

## NEUROINTERVENÇÃO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: O PAPEL DA DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL

### NEUROINTERVENTION IN SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION: THE ROLE OF RENAL SYMPATHETIC DENERVATION

Francisco Wallace Bezerra Salviano<sup>1</sup> João Emanuel Braga Amaro Vieira<sup>2</sup> Argemiro Érick Landim Grangeiro<sup>3</sup> Bianka Nascimento Lima<sup>4</sup> José Walter Ferreira Bonfim Júnior<sup>5</sup> Joaquim Newton Burlamaqui Filho<sup>6</sup> Cláudio Gleidiston Lima da Silva<sup>7</sup> Maria do Socorro Vieira dos Santos<sup>8</sup>

**RESUMO:** A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição médica de grande relevância devido às suas implicações na saúde cardiovascular global. Apesar das abordagens farmacológicas eficazes disponíveis, alguns pacientes continuam a apresentar hipertensão resistente, dificultando o controle da pressão arterial. Nesse contexto, a neurointervenção emerge como uma estratégia inovadora e promissora para o tratamento da HAS, com destaque para a denervação simpática renal (DSR). O objetivo deste estudo é fornecer uma visão concisa e informativa sobre o estado atual da pesquisa em neurointervenção, especificamente a denervação simpática renal (DSR), como uma estratégia promissora para o controle da hipertensão arterial sistêmica. A metodologia consistiu em uma pesquisa abrangente e sistemática da literatura de quatro bases de dados eletrônicas (PubMed, BVS, SCIELO e Scopus), na qual os artigos selecionados foram sintetizados, oferecendo uma revisão completa da literatura. Com base na análise da literatura, a denervação renal simpática (DSR) surge como uma opção eficaz para o tratamento da hipertensão arterial resistente (HAR), resultando em melhorias significativas nos níveis de pressão arterial em pacientes submetidos ao procedimento. Todavia, o estudo revela que a eficácia do tratamento não é uniforme em todos os pacientes com HAR, destacando a necessidade de pesquisas adicionais sobre a denervação simpática renal e o seu impacto a longo prazo.

**Palavras-chave:** Hipertensão. Simpatectomia. Denervação.

**Área Temática:** Medicina

<sup>1</sup>Universidade Federal do Cariri Barbalha, Ceará. wallace.bezerra@aluno.ufca.edu.br

<sup>2</sup>Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

<sup>3</sup> Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

<sup>4</sup> Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

<sup>5</sup>Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

<sup>6</sup> Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

<sup>7</sup> Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

<sup>8</sup>Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará

**ABSTRACT:** Systemic arterial hypertension (SAH) is a medically significant condition due to its implications for overall cardiovascular health. Despite the availability of effective pharmacological approaches, some patients continue to present with resistant hypertension, making blood pressure control challenging. In this context, neurointervention emerges as an innovative and promising strategy for treating SAH, with renal sympathetic denervation (RSD) standing out. The aim of this study is to provide a concise and informative overview of the current state of research in neurointervention, specifically focusing on renal sympathetic denervation (RSD) as a promising strategy for managing systemic arterial hypertension. The methodology involved a comprehensive and systematic search of the literature from three electronic databases (Medline, PubMed, and Scopus), with the selected articles synthesized to provide a comprehensive literature review. Based on the analysis of the literature, renal sympathetic denervation (RSD) emerges as an effective option for treating resistant hypertension, leading to significant improvements in blood pressure levels in patients undergoing the procedure. However, the study reveals that the treatment's effectiveness is not uniform across all patients with resistant hypertension, emphasizing the need for further research on renal sympathetic denervation and its long-term impact.

**Keywords:** Hypertension. Sympathectomy. Denervation.

## INTRODUÇÃO

Em 2017, o American College of Cardiology e a American Heart Association (ACC/AHA) lançaram suas diretrizes atualizadas de pressão arterial, redefinindo a condição de hipertensão como aquela em que a pressão arterial sistólica é igual ou superior a 130 mmHg ou a pressão arterial diastólica é igual ou superior a 80 mmHg. Entre adultos com hipertensão, vários estudos estimaram que a prevalência de hipertensão resistente varia entre 12% e 18%. Esses pacientes apresentam maior risco de eventos cardiovasculares, como morte, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença renal crônica quando comparados àqueles com hipertensão controlada (Akinseye *et al.*, 2021).

