

DENERVAÇÃO RENAL SIMPÁTICA POR RADIOFREQUÊNCIA EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Antonio Silvinato ^{1,4}, Idevaldo Floriano ^{1,4}, Wanderley Marques Bernardo ^{2,3,5}

¹Núcleo de Medicina Baseada em Evidências, Unimed Regional da Baixada Mogiana, Mogi Guaçu (SP) Brasil.

²Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.

³Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

⁴Medicina Baseada em Evidências, Unimed Fesp.

⁵Coordenador de Medicina Baseada em Evidências, Unimed Fesp.

RESUMO

INTRODUÇÃO

A hipertensão é um fator de risco significativo para morbidade e mortalidade cardiovascular e a denervação simpática renal (RSD) surgiu, nos últimos anos, como um possível tratamento. Nosso objetivo foi conduzir uma meta-análise atualizada da RSD por radiofrequência (RSD-R) para hipertensão, incluindo a totalidade dos dados de ensaios randomizados controlados por placebo de “segunda geração”, agora disponíveis.

MÉTODOS

Foram pesquisadas bases de dados eletrônicas desde o início até janeiro de 2024 para ensaios clínicos randomizados (ECRs) controlados por placebo, que avaliaram a eficácia e segurança da RSD-R na redução da pressão arterial (PA) em pacientes adultos com hipertensão. Os desfechos avaliados foram a mudança (diferença da média – DM) na PA sistólica e diastólica ambulatorial/consultório e eventos adversos, nos seguimentos de 2-3 e 6 meses.

Revisão

SISTEMÁTICA

Unimed 
Fesp

RESULTADOS

Um total de 3 ECRs foram incluídos na análise, envolvendo 719 pacientes. A RSD-R na comparação com Sham mostrou uma redução, em média, da pressão arterial sistólica ambulatorial (24-h) aos 2-3 e 6 meses (DM -2.5 mmHg e -2.3 mmHg, respectivamente); redução leve, mas significativa, da PA diastólica ambulatorial (24-h) aos 2-3 meses (DM -2.18 mmHg) e ausência de diferença aos 6 meses; redução das PAs sistólica e diastólica no consultório aos 2-3 e 6 meses (aproximadamente -5 e 2.6 mmHg, respectivamente). Não houve diferença para eventos adversos graves.

CONCLUSÃO

Esta meta-análise sugere que a denervação simpática renal por radiofrequência apresenta resultados positivos a curto prazo, podendo contribuir para uma melhor gestão da hipertensão não controlada, em uma população ideal. Entretanto, o efeito é relativamente pequeno e o benefício clínico associado a esta redução precisa ser demonstrado.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão, Placebo, Denervação renal, Denervação simpática renal.

INTRODUÇÃO

A hipertensão é um fator de risco significativo para morbidade e mortalidade cardiovascular [1]. Apesar da grande variedade de opções de tratamento farmacológico, muitos pacientes permanecem descontrolados [2]. A inércia médica e a não adesão dos pacientes aos medicamentos são os principais motivos do descontrole.

A hiperatividade do sistema nervoso simpático desempenha um papel crucial na hipertensão

resistente. Os nervos renais simpáticos têm origem principalmente nos gânglios celíaco e aortorenal, ao redor da aorta. Os nervos renais correm na adventícia e no tecido adiposo perivasculare ao redor das artérias renais. No nível renal, a via eferente simpática (cérebro -> rim) que se dirige aos rins resulta no aumento da produção de noradrenalina, provocando vasoconstrição renal e a liberação de renina, o que, por sua vez, induz a retenção de sódio. Por outro lado, as fibras simpáticas aferentes (rim -> cérebro) transmitem sinais ao cérebro, estimulando a atividade simpática central e contribuindo para a hipertensão neurogênica [3]. É comum encontrar um aumento na atividade do sistema simpático na hipertensão [4], especialmente na presença de obesidade [5]

Na última década, a denervação renal simpática (RSD, *renal sympathetic denervation*) surgiu como uma opção de tratamento para hipertensão arterial. É realizada através da inserção do cateter do dispositivo percutaneamente na artéria femoral, que é então avançado nas artérias renais principais sob orientação fluoroscópica [6]. RSD é uma ablação baseada em cateter dos nervos simpáticos aferentes e eferentes dentro da parede das artérias renais. Em geral, a entrega de energia por meio de radiofrequência ou ultrassom aquece o tecido adiposo circundante das artérias renais, onde os nervos renais estão localizados. Portanto, os nervos renais são destruídos como resultado de uma lesão térmica [3].

Surgiu recentemente, o relatório completo de um ensaio [SPYRAL HTN-ON MED, 2023] (que constitui 46% do total de dados de ensaios controlados por placebo de segunda geração). Portanto, conduzimos uma meta-análise atualizada de RSD, por radiofrequência, para hipertensão, incluindo a totalidade dos dados de ensaios randomizados controlados por placebo de “segunda geração”, agora disponíveis.

OBJETIVO

Avaliar os benefícios e os danos da denervação simpática renal, por radiofrequência, para tratamento de pacientes com hipertensão não controlada, na presença ou ausência de medicamentos

anti-hipertensivos.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática seguiu o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) [7] e é sustentada pela informação científica obtida por revisão sistemática da literatura (publicada).

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade expressam os elementos específicos para responder à dúvida clínica desta avaliação (objetivo).

Considerando os diversos argumentos contrários à combinação de ensaios de RSD de “primeira e segunda geração” em uma única meta-análise, optamos por incluir somente os “ensaios RSD-R de segunda geração”. Estes se destacam não apenas pelo controle rigoroso da ingestão de medicamentos, mas também pela melhoria em todos os outros métodos práticos. Isso inclui medições da PA, seleção de pacientes e a execução do próprio procedimento de RSD-R. Além disso, os “ensaios de segunda geração” apresentam novos designs de cateteres e um maior número de ablações nas artérias, sendo assim aprimorados e distintos em comparação com os “ensaios de primeira geração”.

