



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



---

**Monografia**

**Tratamento intervencionista da hipertensão arterial  
resistente: Uma revisão sistemática**

**Thiago Matos e Silva**

Salvador (Bahia)  
Maio, 2016

Universidade Federal da Bahia  
Sistema de Bibliotecas  
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

S586 Silva, Thiago Matos e.  
Tratamento intervencionista da hipertensão arterial resistente: uma  
revisão sistemática / Thiago Matos e Silva. – 2016.

28 fl. ; il.

Orientador: Prof. Roque Aras Junior.  
Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia,  
Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Hipertensão arterial. 2. Procedimentos cirúrgicos operatórios. 3. Pressão  
arterial. I. Aras Júnior, Roque. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de  
Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.12-008.331.1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Tratamento intervencionista da hipertensão arterial resistente: Uma revisão sistemática**

**Thiago Matos e Silva**

Professor orientador: **Roque Aras Júnior**  
Coorientador: Cristiano Ricardo Bastos de Macedo

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Maio, 2016

**Monografia:** *Tratamento intervencionista da hipertensão arterial resistente: Uma revisão sistemática*, de **Thiago Matos e Silva**.

Professor orientador: **Roque Aras Júnior**  
Coorientador: **Cristiano Ricardo Bastos de Macedo**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Roque Aras Júnior** (Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Vítor Lúcio de Oliveira Alves**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Ailton de Souza Melo**, Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia.

Membro suplente

**Jorgue Carvalho Guedes**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

À meus pais **Jamim Silva e Elenilma Peixoto**, à minha irmã **Luciana Silva**, e à minha avó **Gedida Maia Matos**.

## **EQUIPE**

- Thiago Matos e Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: thiagoms6@yahoo.com.br;
- Roque Aras Júnior, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Cristiano Ricardo Bastos de Macedo, Médico do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos;

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, Doutor **Roque Aras Júnior**, pela orientação durante os últimos anos, tanto no quesito acadêmico quanto no pessoal, pelo exemplo de profissional demonstradas nas atitudes do dia-a-dia da prática médica, além da orientação dedicada ao projeto construído na Liga Acadêmica do Coração da Bahia nos últimos anos.
- Ao meu Professor co-orientador, Doutor **Cristiano Ricardo Bastos de Macedo**, pelo apoio irrestrito na construção deste projeto, na orientação constante nas atividades do grupo de pesquisa que resultou na construção deste projeto e nas atividades realizadas juntamente à Liga Acadêmica do Coração da Bahia.
- Aos **membros do grupo de pesquisa do Ambulatório de Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave**, que através dos encontros e discussões, estimularam a formação, construção e consolidação deste projeto e na minha formação acadêmica.
- Aos Membros da Comissão Revisora, **Vítor Lúcio de Oliveira Alves, Jorgue Carvalho Guedes e Ailton de Souza Melo** pela disponibilidade e pelo apoio na construção e correção deste projeto.

# SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURA, GRÁFICOS, QUADRO E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>SIGLÁRIO</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>9</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>19</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>23</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>24</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BLIOGRÁFICAS</b>	<b>25</b>

# ÍNDICE DE FIGURA, GRÁFICOS, QUADRO E TABELAS

## **FIGURA**

FIGURA I. Fluxograma ilustrativo da pesquisa de artigos	<b>11</b>
---	-----------

## **QUADRO**

QUADRO I. Resultados obtidos	<b>14</b>
QUADRO II. Características das amostras dos artigos revisado	<b>18</b>
QUADRO III. Características gerais dos estudos avaliados na revisão sistemática	<b>19</b>

## **SIGLÁRIO**

DSR	Denervação Simpática Renal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HAR	Hipertensão Arterial Resistente
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Presão Arterial Diastólica

## I. RESUMO

**TRATAMENTO INTERVENCIONISTA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** Estimativas demonstram que aproximadamente 15% dos pacientes hipertensos possuem hipertensão arterial resistente (HAR) condição associada com maior taxa de mortalidade e risco para eventos cardiovasculares. **Objetivo e Métodos:** Esta revisão sistemática da literatura pretende reunir trabalhos que demonstrem quais terapias intervencionistas possuem eficácia em reduzir a pressão arterial em pacientes diagnosticados com hipertensão resistente. A busca de artigos foi realizada no PUBMED e na lista de referências dos estudos selecionados. Após uma busca preliminar os estudos foram selecionados de acordo com adequação do título aos critérios estabelecidos. **Resultados:** Onze artigos foram incluídos, 9 avaliando o procedimento de denervação simpática renal e 2 avaliando o implante de dispositivo ativador do reflexo barorreceptor. Com relação a este, os estudos avaliados demonstraram benefício significativo na redução da pressão. Quanto à denervação simpática renal, apesar de 7 dos 9 estudos demonstrarem benefícios, o maior e primeiro a ser realizado com grupo placebo adequado, o SIMPLICITY HTN-3, mostrou que o procedimento de denervação renal não possui desfechos superiores quando comparado ao placebo. **Discussão:** A terapia intervencionista da HAR pode representar uma alternativa para pacientes que falham em atingir as metas terapêuticas. No entanto, as evidências disponíveis não são suficientes para justificar seu uso rotineiro. O resultado do SIMPLICITY HTN-3 causou grande impacto na comunidade científica, ao demonstrar que o resultado positivo dos estudos posteriores foram consequência de inadequações metodológicas. Quanto ao dispositivo ativador do reflexo barorreceptor, uma quantidade maior de evidencia científica é necessária para a determinação do seu papel no tratamento intervencionista da HAR **Conclusão:** Em base dos estudos presentes na literatura, a denervação renal não apresenta evidências suficientes para justificar sua utilização, e estudos a serem realizados no futuro irão confirmar ou refutar isto. O dispositivo de ativação do reflexo barorreceptor pode representar uma possibilidade futura, no entanto maiores evidências são necessárias.

Palavras chave: 1. Hipertensão resistente à terapia convencional 2. Hipertensão 3. Procedimentos Cirúrgicos Operatórios 4. Pressão Arterial.

## II. OBJETIVOS

### PRIMÁRIO

Avaliar os métodos de tratamento não-farmacológico da HAR.

### SECUNDÁRIOS

1. Analisar quais as estratégias terapêuticas não-farmacológicas possuem suporte científico quanto a sua eficácia em reduzir a PA de pacientes resistentes ao tratamento.
2. Comparar dentre os métodos utilizados no presente, avaliando qual destes apresenta maior eficácia.

Definir critérios específicos e bem delimitados para o diagnóstico da HAR também é de suma importância. A falta de um diagnóstico claro é um fator importante que leva ao insucesso no tratamento, e o reconhecimento dessas falhas é necessário. O autor deste trabalho reconhece a importância da produção de trabalhos que visem esclarecer este processo, no entanto o esclarecimento dos aspectos diagnósticos foge aos objetivos aqui propostos.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A HAS é uma patologia associada a níveis tensionais persistentemente elevados acima de 140/90mmHg, limite pressórico geralmente utilizado pelas diversas diretrizes nacionais e internacionais para a maior parte dos pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; James et al., 2014; NICE, 2004). Pode ser definida como primária (essencial) ou secundária, quando é consequência de um processo subjacente (p.ex.: apneia obstrutiva do sono e feocromocitoma). Quando não tratada, o seu efeito crônico na parede de grandes e pequenos vasos determina lesão progressiva, sendo assim é um importante fator de risco para uma variedade de eventos primários agudos e comorbidades associadas (WILLIAMS, 2010). Desta forma, a garantia do diagnóstico precoce e do tratamento adequado destes pacientes de grande importância para a prevenção de morbimortalidade secundária à esta condição.

