

Ablação da Atividade Simpática Renal com Cateter de Ponta Irrigada: Uma Opção Atraente?

Rodolfo Staico¹, Luciana Armaganijan², Cristiano Dietrich³, Alexandre Abizaid⁴, Dalmo Moreira⁵, Renato Lopes⁶, Joaquim Almeida⁷, Marcello Franco⁸

RESUMO

Introdução: A denervação simpática renal por meio de cateteres surgiu como estratégia adjunta para o controle da hipertensão arterial resistente. Nenhum estudo até o momento comparou os efeitos teciduais de diferentes cateteres, potências e tempos de aplicação da radiofrequência, objetivo do presente estudo. **Métodos:** Seis artérias renais de porco foram seccionadas em seu eixo longitudinal e colocadas em uma câmara projetada para simular condições fisiológicas de fluxo renal. Os cateteres foram posicionados obliquamente à artéria, mantendo-se pressão de contato constante. Aplicações de radiofrequência foram realizadas utilizando-se três diferentes dispositivos: eletrodo de ponta sólida 4 mm/5 F, eletrodo de ponta sólida 4 mm/7 F, e eletrodo com ponta aberta irrigada 4 mm/7 F. Duas energias foram aplicadas (8 W e 15 W), durante 30 segundos, 60 segundos e 120 segundos. **Resultados:** No total foram realizadas 18 aplicações. Injúria neural renal mais significativa foi observada utilizando-se cateter 4 mm/5 F e energia de 8 W apenas quando a duração da aplicação foi estendida a 120 segundos. Por outro lado, significativo dano neural foi observado com o cateter 4 mm/7 F com todas as potências (8 W e 15 W) e durações testadas (30 segundos, 60 segundos e 120 segundos). Lesões mais profundas foram notadas quando o cateter irrigado foi utilizado, independentemente da potência e da duração da aplicação. **Conclusões:** O cateter com ponta irrigada produz lesões mais profundas que os cateteres de ponta sólida e seu uso pode ser mais vantajoso na denervação simpática renal. A aplicabilidade clínica desses resultados, entretanto, deve ser confirmada.

DESCRIPTORIOS: Hipertensão. Artéria renal. Simpatectomia. Ablação por cateter.

ABSTRACT

Renal Sympathetic Ablation Using an Irrigated-Tip Catheter: An Attractive Option?

Background: Catheter-based renal sympathetic denervation has emerged as an adjunct strategy to control refractory hypertension. No studies have yet compared the tissue effects of different catheters, powers and time periods of radiofrequency application, which was the objective of this study. **Methods:** Six porcine renal arteries were sectioned in their longitudinal axis and placed in the flow chamber designed to simulate physiological renal flow conditions. The catheters were placed obliquely to the artery with constant contact pressure. Radiofrequency ablations were performed using three different catheters: 4 mm/5 F solid-tip electrode, 4 mm/7 F solid-tip electrode, and open irrigated-tip 4 mm/7 F electrode. Two different powers were used (8 W and 15 W) for 30, 60 and 120 seconds. **Results:** A total of 18 ablations were performed. More significant nerve damage was observed with the 4 mm/5 F catheter and power of 8 W only when the application duration was extended to 120 seconds. On the other hand, significant nerve damage was observed with the 4 mm/7 F catheter with all power (8 W and 15 W) and duration (30, 60, and 120 seconds) options tested. Deeper lesions were observed with the use of the irrigated catheter, regardless of power and time periods of radiofrequency application. **Conclusions:** The irrigated-tip catheters produce deeper lesions than solid-tip catheters and their use might be more beneficial in treating patients with renal sympathetic denervation. The clinical applicability of these results, however, should be confirmed.

DESCRIPTORIOS: Hypertension. Renal artery. Sympathectomy. Catheter ablation.

¹ Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

² Médica cardiologista da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. *Fellow* em pesquisa do programa Masters of Health Science in Clinical Research da Duke University (Durham, Estados Unidos). São Paulo, SP, Brasil.