Critérios para Inclusão dos Estudos

- Pacientes: com hipertensão não controlada na presença ou ausência de medicamentos anti-hipertensivos;
- Intervenção: denervação simpática renal por radiofrequência;
- Comparação: placebo;
- Desfechos (“Outcomes”): clínicos relevantes de eficácia [na falta destes desfechos intermediários - redução da PA (mmHg)] e segurança;

- Desenho dos estudos: ensaios clínicos randomizados duplo cegos controlados em paralelo;
- Idioma: sem restrição;
- Período consultado: sem restrição;
- Texto completo disponível.

Foram Excluídos

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise; revisões narrativas; observacionais e/ou séries de casos; ensaios de RSD-R de “primeira geração” ou ausência de dados extraíveis (números absolutos e/ou médias).

Busca por Evidência

Será realizada na base de informação científica virtual Medline utilizando a estratégia de busca: #1 ((*Blood Pressure OR Hypertension*) AND *Kidney* AND (*Catheter Ablation OR Catheters OR Catheterization*)), #2 ((*Blood Pressure OR Hypertension*) AND (*Kidney OR Renal Artery*) AND (*Sympathectomy* OR Denervation OR Endovascular Procedures*)), ((#1) OR (#2)) AND (*Random**); CENTRAL / Cochrane: ((*Blood Pressure OR Hypertension*) AND (*renal denervation*)); LILACS: *Hypertension AND Renal AND Denervation AND (type_of_study:(“clinical_trials”))* e *ClinicalTrials.gov: Hypertension AND Renal AND Denervation, Study Typ = Intervencional (Clinical Trial)*. Buscas manuais adicionais foram realizadas na lista de referência dos estudos incluídos e outras fontes relevantes. A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de janeiro de 2024.

Processo de Seleção dos Estudos e Extração de Dados

A evidência recuperada nas bases consultadas é selecionada, inicialmente, a partir do título e do resumo procurando atender aos critérios de elegibilidade. Os trabalhos relacionados nessa primeira seleção têm então seus textos completos acessados para confirmar sua elegibilidade.

O processo de recuperação dos trabalhos, assim como avaliação dos títulos e resumos obtidos foram conduzidos por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas (A.S. e I.F.) de forma independente e cegada, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, os artigos selecionados foram avaliados criticamente para serem incluídos ou não na revisão. Quando havia discordância sobre a seleção dos estudos entre os investigadores, um terceiro revisor foi consultado (W.M.B.).

Dos estudos elegíveis serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação e tempo de seguimento. Em relação aos dados extraídos dos desfechos relevantes estes podem ser, na dependência do tipo de desfecho, números absolutos de eventos ou médias e/ou medianas, com seus respectivos desvios padrão ou intervalos de confiança de 95%.

Risco de Vieses e Qualidade da Evidência

Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés nos estudos incluídos usando os itens da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* para ensaios randomizados (RoB 2) [8], acrescidos de outros elementos fundamentais e expresso em alto, moderado e baixo.

Os níveis de evidência serão extrapolados a partir do risco de vieses obtido do (s) estudo (s) (se não houver meta-análise) utilizando a terminologia do *Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation* (GRADE) [9] em muito baixo, baixo e alto, e por meio do software GRADEpro [10] (se houver meta-análise) em muito baixo, baixo, moderado e alto. Dois revisores avaliaram o risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação para todos os desfechos relatados.

Método de Análise e Síntese dos Resultados

Os dados serão analisados de acordo com o princípio da intenção de tratar, e os dados de

acompanhamento mais recentes disponíveis foram incluídos em cada ensaio.

Os resultados para os desfechos categóricos serão expressos por meio da diferença do risco (DR) entre a intervenção e o controle. Caso a DR entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para Tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH). Para as medidas contínuas os resultados serão a diferença das médias (DMs) ou diferenças médias padronizadas (SMDs) se diferentes escalas foram relatadas, com intervalos de confiança 95%.

Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns, estes serão agregados por meio da meta-análise, utilizando-se o software *Review Manager 5.4* (*The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration*) [11], sendo a diferença global de risco ou da média, com intervalos de confiança de 95% a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica (objetivo) desta avaliação. Para os estudos que não relataram desvio padrão (DP), o DP será calculado a partir do tamanho da amostra e do erro padrão (EP) ou do IC de 95%. A estimativa do tamanho dos efeitos combinados será realizada por um modelo de efeito fixo ou de efeito randômico, após a avaliação dos resultados de heterogeneidade. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio da métrica I^2 , que mede a porcentagem de variação relacionada à heterogeneidade entre estudos em vez de aleatoriedade [12].

Síntese da Evidência e Conclusão

A síntese da evidência expressará os resultados diretamente das análises, considerando benefício, dano e ausência de diferença entre o uso da RSD-R na comparação em paralelo com placebo. As conclusões levarão, primariamente, em consideração evidências de qualidade minimamente moderada, a presença de efeito, seja este de benefício ou dano, e balanço benefício e dano favoráveis, sobretudo em pacientes hipertensos de difícil controle ou verdadeiramente resistentes.

RESULTADOS

Na busca da evidência sobre o uso da RSD foram recuperados nas bases MEDLINE, CENTRAL, LILACS e CT.gov, respectivamente, 943; 621; 486; e 146 trabalhos. Nenhum trabalho foi recuperado na busca manual e/ou cinzenta.

Eliminando-se as duplicatas e excluindo pelo título e/ou resumo restaram 20 trabalhos, procurando-se atender aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos (metodologia). Esses 20 trabalhos foram também selecionados para terem seus textos completos acessados.