Durante os últimos anos o conceito relativamente novo de HAR também chamada de hipertensão de difícil controle, vem sendo explorado pela comunidade acadêmica. A resistência ao tratamento é definida como a incapacidade em atingir as metas preconizadas apesar do uso de três drogas anti-hipertensivas de classes diferentes em doses otimizadas, sendo uma delas preferencialmente um diurético tiazídico. Um paciente também é considerado como resistente quando os objetivos terapêuticos preconizados somente são atingidos com o uso de quatro ou mais classes de medicamentos, sendo uma delas preferencialmente diurético tiazídico. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

O processo de definição diagnóstica deve levar em consideração os critérios estabelecidos, seguindo um protocolo indicado por diversas sociedades nacionais e internacionais. Neste contexto excluir a possibilidade de um falso diagnóstico de resistência (chamada de “pseudoresistência”), avaliando a adesão terapêutica, o possível efeito do jaleco branco e a adequação das drogas prescritas, é essencial. A realização de um falso diagnóstico pode levar a utilização de medicamentos custosos ou até a realização de procedimentos invasivos desnecessários, e a investigação apropriada deve ser sempre realizada e incentivada nas unidades de saúde (CALHOUN et al., 2008).

A maioria dos estudos indica que por volta de 15% dos pacientes hipertensos possam ser classificados como hipertensos resistentes, no entanto dados de diferentes fontes indicam prevalências variando para valores até 30% do total (PERSELL et al., 2011; KUMBHANI et al., 2013). A identificação precoce deste grupo particular de pacientes pode permitir a definição de estratégias direcionadas. Um estudo publicado em 2011 no período americano *Journal of Hypertension* que avaliou uma amostra de 8295 pacientes que preenchem critérios HAR demonstrou que estes indivíduos possuíam maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares como infarto, acidente vascular cerebral

e lesão de outros órgãos-alvo como rim, retina, etc. Além disso, também apresentam-se frequente com comorbidades como diabetes, obesidade e doença renal crônica (BISOGNANO et al., 2011)

No que se refere ao tratamento da HAR, protocolos têm sido criados a nível nacional e internacional orientando os profissionais em saúde na escolha do tratamento mais adequado para os seus pacientes. Tendo em vista que este é um tema relativamente novo, diversos estudos têm sido produzidos nos últimos anos na tentativa de determinar qual é este tratamento mais adequado. A associação de drogas de diferentes classes em doses otimizadas é uma das opções de tratamento de maior eficácia e esta estratégia tem sido indicada pelas diretrizes nacionais e internacionais sobre o tema (KAPLAN, 2014; CALHOUN et al., 2008; NICE, 2004). Levando em consideração o conceito de resistência citado anteriormente, estudos tem tentado promover recomendações específicas com relação à quarta droga de escolha (VONGPATANASIN, 2014).

A associação de diversas medicações relaciona-se com a soma de múltiplos efeitos colaterais referentes a cada uma delas, o que traz prejuízos à saúde do paciente e reduz a adesão ao tratamento. (YIANNAKOPOULOU et al., 2005). Nesse sentido, estratégias não-farmacológicas intervencionistas vem sendo avaliadas e testadas nas últimas décadas. O procedimento de DSR, por ablação das fibras simpáticas da artéria renal através do estímulo de radiofrequência por cateter, é um procedimento minimamente invasivo e tem apresentado resultados clínicos variados como estratégia anti-hipertensiva no grupo de pacientes resistentes ao tratamento farmacológico (SCHLAICH, 2009; KRUM et al., 2009) Outra opção ao tratamento farmacológico que vem sendo utilizada é a implantação de um dispositivo implantável que fornece um impulso de ativação do reflexo barorreceptor por estimulação elétrica dos barorreceptores carotídeos. Este estímulo supostamente modula o balanço simpático-vagal que geralmente está desequilibrado em pacientes resistentes ao tratamento, com efeito resultante na redução da PA destes pacientes (WALLBACH, 2015).

A eficácia destes procedimentos relativamente novos ainda está em processo de avaliação por estudos clínicos e o devido ao seu potencial efeito benéfico aos pacientes hipertensos em alto risco é importante a avaliação da qualidade destes trabalhos evidencia e dos efeitos do procedimento na redução pressórica destes pacientes. Agrupar o resultado dos trabalhos existentes de maneira sistemática torna o processo terapêutico mais prático e efetivo ao sintetizar informações científicas de forma clara. As revisões sistemáticas, se produzidas de maneira correta e criteriosa, servem para manter os profissionais atualizados, provê evidência científica para orientar condutas e práticas clínicas, além de fornecer uma base coesa para a construção de novos trabalhos científicos (LIBERATI et al., 2009). A realização de uma revisão sistemática referente ao tratamento da HAR, tema discutido frequentemente em reuniões científicas e congressos de especialistas, se justifica pela grande relevância científica que tem sido atribuída a esta condição durante os últimos anos e as diversas estratégias terapêuticas propostas recentemente.



## IV. METODOLOGIA

O desenho de estudo escolhido para a realização deste trabalho é uma revisão sistemática da literatura, realizadas aos moldes estabelecidos no “*PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions*” publicado em 2009 no *Annals of Internal Medicine* (LIBERATI, 2009). A pesquisa dos artigos dessa revisão foi realizada através da busca de artigos nas bases de dados MEDLINE/PUBMED e SCIELO publicados até Setembro de 2014 (data da primeira pesquisa realizada) que avaliaram estratégias intervencionistas de tratamento da HAR de acordo com o critério da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os descritores utilizados foram: (resistant hypertension OR refractory hypertension OR difficult to-treat hypertension) AND (treatment OR treatment OR interventional treatment OR non-pharmacologic treatment). Os limites definidos para a seleção dos artigos foram: Ensaios clínicos randomizados ou não-randomizados, coortes retrospectivas ou prospectivas, em humanos. Não foram impostas restrições de número de participantes ou de idioma.

Após a primeira pesquisa nas bases de dados eletrônicas citadas, uma seleção subsequente foi realizada de acordo com os títulos dos artigos, excluindo aqueles que não se adequavam ao tema dessa revisão sistemática. Posteriormente, através da leitura do abstract, uma outra seleção foi realizada. Só então, através da leitura completa dos artigos ocorreu a definição de adequação dos artigos aos critérios de inclusão que haviam sido definidos: coortes prospectivas e retrospectivas; ensaios clínicos randomizados e não-randomizados; estudos que avaliaram o efeito de métodos intervencionistas de qualquer natureza na redução da PA de pacientes com HAR a curto, médio e longo prazo, com tempo de seguimento maior ou igual a 6 meses e avaliação de desfechos clínicos relevantes (redução da PA de consultório, redução dos valores de PA na MAPA). O conceito de “intervenção” aqui utilizado será o de operação ou procedimento cirúrgico.

