

Efeitos da Denervação Simpática Renal no Diâmetro da Artéria Renal Avaliados Pela Angiografia Quantitativa

Luciana Armaganijan, Rodolfo Staico, Dalmo Moreira, Celso Amodeo, Flávio Borelli, Márcio Sousa, Amanda Sousa, Alexandre Abizaid

RESUMO

Introdução: A denervação simpática renal percutânea surgiu como método adjunto no controle de condições clínicas associadas à hiperatividade simpática. Ela resulta em aumento do fluxo sanguíneo renal e em redução da vasoconstrição. Os efeitos da denervação simpática renal percutânea no diâmetro da artéria renal ainda não foram descritos. Nosso objetivo foi avaliar tais efeitos por meio da angiografia quantitativa. **Métodos:** Estudo prospectivo e observacional que incluiu pacientes consecutivos submetidos à denervação simpática renal percutânea. **Resultados:** Seleccionamos 31 pacientes, sendo 21 submetidos à denervação simpática renal percutânea para controle da hipertensão arterial resistente e 10 para controle de arritmias ventriculares refratárias. Dezesete pacientes não realizaram arteriografia renal no seguimento por não completarem o período protocolar de 6 meses ou por contraindicação clínica. Adicionalmente, uma paciente realizou denervação simpática renal percutânea unilateral, sendo também excluída desta análise. Assim, 52 angiografias renais (26 pares) de 13 pacientes foram analisadas. A média do diâmetro máximo da artéria renal direita, antes do procedimento, foi de $4,54 \pm 0,21$ mm e aumentou para $5,2 \pm 0,44$ mm aos 6 meses ($p = 0,01$). Da mesma forma, observou-se aumento significativo do diâmetro da artéria renal esquerda aos 6 meses de seguimento, ampliando de $4,37 \pm 0,42$ para $5,23 \pm 0,77$ mm ($p = 0,02$). **Conclusões:** Os resultados desta análise ilustram o incremento significativo dos diâmetros das artérias renais após denervação simpática renal percutânea. Ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para consolidar nossas observações.

DESCRIPTORIOS: Hipertensão. Resistência a medicamentos. Artéria renal. Simpatectomia. Ablação por cateter. Angiografia.

ABSTRACT

Effects of Renal Sympathetic Denervation in Renal Artery Diameter Evaluated By Quantitative Angiography

Background: Percutaneous renal sympathetic denervation was developed as an adjunct method to treat clinical conditions associated to sympathetic hyperactivity. Percutaneous renal sympathetic denervation increases the renal blood flow and reduces vasoconstriction. The effects of percutaneous renal sympathetic denervation in renal artery diameter have not been reported. Our objective was to evaluate such effects by quantitative angiography. **Methods:** Prospective, observational, study including consecutive patients undergoing percutaneous renal sympathetic denervation. **Results:** Thirty-one patients were selected, 21 were submitted to percutaneous renal sympathetic denervation to control resistant arterial hypertension and 10 to control refractory ventricular arrhythmias. Seventeen patients did not perform renal arteriography in the follow-up due to clinical contraindications or because they did not complete the 6-month period established by the protocol. In addition, one patient performed a unilateral percutaneous renal sympathetic denervation and was also excluded from this analysis. Therefore, 52 renal angiographies (26 pairs) of 13 patients were analyzed. Mean maximal diameter of the right renal artery before the procedure was 4.54 ± 0.21 mm and increased to 5.2 ± 0.44 mm at 6 months ($p = 0.01$). Likewise, there was a significant increase in the diameter of the left renal artery at 6 months of follow-up, increasing from 4.37 ± 0.42 to 5.23 ± 0.77 mm ($p = 0.02$). **Conclusions:** The results of this analysis illustrate the significant increment in renal artery diameter after percutaneous renal sympathetic denervation. Randomized controlled clinical trials are required to consolidate our observations.

DESCRIPTORS: Hypertension. Drug resistance. Renal artery. Sympathectomy. Catheter ablation. Angiography.

