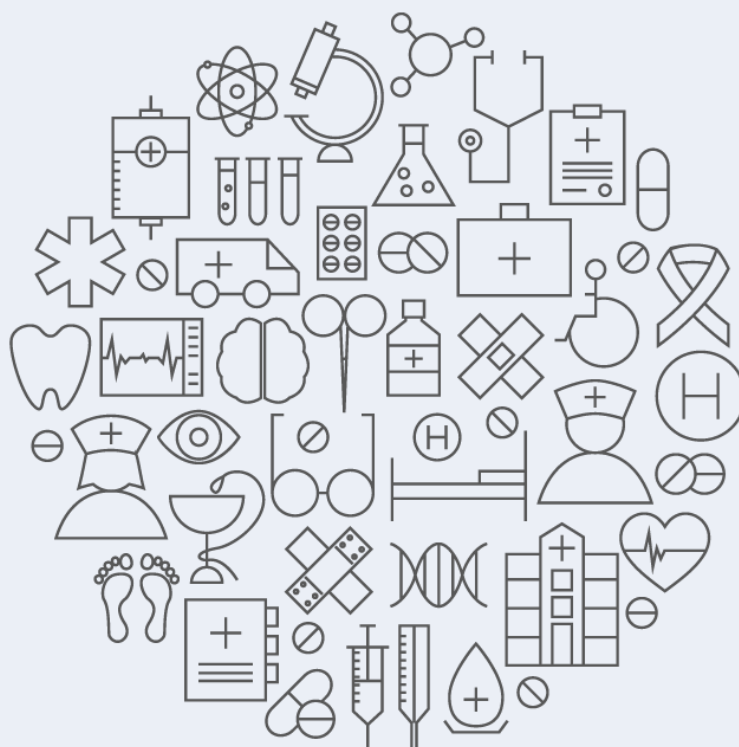


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Denervação simpática renal com ablação percutânea por radiofrequência para hipertensão arterial sistêmica resistente



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Denervação simpática renal com ablação percutânea
por radiofrequência para hipertensão arterial sistêmica
resistente

São Paulo - SP

Março/2024

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	8
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	14
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	15
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	16
5.2. Tratamento recomendado	16
6. TECNOLOGIA.....	18
6.1. Descrição	19
6.2. Ficha técnica	19
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	19
7.1. Pergunta estruturada	20
7.2. Critérios de elegibilidade.....	21
7.3. Busca por evidências	23
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	31
7.5. Resultados	35
7.6 Discussão e conclusões	22
7.7 Elementos pós-texto	24
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	25
8.1 Métodos	25

8.2 Resultados	29
8.3 Discussão e conclusões	31
8.4 Elementos pós-texto	33
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	34
9.1 Métodos	34
9.2 Resultados	40
9.3 Discussão e conclusões	44
9.4 Elementos pós-texto	46
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
10.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	47
10.2 Considerações sobre a implementação	50
10.3. Conclusões.....	51
11. PARTICIPAÇÃO SOCIAL	Erro! Indicador não definido.
12. RESUMO EXECUTIVO EM OUTROS IDIOMAS (INGLÊS E ESPANHOL).....	Erro! Indicador não definido.
13. REFERÊNCIAS	52
14. ANEXOS.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Resumo em linguagem acessível

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

Quadro 11. Características dos estudos primários incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 12. Características dos estudos secundários incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 13. Características da revisão sistemática incluída na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 24. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 25. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 27. Elementos pós-texto.

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Quadro 38. Participação social (contribuições recebidas).

Quadro 39. Executive summary

Quadro 40. Resumen ejecutivo

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário da ablação percutânea por radiofrequência (denervação simpática renal), para hipertensão arterial sistêmica, visando avaliar sua incorporação no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2024.1.000178	126	Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não se aplica.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Ablação percutânea por radiofrequência (denervação simpática renal).	
INDICAÇÃO	
Hipertensão arterial resistente não controlada por 3 anti-hipertensivos concomitantes, sendo um deles diurético.	
INTRODUÇÃO	
<p>A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica associada a incidência de eventos cardiovasculares importantes, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Pacientes que são resistentes ao tratamento medicamentoso possuem risco cardiovascular ainda maior, especialmente aqueles que mantêm pressão arterial elevada mesmo utilizando 3 anti-hipertensivos concomitantes, sendo um deles diurético.</p> <p>Atualmente, o tratamento de pacientes resistentes é difícil e limitado. A denervação simpática renal, por ablação percutânea por radiofrequência, tem sido proposta como uma possível opção terapêutica para estes pacientes.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>P (população): Pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento de ≥ 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético</p> <p>I (intervenção): Denervação simpática renal</p> <p>C (comparadores): Procedimento simulado (Sham control) ou controle medicamentoso (com ou sem manutenção da terapia médica atual)</p> <p>O (desfechos):</p> <p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mudança na PAS e PAD de consultório - Mudança na PAS e PAD ambulatorial de 24h <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos 	<p>P (população): Pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento de ≥ 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético</p> <p>I (intervenção): Denervação simpática renal por ablação percutânea por radiofrequência</p> <p>C (comparadores): Sham ou cuidados usuais isolados.</p> <p>O (desfechos):</p> <p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de participantes com infarto agudo do miocárdio. - Proporção de participantes com acidente vascular cerebral isquêmico.

<p>S (desenhos de estudos): RS (com ou sem metanálise), ensaios clínicos</p>	<p>- Proporção de participantes com angina instável.</p> <p>- Proporção de participantes com necessidade de hospitalização.</p> <p>Secundários</p> <p>- Mudança na PAS e PAD de consultório</p> <p>- Mudança na PAS e PAD ambulatorial de 24h</p> <p>- Eventos adversos</p> <p>S (desenhos de estudos): Revisões sistemáticas de ensaios clínicos atualizadas (< 5 anos) ou ensaios clínicos randomizados</p>
<p align="center">EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA</p>	
<p align="center"><i>Proponente</i></p>	<p align="center"><i>Pareceristas</i></p>
<p>Foram conduzidas metanálises diretas, as quais demonstraram uma diferença média na redução da PAS de consultório de -16,06mmHg (IC 95% -20,48 a -11,65), PAD de consultório de -6,14mmHg (IC 95% -7,14 a -5,13), PAS ambulatorial de 24h de -4,98mmHg (IC 95% -6,45 a -3,51), PAD ambulatorial de 24h de -3,14 mmHg (IC 95% -4,16 a -2,12), sendo que todos os valores foram estatisticamente significativos e favoreceram a intervenção. Essa redução dos níveis pressóricos pode reduzir a ocorrência de eventos cardiovasculares, portanto reduzir a mortalidade, além dos benefícios na qualidade de vida, principalmente relacionada à vitalidade, saúde mental e emocional dos pacientes com hipertensão resistente.</p>	<p>Este relatório de análise crítica incluiu uma revisão sistemática Cochrane de alta qualidade que incluiu 15 ensaios clínicos randomizados totalizando 1.416 participantes. O tempo de acompanhamento variou de 3 a 84 meses (mediana de 6 meses).</p> <p>Com base nos resultados encontrados, a realização da denervação renal simpática por ablação com radiofrequência em pacientes com hipertensão arterial resistente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular isquêmico, angina instável e hospitalização (evidência de baixa certeza). • provavelmente reduz discretamente a média de pressão sistólica e diastólica

