecida a opção de intervenção aos pacientes do grupo de controlo (Figura 17).

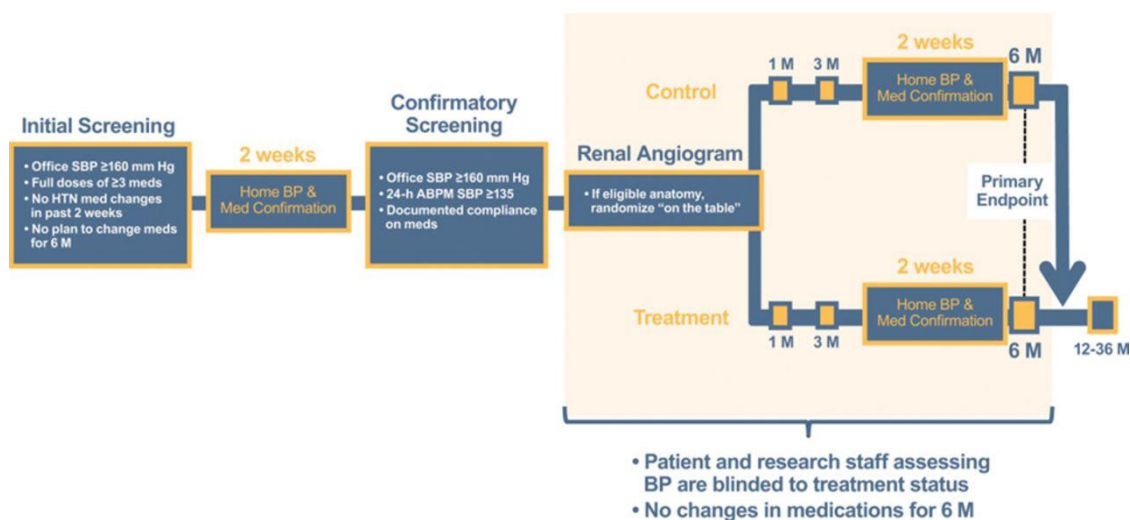


Figura 17 - Desenho do Estudo Symplicity HTN-3 (5)

Aos 6 meses a redução da PAS no grupo intervencionado (-14,1mmHg) comparativamente ao grupo controlo (-11,7mmHg) não foi significativa. Quanto à MAPA, registou-se uma redução de -6,8mmHg no grupo intervencionado e de -4,8mmHg no grupo controlo (2,61) (Gráfico 14).

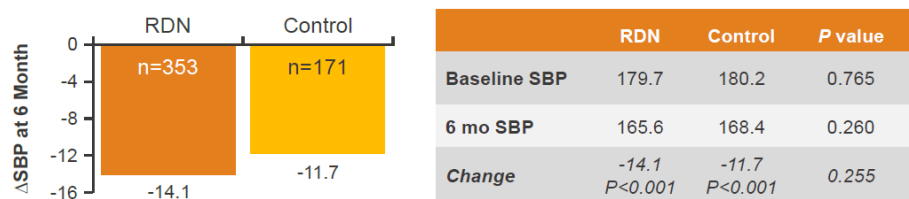


Gráfico 14 - Redução da pressão arterial ao longo dos 6 meses de seguimento do estudo Symplicity HTN-3 (38)

Após o primeiro ano, já com 6 meses de conhecimento da alocação, os resultados negativos mantiveram-se tanto na PA medida no consultório como na MAPA. O grupo inicialmente intervencionado apresentou uma redução de -18,9mmHg na PAS. Relativamente aos pacientes do grupo controlo que foram intervencionados aos 6 meses, os seus resultados após 6 meses foram de reduções de -17,7mmHg e -9,2mmHg na PA medida no consultório e medida ambulatorialmente respectivamente e assemelhavam-se aos resultados dos inicialmente intervencionados. Os indivíduos do grupo controlo que permaneceram apenas com tratamento farmacológico apresentaram um aumento da PA aquando da avaliação após um ano comparativamente aos 6 meses (62).

Em termos de factores preditores de resposta à intervenção, concluiu-se que uma PAS alta de base, o uso inicial de antagonistas dos receptores mineralocorticóides e o número de ablações associavam-se a uma redução na PAS (Gráfico 15). Contrariamente, o tratamento inicial com um vasodilatador associou-se a um aumento da PA.

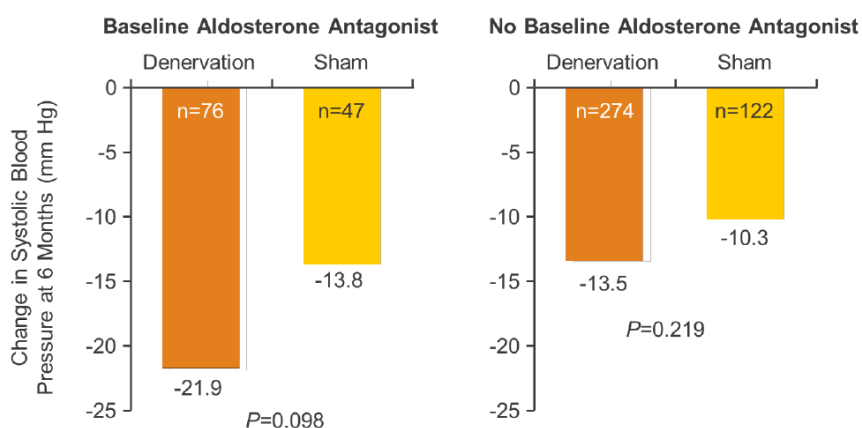


Gráfico 15 - Comparação da redução da pressão arterial com o uso ou não de antagonistas dos receptores mineralocorticóides no regime terapêutico inicial no estudo Symplicity HTN-3 (38)

No grupo controlo também foram analisados possíveis preditores de resposta destacando-se a etnicidade afro-americana. Este subgrupo é comumente tratado com vasodilatadores e,



apesar dos afro-americanos intervencionados apresentarem uma redução comparável com os outros pacientes intervencionados, os indivíduos tratados apenas farmacologicamente tiveram uma redução acentuada na sua PAS de -17,8mmHg. É importante notar que analisando os não afro-americanos isoladamente, o grupo intervencionado apresentou reduções significativas comparativamente ao grupo controlo (50,52) (Gráfico 16).