Aproximadamente 1 bilhão de indivíduos são portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) em todo o mundo.¹ É bem estabelecido que o aumento dos valores pressóricos associa-se à elevação do risco de doenças cardiovasculares. Por outro lado, pequenas reduções na pressão arterial (PA) diminuem substancialmente as taxas de acidente vascular cerebral, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca, denotando redução também no número de hospitalizações, dos custos relacionados e do óbito, além de melhora na qualidade de vida nos portadores de HAS.^{2,3}

Com base no conhecimento da importância da hiperatividade do sistema nervoso autonômico simpático na fisiopatologia da HAS, a denervação simpática renal (DSR) percutânea surgiu como estratégia terapêutica adjunta em grupos selecionados de hipertensos resistentes.⁴ Benefícios também têm sido observados com esse método em outros contextos clínicos associados à hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático (SNS), como arritmias cardíacas,⁵ síndrome da apneia obstrutiva do sono,⁶ insuficiência cardíaca⁷ e síndrome metabólica.⁸

Apesar dos resultados iniciais promissores da DSR percutânea relacionada à HAS, discrepâncias têm sido observadas entre os estudos, o que reflete, em grande parte, a variação na técnica utilizada, a curva de aprendizado, o tipo de dispositivo empregado e, principalmente, as diferentes populações estudadas, com ampla variabilidade da importância do sistema simpático na gênese da HAS.

A atividade simpática, no contexto da DSR percutânea, é mensurada por meio da microneurografia e do *spillover* de norepinefrina.⁹ Apesar de disponíveis, entretanto, esses procedimentos não são adotados rotineiramente na prática clínica, por limitações em sua execução.

A estimulação crônica do SNS cursa com aumento plasmático de neuro-hormônios, o que, por sua vez, resulta em efeitos vasculares (vasoconstrição, aumento da espessura e redução da complacência vascular) e cardíacos (desenvolvimento de hipertrofia miocárdica, isquemia, arritmias e insuficiência cardíaca). Nos rins, o aumento da atividade simpática leva à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ao aumento da reabsorção de sódio e água, à redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, à isquemia e insuficiência renal.¹⁰

A DSR percutânea tem por finalidade reduzir a atividade simpática. Como consequência, há aumento do fluxo sanguíneo renal⁹ e vasodilatação arterial.¹⁰ Objetivamos, neste estudo, avaliar os efeitos da DSR percutânea no diâmetro das artérias renais por meio da angiografia quantitativa.

MÉTODOS

Seleção de pacientes

Foram selecionados 31 pacientes consecutivos submetidos à DSR percutânea no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. A indicação do procedimento foi para controle da hipertensão arterial resistente em 21 desses pacientes e para controle de arritmias ventriculares refratárias nos outros 10 deles.

Procedimento

Em 26 pacientes, utilizou-se, para a ablação, um cateter de ponta irrigada aberta (ThermoCool® ou Therapy Cool Path®) e, em 5, o sistema dedicado EnligHTN® (St Jude Medical Inc®, Westford, Estados Unidos).

Quatro a seis aplicações de radiofrequência foram realizadas em cada artéria renal com cateter irrigado, iniciando-se na porção mais distal do vaso, próximo à bifurcação, em direção à aorta, respeitando-se a distância mínima de 5 mm entre cada aplicação e a disposição helicoidal das mesmas. A técnica detalhada dirigida para DSR percutânea com cateter irrigado já foi descrita previamente por nosso grupo.¹¹ A figura 1 evidencia um caso no qual seis aplicações de radiofrequência foram praticadas em artéria renal direita.

O EnligHTN® é um sistema dedicado para DSR percutânea desenhado a fim de gerar lesões na artéria renal mais bem distribuídas e, assim, quatro aplicações de radiofrequência são realizadas com mínima manipulação do cateter. O dispositivo é composto por um cateter com uma cesta na extremidade distal, a qual possui quatro eletrodos que liberam, sequencialmente, radiofrequência. Inicialmente, esse dispositivo foi posicionado distalmente na artéria renal, na qual foi realizada uma primeira seção de aplicação. Concluída essa etapa, o dispositivo foi colapsado e retraído por cerca de 1 cm, sendo efetuada nova aplicação – foi realizado um total de oito aplicações por artéria renal tratada. A técnica delineada para DSR percutânea com o sistema dedicado EnligHTN® já foi descrita previamente por nosso grupo.¹²

Angiografia quantitativa

Dos 31 pacientes selecionados, 17 deles não realizaram arteriografia renal protocolar no seguimento, ou porque não completaram o período de 6 meses ou por contraindicação clínica. Quatorze pacientes foram submetidos à angiografia aos 6 meses após a DSR percutânea, o que permitiu comparar esse exame ao inicial, antes da ablação. Um caso foi excluído desta análise por ter realizado ablação de apenas uma artéria renal. Dessa forma, analisamos 52 arteriografias renais (26 pares) de 13 pacientes pela angiografia quantitativa.