<p>De forma geral, observou-se um risco de viés baixo-moderado em relação à qualidade metodológica dos estudos incluídos como evidências científicas. A qualidade geral da evidência foi considerada moderada-alta. Com isso, há evidências para uma recomendação forte a favor da tecnologia.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_Revisão sistemática]</p>	<p>de 24h e a média de pressão sistólica e diastólica de consultório (evidência de moderada certeza).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos foram relatados de maneira heterogênea pelos estudos incluídos, sendo que apenas um ensaio clínico relatou uma taxa de eventos adversos graves de 26% no grupo intervenção e 27% no grupo de cuidados usuais. No entanto, estes eventos em sua maioria já foram captados em outros desfechos (como hospitalização). De modo geral, a intervenção apresentou nenhum ou pouco efeito em eventos adversos gerais, como dor lombar, episódios hipotensivos e hipercalemia.
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<p>O PROPONENTE apresentou a análise de custo-utilidade sob a perspectiva da saúde suplementar em um horizonte temporal de 18 a 79 anos.</p> <p>A denervação renal por ablação com radiofrequência em comparação com cuidados usuais isolados resultou em um custo incremental por QALY de R\$11.387,49.</p> <p>Existem limitações conceituais importantes no modelo, como a interrupção do modelo de Markov em 79 anos e a não utilização de taxa de desconto em um modelo com distribuição assimétrica de custos no horizonte temporal. Também existem limitações importantes na transparência e escolha dos parâmetros de custo e efetividade adotados. Em muitos casos, não está claro qual a fonte do parâmetro nem os componentes de custos associados à intervenção.</p> <p>Estas limitações impedem qualquer conclusão robusta frente aos resultados apresentados.</p>	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>

<p>Por meio de uma abordagem epidemiológica, o PROPONENTE estimou uma população média anual de 338.995 pessoas elegíveis. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da denervação renal por ablação com radiofrequência foi de R\$ 614.899.952,00 (média anual de R\$ 122.979.990,31) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e market share alvo de 2% no quinto ano.</p> <p>As principais limitações da análise de impacto orçamentário derivam da análise de avaliação econômica, pois o custeio do modelo de Markov foi transferido pelo PROPONENTE para a análise de impacto orçamentário.</p>	<p>Por meio de uma abordagem epidemiológica, estimou-se uma população média anual de 338.223 pessoas elegíveis. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da denervação renal por ablação com radiofrequência foi de R\$ 579.179.158,69 (média anual de R\$ R\$ 115.835.831,74) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e <i>market share</i> alvo de 2% no quinto ano.</p> <p>As principais limitações da análise realizada se referem as incertezas no custeio do procedimento e da estimativa de <i>market share</i>, uma vez que mudanças pequenas nestes parâmetros podem aumentar o impacto orçamentário projetado.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>“O NICE ainda não realizou uma avaliação para DSR, portanto, não possui uma recomendação formal a favor ou contra a cobertura de DSR no Sistema Nacional de Saúde (NHS).</p> <p>O CADTH ainda não realizou uma ATS para DSR, portanto, não possui uma recomendação formal de HTA a favor ou contra o financiamento para DSR no Canadá.</p> <p>Na França, o HAS iniciou um novo programa de reembolso temporário para tecnologias inovadoras em 2022. A tecnologia de DSR Symplicity Spyral acaba de receber a</p>	<p>A Conitec não possui um relatório de ATS publicado sobre a tecnologia.</p> <p>O MSAC (Austrália) não recomendou o financiamento público do procedimento por entender que a intervenção não é superior ao tratamento usual para a população proposta. Também foi destacado as incertezas quanto ao impacto financeiro total.</p> <p>O NICE publicou um guidance informando que a denervação simpática renal transluminal percutânea para hipertensão resistente só deve</p>

<p>aprovação final para participar deste programa.</p> <p>No MSAC, a denervação simpática renal está em análise para pacientes com pressão arterial sistólica elevada não controlada confirmada ≥ 150 mmHg, apesar do tratamento otimizado com três ou mais drogas anti-hipertensivas, ou intolerantes à medicação anti-hipertensiva, e que estão em alto risco de doença cardiovascular com base em um ou mais fatores de risco”</p>	<p>ser usada com disposições especiais para controle clínico, consentimento e auditoria, ou pesquisa. No contexto do NICE, disposições especiais são indicadas quando há incertezas sobre a segurança ou a efetividade de uma tecnologia. O NICE também disponibiliza uma overview das evidências sobre a denervação simpática renal transluminal percutânea para hipertensão resistente.</p> <p>Em abril de 2024, o CADTH publicou uma avaliação tecnológica da denervação renal para pacientes com hipertensão não controlada e resistente e concluiu que o efeito do procedimento é incerto para a população-alvo deste relatório.</p> <p>A HAS (França) orienta uso sob critérios de inclusão específicos.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>“É importante oferecer essa opção de tratamento e considerar a incorporação de denervação renal para pacientes com hipertensão resistente ao tratamento de 3 ou mais anti-hipertensivos, visando a disponibilização de uma alternativa terapêutica comprovadamente eficaz, que vai além do tratamento medicamentoso.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –</p>	<p>Com base em evidências de baixa a moderada certeza, a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos cardiovasculares clinicamente relevantes e na necessidade de hospitalização, porém provavelmente reduz discretamente a média de pressão arterial em diferentes desfechos relacionados à pressão arterial sistólica e diastólica.</p>

20241000178_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]	O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da denervação renal por ablação com radiofrequência foi de 579.179.158,69 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos.
---	---

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 3. Resumo em linguagem acessível

<p>Por que este relatório foi feito?</p> <p>Este relatório foi elaborado para descobrir os benefícios, riscos e custos do uso da denervação renal simpática por ablação com radiofrequência para o tratamento de pacientes com pressão alta (hipertensão) que não respondem ao tratamento medicamentoso. A ablação renal simpática é um procedimento cirúrgico, em que um dispositivo de radiofrequência é posicionado nos vasos sanguíneos dos rins para realização do procedimento.</p>
<p>O que é a hipertensão arterial e como ela é tratada?</p> <ul style="list-style-type: none"> • A hipertensão arterial sistêmica (pressão alta) é uma doença sem cura que aumenta a probabilidade de ocorrência de desfechos ruins, como derrames e infartos. • Pessoas que mantêm níveis altos de pressão mesmo em uso de três medicamentos diferentes são considerados resistentes ao tratamento. • A denervação renal simpática por ablação com radiofrequência foi avaliada como proposta para tratar pacientes resistentes ao tratamento.
<p>Como este relatório foi feito?</p> <p>Este relatório envolveu a busca e avaliação das melhores evidências científicas que avaliaram o efeito da denervação renal simpática por ablação com radiofrequência, bem como uma avaliação dos custos deste procedimento e se é possível disponibilizá-lo nos planos de saúde.</p>
<p>Quais foram os principais resultados encontrados?</p> <p>Foram consideradas evidências provenientes de uma revisão sistemática que reuniu 15 estudos clínicos que avaliaram o procedimento em 1.416 participantes com hipertensão renal resistente. Os resultados encontrados evidenciam que o procedimento pode ter pouca ou nenhuma diferença na</p>

ocorrência de eventos clínicos importantes, como derrame e infarto. Porém, ela provavelmente reduz discretamente a média de pressão arterial dos participantes.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

“A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição multifatorial, caracterizada pela elevação dos níveis pressóricos, onde a pressão arterial sistólica (PAS) é maior ou igual a 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) é maior ou igual a 90 mmHg, em pelo menos duas aferições diferentes, sem uso de medicação anti-hipertensiva. A hipertensão pode ser causada por fatores genéticos, ambientais e sociais, e pode levar a sérias complicações fatais e não fatais em vários órgãos-alvo, como: doença arterial coronária (DAC), insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial (FA), morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH), demência, doença renal crônica (DRC), que pode evoluir para a necessidade de terapia dialítica(1).