A Hipertensão Arterial Sistêmica apresenta uma incidência global estimada em mais de 25% e 10 milhões de mortes anualmente, sendo o fator de risco modificável mais prevalente para morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo. Além disso, de acordo com o ACC/AHA, a hipertensão é uma doença cara, visto que o paciente médio com hipertensão gerou, entre 2003 e 2014, US\$ 2.000 dólares extras anualmente em custos de saúde. Durante este mesmo período, as despesas anuais com

cuidados de saúde associadas à hipertensão foram em média cerca de 131 mil milhões de dólares (Akinseye *et al.*, 2021; Guber; Kirtane, 2022).

Nos pacientes em que as causas secundárias de hipertensão podem ser excluídas, as quais necessitam de tratamentos específicos, as diretrizes recomendam mudanças no estilo de vida e, dependendo dos fatores de risco adicionais e da gravidade da hipertensão, medicação anti-hipertensiva. No entanto, a despeito das múltiplas modalidades de tratamento, uma proporção relevante de pacientes tratados clinicamente não atinge as metas recomendadas de redução da pressão arterial (Vogt *et al.*, 2023).

O sistema nervoso simpático (SNS) desempenha um papel importante na fisiopatologia da hipertensão. Notavelmente, a capacidade de reduzir a pressão arterial (PA) por meio da administração de betabloqueadores, alfa bloqueadores e medicamentos de ação central está diretamente associada à redução do tônus simpático do SNS. Desse modo, a Denervação Simpática Renal (RDN) visa a interrupção da atividade dos nervos simpáticos localizados nas proximidades da artéria renal e a redução da hiperatividade simpática, resultando na redução da PA, sem os efeitos colaterais que, por vezes, são oferecidos em pacientes em tratamento farmacoterapêutico simpático (Zeijen *et al.*, 2022).

Este artigo tem como objetivo principal examinar e avaliar o impacto da Denervação Simpática Renal (RDN) como uma intervenção neurocirúrgica inovadora no controle da hipertensão arterial sistêmica. A pesquisa visa aprofundar o entendimento do mecanismo de ação da RDN, seu efeito na regulação do sistema nervoso simpático e sua eficácia na redução da pressão arterial, com o escopo de fornecer uma análise abrangente sobre o seu potencial como opção terapêutica para pacientes com hipertensão resistente. Ademais, o artigo busca fornecer uma perspectiva crítica sobre os benefícios, desafios e perspectivas futuras relacionadas à neurointervenção na hipertensão arterial sistêmica.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir de artigos recuperados nas bases de dados do Public Medline (PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Scopus Service Manager, publicados

em período atemporal. Os descritores adotados foram “Hipertensão”, “Denervação” e “Simpatectomia”, presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Esses termos-chave foram usados individualmente ou em combinação usando o operador booleano “AND” e “OR”. Os critérios de inclusão selecionados foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol que abordavam as temáticas propostas para esta revisão e estavam disponíveis gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os artigos duplicados, relatos de casos, comment e aqueles que não abrangiam a temática principal.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na fase 1, os revisores empregaram um método de síntese narrativa para analisar a literatura, por meio da leitura exploratória dos títulos/resumos de forma independente. Os estudos cujos títulos/resumos atenderam os critérios de elegibilidade foram inicialmente incluídos. Na fase 2, os mesmos autores avaliaram os estudos que possuíam informações insuficientes ou destoantes para o relatório final, os quais foram excluídos. Os estudos cujos textos completos atenderam o questionamento norteador deste estudo foram incluídos. Em ambas as fases, as divergências que surgiram entre os autores foram sanadas por discussão até um consenso. Essa abordagem foi selecionada com o fito de sintetizar de forma categórica as informações quantitativas e qualitativas, fornecendo uma revisão abrangente da literatura sobre a denervação simpática renal.