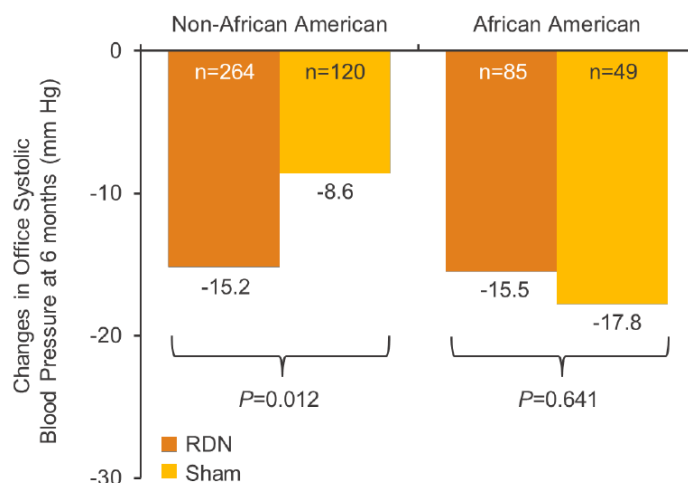


Gráfico 16 - Comparação da redução da pressão arterial entre o subgrupo afro-americano e o subgrupo não afro-americano no estudo Symplicity HTN-3 (38)

Tabela 8 - Aspectos Comparativos entre os Estudos Symplicity

	HTN-1 (N=153)	HTN-2 (N=106; 49-ASR, 51-controlo)	HTN-3 (N=535; 353-ASR, 171-controlo)
<i>Design</i>	Prospectivo, não randomizado e aberto	Prospectivo, randomizado e aberto	Prospectivo, randomizado e duplo-cego
Locais do estudo	Austrália e Europa (19 centros)	Austrália, Nova Zelândia e Europa (24 centros)	Estados Unidos (44 centros)
Objectivos principais	Redução da PAS no consultório aos 1,3,6,9 e 12 meses após o procedimento	Redução significativa da PAS no consultório aos 6 meses após o procedimento	Redução significativa da PAS no consultório aos 6 meses após o procedimento
	Segurança do procedimento aos 1,3,6,9 e 12 meses após o procedimento		Segurança do procedimento - incidência dos eventos adversos <i>major</i> ou nova estenose arterial renal significativa confirmada por angiografia aos 6 meses
Média de Idades	57±11	58±12	57,9 (ASR); 56,2 (controlo)
População	>95% caucasianos	>95% caucasianos	25% afro-americanos
Nº de anti-hipertensores	5,1±1,5	5,2±1,5 (ASR); 5,3±1,8 (controlo)	5,1±1,4 (ASR); 5,2±1,4 (controlo)
Uso de vasodilatador	21%	15% (ASR); 17% (controlo)	36,8% (ASR); 45% (controlo)

Tabela 9 - Comparação dos Critérios de Inclusão e Exclusão entre os Estudos Symplicity

	HTN-1	HTN-2	HTN-3
Critérios de Inclusão	PAS no consultório $\geq 160\text{mmHg}$	PAS no consultório $\geq 160\text{mmHg}$ ( $\geq 150\text{mmHg}$ com DM tipo 2)	PAS no consultório $\geq 160\text{mmHg}$ baseada na média de 3 medições iniciais e na visita de <i>screening</i> confirmatório
	$\geq 3$ anti-hipertensores (1 diurético) nas doses máximas toleradas	$\geq 3$ anti-hipertensores (1 diurético) nas doses máximas toleradas	$\geq 3$ anti-hipertensores (1 diurético) nas doses máximas toleradas
			Idade $\geq 18$ e $\leq 80$ no momento de alocação
Critérios de Exclusão	Anatomia arterial renal contra-indicada:		
	1. Artérias renais principais com diâmetro $< 4\text{mm}$ ou com $< 20\text{mm}$ de comprimento;		
	2. Múltiplas artérias renais principais		
	3. Estenose da artéria renal ( $> 50\%$ )		
	4. Aneurisma da artéria renal		
	Antecedentes de intervenção arterial renal		
	TFG $< 45\text{mL/min/1,73m}^2$		
	DM tipo 1		
	Estenose valvular cardíaca severa para a qual uma redução na pressão arterial é contra-indicada		
	Grávida, a amamentar ou planeando engravidar		
	Pacemaker permanente ou CDI		
	Causa secundária de HTA, excepto AOS e DRC		Causa secundária de HTA, excepto AOS e DRC
		Enfarte do miocárdio, AVC ou angina instável nos 6 meses anteriores	Enfarte do miocárdio, AVC ou angina instável nos 6 meses anteriores
			MAPA com PAS $< 135\text{mmHg}$
			$> 1$ hospitalização no último ano por crise hipertensiva
			$\geq 1$ episódio de hipotensão ortostática com sintomas no último ano ou durante o processo de <i>screening</i>
			Suporte crónico de $\text{O}_2$ ou ventilação mecânica (excepto tratamento para a AOS)
			Hipertensão pulmonar primária
			Qualquer condição que proíba a correcta medição da pressão arterial
			Qualquer condição médica que possa afectar adversamente a segurança do paciente
			Intervenção cardiovascular planeada ou marcada nos próximos 6 meses
			História não resolvida de abuso de álcool ou drogas
			Incapacidade de compreender ou seguir instruções

Tabela 10 - Comparação dos Resultados dos Estudos Symplicity

	HTN-1	HTN-2	HTN-3
Média da Pressão Arterial inicial (mmHg)	176/98±17/14	178/96±18/16 (ASR); 178/97±17/16 (controle)	179,7 (ASR); 180,2 (controle)
Redução na Pressão Arterial (mmHg)			
1 mês	-21/-10 (n=138)	-20/-7 (ASR); 0/0 (controle)	
3 meses	-22/-9 (n=135)	-24/-8 (ASR); -4/-2 (controle)	
6 meses	-26/-11 (n=86)	-32/-12 (ASR); +1/0 (controle)	-14,1/-6,6 (ASR); -11,7 (controle)
12 meses	-27/-12 (n=64)	-28,1/-10 (ASR); -23,7 (controle com ASR)	-18,9/-7,8 (ASR); -17,7/-7,1 (controle com ASR)
18 meses	-30/-13 (n=36)		
24 meses	-33/-15 (n=18)		
30 meses		-34/-13 (controle com ASR)	
36 meses	-32/-14	-33/-14 (ASR)	
Outcomes de segurança a curto-prazo	Pseudo-aneurisma da artéria femoral no local de acesso (n=3) Dissecção arterial renal relacionada com a colocação do cateter (n=1)	Pseudo-aneurisma da artéria femoral no local de acesso (n=1)	
Outcomes de segurança a longo-prazo	Sem complicações renovasculares	Sem complicações renovasculares Crise hipertensiva (n=15) Insuficiência renal aguda (n=2)	Nova estenose renal significativa (n=1) Crise hipertensiva (n=18) Aumento da creatinina >50% (n=6)
Não responsivos	8%	10%	