A angiografia renal quantitativa foi interpretada por meio do programa QAngio XA, versão 7.3 (Medis Medical Imaging Systems BV, Leiden, Holanda). Os diâmetros

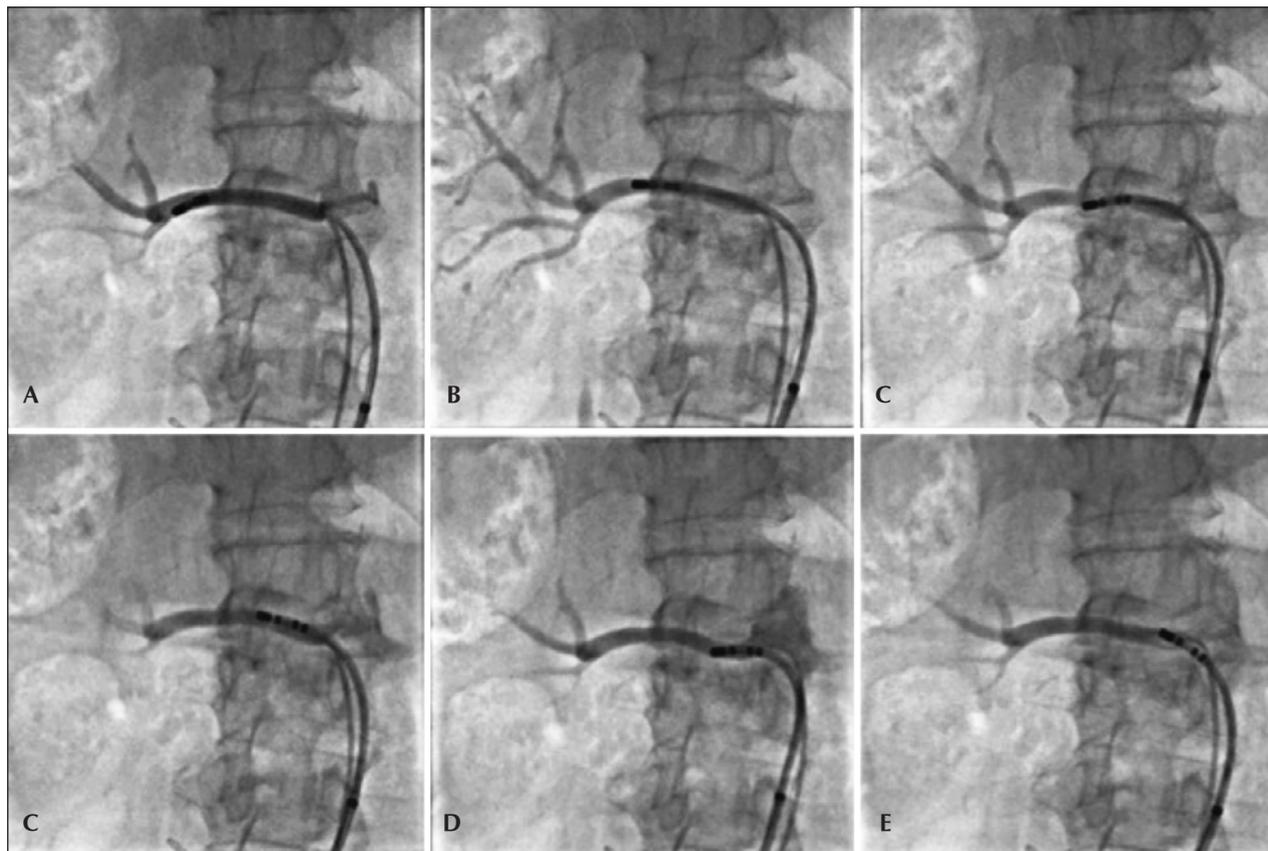


Figura 1. Aplicações sequenciais de radiofrequência iniciadas no segmento distal da artéria renal direita. O cateter é tracionado e rodado após cada aplicação para promover lesões sequenciais com configuração helicoidal (A a E).

máximos de cada artéria renal foram mensurados em três pontos: proximal, terço médio e distal. A média das medidas foi calculada automaticamente pelo programa (Figura 2).

Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e comparadas com o teste *t* de Student. Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. Para todos os parâmetros comparados, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS®), versão 16 para Windows® (SPSS Inc®, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Foram analisadas 52 angiografias renais. A média de idade foi 49 ± 10 anos e 11 (84,6%) pacientes eram do sexo feminino. As características basais dos pacientes incluídos no estudo estão demonstradas na tabela 1.

Características técnicas do procedimento

O volume de contraste utilizado foi de $87,7 \pm 29,7$ mL e o tempo de fluoroscopia foi de $21,4 \pm 6,6$ minutos.

Em média, cinco aplicações foram realizadas em cada artéria renal.

Angiografia quantitativa

A figura 3 exemplifica uma angiografia quantitativa em artéria renal direita antes e 6 meses após a DSR percutânea.

O comprimento das artérias renais esquerda e direita foi de $26,9 \pm 8,9$ mm e $36,3 \pm 7,4$ mm, respectivamente.

O diâmetro máximo da artéria renal direita antes do procedimento foi de $4,54 \pm 0,21$ mm e aumentou para $5,20 \pm 0,44$ mm aos 6 meses ($p = 0,01$). Da mesma forma, observou-se aumento do diâmetro da artéria renal esquerda aos 6 meses de seguimento, que passou de $4,37 \pm 0,42$ mm para $5,23 \pm 0,77$ mm ($p = 0,02$) (Figura 4).

DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que avaliou prospectivamente os efeitos da DSR percutânea no diâmetro das artérias renais. Observamos, por meio da angiografia quantitativa, incremento significativo no diâmetro, provavelmente por dois mecanismos: (1) aumento do fluxo

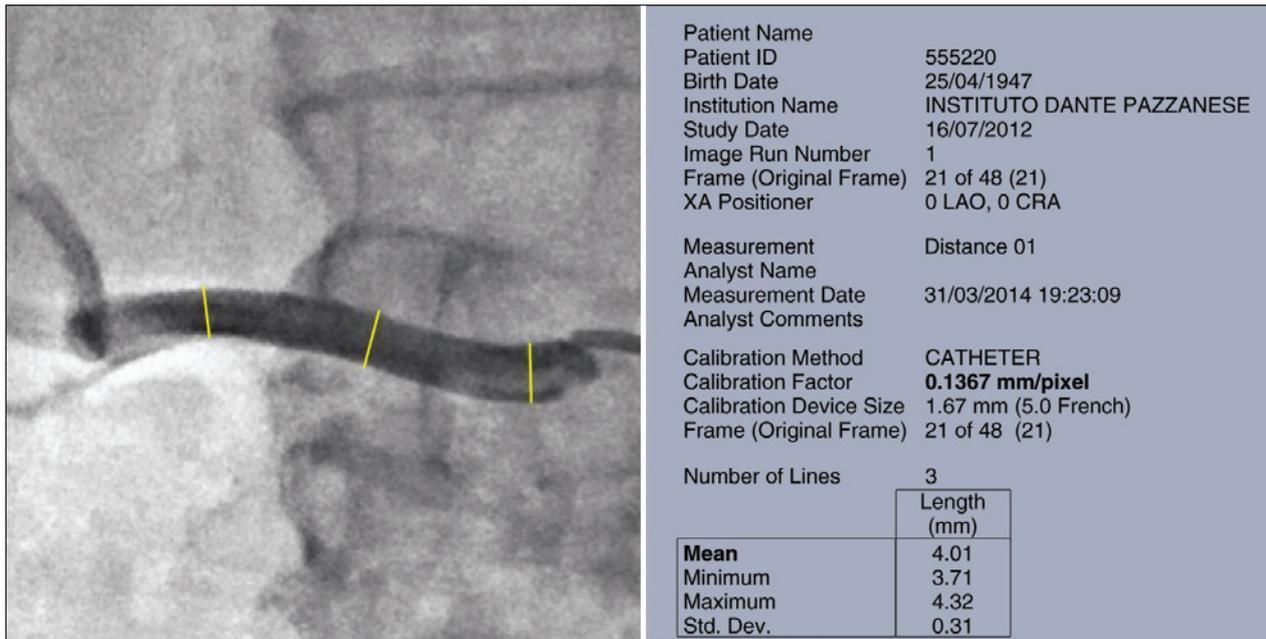


Figura 2. À esquerda, angiografia quantitativa aferida em três pontos da artéria renal direita, gerando relatório (à direita), no qual a média dos diâmetros foi calculada automaticamente pelo programa QAngio XA, versão 7.3.

