

Dissertação de Mestrado

Estudo de factibilidade da denervação simpática renal com uso de cateter irrigado no tratamento da hipertensão arterial resistente

Luiz Carlos Corsetti Bergoli

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**Estudo de factibilidade da denervação simpática renal com uso de
cateter irrigado no tratamento da hipertensão arterial resistente**

Autor: Luiz Carlos Corsetti Bergoli

Orientador: Prof. Dr. Marco Vugman Wainstein

Coorientador: Dr. Sandro Cadaval Gonçalves

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de Mestre ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área
de Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal
Do Rio Grande do Sul*

Porto Alegre, 2015

Agradecimentos

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela oportunidade em realizar este projeto e por me proporcionar toda a estrutura necessária, com corpo docente e estrutura física de excelente qualidade.

Ao Hospital de Clínicas, em especial à Unidade de Hemodinâmica, pela estrutura física e atendimento dos nossos pacientes. Aos pacientes, que acreditaram e aceitaram participar do nosso trabalho. Sem dúvida são fundamentais para o crescimento científico e para a busca das evidências que tanto desejamos.

Ao meu orientador e mestre na arte da Cardiologia Intervencionista Prof. Dr. Marco Vugman Wainstein por ter me incentivado na realização da pós-graduação, ter idealizado o projeto desde sua fase embrionária e por ser fundamental na tomada das decisões importantes para o andamento bem sucedido do trabalho.

Ao meu colega e coorientador Dr. Sandro Cadaval Gonçalves pela sua disponibilidade e seu incansável desejo de ajudar em todas as etapas do trabalho.

Ao colega Dr. Rodrigo Vugman Wainstein, responsável principal pela elaboração, andamento inicial do projeto, e fundamental na realização dos procedimentos.

Ao Prof. Dr. Leandro Zimmerman e equipe da Eletrofisiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela parceria do trabalho em equipe. Também foram fundamentais na realização dos procedimentos.

Ao Prof. Dr. Flávio Fuchs e Dr. Miguel Gus por serem idealizadores do projeto e incentivadores da pesquisa.

Ao acadêmico da Faculdade de Medicina da UFRGS, Gustavo Gonçalves Szortyka pela grande ajuda e dedicação no acompanhamento dos pacientes.

Agradeço à equipe de enfermagem da Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas pelos cuidados dispensados aos pacientes.

Agradeço aos meus pais, Luiz Carlos e Lauren, por terem me proporcionado em todas as etapas da minha formação as condições tanto materiais como afetivas para que conquistasse meus objetivos. Ao meu pai, grande médico e amigo, por me estimular a seguir seus passos nesta profissão brilhante e me fazer acreditar que com trabalho e dedicação realizamos nossos sonhos. Às minhas irmãs Fernanda e Débora por estarem sempre comigo e incentivarem todas as minhas escolhas. Ao meu lindo e amado sobrinho e afilhado Rafaelo, por ter vindo alegrar nossas vidas.

Por fim, agradeço à minha namorada, colega de profissão e grande amor Gabriela, que sempre me incentivou e compreendeu em todos os momentos, nas diferentes fases da minha formação como cardiologista intervencionista e pós-graduando.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas: Revisão da literatura	6
Lista de abreviaturas: Artigo	6
Resumo	7
Lista de tabelas e figuras	8
Introdução	9
Revisão da literatura	
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS): Definição e epidemiologia	10
HAS no Brasil: Prevalência e impacto socioeconômico	12
A atividade simpática na HAS - Fisiopatologia	12
HAS resistente e seleção dos pacientes candidatos à denervação simpática renal	14
Denervação simpática renal por cateter	16
Estudos utilizando cateteres irrigados	20
Segurança e complicações da denervação simpática renal por cateter	22
Justificativa	22
Objetivos	23
Referências bibliográficas da introdução	25
Referências bibliográficas da revisão da literatura	26
Artigo	29

Lista de Abreviaturas: Revisão da Literatura

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

PA: Pressão Arterial

DCV: Doença Cardiovascular

AVE: Acidente Vascular Encefálico

DIC: Doença Isquêmica do Coração

SUS: Sistema Único de Saúde

MAPA: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

TC: Tomografia Computadorizada

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

Lista de Abreviaturas: Artigo

ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring

RFA: Radiofrequency ablation

SBP: systolic blood pressure

MSNA: Muscle sympathetic nerve activity

RESUMO

Objetivos: Avaliar a factibilidade e segurança da denervação simpática renal percutânea com uso de cateter irrigado em pacientes com hipertensão arterial resistente.

Métodos: Foram incluídos numa série de casos 11 pacientes com pressão arterial (PA) não controlada na Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas.

Resultados: Após 6 meses de seguimento, houve redução não significativa de 3,9 mmHg (P=0,49) e 5,4 mmHg (P=0,19) na média das pressões arteriais sistólica e diastólica, respectivamente, quando avaliadas por MAPA. Nas aferições de consultório, a PA sistólica reduziu significativamente ($182,1 \pm 7,4$ mmHg para $166,5 \pm 7,7$ mmHg; P = 0,03), enquanto a PA diastólica não mudou ($102,4 \pm 5,5$ mmHg para $99,7 \pm 4$ mmHg; P = 0,54). Ocorreu um caso de dissecação de um sub-ramo de artéria renal, tratado com stent. **Conclusão:** Nosso estudo confirma a factibilidade e segurança da denervação simpática renal com uso de cateter com irrigação salina. Além disso, demonstra ausência de eficácia na redução dos níveis pressóricos avaliados por MAPA 24 horas.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figuras da Revisão da Literatura

Figura 1 - Fluxograma para avaliar elegibilidade para denervação renal	16
Figura 2 - Ilustração da abordagem percutânea na denervação renal por cateter	17
Figura 3 - Conteúdo de norepinefrina em porcos não tratados e submetidos à denervação renal	17
Figura 4 - Resultados do seguimento de 6 meses do estudo SYMPPLICITY HTN-3	20

Tabelas do Artigo

Table 1 - Baseline characteristics	51
Table 2 - Baseline medications	52
Table 3 - Baseline blood pressure measurements	53

Figuras do Artigo

Figure 1 - Mean systolic 24-hour ambulatory blood pressure	54
Figure 2 - Mean diastolic 24-hour ambulatory blood pressure	55
Figure 3 - Change in office and ambulatory systolic and diastolic blood pressure at 6 months.	56

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para complicações cardiovasculares, como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC).¹ Cerca de 8-10% dos indivíduos hipertensos apresentam uma condição conhecida como hipertensão resistente,^{2,3} constituindo um subgrupo com risco adicional de desenvolver doenças cardiovasculares.^{4,5}

A denervação renal por cateter emergiu como uma estratégia promissora para o controle dos níveis de pressão arterial (PA) em pacientes com HAS resistente. Estudos clínicos iniciais de denervação renal no tratamento da HAS resistente demonstraram resultados significativos na redução dos níveis tensionais quando aferidos no consultório.^{6,7} Contudo, um grande ensaio clínico randomizado com grupo controle “sham” falhou em demonstrar superioridade no desfecho primário de eficácia, e o procedimento passou a ser questionado.⁸

Novos cateteres e sistemas de denervação renal estão em desenvolvimento. O objetivo do presente estudo é avaliar a factibilidade e segurança da denervação renal utilizando cateter de ablação por radiofrequência com ponta irrigada no tratamento de pacientes com HAS resistente.

REVISÃO DA LITERATURA

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS) - DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.¹⁻⁴ Décadas atrás Geoffrey Rose definiu, de forma pragmática, HAS como sendo os níveis de pressão arterial para os quais a investigação e o manejo trazem mais benefícios do que prejuízos. A maioria das diretrizes nacionais e internacionais definem HAS como valores aferidos no consultório de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg ou ambos.^{5,6,7} A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente. A HAS apresenta elevada prevalência e baixas taxas de controle, sendo considerada um dos principais fatores de risco modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública. Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por acidente vascular encefálico - AVE e 47% por doença isquêmica do coração - DIC), sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos.⁴ Estima-se que no ano de 2025, 75% dos indivíduos hipertensos serão residentes em países emergentes.⁸

Pesquisa conduzida pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2005 a 2008 estimou que 29-31% dos adultos nos Estados Unidos apresentam HAS e, extrapolando desses dados, acredita-se que 76,4 milhões de americanos acima de 20 anos são hipertensos.⁹⁻¹⁰ Essa prevalência aumentará com o aumento da idade da população, tendo em vista que tanto a HAS sistólica isolada como HAS sistólica e diastólica associadas ocorrem mais comumente acima dos 65 anos de idade. A crescente incidência de obesidade também tende a aumentar a taxa de hipertensão.¹¹

A despeito do avanço na prevalência de HAS e suas complicações, o controle desta doença está longe do adequado. Dados do NHANES demonstraram que apenas 50,1% dos indivíduos hipertensos têm sua pressão arterial sob controle, definida como valores abaixo de 140/90 mmHg.^{12,13}

Existem diversas razões para estas baixas taxas de controle da pressão arterial, incluindo o difícil acesso às redes de atendimento de saúde e aos medicamentos (especialmente em países em desenvolvimento) assim como a falta de aderência aos fármacos anti-hipertensivos e os efeitos colaterais causados por estes. A ausência de benefícios imediatos óbvios para os pacientes, uma vez que a HAS é uma condição usualmente assintomática, também contribui para este controle subótimo dos níveis pressóricos.