Analisando os estudos Symplicity pode-se enumerar vários aspectos que podem ter influenciado os seus resultados (2,4,12,13,16,29,34,50,52,55,61,63,64):

#### A. Symplicity HTN-1

- Não incluiu um grupo de controle;
- Apenas um pequeno subgrupo atingiu o *follow-up* de 24 meses não se podendo extrapolar essas conclusões para todo o grupo;

#### B. Symplicity HTN-2

- 20% dos pacientes inicialmente seleccionados não foram incluídos no estudo devido a não possuírem os requisitos anatómicos para a intervenção. Isto pode alertar para uma limitação deste procedimento em larga escala;

- A prevalência de diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia foi de 34% e 51,9% respectivamente. Este facto aumenta o risco de não aderência à terapêutica visto que para além dos 3 ou mais medicamentos anti-hipertensores muitos tomariam também antidiabéticos, antilipídicos e/ou antiagregantes plaquetários;

#### C. Symplicity HTN-1 e HTN-2

- Apenas alguns pacientes foram avaliados com a MAPA, não se podendo excluir completamente uma pseudo-resistência;
- Apenas um pequeno número de pacientes se encontrava a fazer o tratamento aconselhado para a HTAR, levantando a questão da verdadeira existência de resistência (quando da inclusão 5% e 11% não tomavam diuréticos e apenas 22% e 17% estavam a tomar antagonistas dos receptores mineralocorticóides, respectivamente no Symplicity HTN-1 e HTN-2);
- Com um pequeno grupo avaliado em termos das repercussões a nível da função renal é difícil de determinar se as mudanças decorrem do estado subjacente hipertensivo, da exposição a contraste, de sensibilidade aumentada a diuréticos após a ablação, dum efeito adverso na hemodinâmica renal ou lesão da artéria renal durante o procedimento, do desenvolvimento de estenose da artéria renal ou derivado de outras co-morbilidades;
- O grupo era composto predominantemente por indivíduos de raça caucasiana (>95%) e obesos, dificultando a extrapolação para a população em geral;
- Os métodos imagiológicos não foram standartizados, visto que não existe um consenso na modalidade imagiológica a utilizar. A ecografia com duplex doppler tem uma resolução insuficiente para o objectivo pretendido, enquanto o contraste utilizado na angiografia por TC e RM pode induzir nefrotoxicidade. Consequentemente, a escolha da técnica a utilizar costuma depender da instituição;

#### D. Symplicity HTN-3

- Os intervencionistas deste estudo apresentavam uma experiência inferior à dos outros estudos Symplicity visto que este procedimento não se encontra aprovado nos Estados Unidos. Isto poderá ter influenciado a eficácia da intervenção;
- O número de ablações por procedimento foi em média inferior ao dos outros estudos Symplicity;

#### E. Symplicity HTN-1, HTN-2 e HTN-3

- Não se pode excluir um efeito placebo, nem um efeito Hawthorne (modificação do comportamento devido à monitorização extensa, podendo este facto explicar o porquê do grupo controlo ter tido uma redução acentuada) ou regressão à média;

- Os pacientes não foram correctamente avaliados para a presença de causas secundárias de HTA ou para a persistência e aderência ao tratamento;
- Apesar de ser aconselhada a manutenção da medicação farmacológica ao longo do estudo, muitos dos pacientes sofreram alterações no seu regime, pondo em causa que os pacientes estivessem na dose máxima tolerada dos seus medicamentos e num regime estável. Consequentemente este facto pode ter tido algum impacto nos resultados obtidos.

#### 3.5.4. Symplicity Registry

O Symplicity Registry é um estudo prospectivo, não controlado, aberto e mundial com 231 instituições em 37 países activamente contribuindo. Tem como objectivo englobar 5.000 pacientes com HTA e outras co-morbilidades caracterizadas por aumento da actividade simpática e o seu *follow-up* ocorrerá aos 3, 6 e 12 meses e posteriormente anualmente pelo menos até aos 5 anos. Engloba pacientes que tomam em média 4-5 anti-hipertensores (79% B-bloqueadores, 67% IECA ou ARA, 76% ACC, 78% diuréticos e 15% vasodilatadores directos) (35,51,54).

Relativamente à segurança do procedimento, aproximadamente 2% dos pacientes tiveram algum evento adverso significativo até aos 6 meses, sendo que a maioria não se relacionou directamente com o tratamento em si. A nível da eficácia registou-se uma descida na PAS em média de -10mmHg aos 3 meses, -11,9mmHg aos 6 meses e -13mmHg aos 12 meses para todos os pacientes (51).

Visto que o estudo engloba pacientes com uma HTA de base com valores díspares estes foram analisados em subgrupos. Os pacientes com <140mmHg de PAS apresentaram aumentos de +12,9mmHg e de +14,2mmHg aos 3 e 6 meses respectivamente contrariamente ao que seria esperado. Os pacientes com 140-159mmHg de PAS não alcançaram reduções significativas demonstrando uma redução de -2mmHg e -4,6mmHg aos 3 e 6 meses, respectivamente. E finalmente os pacientes com uma PAS de base de >160mmHg apresentaram reduções de -18,9mmHg e -21,4mmHg aos 3 e 6 meses, respectivamente. Esta grande variabilidade pode possivelmente ser explicada em parte pelo menor controlo na inclusão dos doentes, nomeadamente na ausência da determinação da HTAR verdadeira (51,62,65) (Gráfico 17).