Após a leitura dos textos completos desses trabalhos foram incluídos 3 ensaios clínicos randomizados controlados em paralelo com placebo [13-15], para sustentar as conclusões desta avaliação.

Os motivos de exclusão dos demais 17 estudos foram: não comparou RSD-R com Sham; estudos de “primeira geração”; análise *post-hoc*; estudo Fase 2 (Fig. 1). As referências dos estudos excluídos e os motivos estão em **“Referências”**.

O diagrama de fluxo ilustrando a sequência, desde a recuperação à seleção da evidência para suportar esta avaliação, está em Figura 1.

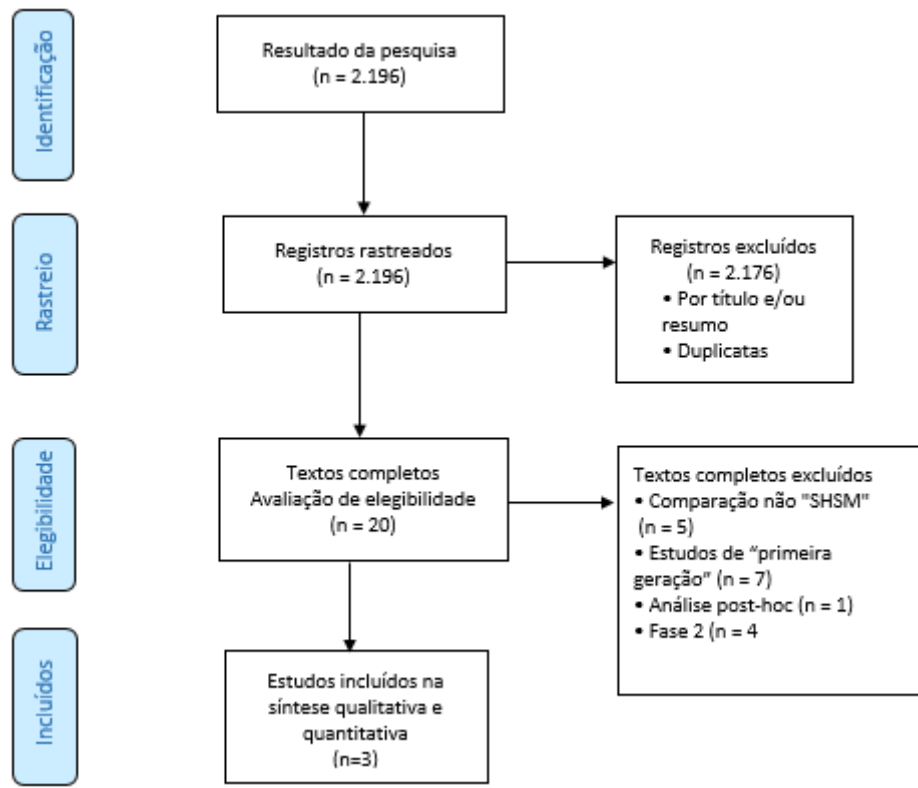


FIGURA 1. Diagrama de fluxo representando o processo de seleção dos estudos

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

As características principais de base e detalhes de cada ensaio incluído são relatadas na Tabela 1 (ANEXOS). Esses ensaios incluíram 719 participantes (406 randomizados para RSD-R e 313 para o grupo controle).

Risco de Vieses dos Estudos

Em relação ao risco de vieses dos 3 ECRs incluídos [13-15], um não apresentou análise por intenção de tratamento (ITT) [13] e outro teve interrupção precoce, quando tinham sido incluídos 51 pacientes de um total esperado de 93 e não fez análise por ITT [15]. A avaliação do risco de viés para cada estudo individual feita pela ferramenta RoB 2 [8], acrescidos de outros elementos fundamentais, é relatada na Tabela 2.

TABELA 2. Risco de viés dos estudos

ESTUDOS (Ref. #)	Rando- mização	Aloca- ção venda- da	Duplo cego	Cega- mento do avaliador	PER- DAS	Caracte- rísticas prognós- ticas	Desfe- chos apropria- dos	Análise por ITT	Cálculo amos- tral	Inter- rupção preco- ce	Risco de Vieses
Böhm M, 2020 (13)											Alto
Kandzari DE, 2023 (14)											Baixo
Weber MA, 2020 (15)											Alto
LEGENDA	AUSÊNCIA DO VIÉS			SEM INFORMAÇÃO		PRESENÇA DO VIÉS					

ITT = intenção de tratamento

Desfechos Eficácia

Os dados extraídos dos 3 ECRs foram as mudanças (diferenças das médias [\pm DP]) comparando PAs no tempo de seguimento e as basais. Estes resultados permitiram calcular, em meta-análises, a diferença da média (IC95%) entre a intervenção (RSD-R) e o controle (SHAM). Alguns desfechos clínicos relevantes (crise hipertensiva e acidente vascular cerebral) de segurança estão incluídos em eventos adversos, em um seguimento máximo de 6 meses. Os níveis de evidência, pelo sistema GRADE, para cada desfecho estão na Tabela 3 – ANEXOS.

A mudança na PA sistólica e diastólica, em média, ambulatorial (24 horas) no seguimento de 2-3 meses estava disponível para 3 ECRs (total de 719 pacientes) [13-15] e o procedimento RSD-R, na comparação com SHAM, mostrou uma redução (diferença da média) de -2.50 mmHg [IC 95% (-4.00, -1.00); $p < 0,001$; I2 = 72%] e -2.18 mmHg [IC 95% (-3.17, -1.20); $p < 0,0001$; I2 = 58%], respectivamente (fig. 2 e 3). Nível de evidência de acordo com o sistema GRADE baixo.

