

Denervação renal como uma abordagem terapêutica para hipertensão. Novas implicações para velhos conceitos

**Apresentado por Patricia Taschner Goldenstein
na reunião da Unidade de Hipertensão
do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo em
22 de Outubro de 2009**

Hypertension

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association® 
Learn and Live™

**Renal Denervation as a Therapeutic Approach for Hypertension. Novel
Implications for an Old Concept**

Markus P. Schlaich, Paul A. Sobotka, Henry Krum, Robert Whitbourn, Anthony
Walton and Murray D. Esler

Hypertension published online Oct 12, 2009;
DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138610

Renal Denervation as a Therapeutic Approach for Hypertension

Novel Implications for an Old Concept

Markus P. Schlaich, Paul A. Sobotka, Henry Krum, Robert Whitbourn,
Anthony Walton, Murray D. Esler

Hypertension, heart failure, and chronic kidney disease represent a significant and growing global health issue. Current therapeutic strategies for these conditions are mainly based on lifestyle interventions and pharmacological approaches, but the rates of control of blood pressure and the therapeutic efforts to prevent progression of heart failure, chronic kidney disease, and their sequelae remain unsatisfactory, and additional options are required.

The contribution of renal sympathetic nerve activity to the development and progression of these disease states has been convincingly demonstrated in both preclinical and human experiments. Preclinical experiments in models of hypertension, myocardial infarction, heart failure, chronic kidney disease, and diabetic nephropathy have successfully used renal denervation as both an experimental tool and a therapeutic strategy.¹⁻⁶ In the absence of appropriate drugs to pharmacologically reduce blood pressure in severely hypertensive patients, therapeutic splanchnicectomy and even rad-

ical surgical sympathectomy were used since the 1930s. In patients with end stage renal disease (ESRD) and uncontrollable hypertension, an even more radical approach, such as bilateral nephrectomy, is sometimes considered. Surgical renal denervation has been shown to be an effective means of reducing sympathetic outflow to the kidneys, increasing urine output (natriuresis and diuresis), and reducing renin release, without adversely affecting other functions of the kidney, such as glomerular filtration rate and renal blood flow. The human transplant experience has clearly demonstrated that the denervated kidney reliably supports electrolyte and volume homeostasis in free-living humans. On the basis of these findings and in view of the demand for alternative treatment options, targeting the renal sympathetic nerves as a major player in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and heart failure is a very attractive therapeutic approach.

INTRODUÇÃO

- Hipertensão arterial, ICC, e IRC -> problema de saúde pública crescente
 - Estratégias terapêuticas --> medicamentosa
mudança de estilo de vida

INTRODUÇÃO

- Hipertensão arterial, ICC, e IRC -> problema de saúde pública crescente
 - Estratégias terapêuticas --> medicamentosa
mudança de estilo de vida

INSATISFATÓRIAS

INTRODUÇÃO

- O papel da ativação simpática renal no desenvolvimento e progressão da HAS, ICC, IRC já foi demonstrada em estudos experimentais e clínicos.
- Denervação renal: estudos em modelos animais de HAS, IAM, ICC, IRC e nefropatia diabética
- Desde 1930: esplancnicectomia e simpatectomia radical
- Denervação renal cirúrgica: eficaz na redução do fluxo simpático para os rins:
 - aumentando a diurese
 - reduzindo liberação de renina
 - sem afetar outras funções do rim
- Lembremos do transplante renal!