O trabalho de pesquisa não precisou ser submetido à aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, por se tratar de estudo realizado em plataforma aberta para domínio público. A isenção do apuramento ético está respaldada na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, e na Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

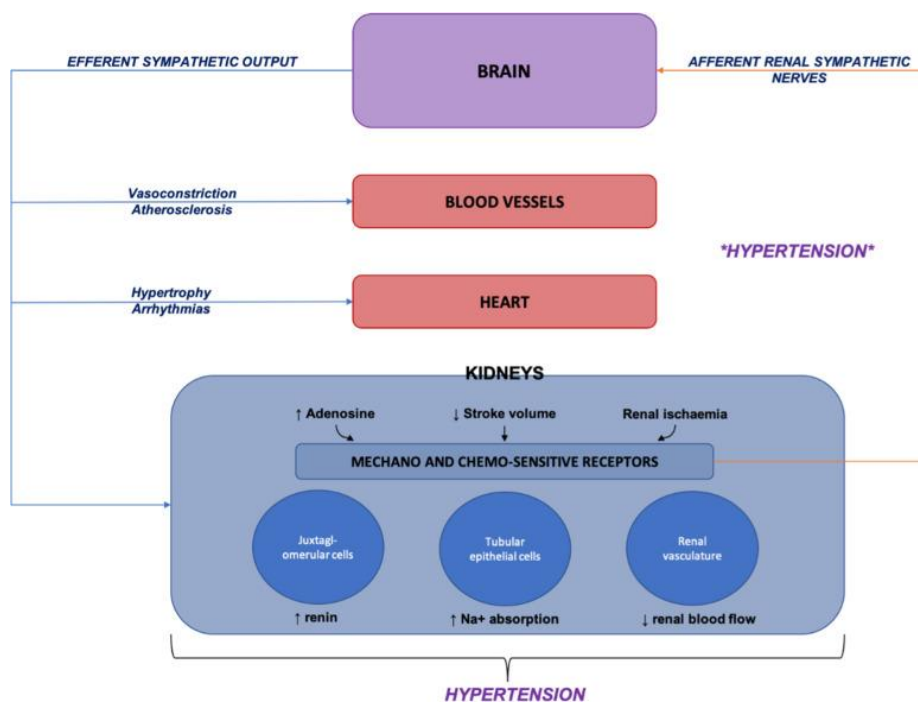
Atualmente, a hipertensão representa um desafio significativo em termos de saúde pública em todo o mundo. Nos Estados Unidos, os dados de 2017 da Atualização de Estatísticas de Doenças Cardíacas e Acidente Vascular Cerebral indicam que cerca de 85,7 milhões de adultos norte-americanos, o que equivale a 34% da população, sofrem de pressão arterial elevada. Na China, a prevalência ajustada de hipertensão é de 29,6%. No Brasil, aproximadamente 36 milhões de indivíduos são afetados, com

uma prevalência estimada em 32,5%, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes relacionadas a doenças cardiovasculares. Portanto, é de suma importância o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas ou não farmacológicas para o controle da pressão arterial (Fontes *et al.*, 2020).

A despeito de apresentar uma etiologia multifatorial, a relação entre a ativação do sistema simpático e o desenvolvimento da hipertensão arterial é bem documentada. Esta ligação é mediada por mecanismos de sinalização simpática tanto aferente quanto eferente no sistema renal. O aumento da atividade dos nervos simpáticos eferentes renais resulta na vasoconstrição das arteríolas renais, na diminuição da taxa de filtração glomerular e na elevação da secreção de renina, que, por sua vez, estimula a produção de angiotensina e aldosterona. Essas mudanças, por fim, contribuem para a retenção de sódio e água no trato urinário posterior. Por outro lado, a ativação das fibras aferentes renais pode ser provocada por condições como isquemia renal, hipóxia ou estresse oxidativo, facilitando um aumento na estimulação do hipotálamo e um aumento no fluxo simpático central em direção ao aparelho justaglomerular. Isso acaba ampliando ainda mais a ação dos mediadores que afetam a resistência vascular (Guber; Kirtane, 2022).