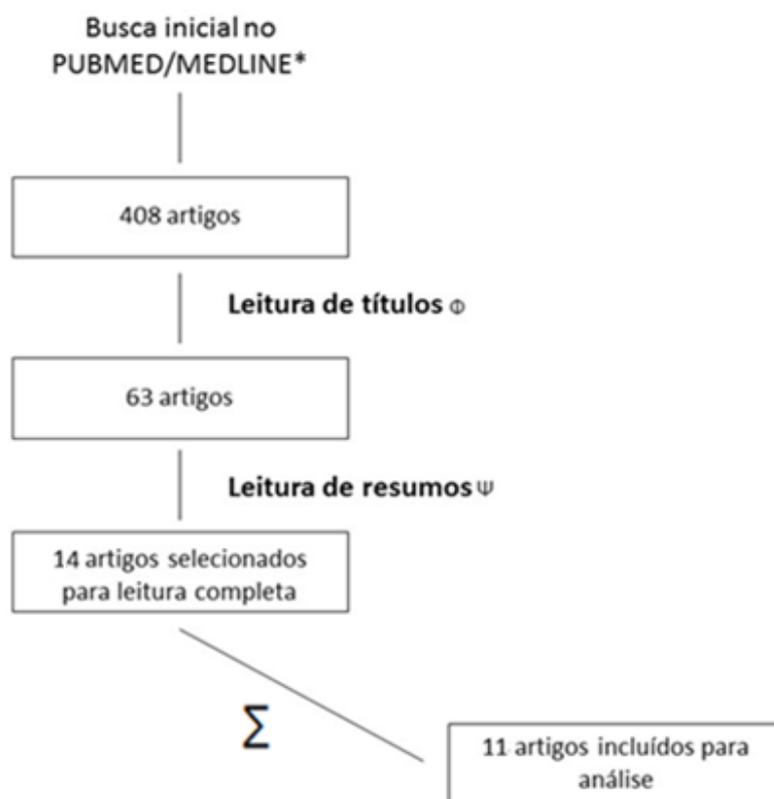
Também foram pesquisados artigos possivelmente adequados ao tema nas listas de referências dos trabalhos selecionados e nas listas de referências de diretrizes nacionais e internacionais sobre o manejo da HAR, levando em consideração a necessidade de adequação aos critérios definidos.

## V. RESULTADOS

A pesquisa dos artigos desta revisão sistemática se deu utilizando os critérios estabelecidos. Após uma busca inicial com os termos “resistant OR difficult-to-treat hypertension” AND “treatment OR therapy OR intervention” (na base de dados PUBMED), um resultado total de 408 artigos foi encontrado. Deste total, uma primeira seleção através dos títulos foi feita, incluindo os trabalhos que se adequaram no tema proposto e excluindo os que não se adequavam (p.ex. títulos que sugeriam que o trabalho era uma revisão de literatura ou relato de caso), reduzindo o número de artigos para 63. Os *abstracts* de todos estes 63 artigos foram lidos e um total de 14 artigos foram encontrados levando-se em consideração os critérios de inclusão apresentados na seção de *Metodologia*. Mais uma vez, após o processo de análise de cada artigo, 3 artigos foram eliminados por não se adequarem aos critérios de inclusão ou por possuírem um ou mais dos critérios de exclusão também apresentados na seção de *Metodologia*. A Figura 01 descreve o processo de seleção dos artigos.

Assim, ao final da avaliação um total de 11 artigos foram avaliados nesta revisão. O quadro 1 mostra as características gerais dos artigos revisados. O quadro 2 mostra as características basais das amostras totais dos artigos revisados. E o quadro 3 mostra os resultados principais dos estudos avaliados na revisão sistemática.

**Figura 01. Fluxograma ilustrativo da pesquisa de artigos**



\*Os descritores utilizados foram “resistant/refractory hypertension” + “treatment”. Só foram incluídos ensaios clínicos randomizados e não-randomizados, coortes retrospectivas e prospectivas nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Φ Nesta fase somente 63 se adequavam aos critérios descritos em *Metodologia*, e somente estes foram posteriormente analisados com base no *abstract*.

Ψ Após a leitura dos resumos, somente 14 foram incluídos porque os demais não se adequaram ao tipo de estudo aqui analisado por diferença no tipo de estudo, tempo de seguimento, intervenção avaliada, variável avaliada.

Σ Após a leitura completa dos artigos, somente 11 foram selecionados para a análise final da revisão de literatura. Nesta etapa 13 trabalhos foram descartados por: Dois por avaliar o procedimento de denervação renal bilateral (DONG et al., 2014 e PROCHNAU et al., 2012), um por analisar o efeito em um subgrupo específico de pacientes (WITKOWSKI, 2014) e um por não apresentar segmento superior a 6 meses (COLLET, 2013).

Os dois tipos de intervenções utilizadas foram a ativação do reflexo barorreceptor por dispositivo implantável e a DSR por cateter.

O DEBuT-HT (*Device Based Therapy in Hypertension Trial*) foi o primeiro estudar a avaliar a viabilidade e segurança do dispositivo implantável “*Rheos Baroflex Hypertension Therapy System*” para a ativação do reflexo barorreceptor quanto ao seu potencial em reduzir a PA a curto e longo prazo. O estudo foi realizado com uma amostra inicial de 45 indivíduos, devido à perda de seguimento dos pacientes, no *follow-up* de 3 meses foram avaliados 37 pacientes, 26 pacientes um ano depois, e somente 17 pacientes 2 anos depois. O dispositivo foi ativado um mês após o seu implante, e em cada momento do follow-up a sua programação foi individualizada de acordo com o tratamento farmacológico do paciente. No final de um ano, 26 completaram o follow-up e após 2 anos 17 indivíduos participaram da avaliação. Houve redução estatisticamente significativa na PA de consultório medida em cada visita de seguimento, com uma redução média de 21/12 mmHg em 3 meses ( $p=0,0001$ ), 30/20mmHg em 1 ano ( $p=0,001$ ) e de 33/22 mmHg em 2 anos ( $p=0,001$ ). No grupo que não implantou, houve manutenção da PA e aumento do número de drogas anti-hipertensivas utilizadas, sugerindo que o benefício encontrado nos pacientes do grupo intervenção ocorreu devido ao dispositivo (SCHEFFERS, 2012).