A mudança na PA sistólica e diastólica ambulatorial (24 horas), em média, no acompanhamento de 6 meses estava disponível para 2 ECRs (total de 388 pacientes) [14,15] e o procedimento RSD-R, na comparação com SHAM, mostrou uma redução (DM) de -2.33 mmHg [IC 95% (-4.54, -0.12); $p < 0,04$; I2 = 10%] na PA sistólica e ausência de diferença com significância na PA diastólica [-1.07 mmHg [IC 95% (-2.66, 0.53); $p < 0,19$; I2 = 0%] (fig. 2 e 3). Nível de evidência moderado.

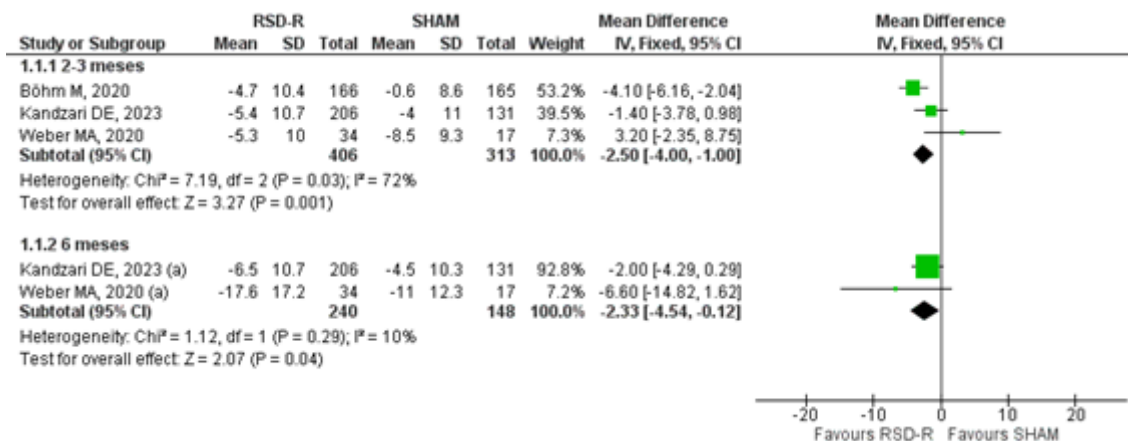


FIGURA 2. Forest plot da comparação: 1 RSD-R versus SHAM, outcome: 1.1 Pressão arterial sistólica ambulatorial de 24 horas.

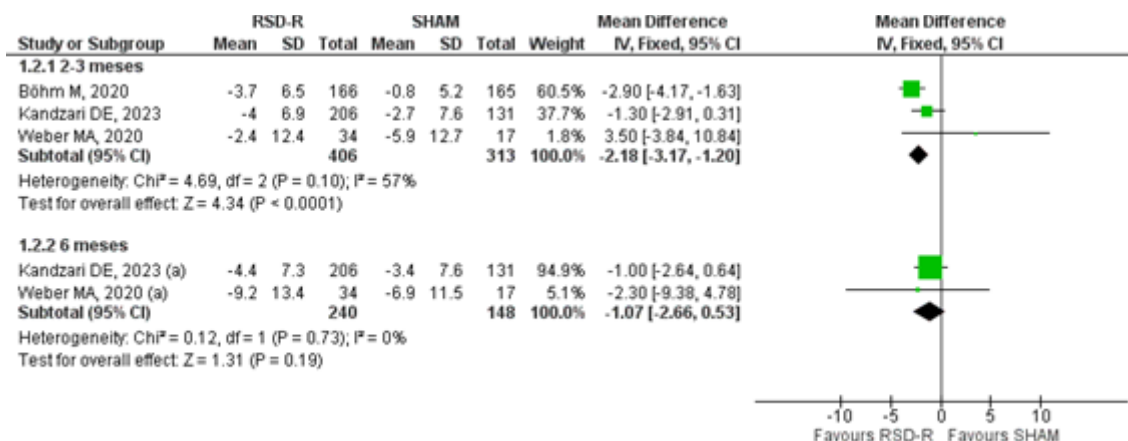


FIGURA 3. Forest plot da comparação: 1 RSD-R versus SHAM na mudança da PA, outcome: 1.2 Pressão arterial diastólica ambulatória de 24 horas.

A mudança na PA sistólica e diastólica no consultório em seguimento de 2-3 meses estava disponível para 3 ECRs (total de 719 pacientes) [13-15] e o procedimento RDS-R, na comparação com SHAM, mostrou uma redução (DM) de -4.48 mmHg [IC 95% (-6.48, -2.49); $p < 0,0001$; $I^2 = 58\%$] e -2.63 mmHg [IC 95% (-3.86, -1.40); $p < 0,0001$; $I^2 = 66\%$], respectivamente (fig. 4 e 5). Nível de evidência baixo.

A alteração na PA sistólica e diastólica no consultório em seguimento de 6 meses estava disponível para 2 ECRs (total de 388 pacientes) [14,15] e o procedimento RDS-R, na comparação com SHAM, mostrou uma redução (DM) de -5.70 mmHg [IC 95% (-8.45, -2.96); $p < 0,0001$; $I^2 = 62\%$] e -2.03 mmHg [IC 95% (-3.84, -0.22); $p < 0,03$; $I^2 = 0\%$], respectivamente (fig. 4 e 5). Nível de evidência baixo para pressão arterial sistólica e moderado para a diastólica, em consultório.