³ Médico cardiologista da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Livre-docente. Diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Doutor. Chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Doutor. Médico cardiologista da Universidade Federal de São Paulo. Diretor do Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Biólogo. Técnico em histologia do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Professor titular do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Rodolfo Staico. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-180
E-mail: r_staico@hotmail.com

Recebido em: 1º/2/2013 • Aceito em: 8/3/2013

Ablação por radiofrequência vem sendo utilizada no tratamento percutâneo de arritmias cardíacas há várias décadas. Estudos recentes demonstraram benefícios da denervação simpática renal percutânea como uma estratégia alternativa adjunta no controle da pressão arterial em pacientes hipertensos resistentes ao tratamento medicamentoso.

A formação da lesão pela radiofrequência depende de diversos fatores, sendo os mais importantes o contato adequado eletrodo-tecido, a potência empregada, a duração da aplicação e o tipo de cateter utilizado. Em situações clínicas como taquicardia ventricular é fundamental que a lesão seja profunda o suficiente para penetrar no tecido miocárdico. Entretanto, a temperatura excessiva na ponta do cateter pode resultar na formação de trombo, o que, por sua vez, limita a liberação de energia e reduz a amplitude da lesão. Com base nisso, esforços vêm sendo realizados a fim de se otimizar a entrega de energia para o tecido sem que haja aumento substancial da temperatura na ponta do cateter. Atualmente, cateteres com sistemas de irrigação contínua são frequentemente empregados no tratamento de arritmias cardíacas, com a finalidade de aumentar a profundidade de penetração da radiofrequência no tecido. Considerando-se a localização dos nervos renais na adventícia do vaso, por vezes situados a mais de 4 mm da camada íntima, postulamos que os cateteres irrigados possam apresentar vantagens no cenário de denervação simpática renal. O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho do cateter com ponta irrigada comparativamente ao cateter convencional de ponta sólida em um experimento *in vitro*.

MÉTODOS

Cenário experimental

Uma câmara acrílica desenvolvida especialmente para mimetizar condições do fluxo sanguíneo foi empregada, na qual foram inseridos 7 litros de Ringer lactato, circulando constantemente por meio de uma bomba para simular o fluxo renal e aquecido a 37°C. Foram utilizadas 6 artérias renais porcinas, sendo cada uma delas seccionada em seu eixo longitudinal e presa à câmara e, então, submetida à aplicação de radiofrequência.

Procedimento

Em cada artéria, foram realizadas três aplicações de radiofrequência em pontos distintos, com distância mínima de 10 mm entre elas, com cateteres, energias e duração de aplicação diferentes, resultando em um total de 18 lesões. A cada aplicação, a ponta do cateter era disposta obliquamente à superfície luminal da artéria sob pressão de contato constante. Três tipos de cateter foram utilizados: 4 mm/5 F de ponta sólida (Marinr®, Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos), 4 mm/7 F de ponta sólida (Marinr®, Medtronic), e 4 mm/7 F de ponta aberta irrigada (Sprinklr®, Medtronic)

(Figura 1). Solução salina (NaCl 0,9%) a um fluxo de 17 ml/hora à temperatura ambiente foi empregada no sistema de irrigação do cateter de ponta irrigada. Duas energias foram aplicadas (8 W e 15 W), durante 30 segundos, 60 segundos e 120 segundos.

Análise microscópica

Cada um dos 18 pontos de aplicação de radiofrequência foi seccionado em fragmentos de aproximadamente 1 cm², utilizando-se uma navalha afiada, a fim de evitar dano tecidual, e fixado quimicamente em solução de formaldeído a 10%, em frascos individuais e numerados, com volume da solução não inferior a 40 vezes o volume de cada peça. Posteriormente, cada fragmento foi desidratado em álcool absoluto, clarificado em xilol e incluído em bloco de parafina. A seguir, foram submetidos a cortes seriados de 4 µm de espessura por meio de um micrótomo semiautomático. Assim, 18 lâminas para análise microscópica foram confeccionadas, com vários cortes seriados de tecido em cada uma, e corados com hematoxilina-eosina. Uma lâmina adicional com um fragmento de artéria renal porcina sem aplicação de radiofrequência foi confeccionada e analisada como controle. Em casos de dúvida quanto à presença de nervos/vasos, procedeu-se com a técnica de imuno-histoquímica, utilizando-se o marcador proteína S-100, com a finalidade de identificar precisamente a localização e a distribuição dos filetes nervosos. A análise por meio da microscopia óptica foi realizada por laboratório independente, de forma cega, por profissional experiente, no Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (São Paulo, SP, Brasil).