A HAS está estabelecida como principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, doença renal crônica e morte prematura (1). Além disso, está associada a outros fatores de risco metabólicos para doenças cardiocirculatórias e renais, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes (1).

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida como pressão arterial (PA) de consultório com valores acima de 140/90mmHg, com terapia de 3 ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos (em doses preconizadas ou toleradas), com ações sinérgicas, sendo um deles um diurético tiazídico. Para realizar-se o diagnóstico de HAR, devem ser afastadas suspeitas de pseudorresistência e outros confundidores associados, como efeito do avental branco, problemas na adesão aos medicamentos e falha técnica na aferição da PA. Há ainda, uma subcategoria de HAR, a hipertensão arterial refratária (HARf), que consiste em níveis pressóricos não controlados, acima de 140/90mmHg, com uso de 5 ou mais medicamentos, incluindo um diurético de longa ação e espironolactona(1).

Os pacientes com HAR têm risco aumentado para ocorrência de eventos cardiovasculares, se comparados aos não-resistentes costumam ter maiores complicações, devido à exposição prolongada a altos níveis pressóricos, danos extensivos em órgãos-alvo e excesso de aldosterona (2). Podem evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais nos órgãos-alvo (coração, cérebro e rins), levando a doenças cardiovasculares e renais como doença arterial coronária (DAC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI) ou hemorrágico (AVEH), doença renal crônica (DRC) e morte súbita (1). “

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_PTC - Revisão Sistemática – Página 12].

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

“A prevalência da HAS tem variação de acordo com a casuística, metodologia e região estudada. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% dos entrevistados autorrelataram ter HAS e 32,3% destes tinham PA aferida maior que 140/90mmHg. Em 2017, dados do DATASUS mostraram que 45% das mortes cardíacas e 51% das mortes por doença cerebrovascular estavam associadas a HAS. As doenças cardiovasculares foram responsáveis por 27,3% dos óbitos e 22,6% das mortes prematuras (de 30 a 69 anos) no ano de 2017(1).

Dentre os pacientes com hipertensão arterial, 5 a 20% têm hipertensão resistente, segundo estimativas internacionais (2). Alguns estudos populacionais no Brasil estimam que 12% da população hipertensa tenha HAR e 3,6% destes sejam hipertensos refratários (4). O Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA) encontrou uma prevalência de HAR de 11%, em 15.000 brasileiros entre 35 e 74 anos de idade. O estudo brasileiro Resistant hypertension optimal treatment trial (69) encontrou uma prevalência de HAR de 11,7%.”

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_PTC - Revisão Sistemática – Página 14].

5.2. Tratamento recomendado

“Descreveremos, nesta seção, as recomendações para o tratamento de pacientes com HAR publicadas e atualizadas pela American Heart Association (AHA) e as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, publicadas pelas Sociedades Brasileiras de Cardiologia (SBC), de Hipertensão (SBH) e de Nefrologia (SBN) (75). De acordo com estas recomendações, os pacientes com HAR devem manter um tratamento, tanto não-farmacológico como farmacológico.

A mudança no estilo de vida é de suma importância, já que a obesidade, sedentarismo, etilismo e tabagismo estão relacionados à falha nos tratamentos anti-hipertensivos. Algumas medidas indicadas são: a dieta DASH (Diet Approches to Stop Hypertension), controle na ingestão de sal (< 2g de sódio/dia), restrição de álcool e tabaco, perda de peso, a prática consistente de exercícios físicos e

práticas alternativas, como ioga e meditação, são medidas já conhecidas na redução da PA e fortemente recomendadas (3,8).

A base do tratamento farmacológico é a associação de medicamentos que tenham ação sobre diversos mecanismos fisiopatológicos da elevação da PA, ou seja, medicamentos de, no mínimo, 3 classes diferentes com ação anti-hipertensiva. As classes normalmente utilizadas são (1,3):

- um diurético (DIU) tiazídico;
- um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) – inibidor da ECA (IECA) ou bloqueador dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA);
- um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) diidropiridínico de longa duração;
- em casos de pacientes com DAC, IC ou taquiarritmias, um beta bloqueador é utilizado para substituir o BCC.
- para pacientes com DRC em estágio 4 ou 5, o DIU tiazídico deve ser substituído por um DIU de alça (furosemida).

O uso do DIU é indispensável para o sucesso da terapia anti-hipertensiva nos pacientes com HAR, sendo utilizadas a clortalidona (ação mais prologada e maior eficácia) ou a indapamida em pacientes com ritmo de filtração glomerular estimado superior a 30mL/min. Porém, estes não estão disponíveis na rede pública de saúde do Brasil, sendo muitas vezes substituídos pela hidroclorotiazida (1,3).

Em caso de falha no controle pressórico com as 3 classes supracitadas, a espironolactona (antagonista de aldosterona) é adicionada à terapia como 4ª classe, pois esta tem efeito aditivo na redução da PA quando administrada junto aos tiazídicos. Em pacientes intolerantes à espironolactona, pode ser utilizada a amilorida. Se mesmo com 4 classes de medicamentos, não houver controle da PA, é associado um quinto, sexto ou até sétimo medicamento, usualmente beta-bloqueador (carvedilol, bisoprolol ou nebivolol), alfa-agonista de ação central (clonidina ou doxazosina) e/ou vasodilatadores diretos, como a hidralazina ou minoxidil. A adesão ao tratamento deve ser monitorada e é essencial para o sucesso do tratamento anti-hipertensivo, levando em consideração que 50% dos pacientes com HAR têm falhas ou ausência na adesão à farmacoterapia (1,3).

A falha na terapia anti-hipertensiva criou espaço para o desenvolvimento de novas alternativas no tratamento dos pacientes hipertensos refratários/resistentes. São algumas destas intervenções (3):

1. Sistema Rheos: Estimulação direta e crônica de barorreceptores do seio carotídeo.

Consiste num dispositivo que gera impulsos elétricos para a ativação dos barorreceptores carotídeos por radiofrequência. Porém, o ensaio clínico piloto não obteve resultados significativos a longo prazo.

2. Uso do aparelho CPAP: indicado como tratamento adjuvante em pacientes com AOS.

3. Anastomose arteriovenosa ilíaca central: mostrou redução significativa na PA e nas complicações relacionadas à HAR, porém os resultados foram obtidos de um estudo isolado.