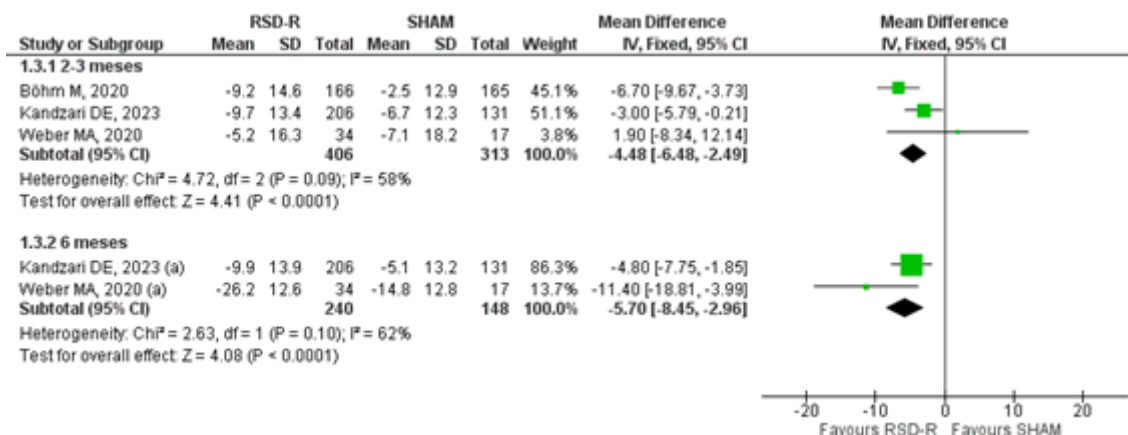


FIGURA 4. Forest plot da comparação: 1 RSD-R versus SHAM na mudança da PA, outcome: 1.3 Pressão arterial sistólica no consultório.

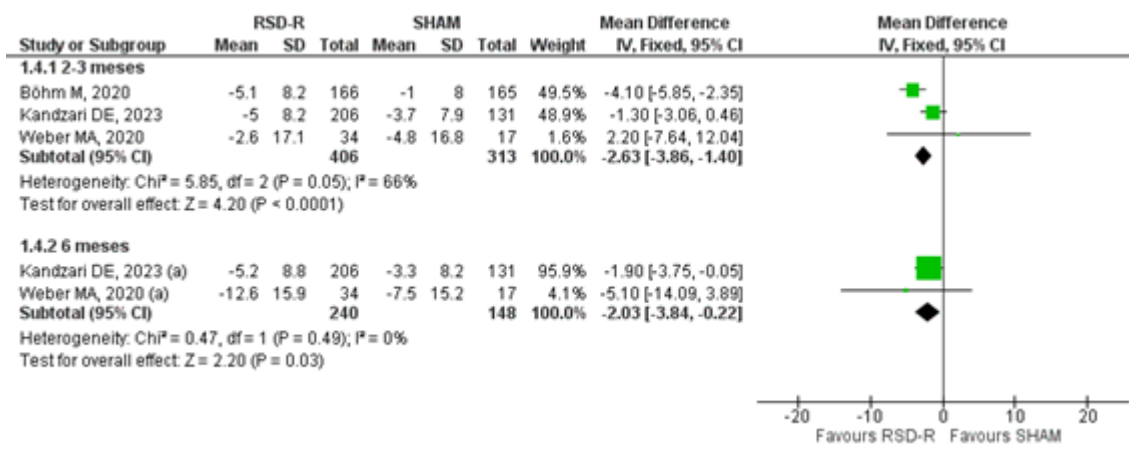


FIGURA 5. Forest plot da comparação: 1 RSD-R versus SHAM na mudança da PA, outcome: 1.4 Pressão arterial diastólica no consultório.

Segurança

O desfecho composto avaliado é a ocorrência de eventos adversos graves: crise hipertensiva necessitando de atendimento médico; novo acidente vascular cerebral e/ou complicações vasculares (exigindo reparo cirúrgico, procedimento de intervenção com trombina ou transfusão de sangue). Para este desfecho, em um seguimento de até 6 meses, foram incluídos 3 ECRs [13–15] com um total de 719 pacientes avaliados. Na comparação RSD-R versus SHAM não houve diferença, em média, entre os dois procedimentos (DR = -0.00 [IC95% -0.02, 0.01]; $p = 0.93$; $I^2 = 0\%$), (fig. 6). Nível de evidência moderado.

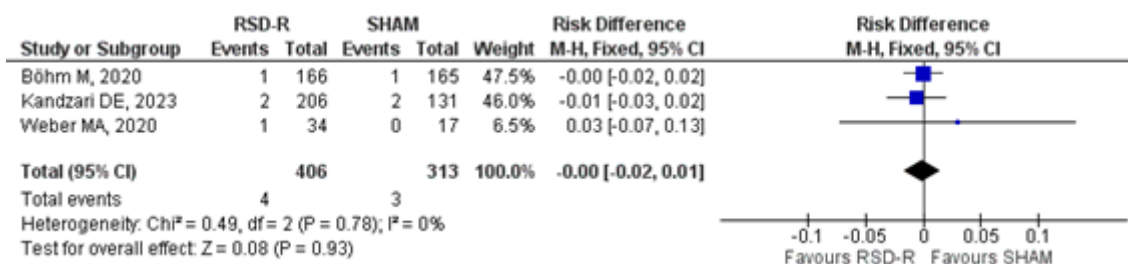


FIGURA 6. Forest plot da comparação: 1 RSD-R versus SHAM, outcome: 1.5 Eventos Adversos Graves.

Síntese da evidência

A RSD-R na comparação com SHAM:

- Reduz, em média, a PA sistólica ambulatorial (24-h) aos 2-3 e 6 meses (-2.5 mmHg e -2.3 mmHg, com nível de evidência baixo e moderado, respectivamente);
- Reduz, em média, a PA diastólica ambulatorial (24-h) aos 2-3 meses (-2.18 mmHg; nível de evidência baixo) e não mostra diferença aos 6 meses (nível de evidência moderado);
- Reduz, em média, as PAs sistólica e diastólica no consultório aos 2-3 e 6 meses (aproximadamente -5 e 2.6 mmHg, com nível de evidência baixo e moderado, respectivamente);
- Não há diferença, nesta comparação, para eventos adversos graves. Nível de evidência moderado.