RESULTADOS

No total, foram analisadas 19 lâminas, das quais 18 com lesões causadas pela radiofrequência e 1 lâmina de controle (Figura 2). A aplicação de radiofrequência com cateter 5 F/8 W durante 30 segundos



Figura 1. Os três tipos de cateter utilizados, da esquerda para a direita: 4 mm/5 F de ponta sólida (Marinr®), 4 mm/7 F de ponta sólida (Marinr®) e 4 mm/7 F de ponta aberta irrigada (Sprinklr®).

ou 60 segundos resultou em dano neural; entretanto, observamos ainda, apesar de pequenos, a presença de filetes nervosos múltiplos (Figura 3). Já quando a duração da aplicação foi estendida a 120 segundos, os filetes nervosos tornaram-se raros (Figura 4). A potência de 15 W causou redução significativa de nervos, independentemente do cateter ou da duração da aplicação. Alterações estruturais importantes foram notadas com os cateteres 7 F de ponta sólida e com o cateter irrigado até mesmo com potência mais baixa e menor duração de aplicação (8 W/30 segundos). Além disso, a aplicação de radiofrequência utilizando-se cateter irrigado a partir de 8 W/60 segundos resultou em lesão mais extensa e mais profunda, caracterizada por destruição completa de nervos (Figura 5). Efeito predominante sobre a adventícia dos vasos foi obser-

vado em todos os casos; porém, comprometimento também da camada média das artérias renais porcinas foi observado quando aplicamos 15 W com o cateter irrigado, mesmo durante 30 segundos (Figura 6). A Figura 7 representa uma lâmina confeccionada pela técnica de imuno-histoquímica com proteína S-100, em que se observa a presença de pequenos e raros filetes nervosos. Na Tabela estão dispostos os dados de cada aplicação e suas respectivas lesões causadas.

DISCUSSÃO

A denervação simpática renal surgiu como uma estratégia alternativa adjunta no controle pressórico de pacientes com hipertensão resistente à terapêutica

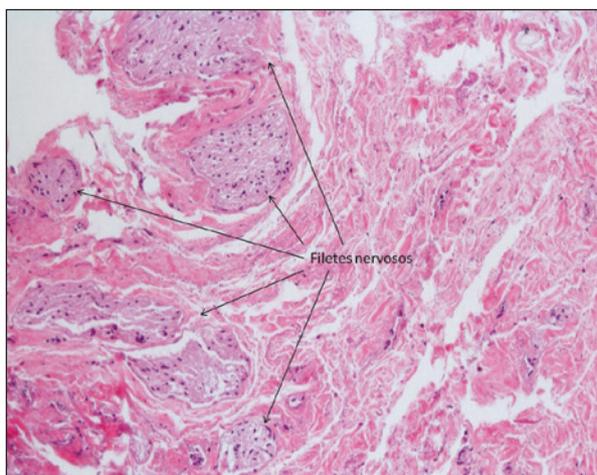


Figura 2. Aspecto microscópico do caso controle, demonstrando presença de filetes nervosos grandes. (Aumento 200X, coloração hematoxilina-eosina.)

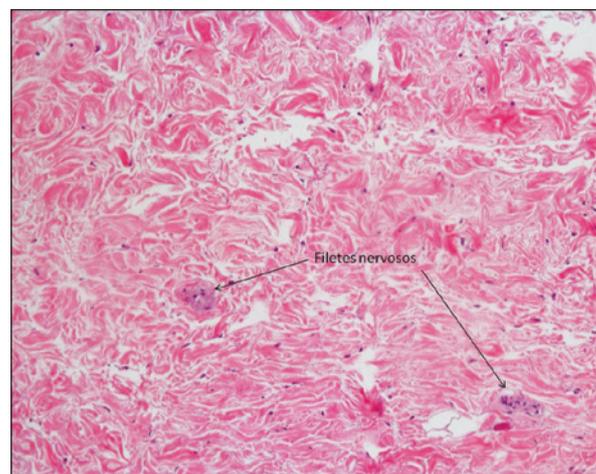


Figura 4. Aspecto microscópico após aplicação de radiofrequência com cateter 5 F de ponta sólida, 8 W por 120 segundos, demonstrando injúria neural com nervos raros e pequenos. (Aumento 200X, coloração hematoxilina-eosina.)

