
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E INTERVENCIONISTA DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

LUCIANA ARMAGANIJAN¹, RODOLFO STAICO¹, FLÁVIO BORELLI¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(2):34-43
RSCESP (72594)-2121

O sistema nervoso autônomo contribui diretamente para uma série de atividades biológicas e está envolvido em inúmeras doenças. A hiperatividade simpática é um dos vários mecanismos envolvidos na patogênese da hipertensão arterial sistêmica (HAS) primária. A transmissão da informação nervosa através de sinapses é mediada por agentes químicos específicos conhecidos como neurotransmissores, representados pela acetilcolina e pelas catecolaminas. O bloqueio dos receptores pré e pós-sinapse permite que a ação de fármacos alcance sua plenitude no controle dos portadores de hiperatividade simpática. Um percentual significativo de hipertensos são resistentes ao tratamento farmacológico. A denervação simpática renal surgiu como estratégia terapêutica adjunta no controle de hipertensos resistentes ao tratamento clínico. Nos últimos cinco anos, diversos estudos demonstraram resultados consistentes na redução da pressão arterial. Diversas outras condições clínicas associam-se à hiperatividade do sistema adrenérgico, tais como a insuficiência cardíaca, o diabetes mellitus, a doença renal crônica, a síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono e as arritmias cardíacas. Nestes contextos, a redução da atividade simpática renal também mostrou-se ser benéfica em estudos clínicos iniciais. Uma variedade de dispositivos dedicados foram e estão sendo desenvolvidos com o objetivo de ampliar a segurança e a eficácia do método, além de facilitar o procedimento. Estudos multicêntricos, prospectivos, randomizados e controlados em andamento investigam desfechos como mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em longo prazo.

Descritores: ablação por cateter, denervação, hipertensão, sistema nervoso simpático, tratamento medicamentoso.

PHARMACOLOGICAL AND INTERVENTIONAL TREATMENT OF SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

The autonomic nervous system contributes directly to a number of biological activities and is involved in numerous diseases. Sympathetic hyperactivity is one of several mechanisms involved in the pathogenesis of primary hypertension. The transmission through the nerve synapses is mediated by specific chemical agents known as neurotransmitters represented by the acetylcholine and catecholamine. Blockade of specific pre-and post-synapse receptors allows the treatment of patients with sympathetic hyperactivity. A large proportion of hypertensive patients are resistant to pharmacological treatment. Renal sympathetic denervation emerged as adjunctive therapeutic strategy in controlling hypertension resistant to medical treatment. In the last five years, several studies have shown consistent results in lowering blood pressure. Several other clinical conditions are associated with hyperactivity of the adrenergic system such as heart failure, diabetes mellitus, chronic kidney disease, obstructive sleep apnea, polycystic ovary syndrome and cardiac arrhythmias. In these contexts, the reduction in renal sympathetic activity also proved to be beneficial in initial clinical studies. A substantial variety of dedicated devices have been developed in order to reduce variability between operators, reduce renal artery manipulation, improve vessel contact, reduce radiation exposure and procedure time, and therefore improving safety and efficacy. Multicenter, prospective, randomized, controlled trials are ongoing to investigate long term outcomes such as cardiovascular mortality, acute myocardial infarction and stroke.

Descriptors: catheter ablation, denervation, drug therapy, hypertension, sympathetic nervous system.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Luciana Armaganijan. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dante Pazzanese, nº 500. Vila Mariana. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 04012-909.

E-mail: luciana_va@hotmail.com

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui importante problema de saúde pública e significativa causa de mortalidade cardiovascular¹. Aproximadamente 1 bilhão de adultos são portadores de HAS e estima-se que em 2025 essas cifras atingirão 1,5 bilhão, acometendo 29% da população adulta mundial. Sua prevalência vem crescendo progressivamente, em decorrência do aumento das taxas de obesidade e envelhecimento populacional².

Indivíduos normotensos aos 55 anos de idade possuem risco de 90% de desenvolver HAS ao longo da vida³ e considerável risco de afecções cardiovasculares, particularmente nos casos de controle inadequado da pressão arterial (PA). Em pacientes com idades entre 40 e 70 anos, cada incremento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) ou de 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) duplica o risco de mortalidade cardiovascular na faixa de valores de PA entre 115/75 e 175/105 mmHg⁴.

A HAS é responsável por aproximadamente 54% de todos os casos de acidente vascular cerebral (AVC) e 47% dos casos de doença arterial coronária (DAC). Ademais, cerca de 7,6 milhões de óbitos são relacionados às doenças cardiovasculares e à HAS⁵.

Estudos clínicos demonstram que a detecção, o tratamento e o controle da HAS são fundamentais para a redução dos eventos cardiovasculares. Mesmo uma pequena redução dos níveis pressóricos resulta em significativa diminuição do risco cardiovascular. Meta-análise de 61 estudos observacionais prospectivos envolvendo cerca de 1 milhão de adultos entre 40 e 89 anos de idade demonstrou que a redução de apenas 2 mmHg na média da PAS associa-se à redução substancial do risco de óbito por AVC e DAC⁴.

O sistema nervoso autônomo contribui diretamente para uma série de atividades biológicas, assim como na participação de inúmeras doenças. A hiperatividade simpática é um dos vários mecanismos envolvidos na patogênese da HAS primária, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca, entre outros⁶. A transmissão da informação nervosa através de sinapses é mediada por agentes químicos específicos conhecidos como neurotransmissores, representados pela acetilcolina e pelas catecolaminas. O bloqueio dos receptores pré e pós-sinapse permite que a ação de fármacos alcance sua plenitude no controle dos portadores de hiperatividade simpática.

O reconhecimento do envolvimento de nervos renais na fisiopatologia da HAS inspirou pesquisadores a desenvolver técnicas para abordagem percutânea, com o intuito de reduzir a sinalização simpática entre os rins e o sistema nervoso central. Em abril de 2003, foi patenteado, nos Estados Unidos, o conceito “*renal nerves stimulation method and apparatus for treatment of patients*”. Atualmente, 11 anos após, inúmeros estudos clínicos foram concluídos e outros permanecem em andamento na área da denervação simpática renal (DSR). A DSR percutânea surgiu, então, como terapia adjunta efetiva e segura na redução da pressão arterial em portadores de

HAS resistente (HAR). Investigações sobre a denervação renal no tratamento de outras condições clínicas associadas à hiperatividade simpática também têm mostrado resultados promissores.