4. Denervação simpática renal: processo de denervação simpática percutânea por meio de cateteres. A denervação simpática renal é o tema deste dossiê e será descrita em detalhes ao longo das próximas sessões.”

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_PTC - Revisão Sistemática – Página 14 a 16].

6. TECNOLOGIA

O PROPONENTE apresentou o seguinte FLUXOGRAMA de linha de cuidado:



6.1. Descrição

“A DSR por ablação com radiofrequência é realizada com um cateter que emite energia por radiofrequência (Figura 3). Para a realização do procedimento, é inserido um cateter-guia por via femoral, sob fluoroscopia, e é administrada heparina na dose de 100 UI / kg. Em seguida, é inserido o cateter de escolha, o qual emite disparos de radiofrequência ao entrar em contato com o tecido-alvo.

A energia disparada irá causar uma lesão térmica (queimadura) na luz arterial gerando calor que destruirá as fibras nervosas na adventícia do vaso, realizando assim, a ablação. O procedimento deve ser iniciado pela parte distal e ir em direção à parte proximal da artéria renal. Durante o procedimento, mede-se a impedância (resistência) e a temperatura no local da ablação. A redução da impedância a menos 10% ou além e a elevação da temperatura até próximo a 70 graus, garante a entrega de energia no ponto de contato do eletrodo.

Sedação e analgesia sistêmica são necessárias durante a DSR. Podem ocorrer espasmos e edema nas artérias, podendo utilizar-se vasodilatadores intra-arteriais, mas, a resolução costuma ser espontânea. O procedimento de denervação renal dura aproximadamente 60 – 90 minutos e o tempo de internamento associado é, em média, entre 48 a 56 horas.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 2024000178_PTC - Revisão Sistemática – páginas 19 a 22]

6.2. Ficha técnica

De acordo com o PROPONENTE, a despeito de existirem alguns cateteres para denervação simpático renal, o único disponível para uso clínico no Brasil é o cateter Symplicity Spyral (Registro ANVISA: 10349000905, Vencimento: 18.01.2026, dispositivo de classe III - alto risco). Este cateter é acoplado ao gerador de radiofrequência Simplicity G3, que gera a energia liberada pelos eletrodos (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351376319202014/?numeroRegistro=10349000905>, consulta em 03/05/2024).

O manual com as instruções de uso/do usuário do produto contempla a indicação de uso em análise nesta proposta de atualização do Rol

<https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/produtos/25351376319202014/anexo/T16692349/no>

[meArquivo/10349000905_Cat%C3%A9ter%20Simplicity%20Spiral_IFU.PDF?Authorization=Guest](https://arquivo10349000905.Cat%20Simplicity%20Spiral%20IFU.PDF?Authorization=Guest),
consulta em 03/05/2024).

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou de parecer técnico-científico (PTC) ².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(x) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
A revisão sistemática apresentada apresentou limitações importantes, com inclusão de revisões sistemáticas redundantes e inclusão de dados de ensaios clínicos mais de uma vez em uma mesma metanálise.

7.1. Pergunta estruturada

O uso da denervação simpática renal por meio de ablação percutânea por radiofrequência é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com hipertensão arterial resistente quando comparado ao tratamento medicamentoso convencional isolado?

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento de ≥ 3 anti-	Pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento de ≥ 3 anti-

	hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético	hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético
Intervenção (tecnologia)	Denervação simpática renal por ablação percutânea por radiofrequência	Denervação simpática renal por ablação percutânea por radiofrequência
Comparador	Procedimento simulado (Sham control) ou controle medicamentoso (com ou sem manutenção da terapia médica atual)	Sham ou cuidados usuais isolados.
Desfechos (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> - Mudança na PAS e PAD de consultório - Mudança na PAS e PAD ambulatorial de 24h - Eventos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> - Proporção de participantes com infarto agudo do miocárdio. - Proporção de participantes com acidente vascular cerebral isquêmico. - Proporção de participantes com angina instável. - Proporção de participantes com necessidade de hospitalização. - Mudança na PAS e PAD de consultório - Mudança na PAS e PAD ambulatorial de 24h - Eventos adversos
Tipo de estudo	RS (com ou sem metanálise), ensaios clínicos	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos atualizadas (< 5 anos) ou ensaios clínicos randomizados

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

Não há.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, os PARECERISTAS adotaram os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	<p>P: pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento com 3 ou mais anti-hipertensivos, sendo um deles diurético.</p> <p>I: Denervação simpática renal com ablação por radiofrequência.</p> <p>C: Sham ou grupo controle (com ou sem manutenção da terapia médica atual, sem alteração da medicação).</p> <p>O: medidas de eficácia (mudança na PAS e PAD de consultório e mudança na PAS e PAD ambulatorial de 24h) e segurança (eventos adversos).</p> <p>S: ensaios intervencionais, e revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise.</p>	<p>P: Pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento de ≥ 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético.</p> <p>I: Ablação percutânea por radiofrequência (Denervação Simpática Renal)</p> <p>C: Sham ou cuidados usuais isolados.</p> <p>O:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporção de participantes com infarto agudo do miocárdio. - Proporção de participantes com acidente vascular cerebral isquêmico. - Proporção de participantes com angina instável. - Proporção de participantes com necessidade de hospitalização. - Mudança na PAS e PAD de consultório - Mudança na PAS e PAD ambulatorial de 24h - Eventos adversos <p>S: Revisões sistemáticas de ensaios clínicos atualizadas (< 5 anos) ou ensaios clínicos randomizados.</p>
Exclusão (PICOS)	<ul style="list-style-type: none"> - Estudos em pacientes com problemas renais, diabetes mellitus (tipo I), hipertensão por causas secundárias (apneia obstrutiva do sono, hiperaldosteronismo primário). 	<p>Não foram aplicados critérios de exclusão específicos.</p>
Outros critérios	<ul style="list-style-type: none"> - Resumos ou pôsteres de congresso, comentários, cartas ao editor, editoriais, diretrizes, relatórios técnicos, estudos observacionais, protocolos de estudos. - Estudos publicados em caracteres não-romanos (chinês, russo, etc.). - Estudos incompletos ou sem resultados de eficácia ou segurança passíveis de extração e análise. 	<p>Não foram aplicados critérios de exclusão específicos.</p>

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade

Não há.