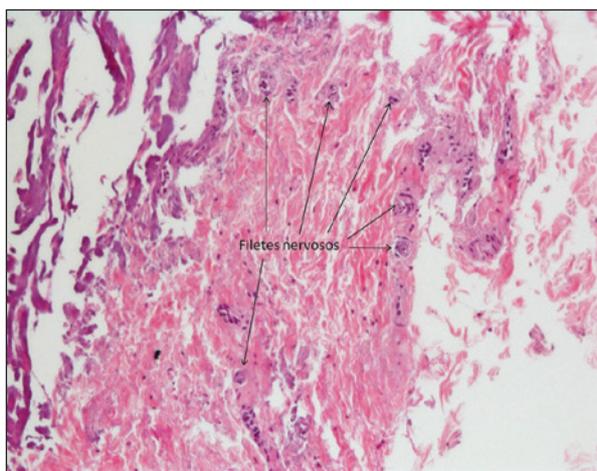


Figura 3. Aspecto microscópico após aplicação de radiofrequência com cateter 5 F de ponta sólida, 8 W por 60 segundos, demonstrando injúria neural com nervos múltiplos e pequenos. (Aumento 200X, coloração hematoxilina-eosina.)

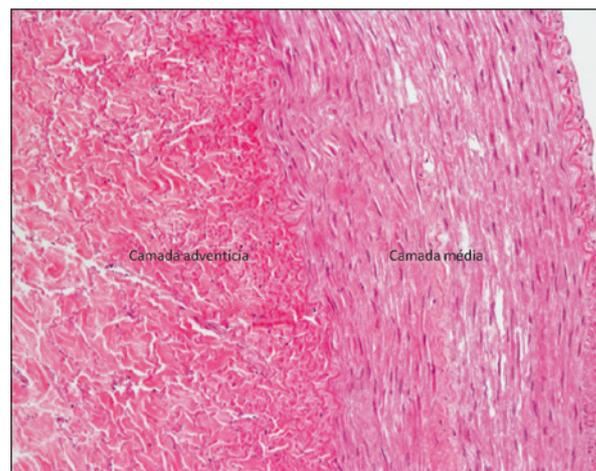


Figura 5. Aspecto microscópico após a aplicação de radiofrequência com cateter de ponta irrigada, 8 W por 60 segundos, demonstrando destruição completa dos nervos renais e camada média preservada. (Aumento 200X, coloração hematoxilina-eosina.)

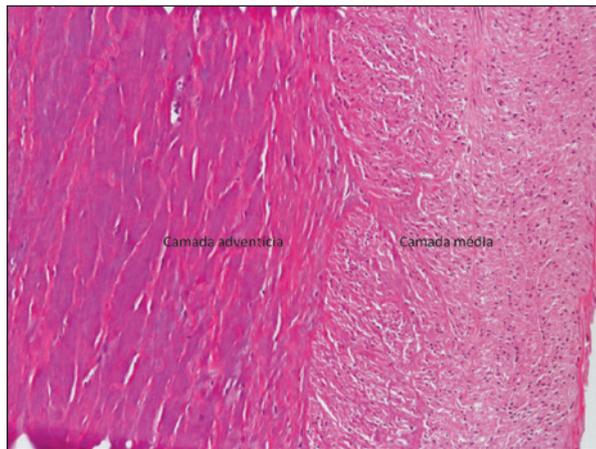


Figura 6. Aspecto microscópico após a aplicação de radiofrequência com cateter de ponta irrigada, 15 W por 30 segundos, demonstrando destruição completa dos nervos renais e comprometimento da camada média. (Aumento 200X, coloração hematoxilina-eosina.)