Discussão

Diferentemente de meta-análises anteriores, esta análise oferece novos detalhes e novas informações. Além da análise usual para alterações na PA de consultório e ambulatorial (24 horas), incluímos apenas os “estudos de segunda geração”, considerando os diversos argumentos contrários à combinação de ensaios de RSD de “primeira e segunda geração” em uma única meta-

-análise. Entre esses argumentos, destacamos não apenas o controle rigoroso da ingestão de medicamentos, mas também a melhoria em todos os outros métodos práticos. Isso inclui medições de pressão arterial, seleção de pacientes e a execução do próprio procedimento de ablação. Esses ensaios de “segunda geração” apresentam novos designs de cateteres e um maior número de ablações nas artérias, sendo assim aprimorados e distintos em comparação com os “ensaios de primeira geração”.

Esta meta-análise é a primeira a incluir apenas estudos que avaliaram a denervação simpática por radiofrequência na comparação com placebo, além de incluir os resultados completos do *SPYRAL HTN ON MED* [14] (*On MED Pilot* [n = 80] e *On MED Expansion* [n = 257]), que representa 46% do total da população de ensaios controlados por placebo de “segunda geração”. Consequentemente, reunimos os dados das fases Piloto e de Expansão para as análises subsequentes como acompanhamento da análise primária, sendo que o maior tempo de seguimento apresentado até o momento é de 6 meses [14]. Nesta meta-análise apresentamos os resultados de 2-3 e 6 meses separadamente.

Incluímos nesta revisão um estudo com pacientes hipertensos não tratados durante 3-4 semanas antes da randomização [13] e outro com pacientes em uso de 1-3 medicamentos por ≥ 6 semanas e não controlados [14]. A RS de *Ahmad et al.*, 2022 [16], avaliou o efeito da denervação renal na pressão arterial ambulatorial e de consultório em pacientes com hipertensão e empregou uma metarregressão utilizando modelos de efeitos mistos para investigar qualquer interação significativa entre as características do ensaio clínico e o tamanho do efeito na pressão arterial sistólica ambulatorial. Não foi observada nenhuma interação significativa entre a presença de medicamentos anti-hipertensivos de base e o tamanho do efeito (diferença de $-1,10$ mmHg para ensaios sem medicamentos; IC 95% $-4,40$ a $-2,2$ mmHg; $p = 0,514$). Isto indica que o tamanho do efeito da denervação renal é consistente, independentemente de ser usada em pacientes que ainda não iniciaram a medicação ou em pacientes que já estão tomando medicamentos, mas têm

controle inadequado.

A presente análise mostra uma redução, em média, da pressão arterial sistólica ambulatorial (24-h) aos 2-3 e 6 meses favorecendo a RSD-R (-2.5 mmHg e -2.3 mmHg, com nível de evidência baixo e moderado, respectivamente).

Também mostramos que, nos ensaios de “segunda geração”, a RSD-R na comparação com SHAM reduziu pouco, mas significativamente, da PA diastólica ambulatorial (24-h) aos 2-3 meses (DM -2.18 mmHg; nível de evidência baixo) e não mostrou diferença aos 6 meses (nível de evidência moderado)

Outro achado significativo desta meta-análise é a redução, em média, das PAs sistólica e diastólica no consultório aos 2-3 e 6 meses com a RSD-R (aproximadamente -5 e 2.6 mmHg, com nível de evidência baixo e moderado, respectivamente).

Os resultados indicam que os procedimentos foram seguros para os estudos de “segunda geração”, sem evidência de diferença no número de eventos adversos graves (crise hipertensiva necessitando de atendimento médico; novo acidente vascular cerebral e/ou complicações vasculares) na comparação RSD-R versus Sham.

Limitações do estudo

Nossos desfechos primários (intermediários) são caracterizados por heterogeneidade zero ou bastante aceitável. Em contraste, o pequeno número de ensaios clínicos randomizados incluídos ($n = 3$) [13-15], o tamanho relativamente pequeno da amostra global ($n = 719$ [406 randomizados para RSD-R e 313 para o grupo controle]), o curto período de acompanhamento (até 6 meses) são considerados como as principais limitações da presente meta-análise.

Não há dúvida de que são necessários mais ensaios clínicos randomizados e maiores, além de terem poder adequado para fornecer informações mais precisas (nível de evidência pelo sistema GRADE baixo/moderado) sobre o papel da denervação simpática renal por radiofrequência no

Revisão

SISTEMÁTICA

Unimed 
Fesp

tratamento da hipertensão primária, avaliando desfechos clínicos.

Conclusões

Esta meta-análise sugere que a denervação renal apresenta resultados positivos a curto prazo, podendo contribuir para uma melhor gestão da hipertensão não controlada, em uma população ideal. Entretanto, o efeito é relativamente pequeno, em média, e os resultados indicam que a intervenção simulada na comparação com RSD-R também tem um efeito significativo na redução da pressão arterial, no consultório e ambulatorial (24 horas), devido à magnitude do seu efeito. O benefício clínico associado a esta redução precisa ser demonstrado.

Conflito de Interesses

Nenhum.

Contribuições dos Autores

AS, IF e WMB conceberam e projetaram o estudo. AS, IF realizaram a busca na literatura científica e fizeram a triagem dos estudos. Dados extraídos por AS e IF que também avaliaram a qualidade dos estudos incluídos. AS fez as análises e escreveu o primeiro rascunho da revisão. Todos os autores contribuíram para a interpretação e editaram a revisão preliminar.