A inervação neural do rim tem suscitado interesse e curiosidade entre anatomistas, fisiologistas e médicos por um longo período. Mediante a utilização da microscopia eletrônica, foi possível observar terminais nervosos adjacentes a diversas estruturas no córtex renal e na pelve, inclusive próximos a todos os componentes vasculares e tubulares renais. Além disso, a presença de terminações nervosas aferentes e eferentes foi comprovada através de técnicas de coloração de neuropeptídeos e de referências anatômicas. A inervação eferente, em sua maioria, tem origem simpática, direcionando-se para o sistema tubular e a vasculatura intrarrenal, com fornecimento de norepinefrina (NE), neuropeptídeo Y (NPY) e ATP, cuja liberação pode ser rapidamente modulada. A inervação simpática do rim desempenha um papel crucial na regulação do tônus vascular, na reabsorção de sódio, no estresse oxidativo e na inflamação (Zucker; Xia; Wang, 2023).

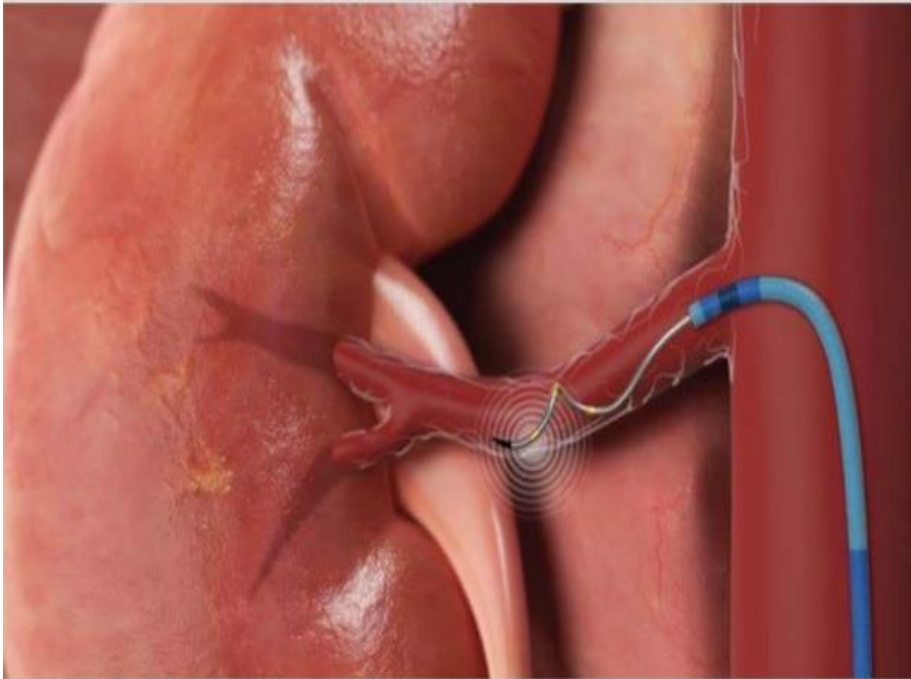
Figura 1 - O papel dos nervos simpáticos renais na patologia da hipertensão



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9012033/>

A ativação persistente dos nervos simpáticos renais, observada tanto em investigações realizadas em modelos animais quanto em estudos clínicos em seres humanos, desempenha um papel crucial na origem e na manutenção da hipertensão resistente. Como resultado, a denervação simpática renal (DSR) emergiu como uma opção terapêutica em condições de saúde caracterizadas pela excessiva atividade do sistema simpático. A DSR envolve a ablação dos nervos simpáticos aferentes e eferentes renais com o objetivo de reduzir o tônus simpático. Em modelos animais, a DSR reduz a pressão arterial, a progressão da lesão renal, a fibrose cardíaca e a disfunção diastólica. O procedimento consiste na aplicação de um cateter quadripolar de radiofrequência por punção arterial. O cateter é avançado sobre um fio-guia até a artéria renal distal, onde o fio é removido e o cateter se conforma em espiral para fazer contato próximo com a parede do vaso. Assim, a energia térmica de radiofrequência é então administrada na tentativa de destruir os nervos renais eferentes no vasa vasorum (Heradien *et al.*, 2019; Fontes *et al.*, 2020; Karatela *et al.*, 2023).

