

A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., David E. Kandzari, M.D., William W. O'Neill, M.D., Ralph D'Agostino, Ph.D., John M. Flack, M.D., M.P.H., Barry T. Katzen, M.D., Martin B. Leon, M.D., Minglei Liu, Ph.D., Laura Mauri, M.D., Manuela Negoita, M.D., Sidney A. Cohen, M.D., Ph.D., Suzanne Oparil, M.D., Krishna Rocha-Singh, M.D., Raymond R. Townsend, M.D., and George L. Bakris, M.D., for the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators*

N Engl J Med 2014;370:1393-401.

Alexandre Jorge de Andrade Negri, Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

Hospital Universitário Lauro Wanderley – Universidade Federal da Paraíba – UFPB, Paraíba - Brasil

O envelhecimento da população, associado ao aumento de fatores de risco cardiovascular (diabete mellitus, obesidade, sedentarismo, dentre outros) é relacionado ao progressivo aumento do número de hipertensos ao redor do mundo. Dentre esses, estima-se que aproximadamente 10% seja composto por pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) refratária, ou seja, aqueles que, mesmo com a adesão medicamentosa, em uso de três classes de antihipertensivos em doses otimizadas, sendo um diurético, mantém níveis de pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg. O risco de complicações cardiovasculares é ainda maior nesse subgrupo, porém, as opções terapêuticas são ainda mais escassas. Anteriormente, foi abordada a tentativa de realização de simpatectomia cirúrgica como uma opção para o tratamento da HAS refratária. Os resultados foram satisfatórios quanto à redução pressórica, porém a alta incidência de ortostase acabou por determinar o abandono dessa conduta. Mais recentemente, estudos demonstraram que a desnervação renal percutânea poderia ser uma boa opção terapêutica, reduzindo consideravelmente a pressão arterial desses pacientes. Entretanto, a maioria dos estudos possuíam um número de pacientes considerado pequeno. Assim, um estudo como o Symplicity HTN-3 teria uma grande valia para uma análise mais criteriosa e aprofundada do método.

Trata-se, portanto, de um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, cegado, seguindo o princípio *intention-to-treat*, comparando a desnervação renal com um método simulado (apenas estudo angiográfico), sendo desenvolvido aparentemente sem maiores interferências dos potenciais conflitos de interesse envolvidos (Medtronic patrocinou o estudo). O desfecho primário do estudo foi a redução da pressão sistólica em 06 meses (margem de superioridade de 05 mmHg). Como desfecho secundário foi avaliado a alteração na pressão arterial sistólica média de 24 horas em 06 meses. Desfechos primários de segurança foram: morte, insuficiência

renal estágio terminal, evento embólico levando a dano de órgão-alvo, complicações vasculares, crises hipertensivas em 30 dias ou nova estenose de artéria renal maior que 70% em 06 meses. A taxa de eventos adversos estimada para garantir a segurança primária do estudo foi de 9,8%. Foi determinado seguimento semestral durante 05 anos para os referidos pacientes. O cálculo amostral para um poder de estudo de 80%, com um intervalo de confiança de 95% foi de 316 pacientes, os quais foram randomizados segundo um esquema 2:1 (158 pacientes no grupo controle). Devido a possibilidade de perda de pacientes, a população foi superestimada para 530 pacientes.

A população foi composta por pacientes com PAS superior a 160 mmHg em três consultas subsequentes, com dose otimizada e regular, de três antihipertensivos, sendo um deles, diurético; os quais não poderiam alterar a posologia nas duas semanas que antecessessem ao estudo. Foram excluídos pacientes com causas secundárias de HAS, com uma ou mais internações hospitalares por crise hipertensiva no último ano, além dos pacientes com alterações vasculares renais (estenose renal > 50%, aneurisma de artéria renal, intervenção prévia em artéria renal, multiplicidade de artérias renais; artéria renal < 4 mm de diâmetro, ou com um segmento tratável < 20 mm de comprimento). No sexto mês, os pacientes do grupo controle foram submetidos ao procedimento.

Entre outubro de 2011 e maio de 2013, 1441 pacientes preencheram critérios de elegibilidade, dos quais 535 foram adicionados ao estudo. Não houve diferença significativa entre as populações alocadas em cada grupo. A média de antihipertensivos utilizados era de 05 medicações (hidroclorotiazida foi o diurético mais utilizado). A maioria da população foi composta por homens, com idade média em torno de 57 anos, com IMC elevado (média de 34), brancos, com história familiar de hipertensão, dislipidêmicos, sendo a comorbidade mais comum, a apneia do sono. Dentro dessa

população, mais de trinta por cento apresentaram doença arterial coronariana.

A redução média da PAS em seis meses no grupo intervenção foi de 14.13 ± 23.93 mmHg; enquanto que o grupo controle apresentou redução de 11.74 ± 25.94 mmHg, ambos apresentando diferença significativa conforme a PAS basal do início do estudo (com $p < 0,001$); porém sem diferença entre os grupos. A redução da PAS média ambulatorial de 24 horas foi de 6.75 ± 15.11 no grupo que foi realizada a desnervação, enquanto que o grupo controle reduziu em média 4.79 ± 17.25 mmHg; essas para uma diferença de -1.96 mmHg (IC95% -4.95 a 1.06 ; com $p = 0,98$ - para uma superioridade de 2 mmHg). Não houve diferença entre as complicações ocorridas entre os grupos.

Portanto, os resultados do Symplicity HTN-3 vieram a contrapor os dados existentes até o presente momento, onde a desnervação renal apresentava-se como uma possibilidade terapêutica com resultados satisfatórios no paciente com hipertensão. Entretanto, na nossa opinião, alguns pontos merecem ser discutidos de modo mais detalhado. Então, vejamos: perante o pequeno período de seguimento até o momento da publicação (seis meses), o efeito placebo associado ao efeito *howthorne*, pode ter influenciado de

modo positivo a população controle, o que poderia explicar ao menos em parte a semelhança de desfechos entre os grupos. Essa possibilidade poderá ser aferida conforme a continuação do seguimento dos pacientes (tempo previsto de seguimento de 05 anos), pois, tanto o efeito placebo, como o *howthorne* devem sofrer diminuição na interferência da PAS do paciente. Além disso, não há relatos sobre a evolução da pressão diastólica dessa população, nem sobre a adesão medicamentosa entre os grupos. Outro fator importante a ser questionado, é como diferentes subgrupos populacionais se comportam perante a desnervação e o tempo. O que é ressaltado quando analisamos que pacientes brancos e os que tinham idade inferior a 65 anos apresentaram benefício com a desnervação, inclusive com significância estatística bem demarcada.

Concluindo, podemos inferir que a desnervação renal é uma opção terapêutica na hipertensão arterial refratária, em um contexto onde há muita limitação de outras alternativas. Apesar da falta de evidência, uma análise mais pormenorizada de populações específicas que possam vir a se beneficiar do procedimento e um maior tempo de seguimento poderão trazer respostas mais concretas sobre essas questões que ainda permanecem em aberto.