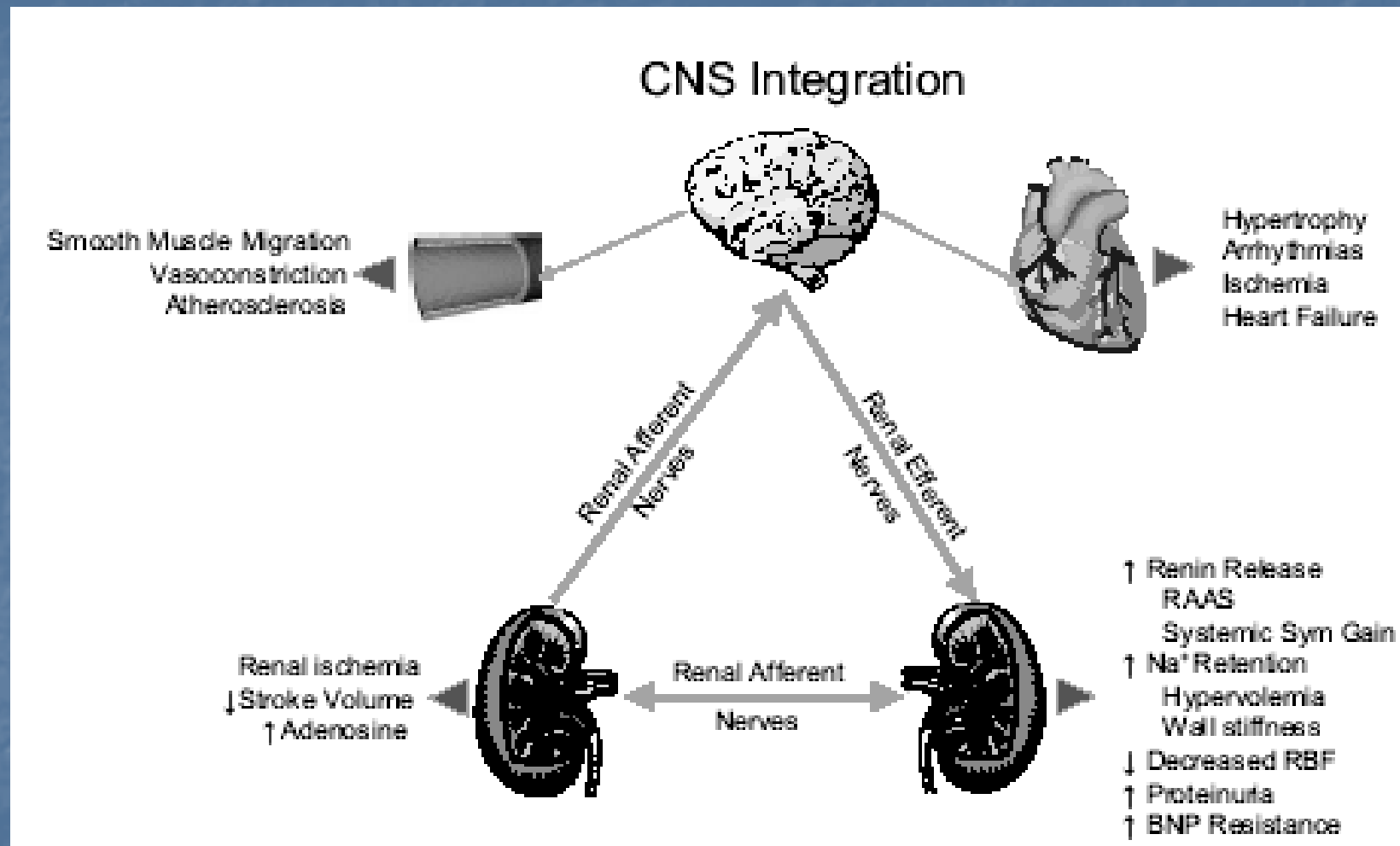
INTRODUÇÃO

- **SNAS -> grande contribuidor na complexa fisiopatologia da hipertensão.**
- **Estudo com radiotraçador para medir o fluxo de NE dos rins para o plasma: aumento do fluxo NE no rim de pacientes com HAS essencial, principalmente em jovens.**
- **Síndrome cardiorenal: atividade simpática mais exacerbada. Infusão de clonidina (alfa 2 adrenergico central) em doses modestas atenuou o tônus simpático renal e cardíaco na ICC.**
- **Hiperatividade simpática: HAS, hipertrofia de VE, arritmias ventriculares e morte súbita.**

INTRODUÇÃO

- Sugere-se que tratamentos que reduzam atividade simpática renal possam melhorar a sobrevida de pacientes com ICC.
- IRC -> **monoxidina** (simpatolítico central):
 - ↓ da progressão IR
 - ↓ da microalbuminúria DMI/
normotenso
- ↑ Níveis plasmáticos de NE -> preditivos de mortalidade por todas as causas e morte por doença cardiovascular.

INTEGRAÇÃO NERVOSA RIM-SISTÊMICO



DENERVAÇÃO RENAL

- **ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO:**

- Medicamentoso: simpatolíticos

 - beta bloqueadores (inibem renina)

 - IECA/ ARA II

 - diuréticos (perda Na e volume na urina)

EFICACIA LIMITADA...