Este capítulo tem como objetivo revisar o tratamento farmacológico e intervencionista do sistema nervoso simpático (SNC).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Os receptores adrenérgicos pós-sinápticos são os principais mediadores dos efeitos das aminas e são representados, essencialmente, pelos receptores alfa-1, beta-1 e beta-2. De forma simplificada, o efeito vasopressor do sistema simpático é atribuído à ativação dos receptores alfa-1 adrenérgicos. O estímulo de receptores beta-1 (encontrados principalmente no coração) resulta em aumento do inotropismo e cronotropismo. Já os receptores beta-2 possuem efeito vasodilatador. Por fim, os receptores alfa-2 pré-sinápticos modulam a secreção de noradrenalina na fenda sináptica.

Os inibidores adrenérgicos são classificados em:

1. Simpatolíticos de ação central (agonistas alfa-2 centrais);
2. Bloqueadores beta adrenérgicos (betabloqueadores);
3. Bloqueadores alfa adrenérgicos (alfabloqueadores).

Os betabloqueadores agem predominantemente no débito cardíaco, enquanto os demais atuam na resistência vascular periférica.

1. Simpatolíticos de ação central

No final da década de 60, diversos medicamentos com capacidade agonista ao receptor alfa adrenérgico demonstraram sua capacidade de ação sobre o SNC, promovendo diminuição da PA. O primeiro destes fármacos foi a metildopa, desenvolvida em 1950. Na década seguinte, a capacidade anti-hipertensiva da clonidina, inicialmente utilizada como descongestionante nasal, foi demonstrada via ativação adreno-receptor alfa-2 pré sináptico no tronco cerebral⁷.

Os simpatolíticos de ação central reduzem a resistência vascular periférica sem diminuir o débito cardíaco em pacientes não portadores de cardiopatia. Já naqueles com disfunção sistólica, estes fármacos podem precipitar redução do débito cardíaco, seja pela retenção de sal e água ou pela redução da atividade simpática. Por outro lado, uma vez que reduzem a resistência vascular renal, os simpatolíticos de ação central preservam o fluxo e a filtração glomerular renal.

O efeito desta classe de fármacos sobre o perfil lipídico é neutro, o que torna o seu uso vantajoso na prática clínica. A metildopa pode promover redução dos níveis da LDL-c, porém, apenas nos portadores de dislipidemia⁸. Observações sobre o efeito favorável da clonidina na redução do LDL-c e triglicérides e aumento do HDL-c também foram descritas⁹.

A eficácia anti-hipertensiva dos simpatolíticos como monoterapia é discreta. Geralmente, são úteis quando em associação com outras classes terapêuticas e, principalmente, em casos de evidente hiperatividade simpática.

Os simpatolíticos de ação central atuam de duas formas: (1) por meio da estimulação de receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos (alfametildopa, clonidina, guanabenz e guanfacina) e/ou (2) por meio da estimulação de receptores imidazolínicos no sistema nervoso central (moxonidina e rilmenidina).

A ação da metildopa está ligada à transformação, nos neurônios adrenérgicos centrais, em alfa-metilnoradrenalina que, por sua vez, apresenta um terço da potência da noradrenalina¹⁰. É particularmente útil no tratamento da HAS durante a gravidez, devido à ausência de teratogenicidade e efeitos deletérios sobre o feto. O principal efeito adverso é a disfunção sexual. Há relatos de maior tendência à hipotensão ortostática e retenção de volume. Sedação e fadiga geralmente são transitórias. Outros efeitos colaterais incluem teste de Coombs positivo, febre, pancreatite, anemia hemolítica, disfunção hepática, congestão nasal, exacerbação de sintomas de parkinsonismo pré-existente, hiperprolactinemia, ginecomastia e alterações transitórias das transaminases. Não aconselha-se o uso de metildopa em hepatopatas.

A clonidina age por meio da estimulação de receptores alfa-2 adrenérgicos no tronco cerebral, promovendo redução do fluxo simpático no SNC e do débito cardíaco sem afetar a resistência periférica¹¹. Diminuição da atividade de renina plasmática e da excreção urinária de aldosterona também é observada após sua administração^{12,13}. Dado o rápido início de ação, é particularmente útil no manejo das urgências hipertensivas. A cessação abrupta da clonidina pode desencadear sintomas de hiperatividade simpática como ansiedade, tremor, cefaleia, palpitações e HAS. Sintomas de sedação, xerostomia, ressecamento de mucosas, obstipação e dor parotídea são descritos como efeitos colaterais^{14,15}.

O guanabenz possui agonismo alfa-2 adrenérgico mais seletivo que a clonidina. Seu mecanismo de ação está diretamente relacionado à diminuição da liberação simpática no tronco cerebral¹⁶. A utilização do guanabenz tem se mostrado efetiva na redução da hipertrofia ventricular esquerda em hipertensos¹⁷. Os efeitos adversos são semelhantes aos da clonidina. A HAS rebote secundária à suspensão abrupta do fármaco é menor quando comparada à clonidina.

A guanfacina assemelha-se química e farmacologicamente ao guanabenz e apresenta 12 a 25 vezes maior seletividade que a clonidina¹⁶. Em contraste com a clonidina, a guanfacina reduz a PA em hipertensos em decorrência da redução da resistência periférica total e não como consequência da redução do débito cardíaco¹⁸. Seus efeitos são mais pronunciados quando associada a baixas doses de diuréticos. Os efeitos adversos incluem boca seca, sedação e fadiga. O efeito rebote ocorre em menores proporções devido à maior meia vida da guanfacina¹⁹.

A moxonidina e a rilmenidina são agonistas dos receptores imidazolínicos, cuja ação final é a redução da atividade simpática central e periférica. Seu acoplamento aos receptores imidazolínicos localizados na região ventrolateral da medula permite ação sobre os reflexos dos barorreceptores e a elevação da PA associada à dor e exercício²⁰. Os receptores imidazolínicos também são encontrados nas terminações simpáticas das células musculares lisas dos vasos, adrenais e rins, estando diretamente relacionados à modulação da pressão arterial e resposta diurética²¹. Promovem a redução da PA por diminuição da resistência periférica sem modificações no débito cardíaco, além de resultar em diminuição nos níveis de noradrenalina e atividade plasmática de renina²². Efeitos adversos como disfunção sexual, boca seca e sedação são observados em menor frequência, dada a maior afinidade aos receptores imidazolínicos e baixa afinidade aos receptores alfa-2. Há relatos na literatura de uma ação insulina *like* deste grupo de fármacos²³.

2. Bloqueadores beta adrenérgicos

Os betabloqueadores são classificados, de acordo com a seletividade aos receptores adrenérgicos, em não seletivos (bloqueio beta-1 e beta-2) e cardioseletivos (bloqueio apenas de receptores beta-1).

Os principais mecanismos de ação dos betabloqueadores estão relacionados à redução do débito cardíaco em uma fase inicial, inibição do eixo renina angiotensina aldosterona, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses. As gerações mais recentes também proporcionam vasodilatação decorrente do efeito de bloqueio concomitante do receptor alfa-1 adrenérgico e liberação de óxido nítrico²⁴.