14,15

HAS NO BRASIL – PREVALÊNCIA E IMPACTO SOCIOECONÔMICO

Embora a HAS seja reconhecida como um fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular, sua real prevalência em países em desenvolvimento carece de dados.^{16,17}

O conhecimento dessas taxas é de fundamental importância para análise do impacto econômico da hipertensão e para direcionar estratégias eficazes de detecção, tratamento e controle.

Revisão sistemática com metanálise baseada em estudos populacionais realizados entre 1980 e 2010, com objetivo de estimar a real prevalência da HAS no Brasil, encontrou taxas próximas a 30%, muito semelhantes aos países desenvolvidos.¹⁸ Em relação aos idosos, a prevalência encontrada no Brasil, em 13.978 indivíduos incluídos em uma revisão sistemática com metanálise foi de 68%.¹⁹

As DCV são ainda responsáveis por elevada frequência de internações, ocasionando custos médicos e socioeconômicos elevados.¹⁻³ Como exemplo, em 2007 foram registradas 1.157.509 internações por DCV no SUS. Em relação aos custos, em novembro de 2009, houve 91.970 internações por DCV, resultando em um custo de R\$165.461.644,33. A doença renal terminal, outra condição frequente na HAS, ocasionou a inclusão de 94.282 indivíduos em programa de diálise no SUS, registrando-se 9.486 óbitos em 2007.²⁰

A ATIVIDADE SIMPÁTICA NA HAS – FISIOPATOLOGIA

Na hipertensão essencial, sob perspectiva fisiopatológica, observa-se um aumento da atividade simpática derivada dos rins, conforme mensurada por um aumento da atividade aferente dos nervos simpáticos renais assim como por uma liberação acentuada de norepinefrina no organismo.^{21,22} A exacerbação da atividade eferente do

sistema nervoso central no rim, por sua vez, acarreta reabsorção de sódio via adrenorreceptores e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona levando à expansão de volume e elevação dos níveis pressóricos sistêmicos.

Estudos patológicos utilizando espécimes de artérias renais humanas e modelos pré-clínicos utilizando ovelhas e porcos demonstraram que a inervação simpática renal está distribuída ao redor da circunferência da artéria renal sob a camada adventícia.²³ Estes nervos simpáticos renais aferentes e eferentes localizados na parede da artéria renal são cruciais para o início e manutenção dos níveis tensionais elevados.²⁴⁻²⁶ A partir disso, surgiu o conceito de que a modulação da atividade simpática renal pode contribuir significativamente para o controle da hipertensão. Diversos tipos de intervenções invasivas com o intuito de realizar denervação simpática já foram testados com resultados satisfatórios no controle da pressão arterial. No entanto, estas intervenções se caracterizavam por serem excessivamente agressivas e ocasionarem elevada morbimortalidade pós-operatória e complicações tardias.^{27,28} Em 1925 foi realizada a primeira denervação renal cirúrgica para controle da hipertensão arterial. O procedimento levou à redução significativa dos valores pressóricos provocada por aumento da diurese e natriurese e redução da liberação de renina.²⁹ Contudo, foi associada com elevada morbidade causada por hipotensão ortostática, sintomas intestinais e urinários e disfunção erétil. Com a introdução das medicações anti-hipertensivas na década de 1950, o procedimento foi abandonado.³⁰

HAS RESISTENTE E SELEÇÃO DOS PACIENTES CANDIDATOS À DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL

HAS resistente é definida pela diretriz americana como pressão arterial acima do alvo terapêutico, apesar do uso de três ou mais anti-hipertensivos de classes diferentes ou níveis pressóricos controlados com uso de quatro ou mais drogas anti-hipertensivas.³¹ Conforme dados de estudo de coorte retrospectiva com mais de 200 mil pacientes que iniciaram tratamento anti-hipertensivo, cerca de 1 em cada 50 pacientes desenvolvem HAS resistente em um período médio de 1,5 anos desde o início do tratamento. Este subgrupo de indivíduos apresenta risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores, mesmo após ajuste para características clínicas e demográficas.³² Além disso, entre os pacientes com hipertensão aparentemente controlada, aqueles com HAS mascarada (PA normal no consultório e elevada na MAPA 24 horas) apresentam maior taxa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais quando comparados com aqueles que realmente apresentam níveis pressóricos controlados. Entre aqueles com suspeita de HAS resistente, os indivíduos verdadeiramente resistentes apresentam risco aumentando de eventos cardiovasculares em relação àqueles com falsa resistência (PA elevado no consultório com MAPA normal).

Contudo, HAS resistente não é sinônimo de HAS não controlada, uma vez que esta apresenta outras causas como regimes inadequados de tratamento e falsa resistência.

Os pacientes com HAS resistente acompanhados por especialistas e que não conseguem atingir os níveis alvo apesar do uso de quatro ou mais medicamentos são classificados como tendo HAS refratária. A prevalência e as características da HAS refratária foram avaliadas numa coorte de 304 pacientes. Os pacientes com HAS refratária (cerca de 10% daqueles referidos como tendo HAS resistente) apresentavam uma pressão arterial média de 168/94 mmHg apesar de uma média de sete visitas ao consultório médico em 11 meses e do uso de 6 medicações anti-hipertensivas. Quando comparados com os pacientes com HAS resistente, os pacientes hipertensos refratários apresentavam valores

de frequência cardíaca mais elevadas (embora usassem mais betabloqueadores) e resposta reduzida à espironolactona. Baseados nisso, sugere-se que a falha terapêutica pode decorrer de mecanismos neurológicos (atividade simpática exacerbada), o que contrasta com a teoria usual de hipervolemia persistente como causa de HAS resistente.

33

A falsa HAS resistente refere-se às aferições inadequadas dos níveis pressóricos, má aderência ou prescrição subótima de fármacos anti-hipertensivos, má adesão às recomendações não farmacológicas (dieta e mudança estilo de vida) ou HAS do avental branco. Portanto, para confirmar diagnóstico de HAS verdadeiramente resistente é necessária a aferição da PA através de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e exclusão de causas de hipertensão secundária,³⁴ como doença renovascular³⁵, hiperaldosteronismo primário³⁶ e apnéia obstrutiva do sono.³⁷

Dessa forma, após a seleção dos pacientes verdadeiramente hipertensos resistentes, a realização de um procedimento inovador pode ser uma alternativa terapêutica efetiva. A seleção dos pacientes candidatos a denervação renal é melhor ilustrada na figura abaixo (figura 1).