7.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	745 [data da busca não relatada]
	<p>#1 (systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR “rapid review” OR “consensus development conference” OR “practice guideline” OR “clinical guideline”[TW] OR systematic[TW] OR systematically[TW] OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion criteri*[TW] OR “main outcome measures”[TW] OR “pooled data”[TW])</p> <p>#2 (meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysestype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysisic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis,[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysis dagger[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysisimoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta analysis trade[TIAB] OR meta analysisv[TIAB] OR meta analysisxs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analysticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR</p>	

	<p>metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH] OR Meta Analysis[PT]</p> <p>#3 (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR (random* [TIAB] AND trial [TIAB]) OR randomized controlled trial [pt]</p> <p>#4 "observational study" [pt] OR cohort studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR evaluation studies as topic [mh] OR cohort [tw] OR cohorts [tw] OR follow-up [tw] OR followup [tw] OR longitudinal [tw] OR matched pair analysis [mh] OR observational studies [tw] OR observational study [tw] OR multicenter study [pt] OR "follow-up" [TIAB] OR "cohort" [TIAB] OR "evaluation studies"[Publication Type] OR "longitudinal studies"[MeSH Terms] OR Observational Studies as Topic [MeSH] OR Observational Study [Publication Type] OR "comparative study"[Publication Type] OR "comparative study"[tw] OR "retrospective study" [tw] OR "prospective study" [tw]</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 "resistant hypertension"[Title/Abstract] OR "refractory hypertension"[Title/Abstract] OR ("High Blood Pressure" AND resistant[Title/Abstract]) OR ("High Blood Pressure" AND refractory[Title/Abstract]) OR ("blood pressure high" AND resistant[Title/Abstract]) OR ("blood pressure high" AND refractory[Title/Abstract]) OR "uncontrolled hypertension" [Title/Abstract]</p> <p>#7 "renal denervation"[Title/Abstract] OR "renal sympathetic denervation"[Title/Abstract] OR "catheter-based renal denervation"[Title/Abstract] OR "catheter based renal denervation"[Title/Abstract] OR "catheter-based renal"[Title/Abstract] OR "catheter based</p>	
--	--	--

	renal"[Title/Abstract] OR "percutaneous radiofrequency"[Title/Abstract]	
	#8 #5 AND #6 AND #7	
	Pareceristas	1.805 [05/03/2024]
	#1 (Renal sympathetic denervation) OR (Renal denervation) #2 "Radiofrequency Ablation"[Mesh] OR (Radiofrequency Ablation) OR (Ablation, Radiofrequency) OR (Radio Frequency Ablation) OR (Ablation, Radio Frequency) OR (Radio-Frequency Ablation) OR (Ablation, Radio-Frequency) #3 "Radiofrequency Therapy"[Mesh] OR (Radiofrequency Therapy) OR (Radiofrequency Therapies) OR (Therapies, Radiofrequency) OR (Therapy, Radiofrequency) OR (Radio-Frequency Therapy) OR (Radio Frequency Therapy) OR (Radio-Frequency Therapies) OR (Therapies, Radio-Frequency) OR (Therapy, Radio-Frequency) #4 #1 OR #2 OR #3 #5 "Hypertension"[Mesh] OR (Hypertension) OR (Blood Pressure, High) OR (Blood Pressures, High) OR (High Blood Pressure) OR (High Blood Pressures) #6 #5 AND #4 #7 systematic[sb] #8 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) #9 #7 OR #8 #10 #6 AND #9	
Embase	Proponente	-
	Não realizada	

	Pareceristas	1.144 [05/03/2024]
	<p>#1 (Renal sympathetic denervation) OR (Renal denervation)</p> <p>#2 'radiofrequency ablation'/exp OR (Radiofrequency Ablation) OR (Ablation, Radiofrequency) OR (Radio Frequency Ablation) OR (Ablation, Radio Frequency) OR (Radio-Frequency Ablation) OR (Ablation, Radio-Frequency)</p> <p>#3 'radiofrequency therapy'/exp OR (Radiofrequency Therapy) OR (Radiofrequency Therapies) OR (Therapies, Radiofrequency) OR (Therapy, Radiofrequency) OR (Radio-Frequency Therapy) OR (Radio Frequency Therapy) OR (Radio-Frequency Therapies) OR (Therapies, Radio-Frequency) OR (Therapy, Radio-Frequency)</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 'hypertension'/exp OR (Hypertension) OR (Blood Pressure, High) OR (Blood Pressures, High) OR (High Blood Pressure) OR (High Blood Pressures)</p> <p>#6 #5 AND #4</p> <p>#7 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de</p> <p>#8 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR</p>	

	<p>trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#9 #7 OR #8</p> <p>#10 #6 AND #9</p> <p>#11 #10 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	Pareceristas	
	Não realizada.	
	Proponente	937 [05/03/2024]
	#1 (Renal sympathetic denervation) OR (Renal denervation)	

	<p>#2 MeSH descriptor: [Radiofrequency Ablation] explode all trees</p> <p>#3 (Radiofrequency Ablation) OR (Ablation, Radiofrequency) OR (Radio Frequency Ablation) OR (Ablation, Radio Frequency) OR (Radio-Frequency Ablation) OR (Ablation, Radio-Frequency)</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Radiofrequency Therapy] explode all trees</p> <p>#5 (Radiofrequency Therapy) OR (Radiofrequency Therapies) OR (Therapies, Radiofrequency) OR (Therapy, Radiofrequency) OR (Radio-Frequency Therapy) OR (Radio Frequency Therapy) OR (Radio-Frequency Therapies) OR (Therapies, Radio-Frequency) OR (Therapy, Radio-Frequency)</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees</p> <p>#8 (Hypertension) OR (Blood Pressure, High) OR (Blood Pressures, High) OR (High Blood Pressure) OR (High Blood Pressures)</p> <p>#9 #7 OR #8</p> <p>#10 #6 AND #9</p>	
Lilacs	Proponente	
	Não realizada	-
	Paraceristas	1.805 [05/03/2024]
	<p>#1 MH:"Ablação por Radiofrequência" OR MH:"Ablación por Radiofrecuencia" OR MH:"Radiofrequency Ablation" OR MH:E02.808.750\$ OR MH:E04.014.760\$ OR (Ablação por Radiofrequência) OR (Ablación por Radiofrecuencia) OR (Radiofrequency Ablation) OR (Radiofrequency Ablation) OR (Ablation, Radiofrequency) OR (Radio Frequency Ablation) OR (Ablation, Radio Frequency) OR</p>	

	<p>(Radio-Frequency Ablation) OR (Ablation, Radio-Frequency)</p> <p>#2 MH:"Terapia por Radiofrequência" OR MH:"Terapia por Radiofrecuencia" OR MH:"Radiofrequency Therapy" OR (Radiofrequency Therapy) OR (Radiofrequency Therapies) OR (Therapies, Radiofrequency) OR (Therapy, Radiofrequency) OR (Radio-Frequency Therapy) OR (Radio Frequency Therapy) OR (Radio-Frequency Therapies) OR (Therapies, Radio-Frequency) OR (Therapy, Radio-Frequency) OR (Terapia por Radiofrequência) OR (Terapia por Radiofrecuencia) OR (Radiofrequency Therapy)</p> <p>#3 (Renal sympathetic denervation) OR (Renal denervation) OR (Denervação simpática renal) OR (Denervação renal)</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3 in [Lilacs]</p>	
Scopus	Proponente	
	<p>#1 TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" OR "pooling project" OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline" OR systematic OR systematically OR "study selection" OR (predetermined OR inclusion AND criteri*) OR "exclusion criteri*" OR "main outcome measures" OR "pooled data")</p> <p>#2 TITLE-ABS-KEY("meta analyzable" OR "meta analysas" OR "meta analyse" OR "meta analysed" OR "meta analysei" OR "meta analysen" OR "meta analyser" OR "meta analysers" OR "meta analyses" OR "meta analysescohort" OR "meta nalysepublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "eta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyses" OR "meta analysevaluating" OR "meta analysisif" OR "meta analysisindicated" OR "meta analysisintroduction" OR "meta analysisjr" OR "meta analysisimoderate" OR "meta analysisof" OR "meta analysistrade" OR "meta analysis"</p>	962 [data da busca não relatada]