- Cirúrgico

Denervação renal

- **ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS - ANIMAIS :**

- Nenhum foi desenhado para avaliar o método como tratamento; objetivo: avaliar contribuição do nervo simpático eferente e sensorial aferente na HAS, ICC e IRC. Simultaneamente, mostraram o valor terapêutico potencial da denervação. Diversas espécies utilizadas.

- **Técnica cirúrgica→**

- ligadura e reanastomose da art. renal ou
- retirada da adventícia do nervo que vai para o rim com aplicação de fenol sem manipular o ureter ou
- infusão seletiva de 6-hidroxiopamina para intoxicar a terminação nervosa

Denervação renal

- ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS- ANIMAIS :

- NA HIPERTENSÃO

DiBona 2002: revisão SNS e o rim: nervo simpático renal tem papel crítico na ligação entre SNAS e o rim na HAS. A denervação renal bilateral impediu ou atenuou a HAS em diversos modelos animais.

- NA ICC/ Pós IAM

Atividade simpática renal se relaciona com resistência à ação diurética do BNP. Denervação renal bilateral: retenção de sódio reduzida, redução de congestão e nas pressões de enchimento ventricular.

Denervação pré IAM em ratos: ↓ P enchimento ventricular, melhora da função ventricular em relação ao controle.

Denervação renal

- **ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS- ANIMAIS :**

- **NA IRC:**

IR- atividade simpática exacerbada;

Lesão de um rim: aumento da atividade aferente e eferente simpática, associado à falha na auto regulação de NE pelo hipotálamo e redução da NO sintetase neuronal, redução da excreção de sódio;

Modelo de nefrectomia 5/6 em ratos com rizotomia dorsal evitou a elevação da PA e NE pelo hipotálamo posterior;

Denervação renal cirúrgica: efeitos contrários ao modelo de lesão já foram constatados (Joles e Koomans);

Denervação e após indução de DM: prevenção de achados anatômicos e fisiológicos associados a nefropatia diabética inicial.

Denervação renal

- **ESTUDOS CLÍNICOS- humanos :**

- Simpatectomia toraco-lombar posterior e nefrectomia cirúrgica- em nenhum foi demonstrado denervação renal cirúrgica após o procedimento e nem era objetivo; desse modo- sucesso irregular no controle da PA

- **IRCD- Nefrectomia do rim não funcionando: modelo para denervação renal terapêutica → redução consistente da PA**

- Simpatectomia cirúrgica: alta morbimortalidade perioperatória, complicações a longo prazo (disfunção intestinal, vesical, erétil...) além de hipotensão postural profunda → simpatectomia renal específica → acesso anatômico difícil.

Denervação renal

- **ESTUDOS CLÍNICOS- humanos :**

- Cateter percutâneo novo : ablação específica através da artéria femoral até as renais por radiofrequência e monitorização da temperatura e impedância. Em gansos reduziu NE em 85% no rim tratado.

- Estudo em 45 pacientes, HAS de difícil controle com idade de 58 ± 9 anos. Duração procedimento: 38 mins; sem complicações pós procedimento (angiografia renal 14 a 30 dias pós procedimento e angio RM em 6m) ou clínicas em 1 ano. Não houve piora TFG. Houve dor abdominal apenas durante o procedimento.

- Achados: redução da PAs e PAd em 1 mês até o fim do seguimento. Redução média foi de $-14/-10 \pm 4/3$ mmHg (10 m); $-27/-17 \pm 16/11$ mmHg (12 m). Redução da liberação de NE do rim para circulação 3m 47% (10 pacientes)- maior redução sistêmica. Redução da massa VE 12 m

Denervação renal

- **ESTUDOS CLÍNICOS- humanos :**

- Limitações: tempo de seguimento ainda curto, mas sugere que os nervos não se recomponham.
- Novo estudo: coorte em IRCd e HAS de difícil controle- dados preliminares favoráveis.

Denervação renal

- **Conclusão**

Estudos iniciais confirmam a importância dos nervos simpáticos renais na hipertensão de difícil controle e sugerem que a denervação simpática renal tenha benefício terapêutico nessa população

Estudos randomizados e controlados ainda são necessários para confirmação desses achados iniciais e para demonstrar de forma mais consistente o valor da ablação por cateter.