A biodisponibilidade, o grau de penetração na barreira hematoencefálica e tissular são determinados pela solubilidade de cada betabloqueador em lipídios e água.

Além de seu emprego no controle da HAS, os bloqueadores beta adrenérgicos apresentam benefícios no tratamento da doença coronária, na insuficiência cardíaca e nas arritmias cardíacas²⁵. O propranolol é particularmente útil em pacientes com tremor essencial, síndromes hipercinéticas, cefaleia de origem vascular e hipertensão portal.

Reações adversas incluem broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, astenia e disfunção sexual. As gerações antigas podem predispor a intolerância à glicose e novos casos de diabetes, além de hipertrigliceridemia, elevação de LDL-c e redução dos níveis de HDL-c. A suspensão brusca dos betabloqueadores pode provocar hiperatividade simpática, gerando hipertensão rebote e manifestações de isquemia miocárdica. Vale ressaltar que, em pacientes com algum grau de distúrbio de condução, a vigilância médica deve ser maior.

3. Bloqueadores alfa adrenérgicos

Os alfabloqueadores são classificados em seletivos (bloqueio de receptores alfa-1) e não seletivos (bloqueio de

receptores alfa-1 e alfa-2). Os bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, representados pela prazosina, terazosina e doxazosina, resultam em vasodilatação arterial e apresentam vantagens sobre os bloqueadores não seletivos, uma vez que, além do efeito anti-hipertensivo, resultam em redução da liberação de noradrenalina na fenda sináptica. O débito cardíaco é mantido, bem como os mecanismos de elevação compensatória da frequência cardíaca e retenção de sódio e água secundários à vasodilatação arterial. Os alfa-1 bloqueadores reduzem os níveis de LDL-c e triglicérides e aumentam os valores de HDL-c. Efeitos adversos incluem astenia, palpitações, incontinência urinária e, principalmente, hipotensão postural.

A utilização de alfa-1 bloqueadores não é recomendada como monoterapia no tratamento da HAS, dado seu discreto efeito anti-hipertensivo e à taquifilaxia. Seu uso deve ser restrito ao tratamento de HAS resistente ou hipertrofia prostática benigna.

A fenoxibenzamina e a fentolamina são bloqueadores alfa não seletivos que exercem efeitos anti-hipertensivos semelhantes aos bloqueadores alfa seletivos, adicionados de efeitos adversos mais frequentes como taquicardia, depressão, congestão nasal, cólicas, aumento da secreção gástrica e aspermia²⁶. Sua aplicação deve ser restrita à preparação pré-operatória de pacientes submetidos à cirurgia de feocromocitoma e ao tratamento crônico de casos inoperáveis.

TRATAMENTO INTERVENCIONISTA DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Com base no mecanismo fisiopatológico da HAS, intervenções terapêuticas foram desenvolvidas com o objetivo de promover inibição ou bloqueio da atividade do SNS e, conseqüentemente, controle dos níveis pressóricos. A secção de nervos simpáticos, por meio da simpatectomia lombar cirúrgica, demonstrou resultados satisfatórios na redução pressórica e na melhora da sobrevida⁵. Entretanto, essa técnica cirúrgica tem morbimortalidade elevada, com efeitos adversos graves, como hipotensão postural, síncope, incontinência e impotência sexual, motivo pelo qual foi abandonada na década de 1960, quando surgiram novas alternativas farmacológicas para tratamento da HAS. A denervação simpática renal percutânea surgiu como estratégia terapêutica adjunta no controle de hipertensos resistentes ao tratamento clínico. Nos últimos cinco anos, diversos estudos demonstraram resultados consistentes na redução da pressão arterial.

Symplicity HTN-1

O primeiro estudo que avaliou a segurança e a eficácia da DSR por via percutânea foi o Symplicity HTN-1, que incluiu 45 pacientes com HAR (PA média de $177 \pm 20/101 \pm 15$ mmHg e média de 5,1 anti-hipertensivos) submetidos à ablação simpática bilateral, utilizando-se o cateter Symplicity® (Medtronic, Inc., Minneapolis, Estados Unidos). Os autores reportaram redução da PAS ≥ 10 mmHg em 92% dos pacientes. Redução

significativa e gradual dos níveis pressóricos foi observada a partir do primeiro mês até 12 meses de seguimento²⁷.

Um caso de dissecação da artéria renal e um caso de pseudoaneurisma femoral foram relatados. Dezoito pacientes foram submetidos à angiografia após 1 mês e em 14 realizou-se angiorressonância da artéria renal, aos 6 meses de seguimento, sem evidência de danos à anatomia vascular. A função renal manteve-se estável durante todo o acompanhamento. Cinco pacientes considerados não elegíveis ao procedimento, por razões relacionadas à anatomia desfavorável para intervenção, foram utilizados como controle. Nesses, houve aumento gradual da PA durante o seguimento clínico²⁷.

O seguimento em longo prazo em um grupo maior de pacientes ($n = 153$), com as mesmas características, mostrou redução sustentada dos níveis pressóricos aos 24 meses e sem efeitos adversos significativos²⁸. Dados disponíveis de 88 pacientes aos 36 meses de seguimento foram publicados recentemente. Houve alterações significativas na PAS ($-32,0$ mmHg, IC 95% $-35,7$ a $-28,2$) e na PAD ($-14,4$ mmHg, $-16,9$ a $-11,9$). Redução de 10 mmHg ou mais na PAS foi observada em 69% dos pacientes em 1 mês, 81% em 6 meses, 85% em 12 meses, 83% em 24 meses e 93% em 36 meses. Uma estenose da artéria renal que requereu tratamento com stent e três mortes não relacionadas à DSR ocorreram durante o acompanhamento²⁹.

Apesar dos resultados positivos e promissores, o Symplicity HTN-1 incluiu um pequeno número de pacientes, sem grupo controle adequado, e não teve um desenho randomizado. Apesar dessas limitações, foi o estudo inicial que despertou interesse para investigações subsequentes.