	<p>OR “meta analysisxs” OR “meta analyzed” OR “meta analyst” OR “meta analysticians” OR “meta analysts” OR “meta analysys” OR (“meta analyzable” OR “meta analyze” OR “meta analyzed” OR “meta analyzes” OR “meta analyzing”) OR (“meta analytic” OR “meta analytical” OR “meta analytically” OR “meta analytics”) OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically) OR doctype)</p> <p>#3 TITLE-ABS-KEY(clinical AND trial) OR (clinical trial*) OR (Randomized Controlled Trial) OR ("Random Allocation") OR ("therapeutic use") OR (random* AND trial)</p> <p>#4 TITLE-ABS-KEY (observational AND stud*) OR (cohort*) OR (crossover) OR (crossover) OR (“cross over”) OR (follow-up) OR (followup) OR (“follow up”) OR (longitudinal) OR (matched-pair analysis) OR (multicenter study) OR (“evaluation studies” OR “intervention studies” OR “longitudinal studies” OR “comparative study” OR “retrospective study” OR “prospective study”)</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 TITLE-ABS ("resistant hypertension" OR "refractory hypertension" OR ("High Blood Pressure" AND resistant) OR ("High Blood Pressure" AND refractory) OR ("blood pressure high" AND resistant) OR ("blood pressure high" AND refractory) OR “uncontrolled hypertension”)</p> <p>#7 TITLE-ABS ("renal denervation" OR "renal sympathetic denervation" OR "catheter-based renal denervation" OR "catheter based renal denervation" OR "catheter-based renal" OR "catheter based renal" OR "percutaneous radiofrequency")</p> <p>#8 #5 AND #6 AND #7</p>	
	Pareceristas	
	Não realizado.	

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
1	-	ClinicalTrials.gov
2	-	Lista de referências de estudos incluídos
3	-	Lista de referências de diretrizes

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
Não há.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Rayyan	Adequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Um revisor	Inadequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Um revisor	Inadequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	Formulário padronizado no Excel	Adequado	Formulário padronizado no Excel
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequado	Dois revisores
Resolução divergências	Consenso	Adequado	Terceiro revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
Não há.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Apêndice III – Fluxograma de seleção de estudos

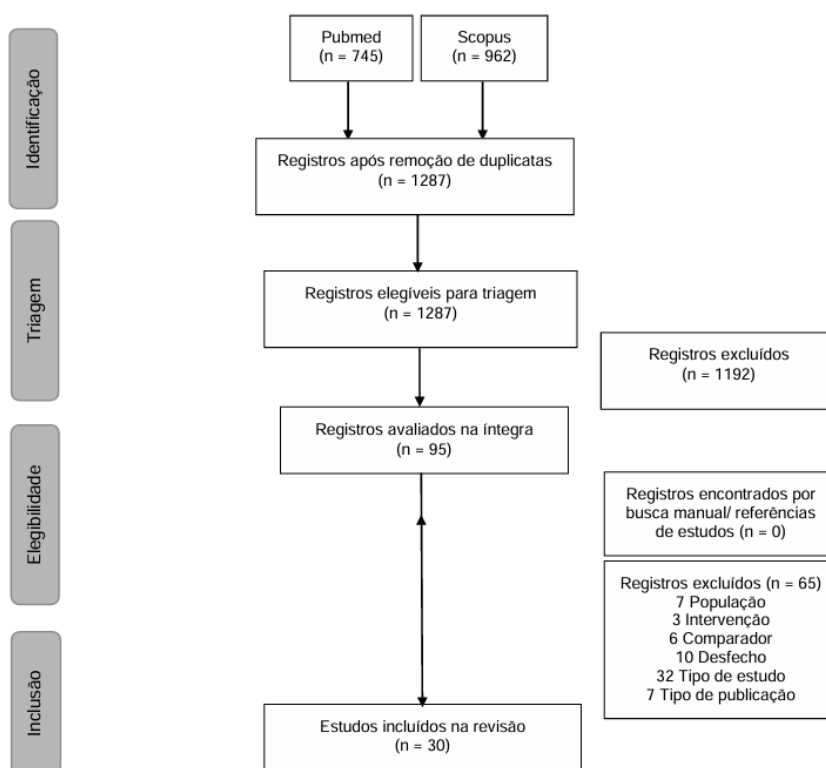
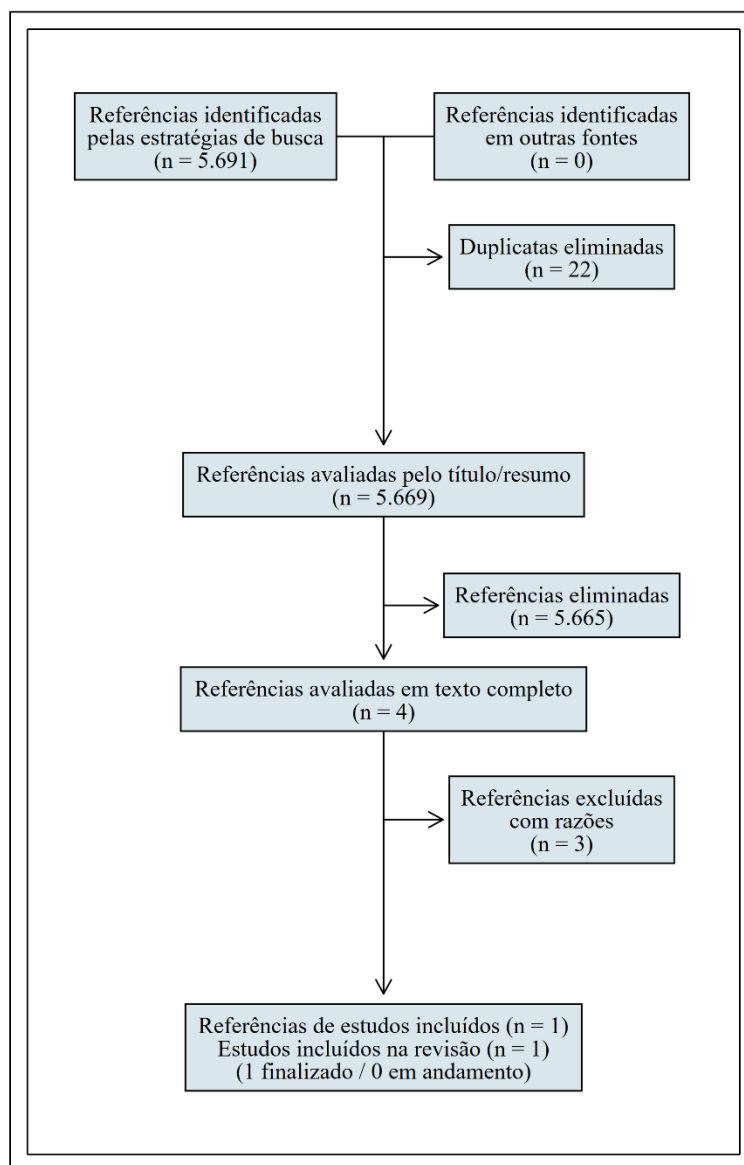


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Não há.