Referências

1. 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 14; 360:1903-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8. PMID: 12493255.
2. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005 27; 294:466-72. doi: 10.1001/jama.294.4.466. PMID: 16046653.
3. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Böhm M, Brouwers S, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention*. 2023 20; 18:1227-1243. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00723. PMID: 36789560.
4. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17:217-22. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.10.010. PMID: 15001194.
5. Lohmeier TE, Iliescu R, Liu B, Henegar JR, Maric-Bilkan C, Irwin ED. Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension. *Hypertension* 2012; 59:331-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185074. PMID: 22184321.
6. Denker MG, Cohen DL. Resistant Hypertension and Renal Nerve Denervation. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2015; 11:240-4. doi: 10.14797/mdcj-11-4-240. PMID: 27057294.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71. doi: 10.1136/bmj. n71
8. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2019;366.
9. GRADE WORKING GROUP. Disponível em < <http://gradeworkinggroup.org/society/index.htm>>. Accessed in: January 2024.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
11. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
12. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
13. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al.; SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal

Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020 2; 395:1444-1451. doi: 10.1016/S0140-673630554-7. PMID: 32234534.

14. Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al.; SPYRAL HTN-ON MED Investigators. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol* 2023 7; 82:1809-1823. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.045. PMID: 37914510.

15. Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, Radhakrishnan J, Das T, Berk M, Mendelsohn F, et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: Randomized, Sham-Controlled Trial of Bipolar Radiofrequency Renal Denervation for the Treatment of Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2020 24; 13:461-470. doi: 10.1016/j.jcin.2019.10.061. PMID: 32081240.

16. Ahmad Y, Kane C, Arnold AD, Cook CM, Keene D, Shun-Shin M, et al. Randomized Blinded Placebo-Controlled Trials of Renal Sympathetic Denervation for Hypertension: A Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2022; 34:112-118. doi: 10.1016/j.carrev.2021.01.031. PMID: 33551282.

Referências de estudos excluídos desta revisão (motivo)

Bergland OU, Søråas CL, Larstorp ACK, Halvorsen LV, Hjørnholm U, Hoffman P, et al. The randomised Oslo study of renal denervation vs. Antihypertensive drug adjustments: efficacy and safety through 7 years of follow-up. *Blood Press* 2021; 30:41-50. doi: 10.1080/08037051.2020.1828818. PMID: 33030064. (Não Sham)

de Jager RL, de Beus E, Breeftink MM, Sanders MF, Voncken EJ, Voskuil M, et al.; SYMPATHY Investigators. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension* 2017; 69:678-684. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08818. PMID: 28264922. (Não Sham)

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 18; 126:2976-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880. PMID: 23248063. (Não Sham)

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; 35:1752-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu209. PMID: 24898552. (Não sham)

Symplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 4; 376:1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9. PMID: 21093036. (Não Sham)

Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al.; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017 11; 390:2160-2170. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X. PMID: 28859944. (Fase 2)

Weber MA, Schmieder RE, Kandzari DE, Townsend RR, Mahfoud F, Tsioufis K, et al. Hypertension urgencies in the SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal trial. *Clin Res Cardiol* 2022; 111:1269-1275. doi: 10.1007/s00392-022-02064-5. PMID: 35852582. (Análise post-hoc de estudo Fase 2)

Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al.; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018 9; 391:2346-2355. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6. PMID: 29803589. (Fase 2)

Kario K, Mahfoud F, Kandzari DE, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term reduction in morning and nighttime blood pressure after renal denervation: 36-month results from SPYRAL HTN-ON MED trial. *Hypertens Res* 2023; 46:280-288. doi: 10.1038/s41440-022-01042-8. PMID: 36241705. (Fase 2)

Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2022 9; 399:1401-1410. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X. PMID: 35390320. (Fase 2)

Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, et al.; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol* 2014 16; 64:1071-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.012. PMID: 24858423. (Estudo primeira geração)

Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, et al.; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-

Revisão

SISTEMÁTICA

Unimed 
Fesp

3 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015 7; 65:1314–1321. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.037. PMID: 25835443. (Estudo primeira geração)

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al.; SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014 10; 370:1393–401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670. PMID: 24678939. (Estudo primeira geração)

Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, et al.; SYMPLICITY HTN-3 Steering Committee Investigators. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet* 2022 22; 400:1405–1416. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01787-1. PMID: 36130612. (Estudo primeira geração)

Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015; 65:1202–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05283. PMID: 25824248. (Estudo primeira geração)

Kario K, Yamamoto E, Tomita H, Okura T, Saito S, Ueno T, et al. Sufficient and Persistent Blood Pressure Reduction in the Final Long-Term Results From SYMPLICITY HTN – Japan – Safety and Efficacy of Renal Denervation at 3 Years. *Circ J* 2019 25; 83:622–629. doi: 10.1253/circj. CJ-18-1018. PMID: 30760655. (Estudo primeira geração)

Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens* 2016; 34:1639–47. doi: 10.1097/HJH.0000000000000977. PMID: 27228432. (Estudo primeira geração)

ANEXOS

TABELA 1. Características principais de base do paciente e detalhes de cada ensaio

Primeiro Autor/ Trial, ano (Ref. #)	Pacientes (N)	Intervenção (N)	Controle (N)	Denervação Método	Desfechos	Follow-Up (Meses)	Centros Partici- pantes
Böhm M, et al. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal, 2020 [13]	Pacientes não tratados durante as 3-4 semanas antes da randomização. Pressão arterial no consultório de 150-179 / ≥ 90 mmHg e pressão arterial ambulatorial média (24 horas) de 140-16 mmHg. Média de idade: 53 anos. (N = 331; 80 pacientes do ensaio piloto randomizado e 251 pacientes do ensaio pivotal randomizado)	RF-RDN (N = 166)	SHAM: Angiografia Renal (N = 165)	Radiofrequência (Multielectrode Symplcity SpiralTM®)	Desfecho primário: alteração na pressão arterial sistólica média de 24 horas. Desfecho secundário: mudança na PAS no consultório; alterações na PA diurna e noturna. Eventos adversos	3	44 centros na Austrália, Áustria, Canadá, Alemanha, Grécia, Irlanda, Reino Unido e Estados Unidos da América