Symplicity HTN-2

Os resultados do Symplicity HTN-1 foram confirmados no estudo Symplicity HTN-2, no qual 106 pacientes com PAS ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg em casos de diabéticos do tipo 2) não controlados com o uso de 3 ou mais anti-hipertensivos foram randomizados para dois grupos: tratamento com DSR ou controle. Antes da randomização, 60% dos pacientes estavam em uso de pelo menos 5 anti-hipertensivos (média de $5,2 \pm 1,5$ no grupo DSR e de $5,3 \pm 1,8$ no grupo controle). O desfecho primário foi a avaliação das mudanças na PA após 6 meses de seguimento. Redução da PAS ≥ 10 mmHg ocorreu em 84% dos pacientes tratados com DSR e em 35% dos pacientes no grupo controle ($p < 0,0001$). Comparando os grupos, houve redução significativa da PA naqueles submetidos a DSR (diferença média entre os grupos de 33/11 mmHg; $p < 0,0001$). A ocorrência de eventos adversos pós-procedimento foi rara e incluiu um caso de pseudoaneurisma de artéria femoral, um caso de queda acentuada de pressão arterial requerendo redução do número de anti-hipertensivos, um caso de infecção do trato urinário, aumento do tempo de hospitalização para avaliação de parestesia em um paciente e um caso de dor lombar tratada com analgésicos com melhora após um mês. Sete (13%) dos 52 pacientes submetidos à DSR apresentaram

bradicardia durante o procedimento, requerendo atropina em alguns casos. A função renal, avaliada por TFG, cistatina C e creatinina sérica, permaneceu inalterada em ambos os grupos aos 6 meses de seguimento. Exames de imagem da artéria renal realizados aos 6 meses identificaram um caso de progressão de lesão aterosclerótica sem necessidade de tratamento.

Após completarem o período de 6 meses de seguimento, 35 pacientes do grupo controle tiveram opção de se submeter à DSR (grupo *crossover*) e foram acompanhados por mais 6 meses. Aos 12 meses de seguimento do grupo DSR, os valores de PAS média foram significativamente inferiores aos valores basais ($-28,1 \pm 24,9$ mmHg; $p < 0,001$), sustentando os resultados observados ao 6 meses ($-31,7 \pm 23,1$ mmHg; $p = 0,16$). No grupo *crossover*, significativa redução da média da PAS também foi observada 6 meses após a DSR em relação à medida inicial ($-23,7 \pm 27,5$ mmHg; $p < 0,001$). Assim como na PAS, queda da PAD foi observada nos grupos intervenção ($p < 0,001$) e *crossover* ($p < 0,001$)³⁰.

Recentemente, foram publicados os resultados do seguimento de 3 anos do Symplicity HTN-2, demonstrando redução na PAS de 33 mmHg (IC 95%, -40 a -25, $p < 0,01$) e na PAD de 14 mmHg (IC 95%, -17 a -10, $p < 0,01$) no grupo DSR, enquanto no grupo *crossover* houve redução de 34 mmHg (IC 95%, -40 a -27, $p < 0,01$) e 13 mmHg (IC 95%, -16 a -10, $p < 0,01$) nas PAS e PAD, respectivamente. Complicações tardias envolveram dois casos de insuficiência renal aguda, porém resolvidos, 15 eventos hipertensivos que requereram hospitalização e três mortes. Os autores concluíram que a DSR resultou em sustentada redução da PA em 3 anos numa população selecionada de indivíduos portadores HAR grave, com relativa segurança³¹.

Symplicity HTN-3

O Symplicity HTN-3, um estudo randomizado, cego e controlado com procedimento simulado, foi apresentado no congresso do *American College of Cardiology* (ACC) e publicado *on-line* no *New England Journal of Medicine* no mesmo dia, em 29 de março de 2014. Bhatt et al.³² causaram polêmica com os resultados. Após 6 meses, a redução relativa da PA sistólica (PAS) foi semelhante nos dois grupos ($p < 0,001$ para ambas as mudanças relativas aos níveis pressóricos pré-DSR), com uma diferença entre os grupos de apenas -2,39 mmHg a favor da DSR. Além disso, uma diferença pré-especificada na PAS aferida pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas de apenas 2 mmHg não foi atingida. Assim, os desfechos primário e secundário de eficácia da DSR no Symplicity HTN-3 não foram cumpridos. Os resultados contradizem a maioria dos dados de DSR publicados previamente³².

À primeira vista, a explicação mais plausível para os resultados desfavoráveis do Symplicity HTN-3 é a inclusão de um grupo controle com procedimento simulado. Em ensaios clínicos testando intervenções e dispositivos médicos, o controle com procedimento simulado é análogo à utilização de

um placebo, em ensaios farmacêuticos. No entanto, por razões éticas, controle com procedimento simulado são usualmente censurados. Tanto o Symplicity HTN-1 como o HTN-2 não tiveram grupo controle com procedimento simulado. Por esta razão, o efeito placebo pode explicar toda ou a maior parte das diferenças de PA observadas nos primeiros dois ensaios. A falta de eficácia da DSR pode também ser causada por denervação incompleta ou ineficaz. Não há menção sobre marcadores de eficácia da DSR, como por exemplo, a microneurografia ou o *spillover* de norepinefrina. No entanto, o cateter de ablação utilizado no Symplicity HTN-3 foi o mesmo utilizado nos estudos Symplicity HTN-1 e HTN-2.

Causas que podem ser atribuídas aos resultados díspares da DSR na literatura incluem: (1) a significativa variabilidade de dispositivos e técnicas, incluindo energia utilizada, número de eletrodos/aplicações de radiofrequência e duração da ablação; (2) a real relevância da hiperatividade simpática na fisiopatologia da HAS resistente, visto que esta é uma doença multifatorial e que, em alguns casos, a contribuição do SNS pode não ser tão importante para a expressão da doença; (3) a seleção inapropriada de pacientes, incluindo os portadores de pseudoresistência e HAS secundária; e (4) condições relacionadas ao paciente, como aderência inadequada ao tratamento farmacológico e falha na mudança de estilo de vida.

Particularmente no Symplicity HTN-3: (1) o sistema empregado para DSR foi o Symplicity, o mesmo dos estudos prévios (Symplicity HTN-1 e HTN-2), com cateter de eletrodo único não irrigado. Sabemos que cateteres de ponta irrigada geram lesões mais profundas, fato útil para ablacionar nervos situados além de 4 mm da camada íntima arterial, que podem compor até 40% do total de nervos nas artérias renais. Além disso, a média de aplicações de radiofrequência foi de 3,9 por artéria renal, número aquém das 4 aplicações determinadas pelo protocolo do estudo; (2) não foi quantificada a atividade simpática pré/pós DSR para constatação da eficácia do tratamento; (3) o paciente era incluído/randomizado no estudo após apenas duas semanas da visita inicial, o que pode ter contribuído para seleção/inclusão inadequada de pacientes; (4) por protocolo, não era permitida mudança nos fármacos durante seguimento, porém, grande parte dos pacientes do estudo teve suas prescrições alteradas; e também não foi confirmada a aderência terapêutica. Ainda podemos citar como possíveis causas para o resultado inesperado do Symplicity HTN-3: (1) efeito *Hawthorne*, ou seja, maiores cuidados/estímulo/aderência ao tratamento naqueles pacientes submetidos ao procedimento, mesmo que simulado, colaborando para redução significativa da PA no grupo controle, diferentemente dos estudos prévios; (2) grande número de centros participantes e, conseqüentemente, pequeno número de casos/centro, embora análise não mostrou diferença de resultados entre operadores mais/menos experientes e nem diferença de resultados do primeiro caso em relação aos subseqüentes do mesmo operador.