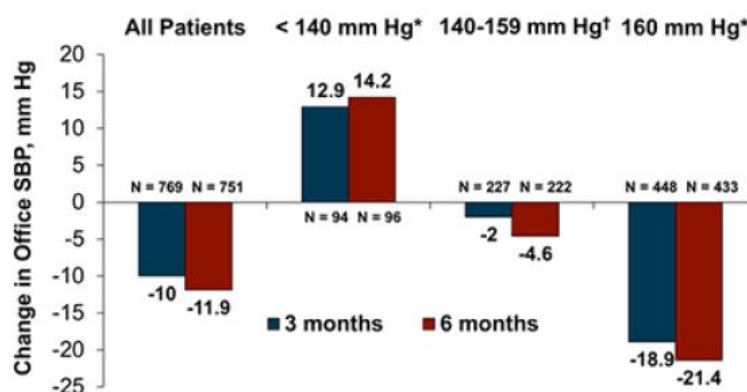


Gráfico 17 - Alteração da pressão arterial consoante o subgrupo de pressão arterial sistólica inicial ao longo dos 6 meses de seguimento do estudo Symplicity Registry (51)

Em relação a mudanças na medicação, 18% aumentaram o seu número de medicamentos, 26% reduziram-no e 56% mantiveram a medicação anterior (62).

Analisando os factores condicionantes da resposta terapêutica, o número de ablações, o número de co-morbilidades, uma maior PAS de base e o sexo masculino estão associados a reduções maiores, enquanto um maior número de medicamentos de base foi tipicamente observado nos pacientes que não responderam ao tratamento (50).

### 3.5.5. EnligHTN-1

O EnligHTN-1 foi um estudo prospectivo, multicêntrico (Austrália e Grécia) e não randomizado com 46 pacientes com HTAR [PAS  $\geq 160$  mmHg (ou  $\geq 150$  mmHg em pacientes com diabetes mellitus) mesmo com o uso de 3 ou mais medicamentos anti-hipertensores em máximas doses toleradas, incluindo um diurético]. O principal objectivo deste estudo foi a redução da PA aos 6 meses (1).

A PA apresentou uma redução de -28/-10, -27/-10 e -26/-10 ao primeiro, terceiro e sexto mês, respectivamente. Quanto maior a PAS inicial, maior a redução após o procedimento. Ao longo dos 6 primeiros meses 13% reduziram a sua medicação anti-hipertensora e 8,7% aumentaram-na. Aos 24 meses a PAS em média apresentava uma redução de -29 mmHg, semelhante à observada nos meses anteriores (66) (Gráfico 18).

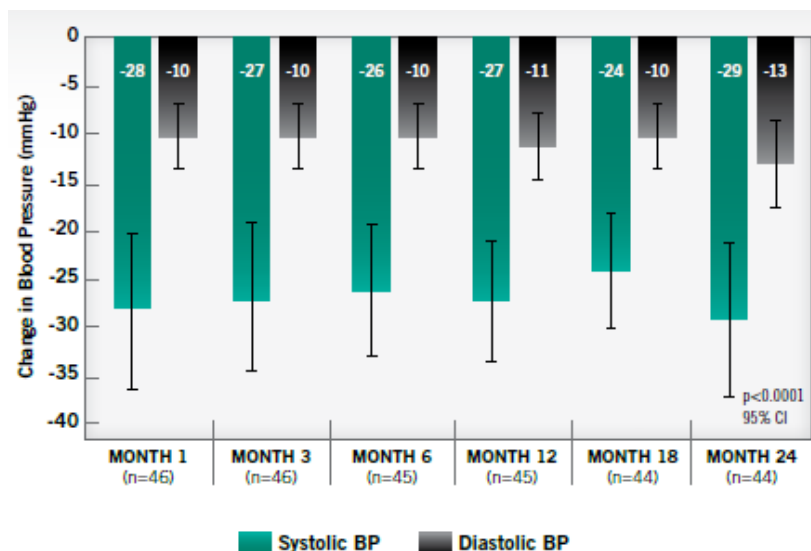


Gráfico 18 - Redução da pressão arterial ao longo dos 24 meses de seguimento do estudo EnligHTN-1 (67)

Quanto à segurança do procedimento, o principal objectivo foi a incidência de estenoses arteriais significativas, as quais não se verificaram. Igualmente, não foram registadas lesões agudas vasculares ou outras complicações vasculares sérias. No entanto, verificou-se uma mudança não clinicamente relevante na TFG de 87mL/min/1,73m<sup>2</sup> inicial para 82mL/min/1,73m<sup>2</sup> e um aumento na creatinina sérica de 78mmol/L para 83mmol/L após 6 meses da intervenção. Contrariamente, a média de cistatina C diminuiu de 1,14mg/L para 1mg/L aos 6 meses e o rácio albumina/creatinina urinário diminuiu significativamente ao longo de todo o estudo com 169,4mg/g inicial para 142,9mg/g, 141,3mg/g, 139,3mg/g e 116,9mg/g aos 1, 3, 6 e 12 meses respectivamente (1,29).

### 3.3.6. EnligHTN-2

O EnligHTN-2 teve como propósito avaliar a segurança e eficácia do cateter EnligHTN, mas em 3 subgrupos específicos de pacientes com HTAR: grupo com PAS ≥160mmHg e TFG ≥45mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Grupo A); grupo com PAS entre 140-160mmHg e TFG ≥45mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Grupo B); grupo com PAS ≥140mmHg e TFG ≥15 e <45mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Grupo C). Trata-se de um estudo prospectivo, multicêntrico, não randomizado com 500 pacientes distribuídos por 40 centros e que irão ser seguidos durante 5 anos. Após o primeiro mês de seguimento observou-se uma redução média na PA de -14/-8mmHg no Grupo A, -4/-1mmHg no Grupo B e -3/-2mmHg no Grupo C (Gráfico 19). Não ocorreram efeitos adversos relacionados com o procedimento ou cateter utilizado (68).

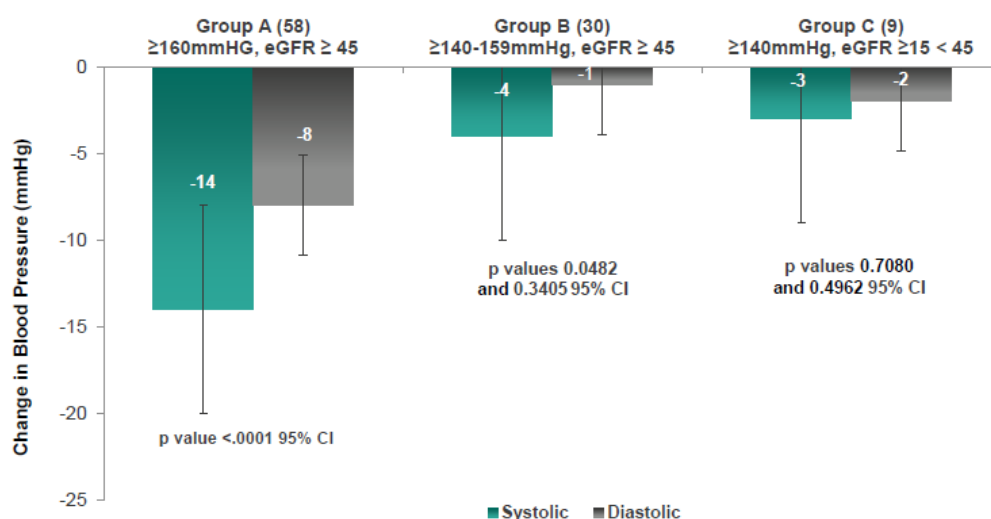


Gráfico 19 - Redução da pressão arterial ao longo do primeiro mês de seguimento do estudo EnligHTN-2 (68)