Figura 2 – Denervação simpático renal



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8802378/>

Os ensaios clínicos de denervação renal endovascular de destaque são comumente mencionados de maneira informal como "Symplicity HTN Trilogy". Há dez anos, surgiu o primeiro estudo que chamou a atenção, denominado SYMPLICITY HTN-1. Esse estudo de coorte multicêntrico, não randomizado, teve como objetivo principal avaliar a segurança e testar a viabilidade da DSR. Neste estudo, indivíduos diagnosticados com hipertensão resistente, caracterizada por uma pressão arterial (PA) igual ou superior a 160/90 mmHg em consultas médicas, apesar do uso de três fármacos, incluindo um diurético, foram submetidos à denervação renal bilateral, evidenciando, em comparação com o valor inicial, uma redução drástica da pressão arterial, uma vez que a PA sistólica de consultório foi reduzida em 32 mmHg no acompanhamento de seis meses (Heradien *et al.*, 2019).

No estudo SYMPLICITY HTN-2, primeiro ensaio randomizado e controlado que testou a hipótese de que a denervação renal era superior à terapia médica no tratamento da hipertensão resistente, observou-se que o grupo submetido à DSR alcançou uma redução significativamente superior e sustentada da pressão arterial em comparação com o grupo de controle. Contudo, as limitações na concepção do estudo, tais como a utilização da pressão arterial medida em consultório como desfecho

principal, a ausência de cegamento e a falta de um grupo controle simulado, resultaram em uma base de evidências insuficiente para respaldar de forma sólida a eficácia do DSR no tratamento da hipertensão (Shah; Wang, 2022).

O estudo Symplicity HTN-3, um ensaio clínico randomizado e controlado nos Estados Unidos, envolvendo 535 pacientes distribuídos na proporção de 2:1 para realização da denervação renal ou um procedimento simulado, era considerado como o estágio final de validação da eficácia da DSR. No entanto, o anúncio de que o Symplicity HTN-3 não alcançou o seu objetivo principal de demonstrar eficácia surpreendeu profundamente tanto a comunidade médica como a indústria de dispositivos médicos, provocando uma rápida interrupção ou suspensão temporária de extensos programas de pesquisa em andamento. Apesar da meticulosa concepção e condução do ensaio clínico, diversos fatores não considerados podem ter desempenhado um papel na incapacidade do SYMPPLICITY HTN-3 de comprovar a eficácia da denervação renal em comparação com o grupo de controle simulado. Estes fatores englobam características demográficas dos pacientes, adesão à medicação, efeitos como o Efeito Hawthorne e o Efeito Placebo, a condução do ensaio, fenômenos de regressão à média, a perícia do operador e a concepção do cateter (Persu *et al.*, 2014; Heradien *et al.*, 2019).

Estudos clínicos randomizados controlados por simulação têm evidenciado que a denervação renal (DSR) utilizando cateter de radiofrequência é segura e eficaz na redução da pressão arterial, seja em conjunção com a terapia medicamentosa ou na ausência desta. Os recentes ensaios clínicos internacionais do estudo SPYRAL HTN buscaram expandir e aprimorar as pesquisas realizadas anteriormente nos ensaios SYMPPLICITY. O ensaio OFF-MED analisou a eficácia da denervação renal em pacientes hipertensos que não estavam utilizando medicação farmacológica, enquanto o ensaio ON-MED investigou a eficácia da combinação do tratamento farmacológico com DSR em pacientes hipertensos. Ambos os ensaios demonstraram alterações de PA ambulatorial significativamente maiores em 24 horas em relação ao valor basal no grupo DSR em comparação com controles simulados (Heradien *et al.*, 2019).