Meta-análise

Uma recente meta-análise procurou determinar a eficácia e a segurança da DSR em pacientes com HAR. Os estudos foram estratificados de acordo com seu desenho (controlados vs. não controlados) e analisados por meio de modelos de efeitos aleatórios. Dois ensaios clínicos randomizados, um estudo observacional com grupo controle e nove estudos observacionais sem grupo controle foram identificados. Nos ensaios clínicos randomizados, observou-se redução da média da PAS e da PAD aos 6 meses de 28,9 (IC 95% -37,2/-20,6) mmHg e 11 (IC 95% -16,4/-5,7) mmHg, respectivamente, em relação aos pacientes tratados com medicamentos anti-hipertensivos ($p < 0,0001$ para ambas). Nos estudos não controlados, houve redução da média da PAS e da PAD aos 6 meses de 25 (IC 95% -29,9/-20,1) mmHg e 10 (IC 95% -12,5/-7,5) mmHg, respectivamente, em relação aos valores pré-DSR ($p < 0,00001$ para ambas) (Figura 1). Não houve diferença no efeito da DSR relacionada aos cinco diferentes cateteres de radiofrequência utilizados nos estudos. Complicações relacionadas ao procedimento incluíram um caso de dissecação da artéria renal e quatro pseudoaneurismas femorais³³.

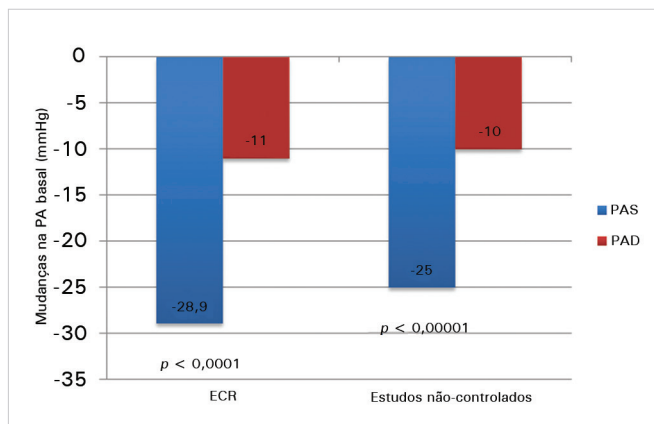


Figura 1. Efeito da denervação simpática renal (DSR) sobre a média da pressão arterial (PA) aos 6 meses.

DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL EM OUTRAS SITUAÇÕES CLÍNICAS

Os benefícios da DSR também foram testados em outras condições clínicas associadas à hiperatividade simpática, tais como a insuficiência cardíaca, a doença renal crônica, a síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono e as arritmias cardíacas.

Insuficiência cardíaca

A retenção de sódio e água constitui uma das principais características da insuficiência cardíaca (IC) e é resultado da liberação de diversos mediadores, tais como prostaglandinas, peptídeos natriuréticos e vasopressina, consequência da ativação do SRAA e do SNS. Dentre todos os mecanismos, a participação da ativação do SNS é de extrema relevância.

A elevação de norepinefrina circulante resulta em alterações fenotípicas no cardiomiócito, fibrose e defeitos na sinalização beta adrenérgica com implicações negativas na contratilidade miocárdica. É bem estabelecido que taxas elevadas de norepinefrina sérica se associam a pior prognóstico em pacientes com IC³⁴.

Os potenciais benefícios gerados pela DSR em pacientes com IC são decorrentes da modulação de quimiorreceptores centrais, melhora do balanço hídrico, redução da frequência cardíaca e redução da resistência vascular periférica, com consequente melhora da capacidade ao esforço, sintomas como dispneia e parâmetros bioquímicos.

As evidências que comprovam a eficácia da DSR em pacientes com IC, entretanto, são esparsas. Os efeitos da DSR na massa ventricular esquerda e no enchimento diastólico foram investigados em 46 pacientes com HAR, nos quais se observou redução substancial da massa ventricular e da espessura septal interventricular associada à DSR. Melhora da função sistólica, redução das pressões de enchimento e melhora da fração de ejeção foram observadas durante o seguimento de 6 meses³⁵.

O estudo *Renal Artery Denervation in Chronic Heart Failure* (REACH) terá como objetivo avaliar os efeitos da DSR em 100 pacientes com IC sistólica em classe funcional II, III ou IV de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), a despeito de máxima terapia farmacológica tolerada e fração de ejeção $< 40\%$. Os principais desfechos serão a melhora dos sintomas, a resposta ventilatória ao exercício, a sensibilidade quimiorreflexa e a carga de arritmias.

A preocupação quanto à segurança da DSR em pacientes com IC, especialmente quanto à redução da PA, resultou na realização de um pequeno estudo-piloto que envolveu sete pacientes (média de idade de 69 anos) com disfunção sistólica crônica de grau moderado a grave, apesar de terapia máxima tolerada, submetidos a DSR. A média da PA basal foi de 112/65 mmHg. Efeitos ecocardiográficos, eletrocardiográficos, bioquímicos e capacidade de esforço foram avaliados antes do procedimento e 5 dias após. Não foram observadas alterações hemodinâmicas significativas durante a fase aguda pós-DSR. Ao longo de 6 meses, os autores reportaram tendência a redução da PA sem significância estatística (Δ PAS $-7,1 \pm 6,9$ mmHg; $p = 0,35$; Δ PAD $-0,6 \pm 4,0$ mmHg; $p = 0,88$). A função renal permaneceu estável durante o seguimento. Todos os pacientes apresentaram significativa melhora dos sintomas e do teste de caminhada de 6 minutos após a DSR ($\Delta = 27,1 \pm 9,7$ minutos; $p = 0,03$)³⁶.

O estudo-piloto OLOMOUC 1, apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia, comparou os efeitos da DSR ao tratamento farmacológico otimizado (com betabloqueadores, IECA ou bloqueador do receptor de aldosterona e diuréticos) em 51 pacientes com IC avançada, caracterizada por classe funcional III ou IV da NYHA, sem indicação de terapia de ressincronização cardíaca ou outras terapias não farmacológicas. A segurança do procedimento e a função sistólica ventricular avaliada pela ecocardiografia

constituíram os desfechos primários. Efeitos sobre a frequência cardíaca, função renal, valores de porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-pro BNP) e classe funcional compuseram os desfechos secundários. Os autores demonstraram que a DSR é segura, não altera a função renal, melhora a função sistólica do ventrículo esquerdo e reduz a frequência cardíaca média. A DSR ainda reduziu os volumes ventriculares esquerdos e NT-pro BNP. Tendência a aumento do número de internações no grupo controle e redução da classe funcional no grupo DSR também foram reportadas. Apesar dos resultados promissores, esse estudo não teve um desenho randomizado, nem todos os pacientes tiveram tratamento médico otimizado.