### 3.6. Outros Efeitos

A hiperactividade simpática também tem um papel no desenvolvimento e progressão de complicações cardiovasculares e metabólicas relacionadas (ou não) com o aumento da PA como a HVE, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, disfunção vascular, AOS e metabolismo da glicose (29). Concomitantemente, vários estudos sugerem que os pacientes com HTAR submetidos a ablação simpática renal também sofrem efeitos benéficos noutras comorbilidades.

#### 3.6.1. Hipertrofia Ventricular Esquerda

Uma acção que tem vindo a ser mostrada por vários estudos é a capacidade desta técnica reduzir a hipertrofia do ventrículo esquerdo e melhorar assim as funções sistólica e diastólica nos pacientes com HTAR. Um estudo incluindo 46 pacientes com seguimento após 1 e 6 meses com ecocardiograma concluiu que a ablação simpática renal, para além de reduzir a PA, tinha repercussões nos parâmetros da HVE. Assim observou-se uma redução na largura do septo interventricular, no índice de massa ventricular esquerda de  $53,9 \pm 15,6 \text{ g/m}^2$  inicial para  $47,0 \pm 14,2 \text{ g/m}^2$  após 1 mês e  $44,7 \pm 14,9 \text{ g/m}^2$  ao sexto mês e um aumento nas funções sistólica e diastólica evidenciado por um aumento na fracção de ejeção de  $63,1 \pm 8,1\%$  para  $70,1 \pm 11,5\%$  ao fim de 6 meses (29,32).

#### 3.6.2. Apneia Obstrutiva do Sono

A AOS é considerada um factor de risco para o desenvolvimento de HTA e progressão para HTAR. Consequentemente, esta e a HTAR estão frequentemente associadas (cerca de 80% dos pacientes com HTAR têm AOS como evidenciado em vários estudos). A activação do sistema nervoso simpático desempenha um papel crucial na patogenia da HTA em pacientes com AOS.



O aumento da resistência das vias aéreas superiores e a hipóxia intermitente estimulam o sistema nervoso simpático e este pode levar a uma elevação da PA através da vasoconstrição e aumento da resistência vascular sistémica, aumento do output cardíaco e aumento da retenção de fluidos. Adicionalmente a aldosterona também tem um papel significativo visto que níveis aumentados desta são observados em pacientes com AOS e HTAR (22).

Vários estudos corroboram este facto e mostram existir um efeito positivo da ablação simpática renal na AOS. Um estudo que avaliou os efeitos da ablação simpática renal em 10 pacientes com HTAR e AOS concluiu que, conjuntamente com uma redução significativa da PA verificava-se uma diminuição no índice apneia-hipopneia (não correlacionada com a severidade da AOS) e uma diminuição no índice de dessaturação de oxigénio e no score da escala de Epworth Sleepiness aos 3 e 6 meses. A severidade da AOS foi reduzida em 8 dos 10 pacientes, mesmo aqueles que se encontravam a receber tratamento com CPAP (26,63).

### **3.6.3. Metabolismo da Glucose**

Alguns estudos demonstram que a ablação simpática renal pode ter um efeito benéfico no metabolismo da glucose, podendo haver hipoteticamente uma melhoria do fluxo sanguíneo no músculo-esquelético secundária à dilatação arteriolar que leva a um aumento do fluxo capilar e perfusão dos miócitos e consequentemente a uma maior sensibilidade à insulina. Em paralelo a redução da actividade simpática leva também a uma redução da gluconeogénese. Outros mecanismos hipotéticos que podem contribuir para este efeito são a diminuição da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a melhoria da fase precoce de resposta à insulina, alterações nos transportadores de glucose e secreção de glucagon (13,69).

Um estudo randomizado com 50 pacientes com HTAR mediu vários parâmetros relacionados com o metabolismo da glucose de modo a verificar os efeitos da ablação simpática renal. O nível de glucose em jejum reduziu de 118mg/dL para 108mg/dL, o nível de insulina diminuiu de 20,8IU/mL para 9,3IU/mL e os níveis do péptido C desceram de 5,3ng/mL para 3ng/mL aos 3 meses. A resistência à insulina diminuiu de 6 para 2,4. Os níveis de hemoglobina A<sub>1c</sub> permaneceram perto dos valores basais, não havendo nenhuma mudança significativa. O grupo de controlo não apresentou mudanças significativas em nenhum dos parâmetros (70).

Outro estudo que avaliou os efeitos da ablação simpática renal em 10 pacientes com HTAR e AOS concluiu que, conjuntamente com uma redução significativa da PA verificava-se uma diminuição na concentração plasmática da glucose 2 horas após a administração desta e na hemoglobina A<sub>1c</sub>. Em contraposição não foram demonstradas mudanças na glucose plasmática em jejum aos 3 ou 6 meses. A possibilidade da melhoria no controlo glicémico advir da melhoria na AOS e não directamente da intervenção não pode ser excluída (63).

# Considerações Finais

A avaliação dos pacientes com uma provável HTAR é o factor mais importante para o futuro desta população problemática cada vez mais crescente visto que está na base de todas as decisões subsequentes. No entanto uma avaliação extensa é impraticável a nível de custos e recursos humanos ou técnicos. Os primeiros passos devem ocorrer nos cuidados de saúde primários de modo a reduzir o número de pacientes referenciados para os cuidados especializados e assim diminuir os custos de saúde. De acordo com as normas em vigor, se um doente não apresentar valores de tensão controlados apesar de terapêutica otimizada e associação de três fármacos diferentes (incluindo um diurético) no prazo máximo de 12 meses deve ser referenciado (6,13,22) (Figura 18).