TABELA 1
Características basais dos pacientes submetidos à angiografia renal quantitativa antes e 6 meses após a denervação simpática renal

Característica	n = 13
Idade, anos	49 ± 10
Sexo feminino, n (%)	11 (84,6)
Diabetes mellitus, n (%)	4 (30,7)
Dislipidemia, n (%)	10 (76,9)
Tabagismo, n (%)	0
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	1 (7,6)
Acidente vascular cerebral prévio, n (%)	0
Doença arterial periférica, n (%)	0
Antecedente familiar de doença cardiovascular, n (%)	4 (30,7)

sanguíneo renal e (2) diminuição da vasoconstrição, ambos em consequência do bloqueio ou da redução da atividade simpática, ocasionados pela DSR percutânea.

A angiografia coronária é o padrão-ouro de imagem para análise da anatomia coronária, permitindo definir a extensão e a localização precisa da doença arterial coronária. Uma angiografia coronária bem executada requer conhecimento profundo da anatomia, incluindo suas variações, e um protocolo de aquisição sistemática sequencial das imagens, que possibilite a visualização de todos os segmentos coronários, especialmente de áreas com sobreposição de vasos, bifurcações ou anatomia tortuosa. A perda tardia da luz, aplicada há anos para a quantificação de hiperplasia neointimal, tornou-se uma das medidas angiográficas mais sensíveis

e independentes do operador na avaliação da eficácia de stents coronários, farmacológicos ou não. Definida classicamente como a diferença entre o diâmetro mínimo da luz (DML) imediatamente após o procedimento (DML final) e o DML no seguimento, a perda tardia da luz é uma medida angiográfica do grau absoluto de reestreitamento vascular, diferente do cálculo relativo da reestenose binária.^{13,14} A angiografia das artérias renais é empregada de forma semelhante à angiografia coronária, servindo para análise precisa da anatomia e também como ferramenta adjunta na avaliação dos resultados das intervenções nesse território, por meio da angiografia quantitativa. Nosso trabalho executou a angiografia renal de maneira precisa, com angulações adequadas para a melhor visualização das artérias renais. As projeções aplicadas nos exames iniciais foram cuidadosamente repetidas na avaliação aos 6 meses de seguimento em todos os pacientes envolvidos no estudo. As análises foram interpretadas por programa contemporâneo, o QAngio XA, versão 7.3. Utilizamos mensurações dos diâmetros máximos nos segmentos proximal, médio e distal de cada artéria renal, antes e 6 meses após a DSR percutânea, o que permitiu avaliar as mudanças sucedidas, comparando as médias dessas medidas.

A mensuração da atividade simpática pode ser cometida diretamente por meio da microneurografia, usualmente do nervo peroneal, e indiretamente por meio do *spillover* de norepinefrina.⁹ Apesar de disponíveis, entretanto, esses métodos não são adotados rotineiramente na prática clínica, devido a limitações em sua execução.