Bisognano et al. (2011) através do *Rheos Pivotal Trial* realizou o primeiro ensaio clínico duplo-cego randomizado com uma amostra de 265 pacientes que também avaliou o dispositivo “*Rheos Baroflex Hypertension Therapy System*”. Para avaliar o efeito do procedimento, os participantes foram divididos em grupo A (intervenção) e B (controle). No grupo A este equipamento foi ativado no momento da implantação, enquanto no grupo B somente seis meses após o procedimento. Os desfechos clínicos primário foi redução da PAS de consultório, redução da PAS para abaixo da meta pressórica de 140/90mmHg, considerando como respondedores os pacientes com reduções maiores que 10mmHg. A redução média na PAS 6 meses após a intervenção no grupo A foi de 16mmHg e 9mmHg no grupo B ( $p=0,08$ ). Após 12 meses (quando a ativação do dispositivo do grupo B já havia ocorrido há 6 meses) houve redução mais significativa de 35mmHg para o grupo A e 33 mmHg para o grupo B. Após 12 meses de tratamento, 81% foram considerados como respondedores de acordo com o critério estabelecido, dos quais 63% atingiram a meta de PAS<140mmHg. No grupo de respondedores, ainda houve redução estatisticamente significativa no número de drogas anti-hipertensivas utilizadas, denotando possível efeito anti-hipertensivo ainda maior. A análise de longo prazo demonstrou que o controle pressórico obtido após 12 meses se manteve em média por 28 meses (máximo de 53), com redução média na PAS de 35mmHg em todos pacientes que receberam o implante. Como limitações

este estudo apresentou grande variabilidade nos valores basais no início da análise, reduzindo a sua força estatística.

Com relação à DSR, Hamza et. al (2014) realizou o procedimento com uma média de  $5,06 \pm 1,02$  ablações da arterial renal. Passados um mês do procedimento a PAS média entre os indivíduos caiu de  $174 \pm 9$  mmHg para uma média de 163 mmHg, com uma queda média de 11 mmHg ( $p=0,001$ ). A queda na PAD média entre os indivíduos foi de 103 para 98 mmHg. Passados seis meses do procedimento, o valor médio da PA dos pacientes sofreu uma redução maior, com uma PAS média final de  $150 \pm 8$  mmHg, com uma queda média total de 24 mmHg ( $p=0,001$ ). No período, a PAD média final caiu para  $91 \pm 5$  mmHg, com redução média de 12 mmHg ( $p=0,001$ ).

## Quadro 01. Características gerais dos estudos avaliados na revisão sistemática

Artigo	Revista	Delineamento	Amostra (N)	Seguimento (meses)	Método de intervenção
<b>Krum H et. al SIMPLICITY HTN-1(2009)</b>	Lancet	Coorte prospectiva	153	1, 3, 6, 9 e 12	Denervação Simpática Renal
<b>Scheffers IJ et. al (2010)</b>	J Am Coll Cardiol	Coorte prospectiva	45	3, 12 e 24	Ativação do reflexo do barorreceptor
<b>Esler MD et. al SIMPLICITY HTN-2 (2010)</b>	Lancet	Ensaio clínico randomizado não-cego	109	6 e 36	Denervação Simpática Renal
<b>Bisognano JD et. al (2011)</b>	J Am Coll Cardiol	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	265	6 e 12	Ativação do reflexo do barorreceptor
<b>Ormiston JA et. al (2011)</b>	EuroIntervention	Coorte prospectiva	9	1, 3, 6 e 12	Denervação Simpática Renal
<b>Worthley SG et. al (2013)</b>	Eur Heart J	Coorte prospectiva	46	6	Denervação Simpática Renal
<b>Ott C et. al (2013)</b>	J Am Coll Cardiology	Coorte prospectiva	54	3 e 6	Denervação Simpática Renal
<b>Mahfoud F et. al (2013)</b>	Circulation	Coorte prospectiva	346	3, 6 e 12	Denervação Simpática Renal
<b>Hamza M, Khamis H (2014)</b>	J Interv Cardiol	Coorte prospectiva	55	6	Denervação Simpática Renal
<b>Bhatt DL et. al. SIMPLICITY HTN-3 (2014)</b>	N Eng Med	Ensaio clínico randomizado cego	535	1,3, 6, 12 e 18	Denervação Simpática Renal
<b>Fadl E Imula FE et. al (2014)</b>	Hypertension	Ensaio clínico randomizado	65	3 e 6	Denervação Simpática Renal x Tratamento farmacológico ajustado

Com o intuito de avaliar o efeito do procedimento de DSR nos valores da PA durante o dia e na variação diária, Mahfoud et al. (2013) avaliaram o efeito do procedimento nos resultados observados na MAPA. Os pacientes foram avaliados nos meses 3, 6 e 12 para os valores de PA no consultório e para avaliação dos resultados da MAPA. Para avaliação da queda noturna da PA os pacientes foram divididos em: dippers extremos (queda maior que >20% na PA durante a noite), dippers (queda entre 10 e 20%), e não-dippers (queda menor que 10%) ou dipper reverso (PA durante o sono > PA durante o dia). A meta da PA na MAPA foi de 135/85mmHg durante o dia e 120/70 mmHg durante a noite. O número total de pacientes foi 14, com idade média de  $39\pm 7.5$ , 72% do sendo do sexo masculino, IMC médio de  $27\pm 3.8$ , com médias de PAS e PAD pré-intervenção de  $164\pm 14$  e  $103\pm 10$  mmHg, respectivamente. Nos três pontos de avaliação, houve redução significativa na PAS medida em consultório de 21/24/27 mmHg nos meses 3, 6 e 12, respectivamente. A queda média da PAD de consultório nos momentos foram 9/10/12 mmHg, respectivamente. A média do resultado na MAPA pré-intervenção foi de 160/100mmHg. Os valores da PA em 24h medidos pela MAPA sofreram quedas de 9/9/10 mmHg na PAS e 4/4/7 mmHg. A redução nos níveis medidos em consultório significativamente mais pronunciada que a redução observada pela MAPA, ( $p=0,0001$ ). O procedimento envolveu a ablação de 4-8 pontos, com duração de até 120 segundos, separadas longitudinalmente e rotacionalmente. Dois pacientes apresentaram bradicardia com necessidade de atropina. Durante o follow-up, a redução observada na PA de consultório nos meses 1, 3, 6 e 12 foi de 14/10, 17/11, 21/12 e 24/14mmHg respectivamente. Somente um paciente (7%) teve redução na PA inferior a 20/10mmHg ao final do seguimento. Houve redução significativa no número de drogas utilizadas.