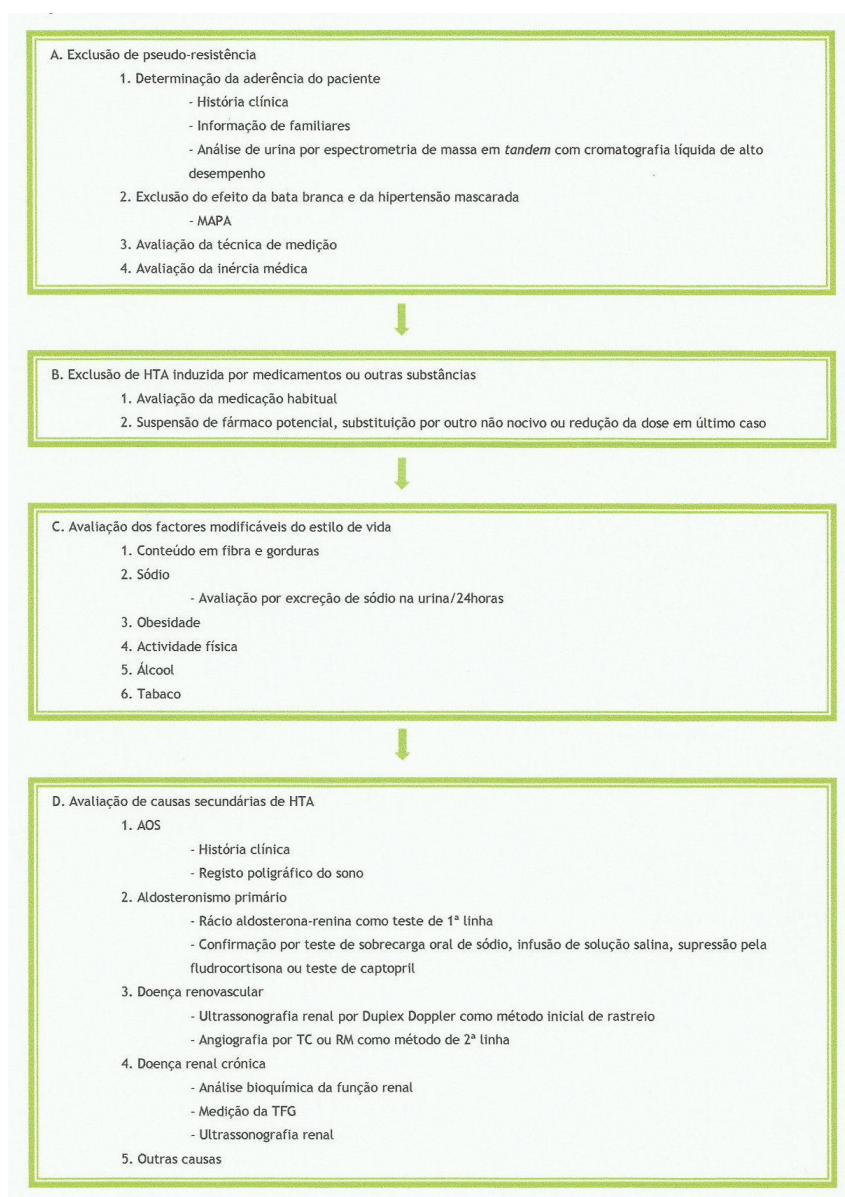


Figura 18 - Proposta de Algoritmo para Avaliação dos Pacientes com Possível Hipertensão Arterial Resistente

Nestes últimos anos uma miríade de estudos sobre ablação simpática renal foi publicada devido tanto ao interesse económico por parte das companhias responsáveis pelos vários dispositivos como ao interesse geral na comunidade científica por este tema tão controverso. No entanto, estes estudos mostram resultados discrepantes e utilizam critérios e desenhos diferentes tornando uma comparação entre eles mais difícil.

A maioria dos estudos teve como objectivo primário uma redução significativa da PAS de modo a caracterizar a eficácia do procedimento. No entanto, a definição de resposta eficaz é arbitrariamente definida como uma redução na PAS de  $-10\text{mmHg}$  ou como uma diferença de  $5\text{mmHg}$  comparativamente a um grupo controlo, sendo que com estes parâmetros aproximadamente 12% dos pacientes não responde significativamente à ablação simpática renal. A significância deste valor advém da associação duma redução de  $\geq 5\text{mmHg}$  na PAS a uma diminuição de 14% dos AVC, 9% das doenças cardiovasculares e 7% da mortalidade decorrentes da HTA. Não obstante este facto é claro que não se pode tornar insignificante uma redução menor numa tão vasta população hipertensiva (3,5,51).

É igualmente importante realçar que o tratamento da HTA é na maioria das vezes complexo e que a existência duma alternativa como a ablação simpática renal pode potencialmente simplificar esse regime. Ao mesmo tempo poderá também melhorar a aderência dos pacientes ao tratamento farmacológico devido ao seu seguimento mais frequente necessário antes, durante e após a intervenção e consequente modificação do comportamento dos indivíduos, levando assim a um maior controlo da sua doença.

No entanto, a maioria dos hipertensos não possuem apenas esta doença, mas sim várias co-morbilidades. É necessário questionarmos se esta intervenção será um benefício a longo-prazo ou se poderá trazer consequências negativas decorrentes do estado já debilitado do paciente. É conjuntamente relevante destacar os diversos efeitos potenciais que esta técnica poderá ter nas várias co-morbilidades que frequentemente coexistem com a HTAR.

## Conclusão

Finalmente, todos os estudos apresentam algumas lacunas que podem pôr em causa a extrapolação dos resultados para a população em geral apesar de terem demonstrado a eficácia e segurança tanto na hipertensão arterial resistente como em outras co-morbilidades desta técnica. No entanto, não existe nenhum marcador que avalie a eficácia desta técnica, nem preditores robustos duma resposta mais acentuada em determinados pacientes.

Como descrito nos vários pontos apresentados existem vários factores condicionantes da eficácia deste procedimento que têm de ser aprofundados com novos estudos e reformulados. (Figura 19).