Nesse mesmo contexto, em andamento, o Symplicity-CHF avaliará a segurança e a eficácia da DSR em 40 pacientes em classe funcional II a III da NYHA e fração de ejeção < 40%. Os desfechos primários do estudo serão analisados com base em respostas fisiológicas cardíacas e renais. Especificamente, a função ventricular será medida pela ecocardiografia antes e após 6 e 12 meses e a função renal será avaliada pela TFG antes e após 1, 3, 6 e 12 meses. Os primeiros 10 pacientes terão as seguintes medidas adicionais: pressões intracardíacas pelo cateterismo cardíaco direito, *spillover* de norepinefrina, variabilidade da frequência cardíaca, Holter de 24 horas, atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo renal.

Apesar de resultados promissores, incertezas permanecem quanto aos efeitos em pacientes com hipotensão postural, IC diastólica e insuficiência cardíaca em fase inicial. Esses dados serão fornecidos com os resultados dos estudos em andamento. Vale ressaltar que a IC não raro se associa a outras condições clínicas, tais como arritmias cardíacas, síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica, condições estas que parecem se beneficiar da DSR, conforme demonstrado em estudos clínicos.

Arritmias cardíacas

O SNS desempenha importante papel na patogênese e manutenção de arritmias atriais e ventriculares, uma vez que atua sobre propriedades fisiológicas cardíacas, tais como cronotropismo, inotropismo e dromotropismo.

Arritmias atriais

A HAS constitui a doença cardiovascular mais comum e a fibrilação atrial (FA), a arritmia clinicamente significativa mais frequente. Ambas as condições, não raro, coexistem e suas prevalências aumentam substancialmente com a idade. Diversos fatores de risco, condições clínicas e mecanismos fisiopatológicos (tais como alterações estruturais, ativação neuro-humoral, fibrose e aterosclerose) associam-se ao surgimento da FA. Entretanto, em decorrência de sua elevada prevalência, a HAS constitui a principal condição cardiovascular responsável pelo desenvolvimento e pela manutenção dessa arritmia. A presença de FA aumenta o risco de acidente vascular cerebral e sua coexistência com

HAS conduz a aumento significativo de complicações cardiovasculares. Com base nos mecanismos fisiopatogênicos (HAS e atividade neuro-humoral), a DSR foi inserida no cenário da FA, com o objetivo de contribuir para a redução do risco cardiovascular.

No átrio, o SNS exerce influência no cronotropismo e no dromotropismo. É bem estabelecido que a atividade simpática eleva a frequência cardíaca e facilita a condução atrioventricular e que a atividade parassimpática contrabalança esses efeitos. O aumento do tônus parassimpático reduz o período refratário efetivo atrial, o que pode resultar em substrato para circuitos de reentrada, enquanto o aumento do tônus simpático pode levar à atividade deflagrada espontânea. A predominância parassimpática é encontrada na ausência de cardiopatias estruturais, e, nesses casos, a FA ocorre caracteristicamente durante o sono. Já em pacientes com comorbidades como HAS, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca, a FA associa-se a aumento do tônus simpático.

Postula-se que, além da possível influência no tônus autonômico, a redução dos níveis pressóricos e da hipertrofia ventricular esquerda e a melhora da disfunção diastólica produzidas pela DSR possam auxiliar na redução do remodelamento elétrico, mecânico e estrutural do átrio esquerdo, exercendo, assim, impacto positivo nas taxas de recorrência pós-ablação de FA.

Em recente publicação, Pokushalov et al.³⁷ investigaram o impacto da DSR na recorrência de FA em 27 portadores de fibrilação atrial paroxística ou persistente, refratários ao tratamento medicamentoso com pelo menos dois antiarrítmicos, e HAR. Os pacientes foram randomizados para um dos seguintes grupos: isolamento de veias pulmonares (IVP) apenas ou IVP associado à DSR (IVP + DSR). Além da expressiva redução dos níveis de PAS (de 181 para 156 mmHg; $p < 0,001$), as taxas de sobrevida livre de FA durante 12 meses foram significativamente maiores no grupo IVP + DSR (69 vs. 29%; $p = 0,003$)³⁷. Esses achados resultaram no desenvolvimento do estudo multicêntrico *Adjunctive Renal Sympathetic Denervation to Modify Hypertension as Upstream Therapy in the Treatment of Atrial Fibrillation (H-FIB)*, no qual 300 pacientes com FA e HAS (PAS ≥ 160 mmHg e/ou PAD ≥ 100 mmHg) com indicação para IVP estão sendo randomizados para IVP + DSR adjunta ou IVP apenas. O desfecho primário do estudo é a sobrevida livre de FA em 12 meses de seguimento. Os desfechos secundários são sobrevida livre de FA em 24 meses, medidas ecocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda e tamanho de átrio esquerdo, mudanças pressóricas e eventos cardíacos adversos. O estudo teve início em setembro de 2012, com previsão de término em julho de 2016 (www.clinicaltrials.gov - NCT01635998).

Taquicardias ventriculares

A hiperatividade simpática exerce importante papel na patogênese de taquiarritmias ventriculares. A redução do período refratário efetivo ventricular, o aumento da automaticidade e

a redução do limiar para arritmias ventriculares constituem os principais mecanismos arritmogênicos do aumento do tônus simpático. Com base nisso, postulou-se que a DSR pudesse contribuir para a redução de episódios arritmogênicos de origem ventricular. Ukena et al.³⁸ reportaram a experiência inicial do tratamento de tempestade elétrica por meio da DSR em dois pacientes com insuficiência cardíaca e arritmia ventricular recorrente: um portador de cardiomiopatia hipertrófica e taquicardia ventricular monomórfica recorrente a despeito de múltiplos antiarrítmicos e tentativas de ablação endocárdica e epicárdica sem sucesso; e um portador de cardiomiopatia dilatada idiopática com episódios frequentes de fibrilação ventricular (FV) e taquicardia ventricular (TV) polimórfica, que recusou o tratamento ablativo cardíaco. Em ambos os casos, não houve complicações periprocedimento e os sinais vitais permaneceram estáveis durante o procedimento e no seguimento. Os autores reportaram redução significativa da carga arritmica. Os pacientes eram normotensos e não houve mudança significativa dos níveis tensionais, sugerindo, mais uma vez, que a DSR provavelmente é benéfica apenas em HAS secundária ao aumento do tônus simpático³⁸.

No Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, avaliamos os benefícios da DSR em 10 pacientes portadores de cardiodesfibrilador interno (CDI) e arritmias ventriculares refratárias. Informações sobre o número de episódios de TV/VF, assim como terapias pelo dispositivo nos 6 meses precedendo o procedimento e 1 e 6 meses após foram obtidas. Três pacientes faleceram durante o seguimento por causas não arrítmicas, o que reflete a gravidade da população estudada. O número médio de episódios de TV/FV, ATP e choques pelo CDI 6 meses antes do procedimento foi $39,5 \pm 34,6$, $21,6 \pm 18,2$ e $16,4 \pm 26,6$, respectivamente ($n = 10$), e reduziu para $4,2 \pm 5,9$, $0,8 \pm 2,3$ e $0,6 \pm 1,0$ aos 30 dias ($n = 9$). Aos 6 meses de seguimento, a média de episódios de TV/FV, ATP e choque foi $5,3 \pm 6,4$, $1,0 \pm 2,6$ e $0,6 \pm 1,1$ ($n = 7$) (Figura 2).

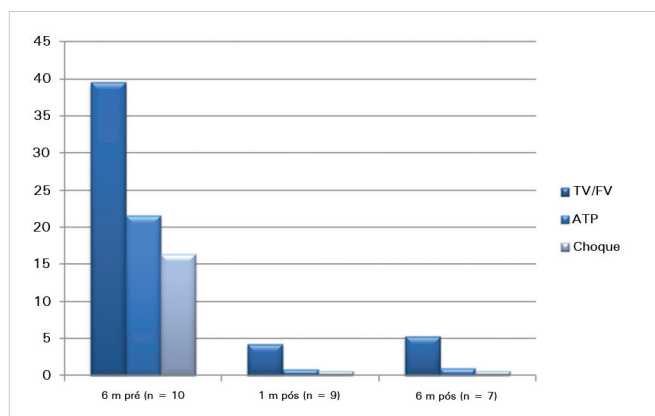


Figura 2. Episódios de arritmia ventricular sustentada e terapias pelo Cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) antes e após a denervação simpática renal (DSR). TV: Taquicardia ventricular; FV: Fibrilação ventricular; ATP: Antitachycardia pacing.

Estudos clínicos maiores com ênfase no impacto da DSR na redução de arritmias ventriculares estão em andamento, como *REnal SympathetiC Denervation to sUpprEss Ventricular Tachyarrhythmias* (RESCUE-VT) (www.clinicaltrials.gov - NCT01747837) e *REnal Sympathetic dEneRVaTion as an Adjunct to Catheter-based VT Ablation* (RESET-VT) (www.clinicaltrials.gov - NCT01858194).

DIRETRIZES ATUAIS E RECOMENDAÇÕES PARA DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL

A maioria das diretrizes sugere que, em pacientes com HAS grave, após otimização da terapêutica medicamentosa e comportamental e exclusão de condições como pseudorresistência e causas secundárias ou reversíveis de hipertensão, a ablação da atividade renal pode ser considerada. Dessa forma, enfatiza-se a seleção adequada de pacientes para a obtenção de resultados positivos.

Os pacientes considerados elegíveis para DSR, segundo os principais consensos mundiais sobre HAS, são os que possuem as seguintes características:

- A. PAS ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg em portadores de diabetes Tipo 2);
- B. Em uso de pelo menos três anti-hipertensivos em doses máximas toleradas, incluindo 1 diurético;
- C. Com mudança de estilo de vida;
- D. Excluídas as causas de HAS secundária;
- E. Excluída pseudorresistência (média pressórica das 24 horas em MAPA > 130 mmHg ou média pressórica em vigília > 135 mmHg).

Com base nos critérios de exclusão dos estudos HTN, os seguintes critérios são recomendados a fim de otimizar a segurança do procedimento:

- A. Taxa de filtração glomerular > 45 mL/min/1,73 m²;
- B. Anatomia favorável das artérias renais, definida como diâmetro > 4 mm, extensão > 20 mm, ausência de estenose significativa ($> 50\%$) ou de intervenção prévia (angioplastia por balão ou *stent*).

Apesar de nenhum estudo ter investigado os efeitos da DSR em pacientes intolerantes ao tratamento medicamentoso, a presença de eventos adversos graves foi realçada nas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia sobre DSR, nas quais se recomenda a individualização nesse contexto. De forma geral, as diretrizes europeias sugerem que, em pacientes com HAS grave, após otimização da terapêutica medicamentosa e comportamental e exclusão de condições como pseudorresistência e causas secundárias ou reversíveis de HAS, a DSR pode ser considerada. As diretrizes brasileiras mencionam os resultados positivos da ablação da artéria renal no contexto de HAR, porém, não há posicionamento quanto a sua indicação, referindo-se à “falta de estudos que mostrem a possibilidade de reprodução dos resultados e a melhor divulgação da técnica”³⁹⁻⁴². A Figura 3 resume as recomendações para realização do procedimento.

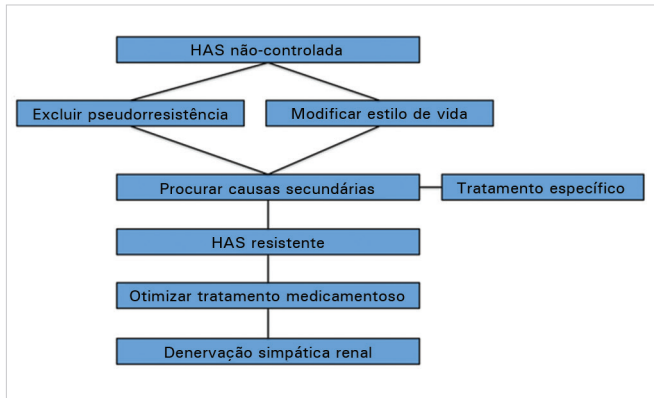


Figura 3. Seleção de paciente para denervação simpática renal. HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

PERSPECTIVAS

Atualmente, sete dispositivos dedicados são aprovados para uso clínico na Europa, dois deles no Brasil. Dispositivos mais recentes permitem menor exposição radiológica, melhor contato com a parede vascular e mínima manipulação na artéria renal, com consequente aumento da segurança e, possivelmente, da eficácia. Desvantagens incluem a necessidade de diferentes cateteres em pacientes com artérias de tamanhos distintos.

Apesar de incontestável avanço tecnológico, questões ainda permanecem incertas, como duração dos efeitos, suas consequências nos sistemas cardiovascular e renal e na retina, efeitos em pacientes com hipotensão arterial e situações como hipertensão leve ou insuficiência cardíaca em grau inicial. Estudos multicêntricos, prospectivos, randomizados e controlados em andamento investigam desfechos como mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e AVC em longo prazo.