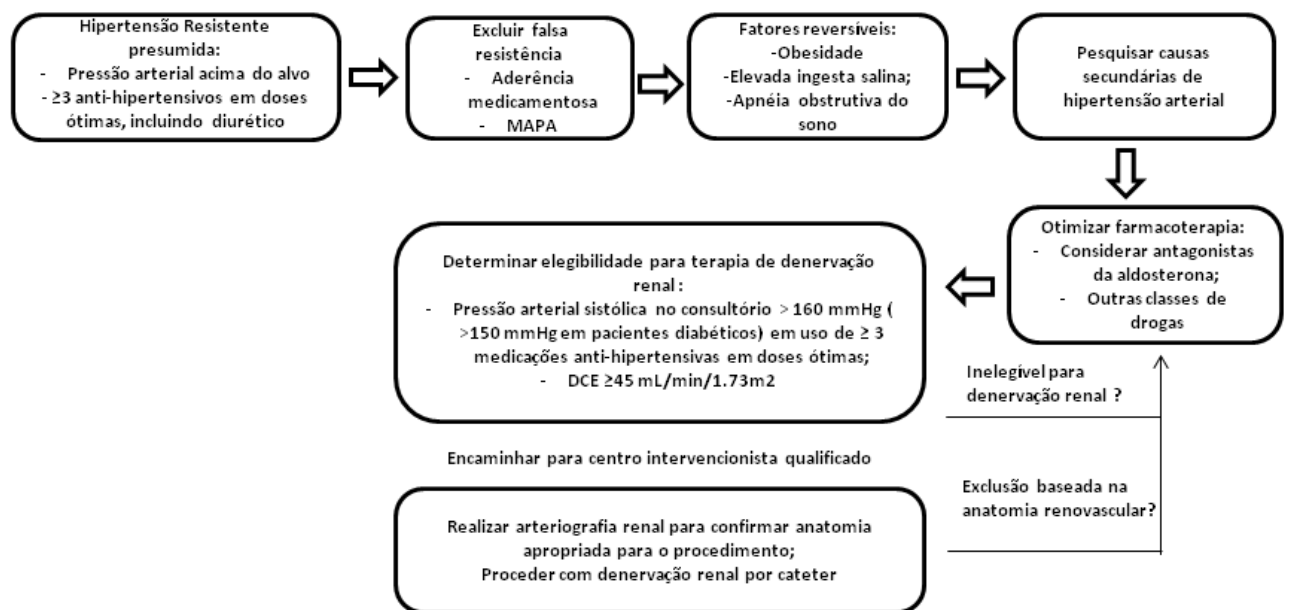


Figura 1. Fluxograma para avaliar elegibilidade para denervação renal. MAPA= monitorização ambulatorial da pressão arterial; DCE= depuração creatinina endógena. (Modificado de ³⁸)

DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL POR CATETER

A disponibilidade de uma intervenção terapêutica nova é particularmente importante nos pacientes com HAS refratária, pois os mesmos apresentam riscos exponencialmente maiores de eventos cardiovasculares.³⁹

Nesse contexto, surgiu um novo tipo de tratamento invasivo consideravelmente menos agressivo do que as cirurgias de denervação simpática realizadas no passado.⁴⁰ Trata-se de uma intervenção percutânea que realiza aplicação de radiofrequência na camada adventícia das artérias renais através de cateter (figura

2).

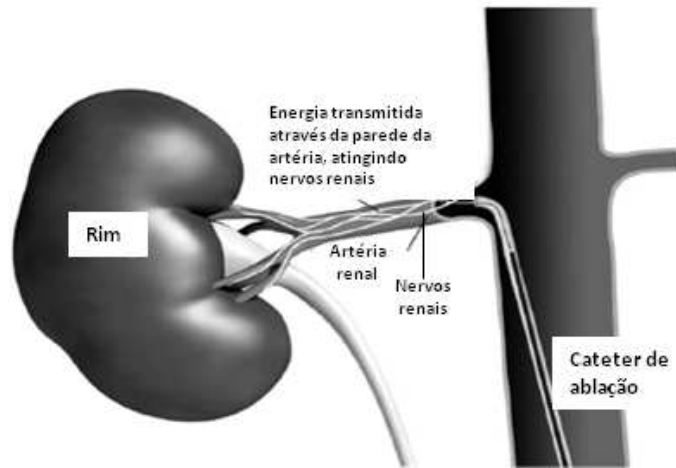


Figura 2. Esquema ilustrativo da abordagem percutânea por cateter na denervação simpática renal (Modificado de ³⁸)

Esta abordagem menos invasiva demonstrou ser tão efetiva quanto à denervação cirúrgica na redução do conteúdo de noradrenalina renal em porcos (Figura 3).

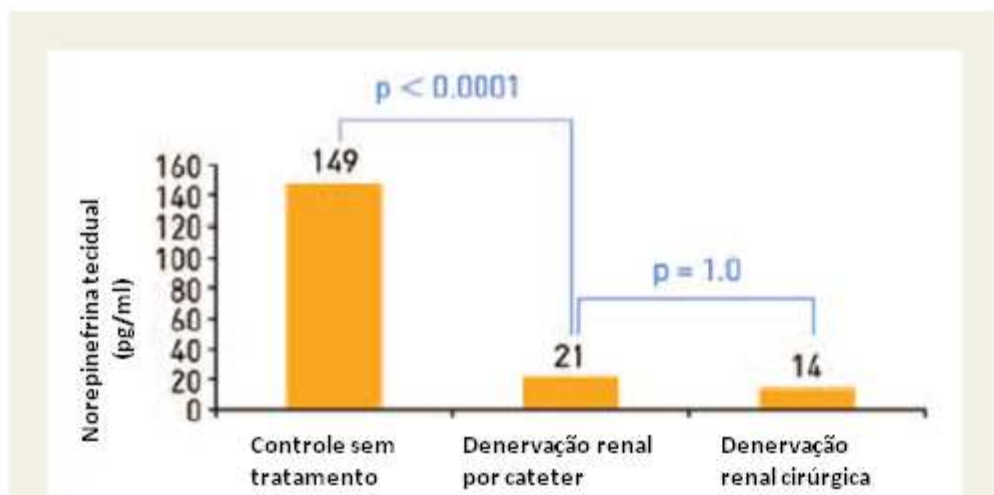


Figura 3. Conteúdo de norepinefrina tecidual em porcos não tratados e submetidos à denervação renal cirúrgica ou por cateter. (Modificado de ⁴⁰)

Inicialmente, o estudo prova de conceito SYMPPLICITY HTN-1 demonstrou a viabilidade deste procedimento e mostrou que, em sujeitos com hipertensão grave e resistente ao tratamento, a denervação renal reduziu a atividade simpática, a liberação de renina e melhorou o controle de pressão arterial. Observou-se uma queda significativa dos níveis pressóricos, sustentada ao final de 3 anos (-32 e -14 mmHg em 36 meses; $p < 0,01$).^{41,42}

Subsequentemente, o ensaio clínico SYMPPLICITY HTN-2 testou a mesma técnica com resultados muito convincentes em pacientes com hipertensão refratária.⁴³ Este ensaio clínico incluiu 106 pacientes randomizados para grupo controle e intervenção e mostrou uma redução de 32 mmHg na pressão sistólica e 12mmHg na pressão diastólica em 6 meses no grupo intervenção, sendo que o grupo controle não teve alteração significativa dos níveis tensionais ($p < 0,0001$). Além disso, este estudo demonstrou que a técnica é segura e eficaz, pois nenhuma complicação relevante foi identificada. Recentemente foram publicados os dados do seguimento de longo prazo destes pacientes, confirmando uma redução de 33 mmHg na pressão sistólica (IC 95% -40,-25, $P = 0,01$) do grupo inicialmente randomizado para denervação renal.⁴⁴

A partir desses resultados, a denervação renal foi implementada rapidamente com mais de 20 mil procedimentos realizados na Europa em menos de 4 anos.⁴⁵ Ainda, diversos estudos menores confirmaram os achados iniciais e geraram grande entusiasmo na comunidade médica.⁴⁶⁻⁵⁰ Naturalmente surgiram algumas questões como a durabilidade do controle da PA, a seleção correta dos pacientes e os efeitos fisiológicos e morfológicos do procedimento. Além disso, ainda havia a necessidade da confirmação dos resultados iniciais em estudos maiores e cegos.⁵¹

O estudo SYMPPLICITY HTN-3 foi concebido e desenhado como um estudo de regulamentação para a aprovação pelos órgãos norte-americanos da terapia de

denervação renal. O desenho do estudo permitiu aos investigadores avaliar inúmeras questões metodológicas que surgiram com os estudos iniciais.⁵² Entre as principais preocupações estavam a não inclusão de desfechos cegados, e, em particular, a não obrigatoriedade de incluir a MAPA como medida diagnóstica confirmatória de HAS refratária e para avaliação dos resultados no seguimento.

Outras questões relacionadas ao conjunto de dados publicados inclui a ausência do tratamento desses pacientes por médicos especialistas (para diagnóstico, tratamento e exclusão de HAS secundária seguindo protocolos estabelecidos) e a ausência de controle rígido da adesão à medicação anti-hipertensiva.^{53,54}

Além disso, o número de pacientes adequados para denervação renal (após avaliação de especialistas e ajuste medicamentoso) seria muito limitado, conforme dados de publicações recentes.^{55,56,57} O SYMPPLICITY HTN 3 foi um estudo prospectivo, com braço cego, randomizado, controlado por procedimento “sham” (angiografia renal sem aplicação de radiofrequência) em que pacientes com HAS refratária (PA sistólica consultório > 160 mmHg e média PAS em 24 h na MAPA > 135 mmHg) foram randomizados em proporção de 2:1 para denervação renal por cateter ou angiografia renal isolada. Antes da randomização, os pacientes receberam um esquema anti-hipertensivo envolvendo doses máximas toleradas de pelo menos três fármacos, incluindo um diurético. O desfecho primário de eficácia foi a mudança na PAS no consultório aos 6 meses; um desfecho secundário de eficácia foi a mudança na média da pressão sistólica de 24 h ambulatorial .