Um estudo publicado por Ott et al. (2013) no periódico *Journal of the American College Cardiology*, avaliou através de uma coorte prospectiva composta por 54 pacientes resistentes com níveis de PA relativos à HAS estágio I, diferentemente dos estudos realizados previamente avaliaram o efeito dos procedimentos em pacientes com PA acima de 160/100mmHg. A idade média dos pacientes foi de 63 anos, 70% eram homens, IMC médio de 31, usando em média 5 anti-hipertensivos. A PA de consultório média foi 151/83mmHg, e a média de 24 horas obtida através da MAPA foi de 130/80mmHg, confirmando a HAR nestes pacientes. O procedimento foi realizado bilateralmente, por acesso femoral, utilizando o dispositivo *Symplicity RDN (renal denervation) system*, com pelo menos quatro ablações. Após 3 meses a média da PAS de consultório reduziu, de 151 para 146 e a média da PAD reduziu de 83 para 79 para PAD. Em 6 meses a redução foi ainda maior, reduzindo para 138 a PAS e 75 a PAD. Cinquenta e um por cento dos pacientes obtiveram o controle da PA (i.e.,  $PA < 140/90$ ), e 61% foram “respondedores” com queda maior que 10mmHg após o procedimento. No resultado da MAPA, realizada em 36 pacientes, a redução na PAS de 24 horas foi de 150mmHg para 136, e na PAD de 24 foi de 83mmHg para 76mmHg para PAD, com redução na PA tanto no período do dia quando da

noite. A redução da PA encontrada foi menos pronunciada que em outros estudos, dado esperado devido ao menor estágio de hipertensão que estes pacientes apresentaram. Uma das limitações deste estudo é que do total da amostra, 37% dos pacientes tiveram o número de drogas prescritas reduzido após o procedimento, mesmo tendo sido indicados ao contrário. No entanto em análise de subgrupo a redução na PA foi semelhante independente de alterações das drogas prescritas.

O SIMPLICITY HTN-1 foi uma grande coorte prospectiva realizada em 19 centros que avaliou uma amostra de 153 pacientes submetidos a DSR. Pacientes foram considerados elegíveis se apresentassem PA de consultório maior que 160/100mmHg, clearance de creatinina maior que 45ml/min/1,73m<sup>3</sup> e ausência de alterações renovasculares. A idade média dos pacientes foram 57 anos, 62% masculino, utilizavam em média 5 medicações anti-hipertensivas, PAS média pré-intervenção foi 175mmHg. Pacientes sofreram dor abdominal visceral, tratada com narcóticos e sedativos. Quatro pacientes apresentaram complicações significativas, um apresentou dissecação da artéria renal antes da aplicação da radiofrequência, enquanto outros três apresentaram complicações no local do acesso, todas resolvidas com sucesso. Todos os pacientes passaram por angiograma após 14-30 e ressonância magnética em 6 meses, não apresentando complicação a curto e longo prazo associada ao procedimento. A redução observada na PA apresentou em 1, 3, 6, 9 e 12 meses de 14/10, 21/10, 22/11, 24/11 e 27/17mmHg, respectivamente. A PA dos pacientes sofreu redução significativa em todos os pontos de avaliação no follow-up (p=0.001). Em um estudo realizado para avaliar o follow-up de 36 meses, 88 pacientes da amostra total foram avaliados e 82(93%) apresentaram manutenção da redução de no mínimo 10mmHg, tendo 68(77%) destes apresentado queda maior que 20mmHg. Os pacientes que foram excluídos da avaliação no início devido à não preencherem os critérios de inclusão não apresentaram redução na PA (KRUM, 2009).

O SIMPLICITY HTN-2 foi um ensaio clínico randomizado não-cego realizado em 24 centros que comparou a DSR (grupo intervenção) com a manutenção do tratamento clínico medicamentoso (grupo controle). A amostra final foi composta por 109 pacientes, todos possuíam registro de PA de consultório acima de 160/100mmHg. Cinquenta e dois participantes da amostra foram alocados para o grupo de DSR, e os cinquenta e quatro restantes para o grupo controle. Destes, 49 (94% do total) do grupo intervenção e 51 (94%) do grupo controle participaram do follow-up em seis meses. A medida de PA de consultório nos pacientes do grupo intervenção reduziu em média 32/12mmHg em seis meses (p=0,0001), enquanto no grupo controle houve um aumento de 1/0 mmHg (p=0,0001). A MAPA, realizada em 20 pacientes do grupo intervenção e 25 do grupo controle. No grupo intervenção houve redução significativamente de 11mmHg(p=0,006) e 7mmHg(p=0,014) na PAS e PAD de 24 horas, respectivamente, enquanto no grupo controle houve um aumento sem significância estatística e clínica de 3mmHg na PAS(p=0,51) e de 1mmHg na PAD(p=0,75). Trinta e nove por cento dos pacientes do grupo intervenção atingiram a meta terapêutica de 140/90mmHg, em contraponto a 3,6% do grupo

controle. Dez (20%) pacientes do grupo intervenção sofreram redução na prescrição de anti-hipertensivos, contra 3(6%) do grupo controle (valor de p para a diferença=0,0001), mesmo que tenham sido orientados do contrario, o que pode ter mascarado um efeito benéfico ainda maior da intervenção (ESLER, 2010). Este foi um importante estudo a demonstrar grande impacto no valor da PA de consultório e na MAPA em pacientes submetidos a DSR em comparação a tratamento clinico medicamentoso.

O SIMPLICITY HTN-3 foi um grande ensaio clinico multicêntrico, randomizado, cego, publicado em 2014 que apresentou resultados discrepantes do resto da literatura, sendo o primeiro a randomizar os pacientes com um grupo de controle cirúrgico. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um foi submetido somente a angiografia (grupo de controle cirúrgico/cirurgia sham), ou angiografia associada à DSR. O desfecho clinico primário do estudo foi a mudança na média dos valores de PA de consultório, e o desfecho clinico secundário foi a mudança nos valores da MAPA. A amostra total foi de 535 pacientes, com 364 tendo realizado a angiografia associada à DSR (grupo intervenção) e 171 a angiografia isoladamente (grupo controle). No follow-up de 6 meses, não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos clínicos primário e secundário. Os resultados apresentados pelo SIMPLICITY HTN-3 foram discrepantes de diversos outros estudos publicados anteriormente, demonstrando um importante efeito placebo associado ao procedimento (BHATT, 2014).

Em 2014 pouco após a divulgação dos resultados do SIMPLICITY HTN-3, Elmula et. al realizou estudo com uma amostra de 65 pacientes para comparar o efeito da DSR com tratamento farmacológico ajustado no controle pressórico de pacientes diagnosticados com HAR. Após investigação de hipertensão secundária e de extensa avaliação da adesão terapêutica, 46 pacientes foram excluídos restando 19 para a amostra final, que foram divididos em dois grupos: um a ser submetido a DSR (n=9), e outro a receber prescrição farmacológica otimizada (n=10). No grupo de tratamento farmacológico otimizado observou-se redução significativa na PA de 28/11mmHg no follow-up em 6 meses (p=0,0005 e p=0,02 para PAS e PAD, respectivamente). No grupo que realizou a DSR ocorreu redução foi de 8/2mmHg, sem significância estatística (p=0,42 e p=0,48 para PAS e PAD, respectivamente). Em 6 meses o grupo de tratamento ajustado apresentou valores inferiores de PA basal (p=0,002 e p=0,004 para PAS e PAD, respectivamente). Assim, por razões éticas, o estudo foi interrompido devido a ausência de beneficio na DSR. Sendo um estudo “truncado”, as inferências a serem realizadas a partir destes resultados são limitadas. Tanto nos desfechos clinicos de PA de consultório, valores da MAPA (ELMULA, 2014).