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
O proponente excluiu 65 estudos após leitura na íntegra	A lista de estudos incluídos e as razões para exclusão podem ser encontradas no Apêndice 3 do documento submetido pelo proponente 20241000178_PTC - Revisão Sistemática.
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Bhatt 2022 ⁵	Fase estendida de um ECR já incluído na revisão sistemática (SIMPLICITY HTN-3 Trial).
Kandzari 2023 ⁶	Não incluiu população de pacientes resistentes à hipertensão nos critérios deste relatório.
Mahfoud 2022 ⁷	Não incluiu população de pacientes resistentes à hipertensão nos critérios deste relatório.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Não há.

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Não há	-
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Não há.	-

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
-

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O proponente apresentou as características dos estudos incluídos nas páginas 26 a 33 do documento 2024000178_PTC - Revisão Sistemática. Os quadros apresentados foram reproduzidos nos **Quadros 11 e 12** deste relatório.

Após o processo de seleção deste relatório, foi identificada uma revisão sistemática Cochrane com alta qualidade metodológica que foi incluída considerada na análise dos desfechos.⁸ Importante ressaltar que foi realizada busca ampla e sensível por novos ensaios clínicos randomizados publicados após a data de publicação da revisão sistemática e nenhum foi encontrado. No relatório do PROPONENTE, também não foi identificado nenhum ensaio clínico randomizado publicado posteriormente à publicação da revisão sistemática incluída.

Quadro 11. Características dos estudos primários incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Autor, ano	Estudo	Desenho	Follow-up	N int/ N cont	População	Alternativa	Principais resultados
Azizi, 2015	DENERHT	ECR	6 meses	53/53	Indivíduos com hipertensão resistente (PAS \geq 140mmHg, com uso de 3 ou mais AHP em doses máximas)	Symlicity Flex e medicação; controle (medicação).	No grupo que recebeu a DSR, houve redução na PAS ambulatorial de 24h de 15,4 mmHg e na PAS de consultório de 15,1 mmHg. A incidência de eventos adversos graves foi pequena nos dois grupos.
Bakris, 2015	SYMPPLICITY HTN-3	ECR	12 meses	319/48	Indivíduos com hipertensão resistente com PAS \geq 160mmHg (após uso de 3 AHP, sendo 1 diurético)	Symlicity Flex; sham (angiografia renal)	Redução de 18,9 mmHg (SD = 25,4) na PAS de consultório dos pacientes que receberam a DSR. 6,8% dos pacientes do grupo DSR apresentaram eventos adversos, enquanto 7,2% no grupo controle.
Bhatt, 2022	SYMPPLICITY HTN-3	ECR	36 meses	219/134	Indivíduos com hipertensão resistente (PAS \geq 160mmHg (após uso de 3 AHP, sendo 1 diurético)	Symlicity Flex; Sham (angiografia renal)	Diminuição média na PAS de consultório de 26,4 mmHg (SD 25,9) e na PAS ambulatorial de 24h de 15,6 mmHg (SD 20,8) no grupo que recebeu DSR. As taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos, sem evidências de complicações tardias no grupo DSR.
Brandt, 2012	-	ECNR	6 meses	46/18	PA de consultório \geq 160 mm Hg (\geq 150 mm Hg para pacientes com diabetes tipo 2), com uso de 3 AHP (incluindo um diurético)	Symlicity Flex; terapia usual	Redução de 27,8 mmHg (p < 0,001) na PAS de consultório, no grupo que recebeu a DSR. Não foram relatados efeitos adversos.
Bohm, 2020	SPYRAL HTN-OFF MED pivotal	ECR	3 meses	156/150	Indivíduos com hipertensão resistente leve a moderada (PAS \geq 150 mm Hg e < 180 mm Hg) e MAPA 24h PAS \geq 140 mm Hg e < 170 mm Hg	Symlicity Spyral; Sham (angiografia renal)	O grupo que recebeu a DSR obteve 9,2mmHg e o grupo controle 2,5 mmHg de redução na PAS de consultório. Em ambos os grupos foi observada apenas 1 evento adverso grave, não relacionado ao procedimento.

de Jager, 2017	SYMPATHY	ECR	6 meses	94/44	Indivíduos com hipertensão resistente (MAPA sistólica média diurna ≥ 135 mm Hg, apesar do uso de ≥ 3 agentes redutores da PA ou com intolerância documentada para ≥ 2 agentes redutores da PA)	Cateter da escolha do profissional responsável pelo procedimento; terapia usual	Na PAS de consultório, houve diferença de 8,2 mmHg entre os grupos DSR e controle (sendo que houve aumento da PAS no grupo controle). Não houve diferença significativa de efeitos adversos entre os grupos, sendo que todas as complicações pós-procedimento, foram recuperadas sem sequelas.
Desch, 2015	-	ECR	6 meses	35/36	Indivíduos com hipertensão resistente ao tratamento de ≥ 3 AHP (incluindo um diurético), com PA sistólica média diurna na MAPA entre 135 e 149 mm Hg	Symlicity Flex; Sham (angiografia renal)	Diminuição de 8,3 mmHg da PAS ambulatorial de 24h no grupo com DSR. Não foram observados eventos adversos ou complicações devido ao procedimento.
Doltra, 2014	-	ECNR	6 meses	23/5	Indivíduos com PAS acima da meta (≥ 140 mm Hg) ou PAS ambulatorial média de 24 horas > 135 mm Hg, com uso de ≥ 3 agentes AHP, incluindo um diurético nas doses máximas ou mais altas toleradas	Symlicity Flex; controle (medicação)	Redução de 17,2 mmHg ($p < 0,0001$) na PAS de consultório nos pacientes que receberam DSR. Efeitos adversos e complicações não foram relatados.
Esler, 2010	SYMPLOCITY HTN-2	ECR	12 meses	49/51	Hipertensos com PAS ≥ 160 mmHg (≥ 150 mmHg se DM 2) com ≥ 3 AHP	Symlicity; terapia usual	O grupo que recebeu a DSR apresentou redução de 32mmHg (SD = 23) na PAS de consultório e 11mmHg (SD = 15) na PAS ambulatorial de 24h. Não houve complicações graves devido ao procedimento. 7 pacientes que desenvolveram bradicardia transiente intraprocedural, resolvida sem sequelas.