<p>Kandzari DE, et al. SPYRAL HTN-ON MED, 2023 [14]</p>	<p>Pacientes com 1-3 medicações por ≥ 6 semanas, não controlados (pressão arterial no consultório de 150-180 / ≥ 90 mmHg, pressão arterial ambulatorial (24 horas) de 140-170 mmHg). Média de idade: 53-55 anos. (N = 337; 80 pacientes do ensaio piloto randomizado e 257 pacientes do ensaio de expansão randomizado)</p>	<p>RF-RDN (N = 206)</p>	<p>SHAM: Angiografia Renal (N = 131)</p>	<p>Radiofrequência (Multielectrode Symplcity SpiralTM®)</p>	<p>Desfecho primário: alteração na pressão arterial sistólica média de 24 horas.</p> <p>Desfecho secundário: mudança na PAS no consultório; alterações na PA diurna e noturna.</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>6</p>	<p>56 centros clínicos em todo o mundo (EUA, Alemanha, Japão, Reino Unido, Austrália, Áustria e Grécia)</p>
---	---	-------------------------	--	---	--	----------	---

<p>Weber MA, et al. REDUCE HTN: REINFORCE, 2020 [15]</p>	<p>Pacientes com PAS de consultório de 150 a 180 mmHg e PAS ambulatorial média (24 horas) de 135 a 170 mmHg após eliminação da medicação. Idade média: 58 anos</p>	<p>RF-RDN (N = 34)</p> <p>8 semanas: sem medicação anti-hipertensiva (a menos que resgate).</p> <p>8 semanas a 6 meses: adicionar medicação se PAS de consultório ≥ 140 mmHg</p>	<p>SHAM: Angiografia Renal (N = 17)</p> <p>8 semanas: sem medicação anti-hipertensiva (a menos que resgate).</p> <p>8 semanas a 6 meses: adicionar medicação se PAS de consultório ≥ 140 mmHg.</p>	<p>Radiofrequência (Vessix Renal Denervation® sistema transmite energia de radiofrequência através de eletrodos bipolares).</p>	<p>Desfecho primário: Redução média da PAS ambulatorial média de 24 horas.</p> <p>Desfecho secundário: alterações na PA diurna e noturna; PA no consultório</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>8 weeks 6 months: 12 months</p>	<p>12 centros nos Estados Unidos</p>
--	--	--	--	---	---	--	--------------------------------------

N = número de pacientes; PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica

TABELA 3. Níveis de evidência – Sistema GRADE**Sumário de Resultados:**

RSD-R comparado a SHAM na mudança da pressão arterial para hipertensão arterial

Paciente ou população: HIPERTENSÃO ARTERIAL

Contexto: Eficácia e segurança

Intervenção: RSD-R

Comparação: SHAM

DESFECHOS Nº DE PARTICIPANTES (ESTUDOS)	DIFERENÇA DA MÉDIA	CERTEZA
Pressão arterial sistólica ambulatorial de 24 horas - 2-3 meses nº de participantes: 719 (3 ECRs)	MD 2.5 menor (4 menor para 1 menor)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}
Pressão arterial sistólica ambulatorial de 24 horas - 6 meses nº de participantes: 388 (2 ECRs)	MD 2.33 menor (4.54 menor para 0.12 menor)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c
Pressão arterial diastólica ambulatorial de 24 horas - 2-3 meses nº de participantes: 719 (3 ECRs)	MD 2.18 menor (3.17 menor para 1.2 menor)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}
Pressão arterial diastólica ambulatorial de 24 horas - 6 meses nº de participantes: 388 (2 ECRs)	MD 1.07 menor (2.66 menor para 0.53 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c
Pressão arterial sistólica no consultório - 2-3 meses nº de participantes: 719 (3 ECRs)	MD 4.48 menor (6.48 menor para 2.49 menor)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}

DESFECHOS Nº DE PARTICIPANTES (ESTUDOS)	DIFERENÇA DA MÉDIA	CERTEZA
Pressão arterial sistólica no consultório - 6 meses nº de participantes: 388 (2 ECRs)	MD 5.7 menor (8.45 menor para 2.96 menor)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c}
Pressão arterial diastólica no consultório - 2-3 meses nº de participantes: 719 (3 ECRs)	MD 2.63 menor (3.86 menor para 1.4 menor)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}
Pressão arterial diastólica no consultório - 6 meses nº de participantes: 388 (2 ECRs)	MD 2.03 menor (3.84 menor para 0.22 menor)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c

EXPLANATIONS

- a. Incluídos dois estudos com alto risco de viés (sem ITT no 2 e interrupção precoce em 1) e um com baixo risco
- b. Heterogeneidade substancial
- c. Incluídos 2 estudos, sendo que um não teve análise por ITT e apresentou interrupção precoce.

DESFECHO Nº DE PARTICI- PANTES (ESTUDOS)	EFEITO RELATIVO (95% CI)	EFEITOS ABSOLUTOS POTENCIAIS (95% CI)			CERTEZA
		RSD-R	SHAM	DIFERENÇA	
Eventos Adver- sos Graves nº de partici- pantes: 719 (3 ECRs)	RR 0.87 (0.21 para 3.52)	1.0%	0.8% (0.2 para 3.4)	0.1% menos (0,8 menos para 2,4 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

EXPLANATIONS

a. Incluídos dois estudos com alto risco de viés (sem ITT nos 2 e interrupção precoce em 1) e um com baixo risco.

GRADE WORKING GROUP GRADES OF EVIDENCE

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.