## Quadro 02. Características das amostras dos artigos revisado

Artigo	Idade (média±DP)	Gênero masculino (%)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	PAS de consultório pré-procedimento em mmHg (média±DP)	Número de anti-hipertensivos em uso (média±DP)
<b>Krum H et. al. (2009) SIMPLICITY HTN-1</b>	57±9	58	-----	177±19	4,7±1,4
<b>Scheffers IJ et. al. (2010)</b>	54±9	58	32±6	179±29	5
<b>Esler MD et. al SIMPLICITY HTN-2 (2010)</b>	58±12	42	31	178±17	5,2
<b>Bisognano JD et. al. (2011)</b>	54±11	60	32	169±25	5,2±1,6
<b>Ormiston JA et. al. (2011)</b>	59,5±16	55,6	-----	186±17,5	2,9±0,6
<b>Ott C et. al. (2013)</b>	63,6±11	70	31,1±5,2	151±6	5,1±1,4
<b>Mahfoud F et. al. (2013)</b>	62,7±11	64	30,4±5,6	171±22	5,2±1,6
<b>Worthley SG et. al. (2013)</b>	60±10	67	32,4±5,2	176	4,1±0,57
<b>Hamza M, Khamis H (2014)</b>	58±7	69	28,9±3,3	174±9	3,95±1,64
<b>Bhatt DL et. al. SIMPLICITY HTN-3(2014)</b>	57,9±10,4	59,1	34,2±6,5	-----	5,1±1,4
<b>Fadl Elmula FE et. al. (2014)</b>	57±11	78	29±3	156±12	5,1±1,6

### Quadro 03. Resultados obtidos

Artigo	Redução média na PAS nos meses 1/3/6/9 e 12 (mmHg)	Respondedores*	Alcançaram PAS>140mmHg	Redução significativa em relação ao grupo controle/início do estudo
<b>Krum H et. al SIMPLICITY HTN-1 (2009)</b>	14/21/22/24/27	87%	-----	Sim
<b>Scheffers IJ et. al (2010)</b>	-/21/-/30/	-----	-----	Coorte
<b>Esler MD et. al SIMPLICITY HTN-2 (2010)</b>	-/32/-/-/25	84% (6 meses)	39% (6 meses)	Sim
<b>Bisognano JD et. al (2011)</b>	-/-/-/-/25	54% (6 meses), 88% (12 meses).	42%	Sim
<b>Ormiston JA et. al (2011)</b>	30/34/34/31	87.5% (1 mês), 87.5% (3 meses), 75% (6 meses), 83% (12 meses).	-----	Sim
<b>Ott C et. al (2013)</b>	-/5//-	61%	28 (51%)	Sim
<b>Mahfoud F et. al (2013)</b>	-/21/24/27	71% (3 meses), 73% (6 meses), 77% (12 meses)	28% (3 meses), 37% (6 meses), 24% (12 meses).	Sim
<b>Worthley SG et. al (2013)</b>	-/28/27/26/-.	80%	41%	Sim
<b>Hamza M, Khamis H (2014)</b>	-/11/24/-	-----	-----	Sim
<b>Bhatt DL et. al SIMPLICITY HTN-3 (2014)</b>	-/-/14/-	-----	-----	Não houve diferença entre o grupo controle e intervenção.
<b>Fadl Elmula FE et. al (2014)</b>	-/7/8/-/	-----	2%	Não

\*Pacientes foram considerados respondedores quando obtiveram redução de no mínimo 10 mmHg na PAS de consultório após a realização do procedimento.

## VI. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática da literatura avaliou o efeito das terapias intervencionistas realizadas atualmente (i.e., a ativação do reflexo barorreceptor e a DSR) quanto ao seu potencial em promover de maneira segura a redução da PA em pacientes diagnosticados com HAR. Os critérios estabelecidos para a esta avaliação foram: a capacidade de promover a redução pressórica a curto prazo, em manter esta redução a longo prazo, em causar o alcance da meta terapêutica de 140/90mmHg, além da avaliação qualitativa dos potenciais riscos associados ao procedimento.

A grande variabilidade dados observados nos estudos está associada com a dificuldade em determinar com clareza os pacientes resistentes. A própria definição dos limites pressóricos não é muito clara e varia de acordo com as sociedades e os diferentes guidelines. Até dado momento a definição da meta pressórica para pacientes diabéticos ou com doença renal crônica era de 130/80mmHg, até que guidelines recentes passaram a indicar um limite pressórico menos rigoroso de 140/90mmHg para este grupo de pacientes, inclusive aumentando a meta pressórica de pacientes acima de 60 anos para 150/90mmHg (CHOBANIAN et al., 2003; JAMES et al., 2014). Nos estudos avaliados nessa revisão observou-se variabilidade nestas definições, com estudos adotando o limite pressórico apesar do uso de três ou mais medicações anti-hipertensivas de 140/90mmHg para definição de resistência, e outros 160/100mmHg.

O desafio relacionado ao diagnóstico da HAR interfere na capacidade dos estudos em apresentar resultados conclusivos. Fatores como hipertensão do jaleco branco, acompanhamento ambulatorial pobre, prescrição inadequada e baixa adesão terapêutica ao tratamento, podem levar a um falso diagnóstico de resistência. No contexto da HAR, cujo diagnóstico parte do pressuposto que o paciente esteja em uso correto das drogas prescritas, isto se torna crucial. Além disso, grande parte dos medicamentos utilizados no tratamento anti-hipertensivo (diuréticos, nitratos, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, entre outros) são também indicados no manejo de comorbidades relativamente comuns como insuficiência cardíaca e doença coronariana, o que pode levar ao falso diagnóstico de resistência quando não ocorre a investigação da prescrição de cada paciente (MESSERLI, 2013). O controle destas variáveis não foi observado em todos estudos aqui selecionados, e trabalhos publicados recentemente têm demonstrado a importância e pode ter

sido razão para a grande variabilidade dos resultados apresentados, dificultando a determinação das indicações precisas para as modalidades de tratamento intervencionista aqui discutidas.

Os resultados relativos ao procedimento de ativação do reflexo barorreceptor apresentaram resultados positivos, com redução significativa e sustentada da PA de até 33/22mmHg dois anos após o procedimento (BISOGNANO et al., 2011; BAKRIS et al., 2012). Este tem grande potencial em promover impacto no risco cardiovascular destes pacientes, como apresentado em uma meta-análise que demonstrou que uma redução de 30mmHg na PAS de pacientes hipertensos pode reduzir a incidência de acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio/morte súbita em até 75 e 60%, respectivamente (LAW et al., 2009). O uso de dispositivos de ativação do reflexo barorreceptor parecem ser uma alternativa eficaz no manejo do tratamento anti-hipertensivo, no entanto maiores estudos precisam ser realizados para que conclusões adequadas sejam tomadas. A realização de estudos com randomizada apropriada e utilização de grupo controle cirurgico parecem ser importantes para a determinação de eficácia clínica neste tipo de intervenção, e são portanto incentivadas para que conclusões mais concretas sejam tomadas.