O total de 535 pacientes foi randomizado, sendo que 364 receberam terapia de denervação renal e 171 procedimentos “sham”. Os investigadores asseguraram cegamento adequado dos participantes do estudo de tal forma que eles não sabiam se haviam recebido aplicação de radiofrequência ou apenas fora realizada angiografia

renal. Os avaliadores da PA ficaram cegos para as atribuições do grupo de estudo. Embora o desfecho primário de segurança tenha sido cumprido, com uma taxa de eventos adversos maiores de apenas 1,4% (ajustado contra uma meta de desempenho objetivo de <9,8%), o estudo não conseguiu cumprir seus desfechos de eficácia primário e secundário, não havendo diferença estatisticamente significativa em qualquer medida da pressão arterial no consultório ou pela MAPA (figura 4). Os resultados do seguimento de 12 meses confirmaram os resultados de 6 meses referentes aos desfechos primários e secundários de eficácia. Ainda, a redução da pressão arterial observada no grupo controle em 6 meses foi atenuada aos 12 meses, sugerindo má adesão medicamentosa como uma das causas de hipertensão resistente nesses pacientes.⁵⁹

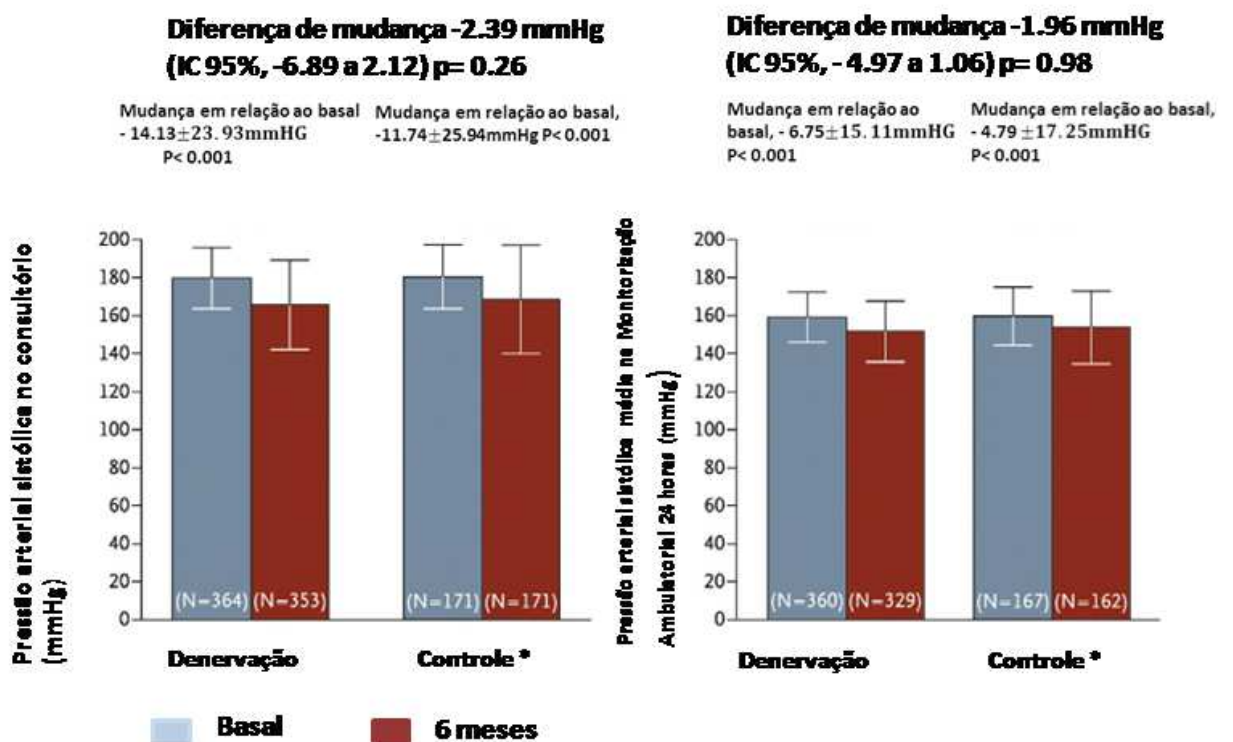


Figura 4. Resultados de seguimento de 6 meses do estudo SYMPLICTY HTN-3. * procedimento "sham" = sem aplicação de radiofrequência. Modificado de⁵⁸

ESTUDOS UTILIZANDO CATETERES IRRIGADOS

Embora tenha impulsionado grande entusiasmo científico, duas limitações importantes da abordagem com cateter tipo Symplicity são: 1) o cateter dedicado de primeira geração para denervação renal apresenta ponta sólida, que, em teoria, pode levar à formação de injúria térmica e 2) o cateter dedicado utilizado nos estudos acima não estão disponíveis em muitos países. Ao contrário, há mais de uma década de experiência clínica e pré-clínica com uso de cateteres irrigados de ablação por radiofrequência para ablação de arritmias cardíacas. Teoricamente a irrigação com solução salina tem a vantagem de reduzir a formação de trombo ou queimaduras no sítio de ablação. Além disso, a irrigação salina permite promover ablações mais profundas no tecido, o que parece ser uma vantagem na denervação renal, dada a distribuição na camada adventícia dos nervos simpáticos.^{60,61}

O estudo prova de conceito utilizando cateter irrigado de ablação por radiofrequência foi realizado na República Tcheca e incluiu 10 pacientes em uma série de casos. Houve redução dos níveis pressóricos em 1, 3 e 6 meses e angiografia renal de controle realizada 3 meses após o procedimento demonstrou ausência de estenose renal em todos os casos. Em cinco pacientes foram realizadas coletas de sangue basais e após 3 meses para aferição da atividade simpática e hormonal renal. Houve queda dos níveis de metanefrinas, normetanefrinas e aldosterona. Os níveis de renina não apresentaram redução antes e após procedimento.⁶² Recentemente foi publicada série de casos com 10 pacientes submetidos à denervação simpática renal com cateter irrigado, realizado em um centro terciário brasileiro.⁶³ Observou-se em 6 meses uma redução do número de anti-hipertensivos utilizados e da pressão arterial sistólica na MAPA de 24 horas, com

grande variação na resposta entre os pacientes incluídos. Contudo, neste estudo a PA elevada na MAPA 24 horas não era critério de inclusão.

SEGURANÇA E COMPLICAÇÕES DA DENERVAÇÃO RENAL POR CATETER

Denervação renal por radiofrequência realizada em porcos demonstrou, em estudos de curto e longo prazo, perda aguda de endotelização resultando na formação de trombos, re-endotelização subaguda e substituição tardia dos fascículos nervosos por tecido conjuntivo fibrótico.^{64,65} No maior estudo, SYMPLICTY HTN-3, denervação renal provou ser segura, com poucos eventos adversos maiores; 5 (1,6%) no grupo denervação e 1 (0,6%) no grupo controle, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,67$).⁵⁸ Em relação à segurança tardia do procedimento, existe preocupação acerca do risco de desenvolver estenose artéria renal por fibrose cicatricial após aplicação de radiofrequência. Observou-se 6 meses após realização de denervação renal em 76 pacientes submetidos à avaliação angiográfica por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM), ausência de estenose renal significativa (>70% estenose) em todos pacientes. Portanto, a incidência de estenose renal significativa em 6 meses após aplicação de radiofrequência parece ser baixa.⁶⁶

JUSTIFICATIVA

Baseados no conhecimento de que a HAS está fortemente associada com morbidade e mortalidade cardiovascular e que a terapia anti-hipertensiva reduz a incidência de desfechos clínicos, é de fundamental importância a busca pelo controle dos níveis pressóricos. Contudo, apesar do uso em larga escala do tratamento medicamentoso, cerca de 10% dos indivíduos hipertensos não atingem o alvo terapêutico, sugerindo uma

falha nas estratégias atualmente utilizadas. Estes pacientes apresentam elevado risco de eventos cardiovasculares e renais acarretando importante impacto social e econômico. Dessa forma, o surgimento de técnicas inovadoras e alternativas de tratamento para esse subgrupo de pacientes mostra-se atrativo quando se objetiva reduzir os danos decorrentes da hipertensão não controlada.