. Em recentes ensaios clínicos randomizados controlados por simulação, a denervação renal foi eficaz na redução da pressão arterial, tanto na presença como na ausência de medicação anti-hipertensiva, em um período de até 6 meses. Além disso,



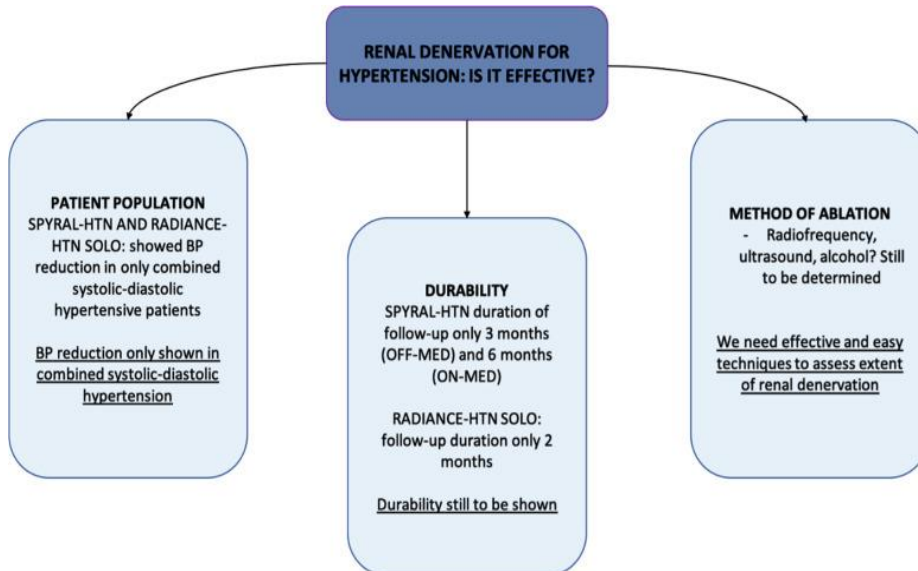
os resultados de longo prazo do extenso ensaio clínico randomizado SYMPPLICITY HTN-3, que incluiu um grupo de controle simulado, e do ensaio SPYRAL HTN-ON MED, demonstraram um impacto relevante na redução da pressão arterial por um período de 3 anos após a realização da DSR. No entanto, a disponibilidade de dados que abrangem um período superior a 3 anos é bastante limitada. Em virtude disso, Vogt *et al* (2023), em um estudo para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da DSR por radiofrequência, relatou uma redução significativa da PA de 150,1/86,1 ( $\pm$  16,9/12,0) mmHg no início do estudo para 138,3/77,1 ( $\pm$  16,5/11,1) mmHg ao longo prazo ( $P < 0,001$  para PA sistólica e diastólica). Outrossim, o número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes diminuiu significativamente de 5,4 ( $\pm$  1,5) no início do estudo para 4,8 ( $\pm$  1,6) ao longo prazo ( $P < 0,01$ ).

A variação circadiana da pressão arterial (PA), influenciada pelo sistema nervoso autônomo, está relacionada tanto ao risco global de eventos cardiovasculares como à temporalidade dos eventos adversos na área clínica. Lamentavelmente, a concentração sanguínea de medicamentos anti-hipertensivos pode atingir um ponto mais baixo em relação aos níveis ideais durante o período que precede o despertar devido à frequência da dosagem, que normalmente ocorre uma vez ao dia, frequentemente pela manhã, e à farmacocinética do processo de eliminação do medicamento. Em vista disso, um ensaio internacional, prospectivo, randomizado, cego e controlado por simulação evidenciou que, após um período de 36 meses, a pressão arterial sistólica (PAS) durante as 24 horas estava controlada em menos de 130 mmHg em 40% dos pacientes submetidos à denervação renal (DSR) pela manhã, em contraste com o grupo de controle, no qual essa taxa era de apenas 6%; erro alfa igual a 0,021. Além disso, à noite, 80% dos pacientes que passaram pela RDN apresentaram um controle da PAS abaixo de 130 mmHg, enquanto no grupo placebo, essa taxa foi de 39%; erro alfa igual a 0,019 (Kario *et al.*, 2022).