CONCLUSÃO

A HAS constitui um problema emergente e mal controlado na maioria dos estudos clínicos. Menos da metade dos pacientes é tratada adequadamente e até 30% são resistentes ao tratamento medicamentoso. Apesar das terapias farmacológicas disponíveis e da mudança do estilo de vida, uma grande parcela de pacientes não atinge valores pressóricos estabelecidos como alvo. Com base na importância do SNS na fisiopatologia da HAS, a DSR surgiu como estratégia terapêutica adjunta em hipertensos resistentes ao tratamento farmacológico. Efeitos benéficos foram confirmados em diversos estudos clínicos, com redução sustentada dos níveis pressóricos, o que se refletiu em melhora da qualidade de vida; porém, o ensaio com procedimento simulado Symplicity HTN-3 não atingiu o desfecho de eficácia, embora várias limitações e críticas possam ser inferidas a ele. Estudos de custo-efetividade também demonstraram resultados favoráveis da DSR. Os benefícios da DSR em outros contextos clínicos associados à hiperatividade simpática estão sob investigação e os resultados preliminares parecem promissores.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95 (1 supl.1):1-51.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217-23. PMID: 15652604 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA. 2002;287(8):1003-10. PMID: 11866648 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.8.1003>
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903-13. PMID: 12493255
5. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008;371(9623):1513-8. PMID: 18456100 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60655-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60655-8)
6. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. Kidney Int. 1986;30(3):437-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1986.204>
7. DeQuattro V, Li D. Sympatholytic therapy in primary hypertension: a user friendly role for the future. J Hum Hypertens. 2002;16 Suppl 1:S118-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1001356>
8. Dujovne CA, DeCoursey S, Krehbiel P, Jackson B, Chernoff S. Serum lipids in normo- and hyperlipidemics after methyl dopa and propranolol. Clin Pharmacol Ther. 1984;36(2):157-62. PMID: 6744774 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1984.156>
9. Lardiniois CK, Neuman SL. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. Arch Intern Med. 1988;148(6):1280-8. PMID: 2897834 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1988.00380060044012>
10. Reid JL. Alpha-adrenergic receptors and blood pressure control. Am J Cardiol. 1986;57(9):6E-12E. PMID: 2869681 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90716-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(86)90716-2)
11. Lund-Johansen P. Hemodynamic changes at rest and during exercise in long-term clonidine therapy of essential hypertension. Acta Med Scand. 1974;195(1-2):111-5. PMID: 4817078 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1974.tb08106.x>
12. Farsang C, Varga K, Vajda L, Alföldi S, Kapocsi J. Effects of clonidine and guanfacine in essential hypertension. Clin Pharmacol Ther. 1984;36(5):588-94. PMID: 6386275 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1984.226>
13. Weber MA, Drayer JI, Laragh JH. The effects of clonidine and propranolol, separately and in combination, on blood pressure and plasma renin activity in essential hypertension. J Clin Pharmacol. 1978;18(5-6):233-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1978.tb02441.x>
14. Weber MA. Discontinuation syndrome following cessation of treatment with clonidine and other antihypertensive agents. J Cardiovasc Pharmacol. 1980;2 Suppl 1:S73-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-198000021-00008>
15. Karachalios GN, Charalabopoulos A, Papatimneou V, Kiortsis D, Dimicco P, Kostoula OK, et al. Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. In J Clin Pract. 2005;59(5):562-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00520.x>
16. Sorkin EM, Heel RC. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. Drugs. 1986;31(4):301-36.
17. Miyajima E, Shigemasa T, Endo T, Hishiki S, Kawano Y. Guanabenz combination therapy inhibits sympathetic nerve activity and regresses left ventricular hypertrophy. Cardiovasc Drugs Ther. 2000;14(1):61-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1007895222149>
18. Schäfer N, Rauh J, Rosenthal J. Haemodynamics in hypertensive patients before and during guanfacine treatment. Br J Clin Pharmacol. 1980;10 Suppl 1:133S-135S.

19. Wilson MF, Haring O, Lewin A, Bedsole G, Stepansky W, Fillingim J, et al. Comparison of guanfacine versus clonidine for efficacy, safety and occurrence of withdrawal syndrome in step-2 treatment of mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1986;57(9):43E-49E. PMID: 3513530 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90723-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(86)90723-X)
20. Reis DJ, Ruggiero DA, Morrison SF. The C1 area of the rostral ventrolateral medulla oblongata. A critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure. *Am J Hypertens.* 1989;2(12 Pt 2):363S-374S.
21. Molderings GJ, Michel MC, Göthert M, Christen O, Schäfer SG. Imidazole receptors: site of action of a new generation of antihypertensive drugs. Current status and future prospects. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992;117(2):67-71. PMID: 1346103 DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1062282>
22. Macphree GJ, Howie CA, Elliott HL, Reid JL. A comparison of the haemodynamic and behavioural effects of moxonidine and clonidine in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33(3):261-7. PMID: 1576046 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1992.tb04033.x>
23. Schulz A, Hasselblatt A. Dual action of clonidine on insulin release: suppression, but stimulation when alpha 2-adrenoceptors are blocked. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1989;340(6):712-4. PMID: 2575711 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00717749>
24. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hyperten Rep.* 2007;9(4):269-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-007-0050-2>
25. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2006;24(11):2131-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000249685.58370.28>
26. Hamilton CA, Reid JL, Sumner DJ. Acute effects of phenoxybenzamine on alpha-adrenoceptor responses in vivo and in vitro: relation of in vivo pressor responses to the number of specific adrenoceptor binding sites. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1983;5(5):868-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-198309000-00025>
27. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275-81. PMID: 19332353 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60566-3)
28. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57(5):911-7. PMID: 21403086 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014>
29. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet.* 2014;383(9917):622-9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62192-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62192-3)
30. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126(25):2976-82. PMID: 23248063 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880>
31. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2014;pii: ehu209. PMID: 24898552 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu209>
32. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al.; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393-401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1402670>
33. Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):231-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.010>
34. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819-23. PMID: 6382011 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198409273111303>
35. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):901-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.034>
36. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol.* 2013;162(3):189-92. PMID: 23031283 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.019>
37. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1163-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.036>
38. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuberger HR, Eick C, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(1):63-7. PMID: 21960416 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-011-0365-5>
39. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C, et al.; European Society of Cardiology. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2149-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs154>
40. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(5):837-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328352ce78>
41. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. Updated ESH position paper on interventional therapy of resistant hypertension. *EuroIntervention.* 2013;9 Suppl R:R58-66.
42. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):576-85. PMID: 22948302