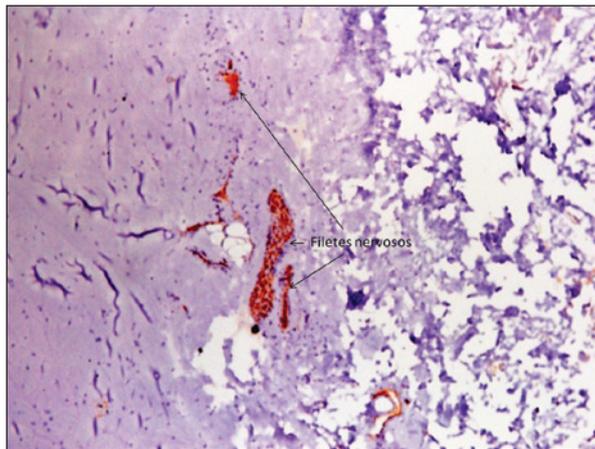


Figura 7. Aspecto microscópico pela técnica de imuno-histoquímica com proteína S-100, no qual se observa a presença de pequenos e raros filetes nervosos.

farmacológica.^{1,2} O estudo mais relevante nesse tópico até o momento é o Simplicity HTN-2.³ Nesse estudo multicêntrico e randomizado, 106 pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente foram randomizados para denervação simpática renal por ablação com cateter, adjunta à terapia medicamentosa, ou para tratamento farmacológico otimizado. Os autores demonstraram redução da pressão arterial de 32/12 mmHg após 6 meses no grupo da intervenção (desvio padrão de 23/11, pressão arterial basal de 178/96 mmHg; $P < 0,0001$), comparativamente à ausência de diferença no grupo controle [mudança de 1/0 mmHg (desvio padrão de 21/10), pressão arterial basal de 178/97 mmHg; $P = 0,77$ sistólica e $P = 0,83$ diastólica). Não foram descritas complicações maiores relacionadas ao procedimento. Apesar dos resultados promissores, o sistema dedicado de ablação renal utilizado no estudo Simplicity HTN-2

ainda não está disponível para uso clínico no Brasil. Por esse motivo, cateteres de ablação rotineiramente utilizados em eletrofisiologia, não desenhados primariamente para ablação renal, vêm sendo empregados de maneira não-padronizada na realização da denervação simpática renal em nosso meio.

Os achados do presente estudo *in vitro* demonstram que o cateter com ponta irrigada produz lesões mais profundas quando comparado aos cateteres de ponta sólida no cenário da denervação renal. Quando utilizado cateter 4 mm/5 F de ponta sólida e energia de 8 W (cateter semelhante e mesma energia utilizados no Simplicity HTN-2), lesões neurais renais mais significativas foram observadas quando a duração da aplicação foi estendida até 120 segundos (duração da aplicação também utilizada no Simplicity HTN-2). Já o cateter 7 F de ponta sólida causou lesões neurais significativas, independentemente da energia (8 W ou 15 W) ou da duração da aplicação de radiofrequência (30 segundos, 60 segundos ou 120 segundos). Além disso, o cateter 7 F com ponta aberta irrigada a partir de 60 segundos de aplicação de radiofrequência causou destruição completa dos nervos e também comprometimento da camada média quando foram aplicados 15 W de energia. Essas observações traduzem o racional de que cateteres 5 F de ponta sólida causam lesões neurais, porém aplicações de radiofrequência com cateteres 7 F, principalmente o de ponta aberta irrigada, resultam em lesões mais profundas e intensas. Com base nesses achados, acreditamos que, em casos nos quais cateteres de eletrofisiologia sejam utilizados como instrumental para a denervação simpática renal, as diferenças entre eles devem ser respeitadas assim como uma padronização de aplicação de radiofrequência para cada tipo de cateter, visando à entrega adequada de energia ao tecido em termos de eficácia e segurança do procedimento. Pouca energia pode ser insuficiente na ablação apropriada dos nervos, assim como energia demasiada pode causar efeitos colaterais agudamente e/ou a médio e longo prazos, como estenose ou aneurisma de artéria renal.