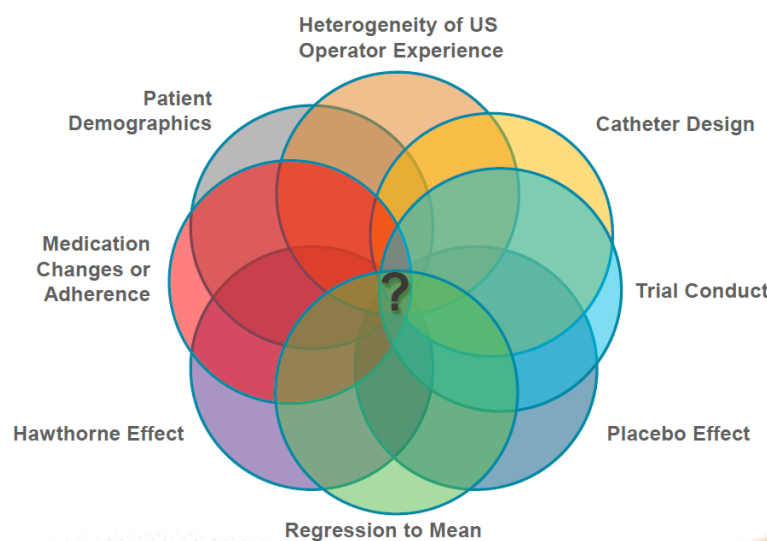


Figura 19 - Áreas de Investigação Futura. Variáveis que necessitam de novos estudos de modo a aprofundar a sua influência

Finalmente não nos podemos esquecer que a HTA é um distúrbio crónico, maioritariamente adquirido e derivado das nossas escolhas ao longo da vida. Como tal a abordagem primordial para o seu tratamento e gestão a nível mundial deve ser a prevenção primária. Devemos incutir na população hábitos de vida saudável e educá-los para os malefícios do desenvolvimento da HTA que, mesmo silenciosa inicialmente pode ter um desfecho dramático.

“We are at the end of the beginning”

Winston Churchill



# Referências Bibliográficas

1. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, Malaiapan Y, Papademetriou V. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. *European Heart Journal*. 2013 Jul;34(28):2132-40
2. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *European Heart Journal*. 2014 Jul;35(26):1752-9
3. Urban D, Ewen S, Ukena C, Linz D, Böhm M, Mahfoud F. Treating resistant hypertension: role of renal denervation. *Integr Blood Press Control*. 2013 Sep;6:119-128
4. Sathananthan J, Watson T, Whitbourn RJ, Stewart JT, Doughty RN, Ormiston JA, Webster M. Renal Sympathetic Denervation: Indications, Contemporary Devices and Future Directions. *Interv Cardiol*. 2014;6(1):57-69
5. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Massaro JM, Negoita M, Oparil S, Rocha-Singh K, Straley C, Townsend RR, Bakris G. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol*. 2012 Sep;35(9):528-35
6. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Portugal: Direção-Geral da Saúde; 2013 Março 19. Norma nº020/2011
7. Terapêutica na Hipertensão Arterial: diuréticos. Portugal: Direção-Geral da Saúde; 2010 Dezembro 31. Norma nº003/2010
8. Ameta D, Pradhan AK, Sethi R. Renal sympathetic denervation: A promising therapy for resistant hypertension. *Heart India*. 2014;2(1):3-10
9. Papademetriou V, Tsioufis K, Gradman A, Punzi H. Difficult-to-Treat or Resistant Hypertension: Etiology, Pathophysiology, and Innovative Therapies. *Int J Hypertens*. 2011;2011:438198
10. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcântara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. Estudo PAP. *Rev Port Cardiol*. 2007;26(1):21-39
11. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens*. 2014 Jun;32(6):1211-21
12. Kumar N, Calhoun DA, Dudenbostel T. Management of patients with resistant hypertension: current treatment options. *Integr Blood Press Control*. 2013 Oct 22;6:139-51

13. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S, Cleland JG, Bhatt DL, Williams B, Gersh BJ. Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Apr;6(2):184-97
14. Makris A, Seferou M, Papadopoulos DP. Resistant Hypertension Workup and Approach to Treatment. *Int J Hypertens.* 2011;2011:598694
15. Bravo E. Resistant hypertension: diagnostic strategies and management. *Cleve Clin J Med.* 2013 Feb;80(2):91-6
16. Persu A, Renkin J, Thijs L, Staessen JA. Renal denervation: ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2012 Sep;60(3):596-606
17. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. 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. *Circulation.* 2008 Jun 24;117(25):e510-26
18. Jennings GL. Recent clinical trials of hypertension management. *Hypertension.* 2013 Jul;62(1):3-7
19. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014 Jun;100(11):855-61
20. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Portugal: Direção-Geral da Saúde; 2013 Março 19. Norma nº026/2011
21. Khawaja Z, Wilcox CS. Role of the Kidneys in Resistant Hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;2011:143471
22. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common Secondary Causes of Resistant Hypertension and Rational for Treatment. *Int J Hypertens.* 2011;2011:236239
23. Syrseloudis D, Andrikou I, Andrikou E, Dimitriadis K, Stefanadis C. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Resistant Hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;2011:285612
24. White WB, Schmieder RE. Hypertension: Danger Never Sleeps [unpublished lecture notes]. *Medscape Education Cardiology*; 2013 Sep 24
25. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension.* 2013;31:1281-1357
26. Acelajado MC, Calhoun DA. Aldosteronism and Resistant Hypertension. *International Journal of Hypertension.* 2011;2011:837817
27. Thomopoulos C, Michalopoulou H, Kasiakogias A, Kefala A, Makris T. Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: The Sparring Partners. *International Journal of Hypertension.* 2011;2011:947246