A possibilidade teórica de ser realizada aplicação de radiofrequência com maior energia, atingindo tecidos mais profundos e sem formação de trombos com uso de cateter com lúmen irrigado, incentivou os pesquisadores a estudar a factibilidade deste procedimento. A melhora do controle pressórico em pacientes verdadeiramente resistentes com uso de cateter irrigado traria benefícios significativos para um grande número de indivíduos.

A replicação de dados quanto à segurança e a avaliação de eficácia de diferentes dispositivos de ablação por radiofrequência são pressupostos que fundamentam os objetivos do presente projeto.

2. Objetivos gerais:

- a) Avaliar a segurança e factibilidade da denervação simpática renal percutânea por radiofrequência com uso de cateter irrigado em pacientes com hipertensão arterial resistente;

- b) Avaliar a eficácia da denervação simpática renal percutânea por radiofrequência com uso de cateter irrigado na redução da pressão arterial sistêmica, avaliada por MAPA 24 horas após 6 meses de seguimento, em pacientes hipertensos resistentes.

2.1 Objetivos específicos:

- a) Avaliar efeito da denervação simpática renal percutânea realizada com cateter irrigado de ablação por radiofrequência na pressão arterial de pacientes hipertensos resistentes sobre pressão sistólica e diastólica de 24 horas, diurna e durante período de sono aferida através de MAPA 24 horas;
- b) Avaliar ocorrência de eventos adversos imediatos e em até 6 meses após o procedimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO

1. World Health Organization. Global Health Observatory. World Health Statistics 2012.
2. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076–80.
3. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:898–902.
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant patients hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125:1635–42.
5. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18:1422–8.
6. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81
7. Symplicity HTN-2 investigators. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-1909
8. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *New Engl J Med* 2014;370:1393–401

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2006 Fev: 1–48.
2. Malta DC, Moura L, Souza FM, et al. Doenças crônicas não-transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006 in *Saúde Brasil 2008*. Ministério da Saúde, Brasília. 2009. Pág 337–362
3. Documento do Banco Mundial. Enfrentando o desafio das doenças não-transmissíveis no Brasil. Relatório No 32576-BR. 15 de novembro de 2005
4. Williams B. The year in hypertension. *JACC* 2010; 55(1): 66–73
5. NICE. 2011 Guidelines for Hypertension: Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127> (accessed Jan 8, 2015).
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20.
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217– 223.
9. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303:2043.
10. Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y, et al. Mean systolic and diastolic blood pressure in adults aged 18 and over in the United States, 2001-2008. *Natl Health Stat Report* 2011; 1.
11. Kaplan NM, Victor RG. Hypertension in the population at large. In: *Kaplan's Clinical Hypertension*, 11th ed, Wolters Kluwer, Philadelphia 2014. p.1
12. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507.

13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560.
14. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2005; 112:1651.
15. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59:1124.
16. Mittal BV, Singh AK. Hypertension in the developing world: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 590–598.
17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913
18. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, et al. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012; 7(10): e48255. doi:10.1371/journal.pone.0048255
19. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, et al. Prevalence of Hypertension Among Elderly Persons in Urban Brazil: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2013; 4: 541-8
20. Consulta realizada nos dias 13, 14, 22, 23 e 24 de Janeiro de 2009 <http://w3.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=0203>
21. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:197–200.
22. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54:1195–201.
23. Bohlender J, Pfarrer B, Patil J, et al. Angiotensinergic innervation of the kidney: Localization and relationship with catecholaminergic postganglionic and sensory nerve fibers. *Histol Histopathol.* 2012; 27:1413-28.
24. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75–197.
25. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11:

3–20.

26. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–75.

27. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1: 403–08.

28. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1501–04

29. Tam GM, Yan BP, Shetty SV, et al. Transcatheter renal artery sympathetic denervation for resistant hypertension: an old paradigm revisited. *Int J Cardiol* 2013; 164: 277–81.

30. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, et al. Treatment of essential with chlorothiazide (diuril); its use alone and combined with other antihypertensive agents. *J Am Med Assoc* 1958; 166:137–40.

ARTIGO

Renal sympathetic denervation with an irrigated-tip catheter: a feasibility study.

Abstract

Aims: To evaluate the feasibility and safety of percutaneous renal sympathetic denervation by radiofrequency ablation using an irrigated-tip catheter in patients with true resistant hypertension.

Methods and Results: A saline-irrigated catheter was used for renal sympathetic denervation. The sample consisted of a consecutive series of 11 patients with true resistant hypertension in office blood pressure, confirmed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) ≥ 135 mmHg. After 6-month follow-up, there was a nonsignificant reduction of 3.9 mmHg ($P=0.49$) and 5.4 mmHg ($P=0.19$) in mean systolic and diastolic blood pressures, respectively, as measured by 24-hour ABPM. Mean office systolic blood pressure decreased significantly (182.1 ± 7.4 to 166.5 ± 7.7 mmHg; $P=0.03$), while mean office diastolic blood pressure did not change significantly (102.4 ± 5.5 to 99.7 ± 4.0 mmHg; $P=0.54$). There was one case of dissection of a branch of the renal artery, treated with stent placement.

Conclusions: Our study demonstrates the safety and feasibility of renal sympathetic denervation using a saline-irrigated catheter but failed in reducing blood pressure, as measured by 24-hour ABPM, in highly selected patients with true resistant hypertension.

Introduction

Hypertension remains a major global concern and ranks among the leading risk factors for cardiovascular complications, such as myocardial infarction and stroke.¹ In 2000, an estimated one billion people worldwide had hypertension, and this global burden is predicted to increase to 1.56 billion by 2025.² Approximately 8-10% of all hypertensive patients have resistant hypertension, a condition that confers substantial additional risk for cardiovascular disease.³⁻⁶

Catheter-based radiofrequency renal denervation has emerged as a promising tool for blood pressure control in patients with resistant hypertension. The concept of sympathetic nerve ablation, which provided the background for the development of renal denervation in the treatment of hypertension, is based on three ideas. The first is the activation of the renal sympathetic outflow in hypertensive patients, the second is the blood pressure-lowering effect of surgical renal denervation demonstrated in experimental models of hypertension, and the third is the anatomy of the renal sympathetic nerves in their passage to the kidneys.^{7,8} Initial clinical trials of renal denervation in patients with resistant hypertension have shown promising office blood pressure reduction^{9,10}. However, a large randomized controlled trial with a sham control group failed to meet its primary efficacy endpoint,¹¹ and the efficacy of the procedure has been brought into question. Even so, some questions must be answered in future trials such as: identification of responders, how to monitor the intraprocedural success and quantification of device-related differences in the effectiveness of renal ablation.¹² In this scenario, a number of new catheter systems and treatment modalities for renal denervation are under development. The potential advantages of using an irrigated-tip catheter for cardiac ablation, such as the ability to reach deeper lesions and

reduce the risk of thrombus formation at the catheter tip, support the hypothesis that irrigated-tip catheters can also be beneficial in the setting of renal denervation.^{13,14} The aim of the present study was to evaluate the feasibility and safety of renal denervation using a saline-irrigated radiofrequency ablation (RFA) catheter in patients with true resistant hypertension.

Methods

Study design: We conducted an experimental, prospective study to assess the feasibility and safety of renal denervation in a consecutive series of patients with resistant hypertension.

Patient characteristics: Patients were recruited from the Hypertension Clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre after review of self-reported medication adherence. Eligible participants were all adults aged 18 to 75 years with a diagnosis of resistant hypertension, defined as a systolic blood pressure (SBP) \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg, as measured in the office, despite the use of three or more antihypertensive drugs in adequate doses, one of which is a diuretic. Patients who met the eligibility criteria underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). ABPM to confirm the diagnosis of resistant hypertension (SBP \geq 135 mmHg in the 24-hour ABPM) was performed using the Spacelabs 90207 ABPM monitor, (SpaceLabs Inc, Wokingham, Berkshire, UK), programmed for measurements every 15 min between 07:00 and 23:00 hours (day period) and every 20 min from 23:00 to 06:00 hours (night period). All patients were screened for secondary causes of hypertension and pharmaceutical assistance in order to help in antihypertensive drug therapy adherence was available to all patients). Exclusion criteria were a glomerular filtration rate of less than 45 mL/min/1.73 m², pregnancy, mental disorder that could

affect follow-up, or a life expectancy of less than 1 year. Patients with myocardial infarction, unstable angina or stroke within 6 months of treatment were also excluded. Anatomic exclusion criteria were renal artery stenosis of more than 50%, prior renal artery stenting, multiple renal arteries, a renal artery of less than 4 mm in diameter, or a treatable segment of less than 20 mm in length. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas of Porto Alegre, which is accredited by the Office of Human Research Protections as an Institutional Review Board. All procedures were performed after obtaining written informed consent.