O procedimento intervencionista para o tratamento da HAR que recebeu maior atenção da comunidade científica foi a DSR, estratégia que foi sugerida como uma possibilidade terapêutica da HAS muito antes do surgimento do tratamento farmacológico. Simpatectomia torácica, pélvica ou abdominal também foram testadas, mas com alta morbidade e mortalidade, como importantes taxas de disfunção erétil, intestinal e vesical em adição a hipotensão postural (KRUM et al., 2009). O procedimento de DSR significaria portanto uma alternativa mais segura ao procedimento, sem comprometimento da inervação de MMII, abdominal ou pélvica. A primeira experiência com resultados positivos foi apresentada por Schlaich et al. (2009) relatando resultados promissores de procedimento de ablação por radiofrequência das fibras simpáticas aferentes e eferentes da artéria renal em um paciente hipertenso refratário ao tratamento com múltiplas drogas. Logo a comunidade científica e as indústrias em saúde identificaram que esta intervenção poderia representar grande avanço no tratamento de pacientes refratários. Nos anos que se seguiram diversos grupos científicos tentaram replicar e aperfeiçoar o procedimento, com a realização de múltiplos estudos científicos e a criação de diferentes dispositivos de ablação renal, mais notadamente o SIMPLICITY, EnligHTN e One Shot System.

Quanto aos efeitos observados nos estudos avaliando a DSR, houve grande variabilidade nos resultados. Sobre o efeito deste procedimento na PA de consultório, os estudos apresentaram redução da PA no primeiro mês após o procedimento variando de 14 a 30mmHg (KRUM et al., 2009; ORMISTON et al., 2013). A longo prazo os efeitos tenderam a ser ainda mais pronunciados, com o SIMPLICITY apresentando redução média em 6 meses de 32/12mmHg (ESLER et al., 2010). Estudos que investigaram o impacto deste procedimento nos valores de PA ao longo do dia e noite através dos resultados obtidos na MAPA também encontraram reduções significativas, porém menos proeminentes do que as observadas na PA de consultório, o que pode indicar a ocorrência de efeito do jaleco branco nesta amostra (MAHFOUD et al., 2013; ELMULA et al., 2014). Quanto à capacidade em manter as reduções pressóricas a longo prazo, o SIMPLICITY-1 demonstrou que em 36 meses, 93% dos pacientes mantiveram uma queda pressórica de ao menos 10 mmHg, com aproximadamente 80% destes apresentando queda superior a 20mmHg (KRUM et al., 2009). Este efeito a longo prazo foi corroborado por maior parte dos estudos que apresentaram manutenção da redução no follow-up de 12 meses após o procedimento. O procedimento também foi associado à redução atividade simpática muscular, redução no spillover (liberação) de noradrenalina, fatores associados à gênese da hipertensão (GULATI et al., 2016).

Os resultados destes estudos causaram grande repercussão na comunidade científica. Em nota da American Heart Association, o procedimento chegou a ser considerado como potencial cura de HAS moderada, além de outras condições como hiperinsulinemia e doença renal crônica (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2012) No entanto, o resultados apresentados no SIMPLICITY HTN-3 pôs em questão todos os resultados positivos apresentados anteriormente. Este estudo foi o primeiro ensaio clínico com uma amostra superior a 500 participantes, randomizado, cego, que comparou o grupo intervenção com grupo placebo cirúrgico/sham, não demonstrou diferença estatisticamente significante entre os desfechos clínicos de PAS de consultório e média na MAPA de 24hr, apesar de demonstrar segurança do procedimento (BHATT, 2014; GULATI, 2016). Estes resultados foram posteriormente corroborados por Elmula et al. (2014) que demonstrou superioridade de tratamento clínico ajustado com relação à DSR no controle pressórico. Os resultados observados no SIMPLICITY-3 estudo levaram à interrupção de diversos outros estudos que estavam sendo realizados durante o período, além da suspensão da realização da DSR em diversos países como Reino Unido e Estados Unidos, gerando um custo total reportado de US\$236 milhões para a empresa

Medtronic, empresa produtora do cateter SIMPLICITY (GULATI et al., 2016; 30, WESSEX, 2016; QUALIFIED, 2014 ).

Esta revisão sistemática possui limitações que devem ser pontuadas, como a variabilidade apresentada entre os estudos quanto à classificação da HAR. A utilização de cut-offs pressóricos diferentes cria maior heterogeneidade entre os grupos, reduzindo a capacidade desta revisão em formar conclusões a partir destes resultados. No entanto esta dificuldade é encontrada em uma série de estudos, e corresponde a uma variabilidade comumente encontrada nos trabalhos. Outra limitação desta revisão é inerente à possível variabilidade entre os procedimentos intervencionistas com relação aos equipamentos utilizados, protocolo seguindo, e outros componentes que podem ter influencia no resultado. Esta possibilidade de viés é minimizada através da avaliação da metodologia dos trabalhos realizados, mas a possibilidade de viés deve ser considerada.

Após a análise dos estudos incluídos nessa revisão sistemática da literatura pontua-se que a modalidade de tratamento para pacientes diagnosticados com HAR pode significar uma alternativa promissora para o manejo de pacientes que falham em alcançar as metas terapêuticas a despeito do uso de múltiplas medicações. No entanto, observa-se que as evidências apresentadas até então não são conclusivas. Com relação à denervação renal, apesar de diversos estudos terem demonstrado impacto positivo significativo anteriormente à publicação do SIMPLICITY HTN-3, os resultados deste estudo, o maior e mais metodologicamente rigoroso publicado até então, não podem ser ignorados e atualmente a realização da denervação renal para o tratamento de HAR não é indicada em diversos países. Outros trials em andamento no momento (a exemplo do REDUCE HTN: REINFORCE e do SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program) buscam refutar ou comprovar os achados do SIMPLICITY HTN-3 e então espera-se que maiores evidências sobre o assunto surjam nos próximos anos. Quanto aos estudos avaliando o dispositivo de ativação do reflexo barorreceptor, estes apresentaram resultados promissores, porém estudos com maiores amostras e a formação de um grupo controle cirurgico torna-se necessário, para evitar a possibilidade de efeito placebo associada a este tipo de procedimento.

## VII. CONCLUSÕES

1. Nesta revisão sistemática de 11 estudos avaliando o tratamento intervencionista da HAR, com relação ao procedimento de denervação simpática renal, as evidências observadas não indicam a sua realização neste grupo de pacientes, em grande parte devido aos resultados do SIMPLICITY HTN-3, requerendo novos estudos para melhor investigação desta questão.
2. Com relação a implantação de dispositivo ativador do reflexo barorreceptor, novos estudos, principalmente ensaios clínicos randomizados com a existência de grupos controle adequados, torna-se necessários para concluir se as reduções pressóricas observadas até então devem-se ao procedimento.
3. Existe grande variabilidade na avaliação de variáveis potencialmente confundidoras como nível de adesão terapêutica, características constituintes dos pacientes e medicações em uso. O rigoroso controle destas deve ser realizado em estudos realizados posteriormente para que resultados mais fidedignos e aplicáveis à prática clínica sejam obtidas.

## VIII. SUMMARY

**Theoretical foundation:** Estimates show that approximately 15% of patients have resistant hypertension condition associated with increased mortality and risk for cardiovascular events.