Benefícios utilizando-se o cateter irrigado foram demonstrados no estudo de Ahmed et al.⁴, no qual 10 pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica resistente foram submetidos a ablação da artéria renal. Os autores demonstraram redução significativa dos níveis pressóricos aos 6 meses de seguimento (21 mmHg e 11 mmHg nas pressões arteriais sistólica e diastólica, respectivamente), com redução de pelo menos 10 mmHg na pressão arterial sistólica (variação de 10 mmHg a 40 mmHg) em todos os casos. Não houve relatos de estenose ou formação de aneurismas na angiografia renal de controle aos 6 meses. Redução significativa dos níveis de metanefrina [-12 (desvio padrão de 4); $P = 0,003$], normetanefrina [-18 (desvio padrão de 4); $P = 0,0008$] e aldosterona [-60 (desvio padrão de 33);

TABELA
Aplicações de radiofrequência *in vitro* em artérias renais porcinas utilizando diferentes cateteres, energias, durações e lesões resultantes

Aplicação	Cateter	Energia (W)	Duração (segundos)	Achados (nervos)
1	4 mm/5 F	8	30	Múltiplos e pequenos
2	4 mm/5 F	8	60	Múltiplos e pequenos
3	4 mm/5 F	8	120	Raros e pequenos
4	4 mm/5 F	15	30	Raros e pequenos
5	4 mm/5 F	15	60	Raros e pequenos
6	4 mm/5 F	15	120	Raros e pequenos
7	4 mm/7 F	8	30	Raros e pequenos
8	4 mm/7 F	8	60	Raros e pequenos
9	4 mm/7 F	8	120	Raros e pequenos
10	4 mm/7 F	15	30	Raros e pequenos
11	4 mm/7 F	15	60	Raros e pequenos
12	4 mm/7 F	15	120	Raros e pequenos
13	4 mm/7 F irrigado	8	30	Raros e pequenos
14	4 mm/7 F irrigado	8	60	Destruição completa
15	4 mm/7 F irrigado	8	120	Destruição completa
16	4 mm/7 F irrigado	15	30	Destruição completa/ lesão na camada média
17	4 mm/7 F irrigado	15	60	Destruição completa/ lesão na camada média
18	4 mm/7 F irrigado	15	120	Destruição completa/ lesão na camada média

P = 0,02] aos 3 meses de seguimento foi descrita, sem mudança significativa da atividade de renina plasmática (-0,2 mg/l/hod; P = 0,4) e dos valores de creatinina sérica (-1 mmol/l; P = 0,4). Os autores concluíram que a denervação simpática renal pode ser realizada de maneira efetiva e segura utilizando-se um cateter irrigado de ablação por radiofrequência.

Limitações do estudo

Dados experimentais promovem a base para a caracterização dos efeitos de diferentes cateteres de ablação. Entretanto, os resultados obtidos podem ser diferentes em humanos. A pressão de contato eletrodo-tecido, a orientação da ponta do cateter e o resfriamento por conversão na artéria renal porcina em um contexto *in vitro* podem diferir do cenário clínico em humanos. Com o intuito de simular-se o fluxo renal e por ser mais prático, utilizamos solução de Ringer lactato aquecido ao invés de sangue heparinizado, o que pode resultar em diferentes graus de resfriamento por conversão em decorrência das diferentes propriedades de condução de calor nesses dois meios líquidos. A despeito dessas particularidades do estudo *in vitro*, o mesmo modelo

foi utilizado em todas as aplicações, tornando possível a comparação entre os diferentes tipos de cateter e os resultados observados. A mesma crítica se aplica à pressão exercida sobre o tecido, que pode ser diferente daquela exercida pela ponta do cateter sobre a artéria renal em humanos; porém, a pressão foi uniforme e constante durante todas as aplicações, o que nos permite comparar os efeitos das diferentes energias e durações das ablações com os distintos cateteres nesse experimento.

CONCLUSÕES

Cateteres com pontas sólida e aberta irrigada produzem lesão neural renal, dependendo da potência e da duração da aplicação de radiofrequência. O cateter de ponta irrigada produz lesões mais profundas e pode ser mais vantajoso no tratamento adjunto da hipertensão arterial resistente, considerando a localização dos nervos simpáticos na camada adventícia da artéria renal. A escolha adequada da energia e da duração da aplicação é fundamental, a fim de se evitar lesão excessiva com consequente dano vascular. A aplicabilidade clínica desses resultados deve ser confirmada.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao engenheiro Osvaldo Chumar pelo apoio, dedicação e presença na realização deste trabalho.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-4.
3. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
4. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(7):758-65.