Description of the procedure: Renal denervation was performed under conscious sedation with local anesthesia and analgesia. Systemic anticoagulation with intravenous heparin was achieved after femoral artery puncture and sheath insertion. A 45-cm long 8F sheath was positioned in the abdominal aorta and a pigtail catheter was advanced to perform non-selective renal angiography. Contrast was injected to locate the ostia of the renal arteries and assess the presence of any anatomic exclusion criteria. If the anatomy was suitable, a large-curve, open irrigated-tip, deflectable 7F RFA catheter with a 3.5-mm tip (ThermoCool, Biosense Webster) was placed in the right renal artery and advanced distally under fluoroscopic guidance, with the tip directed upwardly. Radiofrequency energy was delivered using a radiofrequency generator (Abcontrol, Biotronik) at a power of 15 W, flow rate of 17 mL/min, and controlled temperature (not exceeding 43°C). If the temperature exceeded this limit, the application was immediately stopped by the generator. Each energy application lasted 90 seconds, without moving the catheter during the procedure. At the end of each application, the catheter was moved proximally and curved to the anterior portion (clockwise rotation) for a new application. The goal was to perform four applications in the right renal artery (depending on its length), always moving the catheter proximally

and rotating clockwise (1/4 turn each time). This procedure was intended to avoid circumferential energy delivery, thus increasing the chance of creating renal artery stenosis. Upon reaching the ostium of the renal artery, energy application was stopped. The catheter and sheath were pulled back into the abdominal aorta. Then, from this position, the left renal artery was cannulated with the RFA catheter and the same ablation procedure was repeated in the left renal artery. At the end of all applications, aortography was repeated to exclude acute complications. The catheter and sheath were then removed and hemostasis was achieved by manual compression.

Follow-up: Patients returned for their first follow-up visit 7 days after the procedure for evaluation of puncture site complications and renal function. After the first visit, follow-up assessments occurred every 30 days over the first 6 months after intervention. Each visit included measurement of office blood pressure, heart rate, review of antihypertensive medications, and assessment of adverse events. ABPM was required at 6 months for all patients. After the study began, we decided to include ABPM at 30 days after the procedure and analysis of baseline and 30-day epinephrine, norepinephrine and dopamine levels. Adherence to treatment and lifestyle changes were encouraged in all medical visits. Automated brachial sphygmomanometer was used for blood pressure measurements at each office visit. Antihypertensive drugs were prescribed at the discretion of the attending physician, according to the patient's tolerance and associated comorbidities.

Clinical outcomes: The primary safety outcome was acute procedural complications, defined as vascular or renal artery injuries of percutaneous renal denervation using a saline-irrigated RFA catheter and clinically meaningful change in renal function after 6 months of follow up. The primary efficacy outcome was reduction in mean 24-hour ambulatory systolic and diastolic blood pressure at 6 months

compared with baseline. Secondary efficacy outcomes included reduction in office systolic and diastolic blood pressure from baseline to 6 months, change in daytime and nighttime blood pressure and reduction in plasmatic catecholamines levels after 30 days.

Statistical analysis: Parametrically distributed continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) and compared using a generalized estimating equation (GEE) model. The Wilcoxon test was used to compare nonparametrically distributed continuous variables, such as plasma catecholamine levels, before and after intervention. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies and compared using the chi-square test. Descriptive statistics were used for baseline demographics and medications. For all comparisons, a p value ≤ 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using IBM SPSS version 18.

Results

Baseline patient characteristics: Twenty patients were selected (but eleven were included in the analysis (**Figure 1**)). **Table 1** shows the patients characteristics. Three patients withdrew their consent to undergo the procedure due to fear of adverse events. At the beginning of the procedure, immediately after abdominal angiography, three other patients were excluded and no ablation energy was delivered for different reasons: (a) one case of severe unilateral renal artery stenosis, which was treated with stent placement; (b) one patient had small-caliber renal arteries (< 4 mm); and (c) one patient showed a very high impedance in the catheter, precluding the safe application of radiofrequency energy. The mean number of antihypertensive drugs used was 6.0 ± 1.3 (range 5-8), including a diuretic (**Table 2**). At baseline, mean office systolic and

diastolic blood pressures were 182.1 ± 7.4 and 102.4 ± 5.5 mmHg, respectively. In 24-hour ABPM, mean systolic and diastolic blood pressures were 151.1 ± 2.9 and 90 ± 3.3 mmHg, respectively (**Table 3**). Nocturnal systolic and diastolic blood pressure dip was present in two and six cases, respectively.

Procedure: Renal arteriography before the procedure confirmed the absence of significant renal artery stenosis in all participants. In all cases, intervention was performed via the femoral artery. During radiofrequency application, sedatives and analgesics were administered intravenously for pain relief. Bilateral renal RFA was performed in all patients, and the mean number of applications was 4.9 ± 0.9 (range 4-6) in the right renal artery and 4.8 ± 0.8 (range 4-6) in the left renal artery. All patients were discharged home one day after the renal denervation procedure.

Primary safety outcome: There was one case of periprocedural dissection of a branch of the left renal artery. The lesion was stented with a good angiographic result, restoring normal blood flow in the vessel. There was no perforation or embolization that required interventions involving the renal vasculature. There were no vascular complications or other major adverse events requiring prolonged hospital stay. Serum creatinine remained stable from baseline to 6 months after intervention (0.8 ± 0.25 to 0.87 ± 0.28 , $P=0.67$).

Primary efficacy outcome: In the 24-hour ABPM at 6 months, mean SBP was 147.2 ± 6 mmHg (ranging from 135.3 to 159.1 mmHg), with a mean reduction of 3.9 mmHg compared with baseline ($P=0.49$). Mean diastolic blood pressure was 84.6 ± 3 mmHg (ranging from 78.5 to 90.7 mmHg), with a mean reduction of 5.4 mmHg from baseline ($P=0.19$). In ABPM at 30 days ($n=5$), mean systolic and diastolic blood pressures were 144.5 ± 8.1 and 83.3 ± 6 mmHg, respectively. The mean reduction in blood pressure was numerically greater at 30 days than at 6 months (6.6 mmHg for

systolic and 6.7 mmHg for diastolic blood pressure), but not statistically significant ($P = 0.68$ and $P = 0.38$, respectively) (**Figure 2**).

Secondary efficacy outcomes: In the 24-hour ABPM at 6 months, there was a mean reduction in daytime SBP of 4.0 mmHg (152.6 to 148.6 mmHg; $P = 0.52$) and of 1.1 mmHg in nighttime systolic blood pressure (146.0 to 144.9 mmHg; $P = 0.82$). Mean daytime and nighttime diastolic blood pressure decreased 5.3 mmHg (92.1 to 86.8 mmHg; $P = 0.24$) and 3.0 mmHg (83 to 80 mmHg; $P = 0.42$), respectively. At the end of 6 months, mean office SBP decreased from 182.1 ± 7.0 to 166.5 ± 7.7 mmHg ($P = 0.03$) and mean office diastolic blood pressure decreased from 102.4 ± 5.5 to 99.7 ± 4.0 mmHg ($P = 0.54$) (**Figure 3**). There was no change in serum epinephrine ($P = 0.22$), norepinephrine ($P = 0.68$) and dopamine ($P = 0.27$).

Discussion

Our case series included 11 patients with resistant hypertension and showed that sympathetic denervation of the renal arteries using a saline-irrigated RFA catheter is safe and feasible but not effective in reducing 24-hour ABP. There was a statistically significant decrease of approximately 15 mmHg in office-based SBP measurements at 6-month follow-up. We did not observe any significant change neither in the 6 month follow-up BP measured by ABPM nor in the serum epinephrine and dopamine levels.

It is worth noting that our sample consisted of patients with true resistant hypertension, which is the required condition where renal sympathetic denervation can be investigated as possible therapeutic option.

Despite the promising results demonstrated in the Symplicity HTN-2 trial, the noticeable methodological flaws prompted further studies with more rigorous methodology. The Symplicity HTN-3 trial included 535 patients who were randomized

2:1 to renal sympathetic denervation or sham procedure, with efficacy endpoints assessed by 24-hour ABPM. Similar to other studies including ours, efficacy endpoints were not met when blood pressure measurements in 24-hour ABPM were analyzed at 6 and 12 months.^{11,15} The mechanisms that could explain the disparity between the follow-up office and ABPM variation are not well understood¹⁶. We believe that even in a high selective sample of true resistant hypertensive patients the office measurement is a method more prone to be influenced to placebo effect, regression-to-the-mean or to or to the Hawthorne effect¹⁷.