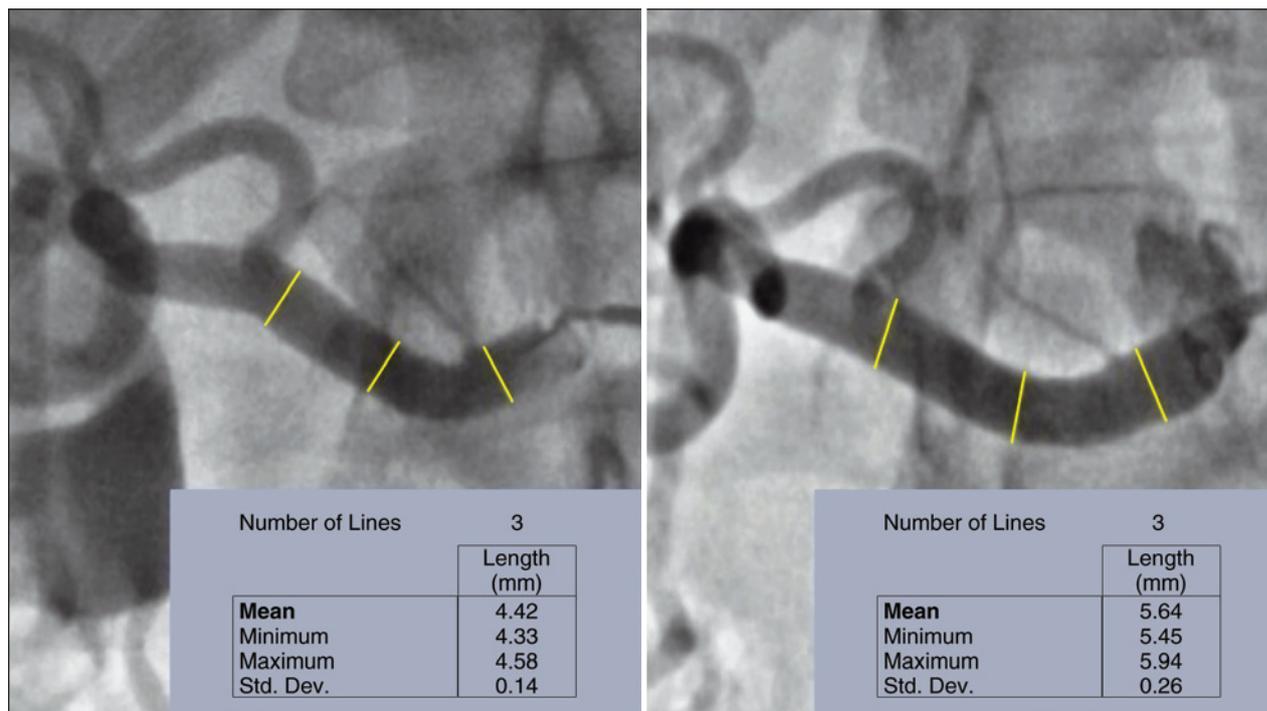


Figura 3. Angiografia quantitativa em artéria renal direita. À esquerda, antes da denervação simpática renal percutânea, com média dos diâmetros proximal/terço médio/distal de 4,42 mm. À direita, 6 meses após o procedimento, mostrando aumento da média dos diâmetros para 5,64 mm.

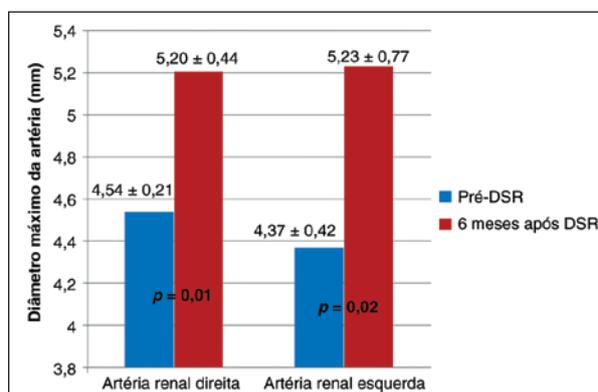


Figura 4. Mudança nos diâmetros máximos das artérias renais aos 6 meses após denervação simpática renal (DSR) percutânea.

O desenvolvimento da microneurografia, na qual a atividade neural pode ser registrada diretamente por meio de microeletrodos inseridos por via percutânea em um nervo periférico de seres humanos, forneceu valiosas informações sobre o controle do fluxo simpático para o músculo. Esse método permite mensurar o tráfego neural simpático eferente pós-ganglionar para os músculos esqueléticos, chamado de atividade nervosa simpática muscular (ANSM). A ANSM, nas diferentes patologias, aumentou nossa compreensão sobre o funcionamento do SNS. Embora a quantificação da ANSM ainda seja, em grande parte, limitada às medidas de frequência e incidência das rajadas (rajadas/minuto e

rajadas/100 batimentos cardíacos, respectivamente), o desenvolvimento de registros unitários da ANSM forneceu informações mais detalhadas sobre o funcionamento do SNS.¹⁵ Em indivíduos saudáveis, a ANSM é ativada por reduções na pressão de enchimento cardíaco, exercício, hipóxia, hipercapnia, hiperpneia e alterações no sono, sendo inibida por insuflação pulmonar. Dentre as principais aplicações clínicas da microneurografia simpática, destacam-se a elucidação dos mecanismos neurais do controle da HAS e a termorregulação. Apesar de obtermos a medida direta da atividade simpática e, por isso, a microneurografia simpática ser considerada padrão-ouro, essa técnica apresenta limitações específicas, como o treinamento/experiência do investigador para a aquisição de sinais com alta qualidade; a dependência que a amplitude dos disparos tem em relação à posição onde são colocados os eletrodos; e o fato de que a medida da ANSM na musculatura esquelética pode não refletir as alterações nos sítios renal e cardíaco. Além disso, é um método doloroso e demorado, e de pequena praticidade clínica, sendo mais apropriado para fins de pesquisa.¹⁶