Em relação à segurança do tratamento, diversos estudos clínicos ratificaram que a denervação renal possui um perfil de segurança notável, com a ausência de eventos adversos significativos relacionados ao procedimento ou com impacto significativo na função renal. Outrossim, no que tange ao custo-benefício, pesquisas no campo de modelagem de decisões em saúde apresentaram estimativas das relações custo-efetividade incrementais para a denervação renal, com valores oscilando entre e

1.474 e € 6.573 por ano de vida ajustado pela qualidade, considerando-o um tratamento custo-efetivo (Zeijen *et al.*, 2022).

Figura 3 – Posição atual sobre a eficácia da denervação renal



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9012033/>

## CONCLUSÃO

Em suma, a neurointervenção, em particular a denervação simpática renal (DSR), tem se destacado como um campo promissor no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), especialmente em pacientes com pressão arterial resistente. A análise da literatura e dos estudos clínicos até o momento revela que a DSR pode efetivamente reduzir a pressão arterial, proporcionando um alívio significativo da carga imposta pela HAS sobre o sistema cardiovascular. Além disso, essa abordagem terapêutica demonstrou um perfil de segurança satisfatório, com poucos eventos adversos graves relacionados ao procedimento. Contudo, é imprescindível conduzir ensaios clínicos randomizados de maior amplitude, com períodos de acompanhamento prolongados e uma compreensão mais aprofundada dos fatores que predizem a resposta da pressão arterial dos pacientes. Isso se faz necessário para aprimorar a definição do papel desse procedimento no controle da hipertensão arterial a longo prazo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKINSEYE, O.A. *et al.* Renal Sympathetic Denervation: a comprehensive review. **Current Problems In Cardiology**, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 100598, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100598>.

FONTES, M.A.P. *et al.* Renal sympathetic denervation for resistant hypertension: where do we stand after more than a decade. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 67-76, mar. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0213>.

GUBER, Kenneth; KIRTANE, Ajay J. Renal Sympathetic Denervation for Hypertension. **Kidney International Reports**, [S.L.], v. 7, n. 10, p. 2129-2140, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2022.06.019>.

HERADIEN, M. *et al.* Renal denervation: dark past, bright future?. **Cardiovascular Journal Of Africa**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 290-296, 31 out. 2019. Clinics Cardive Publishing. <http://dx.doi.org/10.5830/cvja-2019-045>.

KARATELA, M.F. *et al.* Neuromodulation therapy for atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 100-111, jan. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.08.011>.

KARIO, K. *et al.* Long-term reduction in morning and nighttime blood pressure after renal denervation: 36-month results from spyral htn-on med trial. **Hypertension Research**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 280-288, 15 out. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-022-01042-8>.

PERSU, A. *et al.* Renal Denervation after Symplicity HTN-3: an update. **Current Hypertension Reports**, [S.L.], v. 16, n. 8, p. 1-9, 10 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-014-0460-x>.

SHAH, Riya Tejas; WANG, Brian Xiangzhi. Effectiveness of renal denervation in the treatment of hypertension: a literature review. **Clinical Hypertension**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 1-9, 15 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40885-022-00194-6>.

VOGT, A. *et al.* Safety and efficacy of renal sympathetic denervation: a 9-year long-term follow-up of 24-hour ambulatory blood pressure measurements. **Frontiers In Cardiovascular Medicine**, [S.L.], v. 10, p. 1-10, 19 jun. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2023.1210801>.

ZEIJEN, V. J. M. *et al.* The position of renal denervation in treatment of hypertension: an expert consensus statement. **Netherlands Heart Journal**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 3-11, 24 ago. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12471-022-01717-4>.

ZUCKER, Irving H.; XIA, Zhiqiu; WANG, Han-Jun. Potential Neuromodulation of the Cardio-Renal Syndrome. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 803, 19 jan. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12030803>