The present results are consistently similar to the findings of the Symplicity HTN-3 trial, which is the most important study on renal sympathetic denervation published to date. Some authors have suggested that renal sympathetic denervation may be more effective in patients with less severe resistant hypertension in whom the sympathetic drive is less pronounced and therefore better controlled after the procedure. The rationale of this hypothesis has been recently tested in a randomized controlled trial.¹⁸ This trial included 71 patients with day-time systolic pressure 135-149mmHg, diastolic pressure 90-94 mmHg on 24-hour ambulatory measurement for renal sympathetic denervation or sham procedure and showed no significant change in blood pressure levels measured by ABPM in the intention to treat analysis. Nevertheless, there was a slight but significant reduction in daytime systolic pressure (8,3mmHg vs 3.5mmHg, $p = 0.04$) in the intervention group when evaluated only patients included in the per protocol analysis. However the clinical applicability of this trial is difficult to interpret due to conflicting results from a much larger randomized trial Symplicity HTN 3.

Despite the negative results of the Symplicity HTN-3 trial, investigators strongly recommend the publication of preclinical data of studies that try to answer unanswered questions that surround the renal denervation¹⁹. Unlike studies using a solid-

tip dedicated catheter⁹⁻¹¹, we used a saline-irrigated electrophysiology catheter. The wide experience of electrophysiology in ablation of cardiac arrhythmias associated with some potential advantages of using an irrigated-tip catheter have raised the interest of many research groups in investigating its use in renal denervation. Continuous saline irrigation at room temperature results in a significant decrease in catheter tip temperature and, consequently, allows us to more effectively achieve the adventitial layer of the renal artery without causing much discomfort to the patient. Furthermore, excessive temperature at the catheter tip may lead to clot formation, thus limiting the amount of energy delivered and lesion extension, which in turn reduces the efficacy of energy application^{12,13}. These potential advantages of the saline-irrigated electrophysiology catheter were elegantly demonstrated in a study in a canine model, which confirmed that the use of this device results in more extensive neural degeneration of the adventitia due to deeper penetration of radiofrequency energy and less extensive intimal hyperplasia than the use of non-irrigated electrophysiology catheters¹⁹. In disagreement with our results, a case series study using a saline-irrigated RFA catheter that included 10 patients showed a reduction in blood pressure measured by 24-hour ABPM. A decrease in metanephrine, normetanephrine and aldosterone levels was also described in five patients who had blood samples analyzed.²¹ Armaganijan et al²², in a series of 10 cases, reported a statistically significant reduction in systolic and diastolic blood pressure (28/17.6 mmHg) in 24-hour ABPM after 6 months of follow-up. However, the study included almost exclusively women (90% of the sample) and 24-hour ABPM was not a mandatory inclusion criterion. The 24-hour ABPM results after 6 months of follow-up were reported only for eight patients, and four of them were considered nonresponders (SBP reduction < 10 mmHg. Kiuchiet al²³, in a series of 24 non-dialysis patients with renal

failure, also reported a significant reduction in blood pressure as measured by 24-hour ABPM after a 3-month follow-up. However, a proper comparison with our study is hindered by the fact that glomerular filtration rate $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ was one of our exclusion criteria and their follow-up period was reduced to 3 months.

In the present study, there was no reduction in the number of antihypertensive drugs from baseline to 6 months. We encouraged our patients to keep taking the same medications and at the same doses prescribed at enrollment to avoid the possibility of bias. In the Symplicity HTN-3 trial, for example, about 40% of patients had changes in medication between inclusion and analysis at 6 months ¹¹.

Another pitfall in renal denervation is the absence of a reliable and practical test, which can be preferably used at the bedside, for immediate evaluation of the results of the procedure. The objective of renal denervation should be to “normalize” renal sympathetic activity in individuals with sympathetic hyperactivity or reduce it to the lowest physiologically tolerable level. It has been known for several decades that norepinephrine spillover to plasma is increased in essential hypertension. ^{24,25,9} However, a reliable clinical or laboratory parameter is lacking for evaluation of the efficacy of renal denervation in order to show the proportion of injured afferent and/or efferent nerve fibers, resulting in hypoactivity and decreased production of catecholaminergic substances. In our study, only four patients had blood samples collected at baseline and 30 days after the procedure for analysis of catecholamine levels. In this very small sample, no differences were observed in catecholamine values, although the relevance of this finding remains uncertain. In the Symplicity HTN-1 observational study, there was a reduction in norepinephrine spillover in 10 patients in whom radiotracer dilution methodologies were applied ⁹. However, additional data demonstrated a mild but highly variable reduction when norepinephrine spillover was

used as a surrogate marker of sympathetic activity.^{26,27} Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) assessed by microneurography is a marker of sympathetic activity in the skeletal muscle circulation and an important factor in blood pressure control.²⁸ Its use in identification of individuals with resistant hypertension and increased adrenergic tone may allow a more appropriate selection of candidates for renal sympathetic denervation and subsequent evaluation of the efficacy of the procedure. In addition to representing a non-immediate evaluation of procedural success, the difficult applicability of this method in daily practice limits its use.

Although many advances have occurred in recent years, a better understanding of sympathetic nervous system pathophysiology and precise anatomical distribution of renal sympathetic innervation is needed to improve efficacy. In this respect, Sakakura²⁹ contributed by demonstrating higher density of peri-arterial renal nerves in the proximal and middle segments of renal arteries and predominance of efferent over afferent nerve fibers. Such advances may help shape the development of new technologies and technical improvement.

Selection of ideal candidates with true resistant hypertension and sympathetic hyperactivity based on reliable parameters and accurate assessment of the efficacy of renal denervation procedures are fundamental to the consolidation of this method in a population that can really benefit from it. Nonetheless, any new technological development in the area of renal denervation will need to be submitted to well-designed sham-controlled trials, such as the Symplicity HTN-3 trial, with 24-hour ABPM. The search for new therapies and development of new technologies should occur in parallel with the medical community's efforts to encourage greater medication adherence and nonpharmacological care, key measures for achieving optimal blood pressure control.

LIMITATIONS

Our case series has limitations inherent in open-label uncontrolled studies with a small sample size. Like most studies of renal denervation, we failed to confirm good medication adherence, although our patients had been previously seen by a hypertension specialist and, at each outpatient follow-up visit, medication adherence was reviewed. Inclusion of urinary analysis may be a useful alternative to confirm medication adherence in small studies such as ours.

Operators responsible for the procedures were interventional cardiologists and electrophysiologists. Despite extensive experience in endovascular procedures and familiarity with the use of irrigated-tip catheters, we had no experience with the renal denervation technique. Although circumferential ablation using a unipolar catheter is dependent on the skill of the operator, in the Symplicity HTN-3 trial, no differences in efficacy were observed when operators who performed five or more procedures were compared with less experienced operators¹¹.

Although our patients did not undergo routine imaging of the renovascular system during follow-up, in a previous study, the rate of significant renal artery stenosis 6 months after renal sympathetic denervation was found to be zero in 76 patients undergoing radiological examination (66, magnetic resonance imaging; 10, computed tomography angiography)³⁰. Thus, subjecting patients to additional examination and radiation would add unnecessary risk. We also observed, in our study, no significant changes in creatinine levels during follow-up.

CONCLUSION

Our study confirms the feasibility and safety of renal sympathetic denervation by RFA using a saline-irrigated catheter and, at the same time, demonstrates lack of efficacy in reducing blood pressure, as measured by 24-hour ABPM, in highly selected patients with true resistant hypertension. The clinical use of renal ablation with saline-irrigated catheters to control blood pressure of patients with resistant hypertension should be tested in randomized, sham-controlled, clinical trials with well selected resistant hypertensive patients.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Observatory. World Health Statistics 2012.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23
3. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076–80.
4. delaSierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM . Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:898–902.
5. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, , Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM . Incidence and prognosis of resistant patients hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125:1635–42.
6. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18:1422–8.
7. Oldham JB. Denervation of the kidney. *Ann R CollSurgEngl* 1950; 7:222–45.
8. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, , Fowler DR, Kolodgie F, Virmani R, Joner M . Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man . *J Am CollCardiol* 2014 Aug 19;64(7): 635-43.
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
10. Symplicity HTN-2 investigators. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903-1909.
11. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT,

Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension *New Engl J Med* 2014;370:1393-401.