Historicamente, os métodos usados para medir alterações do SNS em humanos têm envolvido medidas de norepinefrina, o neurotransmissor primário liberado pelas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares. A medida da excreção desse neurotransmissor na urina é, hoje, um método em desuso como teste da atividade simpática, enquanto ensaios de concentração plasmática, ainda amplamente usados, têm duas limitações

maiores. A primeira é que não fornecem informações sobre a função simpática regional, e se sabe que as respostas simpáticas mostram diferenças regionais que podem ser detectadas exclusivamente por técnicas que acessem a função simpática órgão-específica. A segunda limitação é que a concentração plasmática de norepinefrina depende não somente do tônus simpático e da quantidade liberada, mas também de sua extração do plasma.¹⁷

O extravasamento de norepinefrina (*spillover*) para o plasma, baseado na diluição de radiotraçadores, é uma das formas mais seguras de avaliação da função simpática regional. O *spillover* de norepinefrina renal consiste na administração do neurotransmissor marcado por trítio, em concentração conhecida, acompanhada da coleta de amostras de sangue nas veias renais.¹⁸ Trata-se de um método complexo e pouco aplicado na prática clínica.

Dessa maneira, acreditamos que, se bem executada por operadores experientes, seguindo todas as recomendações já bem estabelecidas, a angiografia quantitativa das artérias renais pode ser uma ferramenta prática, de fácil implemento e de baixo custo, que auxiliará no melhor entendimento dos resultados inerentes à DSR percutânea.

Limitações

Limitações deste estudo incluem a pequena amostra de pacientes, além das limitações inerentes aos estudos observacionais, em especial a não utilização de métodos estabelecidos de mensuração da atividade simpática para comparação com a angiografia quantitativa.

CONCLUSÕES

Os resultados desta análise ilustram o incremento significativo dos diâmetros das artérias renais após a denervação simpática renal, provavelmente pelo aumento do fluxo sanguíneo renal e pela diminuição da vasoconstrição, ambos em consequência do bloqueio ou da redução da atividade simpática. Ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para consolidar nossas observações.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. 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.

2. 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.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
4. 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.
5. Staico R, Armaganijan L, Moreira D, Medeiros P, Melo J, Lopes R, et al. Renal sympathetic denervation and ventricular arrhythmias: a case of electrical storm with multiple renal arteries. *EuroIntervention*. 2014;10(1):166.
6. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):559-65.
7. Böhm M, Ewen S, Kindermann I, Linz D, Ukena C, Mahfoud F. Renal denervation and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014 Mar 18. [Epub ahead of print].
8. Böhm M, Linz D, Urban D, Mahfoud F, Ukena C. Renal sympathetic denervation: applications in hypertension and beyond. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(8):465-76.
9. 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.
10. DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):621-4.
11. Armaganijan L, Staico R, Moraes A, Abizaid A, Moreira D, Amodeo C, et al. Renal denervation using an irrigated catheter in patients with resistant hypertension: a promising strategy? *Arq Bras Cardiol* 2014;102(4):355-63.
12. Staico R, Armaganijan L, Moreira D, Medeiros P, Habib R, Melo Neto J, et al. Denervação simpática renal: um novo cateter em um novo cenário. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(4):396-400.
13. Lansky AJ, Popma JJ, Cutlip D, Ho KK, Abizaid AS, Saucedo J, et al. Comparative analysis of early and late angiographic outcomes using two quantitative algorithms in the Balloon versus Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Am J Cardiol*. 1999; 83(12):1611-6.
14. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation*. 2005; 112(18):2833-9.
15. Macefield VG. Sympathetic microneurography. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:353-64.
16. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:115-36.
17. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev*. 1990; 70(4):963-85.
18. Esler M, Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35(7 Suppl 4):S1-7.