**Goals and Methodology:** This systematic literature review aims to bring together articles that demonstrate interventional therapies with efficacy in reducing blood pressure in patients with diagnosed resistant hypertension. The articles search was performed in PUBMED and in selected studies's bibliography. After a preliminary search studies were selected according to suitability of title to established criteria. **Results:** Eleven articles were included, 9 evaluating renal sympathetic denervation procedure and 2 the implant activator device baroreceptor reflex.

Regarding the latter, the studies showed significant benefit in reducing the pressure. As for the renal sympathetic denervation, although 7 of 9 studies displayed benefits, the largest and first to be held with appropriate placebo group, the SIMPLICITY HTN-3, showed that renal denervation procedure does not have superior outcomes when compared to placebo.

**Discussion:** The interventional therapy of resistant hypertension can be an alternative for patients who fail to achieve therapeutic goals. However, the available evidence is not sufficient to justify its routine use. The result of SIMPLICITY HTN-3 had a major impact in the scientific community, to demonstrate that the positive outcome of further studies were the result of methodological inadequacies. When the activator device baroreceptor reflex, a greater amount of scientific evidence is needed to determine its role in interventional treatment of resistant hypertension **Conclusion:** On the basis of present studies in the literature, renal denervation does not provide sufficient evidence to justify its use in practice daily, and studies to be conducted in the future will confirm or refute this. The baroreflex activation device may represent a future possibility, however greater evidence is needed.

Key words: 1. Hypertension Resistant to Conventional Therapy 2.Hipertensão 3. Surgical Procedures, Operative 4. Arterial Pressure.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Heart Association Radio waves to kidneys lower persistent high blood pressure. Press release of the American Heart Association, Dallas, December 17, 2012.

Armaganijan L, Staico R, Moraes A, et. al Renal denervation using an irrigated catheter in patients with resistant hypertension: a promising strategy? *Arquivos brasileiros de Cardiologia*. 2014 Apr; 102(4): 355–363.

Bakris GL, Nadim MK, Haller H et al. Baroreflex Activation Therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *Journal of the American Society of Hypertension* 2012 Mar-Apr;6(2):152-8.

Bauchner H, Fontanarosa PB e Golub RM. Updated Guidelines for Management of High Blood Pressure. Recommendations, Review, and Responsibility. *The Journal Of The American Medical Association*. 2014;311(5):477-478.

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et. al A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2014 Apr; 370(15):1393–401.

Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et. al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. 2011, *Journal of the American College of Cardiology*, 2011 Aug 9;58(7):765-73.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff D e Murphy TP. Resistant Hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association professional education committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun;117:510-26.

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. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.

Collet AC, Muñoz JS, Sanchez, O et. al Denervação Simpática Renal para o Controle da Hipertensão Arterial Resistente. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva* 2013 Apr;21(2):109–14.

de la Sierra A, Segura J, Banega J, et. al Clinical features of 8295 patients with Resistant Hypertension classifiend o n the basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2011 May;57(5):898-902.

Dong H, Jiang X, Liang T et. al One-year outcomes of percutaneous renal denervation for the treatment of resistant hypertension: the first Chinese experience. *Chinese Medical Journal* 2014;127(6):1003–7.

Esler MD, Bohm M, Sievert H et. al Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *European Heart Journal*. 2014 Jul;35(26):1752-9.

Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2014 May;63(5):991-9.

Gulati R, Raphael CE, Negoita M, Pocock SJ e Gersh BJ The rise, fall, and possible resurrection of renal denervation. *Nature Reviews Cardiology* 2016 Apr;13(4):238-44.

Hamza M e Khamis H. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Resistant Hypertension: Egyptian Experience. *Journal of Interventional Cardiology*. 2014 Aug;27(4):423-7.

Hamza M e Khamis H. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: Egyptian experience. *Journal of Interventional Cardiology*. 2014 Aug;27(4):423-7.

James PA, Oparil S, Carter BL, et. al 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). *The Journal Of The American Medical Association*. 5 de February de 2014, Vol. 311, (5), pp. 507-20.

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 Apr 11;373(9671):1275–81.

Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the SYMPPLICITY HTN-1 study. *Lancet*. 2014 Feb 15;383(9917):622-9

Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *European Heart Journal* 2013 Apr;34(16):1204-14.

Law MR, Morris JK e Wald NJ Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies *BMJ* 2009; 338:b1665.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700.

Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et.al Ambulatory Blood Pressure Changes After Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *Circulation* 2013 Jul;128(2):132-40.

Messerli FH, Bangalore S. Treatment-resistant hypertension: another Cinderella story. *Eur Heart J* 2013 Apr;34(16):1175-7.

Michel Burnier, Gregoire Wuerzner, Harry Struijker-Boudier, John Urquhart Measuring, Analyzing, and Managing Drug Adherence in Resistant Hypertension *Hypertension*. 2013 Aug;62(2):218-25

National Institute for Clinical Excellence (NICE) Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care. Clinical Guideline No.18. National Institute for Clinical Excellence. London: NICE, 2004.

Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, et. al Renal denervation for resistant hypertension using an irrigated radiofrequency balloon: 12-month results from the Renal Hypertension Ablation System (RHAS) trial. *EuroIntervention* 2013 May 20;9(1):70-4.

Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R, et al. Renal denervation in moderate treatment-resistant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Nov 12;62(20):1880–6.

Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076–1080.

Prochnau D, Lucas N, Kuehnert H, Figulla HR, Surber R. Catheter-based renal denervation for drug-resistant hypertension by using a standard electrophysiology catheter. *EuroIntervention* [Internet]. 2012;7(9):1077–80

QUALIFIED Suppliers to Medical Device Industry [homepage na internet]. Medtronic Loses \$236 Million after Renal Denervation Failure [acesso em 27 fev 2016]. Disponível em: <http://www.qmed.com/news/medtronic-loses-236-million-after-renal-denervation-failure>

Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, et. al Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; 2010 Oct 5;56(15):1254–8.

Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E e Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2009 Aug;361:932-4.

Sociedade Brasileira De Cardiologia, Sociedade Brasileira De, Hipertensao E Sociedade Brasileira De Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. s.l. : Arq. Bras. Cardiol, 2010, Vol. 95.

Sociedade Brasileira De Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2012;99(1):576-585.

Vongpatanasin, W. Resistant Hypertension. A review of diagnosis and Managment. *The Journal Of The American Medical Association*. 2014 Jun;311 (21):2216-24.

Wallbach M, Lehnig Y, Schroer C Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension* 2015 Jan;33(1):181-6

Wessex Cardiology LLP [homepage na internet]. Renal Artery Denervation For High Blood Pressure [acesso em 27 fev 2016]. Disponível em: <http://www.cardiology.co.uk/renal-denervation-for-high-blood-pressure.html>

Williams B. The year in hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(1): 66–73.

Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et. al Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011 Oct;58(4):559-65.

Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, et. al Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnlighTn I trial. *European Heart Journal*. 2013 Jul;34(28):2132-40.

Yiannakopoulou EC, Papadopulos JS, Cokkinos DV e Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: critical factor for blood pressure control. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2005 Jun;12(3):243-9.