12. Doumas M, Lazaridis A, Papademetriou V. Renal nerve ablation for resistant hypertension: the dust has not yet settled. *J ClinHypertens* 2014; 16: 399-400
13. Nakagawa H1, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 1995;91:2264 –73.
14. Vest JA, Seiler J, Stevenson WG. Clinical use of cooled radiofrequency ablation. *J CardiovascElectrophysiol* 2008;19:769 –73
15. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-Month Blood Pressure Results of Catheter-Based Renal Artery Denervation for Resistant Hypertension The SYMPPLICITY HTN-3 Trial *J Am CollCardiol* 2015;65:1314–21
16. Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. *Circulation*. 2014;129:1440-51).
17. Olshansky, B. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am CollCardiol* 2007;49(4):415-21
18. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M, Petzold M, Müller U, Schuler G, Eitel I, Thiele H, Lurz P. Randomized Sham-Controlled Trial of Renal Sympathetic Denervation in Mild Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2015 Jun;65 (6):1202-8
19. Mahfoud F, Bhatt DL. Catheter-based renal denervation: the black box procedure. *JACC CardiovascInterv*. 2013 ; 6: 1092-4
20. Wang Z, Chen S, Zhou T, Su L, Ling Z, Fan J, Chen W, Du H, Lu J, Xu Y, Tan Z, Yang H, Hu X, Li C, Yan X, Hu G, Liu C, Yin Y. Comparison of Saline-

- Irrigated Catheter vs. Temperature- Controlled Catheter for Renal Denervation in a Canine Model. *Am J Hypertens*. 2015 May 1. pii: hpv051. [Epub ahead of print]
21. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, et al. Renal Sympathetic Denervation Using an Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter for the Management of Drug-Resistant Hypertension. *J Am CollCardiolIntv* 2012;5:758–65
 22. Armaganijan L, Staico R, Moraes A, Abizaid A, Moreira D, Amodeo C, Sousa M, Borelli F, Armaganijan D, Sousa JE, Sousa A. Renal Denervation Using an Irrigated Catheter in Patients with Resistant Hypertension: A Promising Strategy? *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102(4):355-363
 23. Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz Carreira MA, Kiuchi T, Chen S, Andrea BR, Graciano ML, Lugon JR. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2114-21
 24. Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, Cremers B, Rump LC, Vonend O, Weil J, Schmidt M, Hoppe UC, Zeller T, Bauer A, Ott C, Blessing E, Sobotka PA, Krum H, Schlaich M, Esler M, Böhm M. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2013;128:132–40.
 25. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2013;61:457–64.
 26. Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am SocHypertens*. 2014 Aug;8(8):593-8
 27. Hering D, Marusic P, Walton AS, Lambert EA, Krum H, Narkiewicz K, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Sustained sympathetic and blood pressure reduction 1 year after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2014 ; 64: 118-124.

28. Sundlof G, Wallin BG. Muscle-nerve sympathetic activity in man. Relationship to blood pressure in resting normo- and hyper-tensive subjects. *ClinSciMol Med Suppl* 1978;4:387s–9s
29. 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 CollCardiol.* 2014 Aug 19; 64(7): 635-43.
30. Lambert T, Nahler A, Reiter C, Schwarz S, Gammer V, Blessberger H, Kammler J, Saleh K, Grund M, Steinwender C. Frequency of Renal Artery Stenosis After Renal Denervation in Patients With Resistant Arterial Hypertension. *Am J Cardiol* 2015;115:1545e1548

Table 1. Baseline characteristics.

Subject characteristics*	n = 11
Age, years	56.5 ± 10.5
Male	3 (27.3)

BMI (Kg/m ²)	31.1 ± 3.8
Obesity	7 (63.6)
Type 2 diabetes mellitus	4 (36.4)
Smoker	2 (18.2)
Coronary artery disease	0
Previous stroke	0
Heart failure	0
Ejection fraction	63.4 ± 5.2
eGFR (mL/min per 1.73m ²)	90.6 ± 24.6

BMI - body mass index; eGFR - estimated glomerular filtration rate; SD - standard deviation; (*) Data are expressed as mean ± SD or n (%).

Table 2. Baseline medications.

Baseline medication*	n = 11
Number of antihypertensive drugs	6.0 ± 1.3
Diuretic	11 (100)
Thiazide diuretics	11 (100)
Potassium-sparing diuretics	7 (63.6)
ACE inhibitor only	10 (90.9)
Angiotensin II receptor blocker	2 (18.2)
ACE/ARB associated	1 (9.1)
Calcium channel antagonist	10 (90.9)
Beta-blockers	10 (90.9)
Nitrate and other vasodilators	9 (81.8)
Centrally acting antihypertensive	5 (45.5)

ACE - angiotensin-converting enzyme; ARB - angiotensin II receptor blocker; SD - standard deviation; (*) Data are expressed as mean ± SD or n (%).

Table 3. Baseline blood pressure measurements.

Baseline blood pressure*	Systolic	Diastolic
24-hour ABPM	151.1 ± 2.9	90.0 ± 3.3
Daytime ABPM	152.6 ± 2.9	92.1 ± 3.4
Nighttime ABPM	146.0 ± 3.8	83.1 ± 3.0
Office	182.1 ± 7.4	102.4 ± 5.5

ABPM - ambulatory blood pressure monitoring; (*) Data are expressed as mean ± standard deviation.

Figure 1. Flow patients

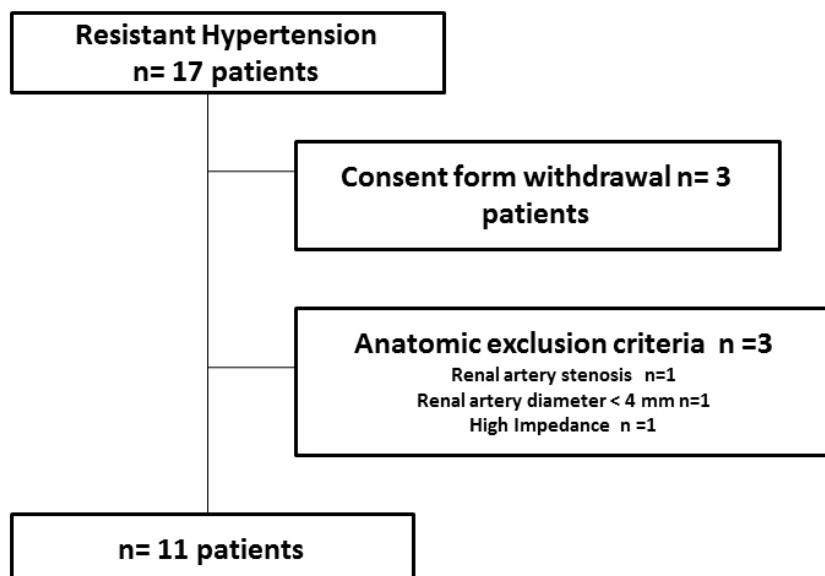


Figure 2. Mean basal, 1 month and 6 months systolic and diastolic pressure in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). P value 0,68 and 0,38 for all comparisons in systolic and diastolic blood pressure, respectively.

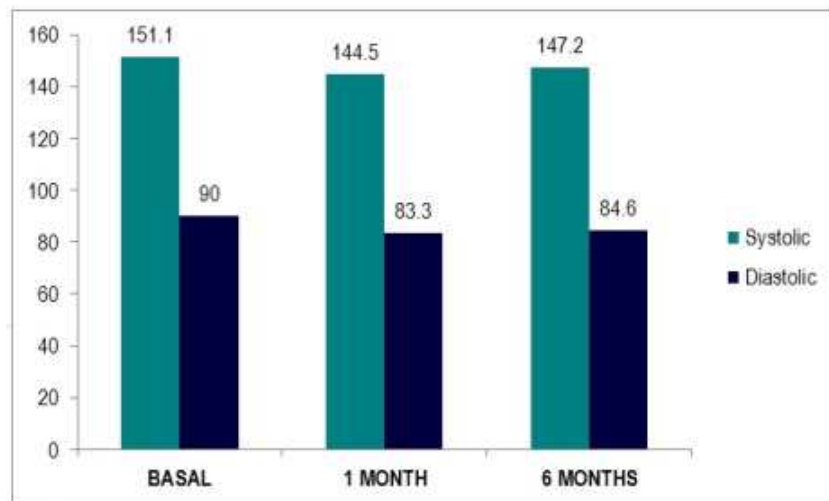


Figure 3. Change in office and ambulatory systolic and diastolic blood pressure at 6 months. BP – blood pressure; ABPM – Ambulatory Blood Pressure Monitoring.