28. Burnier M, Vuignier Y, Wuerzner G. State-of-the-art treatment of hypertension: established and new drugs. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(9):557-62
29. Brandão AA, Campana EMG, Magalhães MEC, Ferreira E. Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Treatment - Current Perspectives. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Oct;101(4):364-371
30. Bertog SC, Sobotka PA, Sievert H. Renal denervation for hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Mar;5(3):249-58
31. Santos M, Carvalho H. Renal sympathetic denervation in resistant hypertension. *World J Cardiol*. 2013 Apr 26;5(4):94-101
32. Hatipoglu E, Ferro A. Catheter-based renal denervation for treatment of resistant hypertension. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2013 Jan-Dec;2:2048004013486634
33. Papademetriou V, Doulas M, Tsioufis K. Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Difficult-to-Control or Resistant Hypertension. *Int J Hypertens*. 2011;2011:196518
34. Jin Y, Persu A, Staessen JA. Renal denervation in the management of resistant hypertension: current evidence and perspectives. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Sep;22(5):511-8
35. Todoran TM, Basile JN, Zile MR. Renal sympathetic denervation for blood pressure control: a review of the current evidence and ongoing studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 May;16(5):331-41
36. Leong KT, Walton A, Krum H. Renal sympathetic denervation for the treatment of refractory hypertension. *Annu Rev Med*. 2014;65:349-65
37. Rocha-Singh KJ. Endovascular Therapy for Treatment of Resistant Hypertension: Emerging Controversies and Technical Evolution. *Vascular Disease Management*. 2013;10(6):E103-E113
38. Medtronic, Inc. Medtronic Renal Denervation: The Next Chapter [brochura]. Medtronic, Inc. 2014
39. St. Jude Medical, Inc. EnligHTN III: Six-Month Clinical Data [brochura]. St. Jude Medical, Inc. 2014
40. Schofer J. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter significantly reduces 24-hour ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension: Results from the REDUCE-HTN Study. Paper presented at: EuroPCR; 2014 May 20-23; Paris, France.
41. Ormiston J, Watson T, van Pelt N, Stewart R, Haworth P, Stewart J, Webster M. TCT-212 First Report of the 6-Month First in Human results of the OneShot™ Renal Denervation System: The RHAS Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17\_S)
42. Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, Stewart R, Stewart JT, White JM, Doughty RN, Stewart F, Macdonald R, Webster MW. Renal denervation for resistant hypertension using an irrigated radiofrequency balloon: 12-month results from the Renal Hypertension Ablation System (RHAS) trial. *EuroIntervention*. 2013 May 20;9(1):70-4



43. Verheye S, Ormiston J, Bergmann MW, Sievert H, Schwindt A, Werner N, Vogel B, Colombo A. Twelve-month results of the Rapid Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Using the OneShot™ Ablation System (RAPID) study. *EuroIntervention*. 2015 Feb 22;10(11):1221-9
44. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, Reddy VY. 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
45. Honton B, Pathak A, Sauguet A, Fajadet J. First report of transradial renal denervation with the dedicated radiofrequency Iberis™ catheter. *EuroIntervention*. 2014;9(12):1385-8
46. Mabin T, Sapoval M, Cabane V, Stemmett J, Iyer M. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention*. 2012 May 15;8(1):57-61
47. Montalescot G, Cluzel P, Girerd X, Pathak A. TCT-417 REALISE Trial: Renal Denervation by Ultrasound Transcatheter Emission: Six Month Results. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11\_S)
48. Zeller T.1, Andersson B.2, Böhm M.3, Kuck K.H.4, Sievert O.5, Graf T.6, Kahlert P.7, Daemen J. The Paradise renal denervation system: initial clinical results from the ACHIEVE study. *Abstracts of EuroPCR*. 2014
49. Shetty SV. Renal Denervation using the Novel Therapeutic Intra-Vascular Ultrasound (TIVUS™) Catheter System - preliminary report of First-In-Man Safety and Performance studies. Paper presented at: EuroPCR; 2014 May 20-23; Paris, France.
50. Wood S. It Ain't Over: Renal Denervation Data Dominate EuroPCR as Research Presses On. *Medscape [Internet]*. 2014 May 26 [cited 2014 May 26]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/825695>
51. Kandzari DE, Mahfoud F, Schmieder RE. Navigating the Maze of SYMPLICITY HTN-3 [unpublished lecture notes]. *Medscape Education Cardiology*; 2014 Jun 26
52. Kandzari DE, Worthley SG. Renal Denervation: A Deeper Dive. *Medscape [Internet]*. 2014 Jul 2 [cited 2014 Jul 2]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/827341>
53. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 19;64(7):635-43
54. O'Riordan M. SYMPLICITY Registry Data Spur Further Debate on Role of Renal Denervation. *Medscape [Internet]*. 2014 Mar 31 [cited 2014 Mar 31]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/822839>
55. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011 May;57(5):911-7

56. Jeffrey S. ACC 2009: Catheter-Based Renal Denervation Reduces Resistant Hypertension. Medscape [Internet]. 2009 Mar 30 [cited 2009 Mar 30]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/590320>
57. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. Hypertension. 2013 Mar;61(3):556-60
58. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. Circulation. 2012 Dec 18;126(25):2976-82
59. Thomas G, Shishehbor MH, Bravo EL, Nally JV. Renal denervation to treat resistant hypertension: Guarded optimism. Cleve Clin J Med. 2012 Jul;79(7):501-10
60. Bilazarian S. Confessions of a SYMPLICITY HTN-3 Trialist. Medscape [Internet]. 2014 Apr 21 [cited 2014 Apr 21]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/823774>
61. O'Riordan M. SYMPLICITY HTN-3: Renal Denervation Fails to Reduce BP in Resistant-Hypertension Patients. Medscape [Internet]. 2014 Mar 29 [cited 2014 Mar 29]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/822740>
62. O'Riordan M. SYMPLICITY HTN-3 at One Year: Still No BP Benefit vs Sham Control Arm. Medscape [Internet]. 2014 September 5 [cited 2014 Sep 5]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/831207>
63. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P, Michałowska I, Kabat M, Warchoń E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension. 2011 Oct;58(4):559-65
64. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, Linz D, Schmieder R, Rump LC, Kindermann I, Sobotka PA, Krum H, Scheller B, Schlaich M, Laufs U, Böhm M. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension. 2012 Aug;60(2):419-24
65. Kandzari DE, Esler MD, Bhatt DL, Townsend RR. SYMPLICITY HTN-3: Understanding the Results and Strategies Moving Forward [unpublished lecture notes]. Medscape Education Cardiology; 2014 April 17
66. Wood S. EnligHTN-1: BP Drops Durable, Safe at One Year, as Renal-Denervation Mania Grows. Medscape [Internet]. 2013 May 24 [cited 2013 May 24]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/804764>
67. St. Jude Medical, Inc. Longer Term Safety and Efficacy of Sympathetic Renal Artery Denervation using a Multi-Electrode Renal Artery Denervation Catheter in Patients with Drug-Resistant Hypertension: Twenty-four Month Results of a First-in-Human, Multicenter Study [brochure]. St. Jude Medical, Inc. 2014

68. St. Jude Medical, Inc. Efficacy and Safety of the EnligHTN™ Renal Denervation System One-Month Results of the First 100 Patients in the EnligHTN II Study [brochure]. St. Jude Medical, Inc. 2014
69. Egan BM. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. *Hypertension*. 2011 Oct;58(4):542-3
70. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):1940-6