Ewen, 2014	-	ECNR	6 meses	50/10	Indivíduos com PA de consultório >140/90 mmHg apesar do uso de ≥ 3 AHP, incluindo um diurético	Symlicity; terapia com AHP estável	Os pacientes que receberam DSR tiveram redução de 26 mmHg (SD = 3), já o grupo controle reduziu 2mmHg (SD = 5) na PAS de consultório. Eventos adversos não foram observados em ambos os grupos.
Franzen, 2015	-	ECNR	6 meses	20/7	Indivíduos com PAS de consultório de pelo menos 150 mm Hg, tratamento estável com ≥ 3 AHP (inclusive um diurético) em doses máximas toleráveis	Symlicity; terapia usual	Diminuição de 18,2 mmHg ($p < 0,01$) na PAS de consultório no grupo que recebeu a DSR. Eventos adversos e complicações não foram reportados.
Jacobs, 2017	INSPIRED	ECR	6 meses	6/9	Indivíduos com PA de consultório de pelo menos 140 mm Hg sistólica, ou PAS 24h ≥ 130 mmHg, com uso de ≥ 3 AHP (incluindo um diurético)	EnligHTN; terapia usual.	A diferença na PAS de consultório entre o grupo DSR e o controle foi de 19,5 mmHg e na PAS ambulatorial de 24h foi de 22,4 mmHg (em ambos houve aumento na PAS no grupo controle. Não ocorreram eventos adversos graves. Apenas um caso de irregularidades leves da artéria renal esquerda foi observado 6 meses após DRS.
Kario, 2015	SYMPPLICITY HTN-Japan	ECR	6 meses	22/19	Indivíduos com hipertensão não controlada, PAS de consultório ≥ 160 mmHg em uso de ≥ 3 classes de AHP na dose máxima tolerada, incluindo um diurético	Symlicity; terapia usual.	Diminuição de 16,6 mmHg (SD = 18,5) na PAS de consultório e de 7,5 mmHg (SD = 12) na PAS ambulatorial de 24h no grupo DRS. A taxa de eventos adversos graves e complicações foi 0% em ambos os grupos.
Mahfoud, 2012	-	ECNR	6 meses	88/12	Indivíduos com PAS ≥ 160 mm Hg (≥ 150 mm Hg para pacientes diabéticos tipo 2), com uso de ≥ 3 AHP em doses máximas ou máximas toleradas (incluindo um diurético)	Symlicity Flex; terapia usual.	Houve redução de 26,6 mmHg (SD = 2,5) na PAS de consultório nos pacientes que receberam a DSR. Dois pacientes tiveram complicação no acesso, que foi resolvida com apenas compressão.

Mahfoud, 2014	-	ECNR	6 meses	55/17	Indivíduos com PAS ≥ 140 mm Hg ou PAS ambulatorial média de 24 h > 135 mmHg, apesar do uso de ≥ 3 AHP, incluindo um diurético nas doses máximas ou mais altas toleradas	Symlicity Flex; terapia usual.	No grupo que recebeu a DSR, houve redução de 22mmHg ($p < 0,001$) na PAS de consultório. Efeitos adversos não foram relatados.
Mathiassen, 2016	ReSET	ECR	6 meses	35/33	Indivíduos com MAPA diurno PAS ≥ 145 mmHg, uso estável com no mínimo 3 AHP não diuréticos	Symlicity; sham (radiografia simulada)	Diminuição de 3,7 mmHg (SD = 16,4) na PAS ambulatorial de 24h no grupo DSR. Apenas dois casos de hematomas femoral autolimitado foram relatados.
Townsend, 2017	SPYRAL HTN-OFF MED	ECR	3 meses	37/41	Indivíduos com hipertensão resistente leve a moderada (PAS ≥ 150 mm Hg e < 180 mm Hg e MAPA 24-h PAS ≥ 140 mm Hg e < 170 mm Hg)	Symlicity Spyral; Sham (angiografia renal)	No grupo que recebeu a DSR, houve redução de 10mmHg ($p < 0,0004$) na PAS de consultório e 5,5mmHg ($p = 0,0031$) na PAS ambulatorial de 24h. Nenhum evento adverso grave foi observado nos grupos da DSR ou sham ao longo dos 3 meses.
Zhang, 2014	-	ECNR	6 meses	39/38	Indivíduos com hipertensão resistente com PAS ≥ 160 mm Hg (DM 2 ≥ 150 mm Hg), após melhorias no estilo de vida e com uso de 3 tipos de AHP, incluindo diuréticos.	Cateter 5F IBI; terapia usual.	O grupo de DSR apresentou redução de 25,8mmHg (SD = 5,1) na PAS de consultório. Apenas 3 casos de hematomas foram relatados, resolvidossem sequelas.

AHP: anti-hipertensivo; ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado, PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; QE: estudo quase-experimental; DSR – Denervação Renal;

Quadro 12. Características dos estudos secundários incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Estudo	Tipo de estudo	Crítérios inclusão	Alternativa	N estudos (N pacientes)	Confiança evidência (AMSTAR)	Principais achados
Agasthi, 2019	RSMA de ECR e EC	Estudos que avaliaram DSR vs tratamento padrão com ou sem procedimento sham, em pacientes com HR, em terapia com ≥ 3 medicamentos com protocolo publicado, tempo de acompanhamento ≥ 6 meses	DSR; Sham controle; terapia padrão	15(857)	moderada	Na análise combinada a mudança na PA de consultório no grupo DSR foi de $-14,65 \pm 22,29$ (sistólica) e $-6,88 \pm 11,89$ (diastólica) enquanto na PA ambulatorial de 24h foi de $-7,53 \pm 15,14$ (sistólica) e $-4,64 \pm 9,18$ (diastólica) – em mmHg.
Chen, 2017	RSMA de ECR e estudos observacionais	Estudos que avaliaram DSR no tratamento de pacientes com HR leve, PAS de consultório entre 140 e 160 mm Hg ou PAS ambulatorial média entre 135 e 150 mm Hg, apesar do tratamento com ≥ 3 medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético	DSR; sham controle	3(145)	criticamente baixa	A análise mostrou uma maior redução na MAPA no grupo DSR em comparação com o grupo controle (Δ PAS: $-11,7 \pm 9,9$ mm Hg no grupo DSR vs $-3,5 \pm 9,6$ mm Hg no grupo de controle [$P < 0,001$]; Δ PAD: $-5,3 \pm 6,3$ mm Hg no grupo DSR vs $-2,1 \pm 5,5$ mm Hg no grupo de controle [$P = 0,004$]).
Davis, 2013	RSMA de ECR e estudos observacionais	Estudos que avaliaram DSR vs tratamento padrão em pacientes com HR, em terapia com ≥ 3 medicamentos, tempo de acompanhamento ≥ 3 meses	DSR; terapia padrão	12(561)	moderada	Diferença da PAS média no subgrupo por tipo de cateter, com estudos com cateter Symplicity mostrou uma redução de 21,10 (IC 95% -25,77 a -16,59, $p=0,005$) (6 estudos).
Gosain, 2013	RS de ECR e estudos observacionais	ECR, relato e série de casos que incluíram pacientes com hipertensão resistente que receberam DSR	DSR; controle	19(683)	criticamente baixa	Os dois ECRs incluídos mostraram diminuição significativa na PA entre os indivíduos que receberam DSR, em comparação ao controle ($-31/-9$ mmHg vs $0/-1$ mmHg em 3 meses e o estudo Symplicity HTN-2 teve redução absoluta de $-32/-12$ mmHg vs $+1/0$ mmHg em seis meses).

Kwok, 2014	RSMA de ECR e estudos observacionais	Estudos que avaliaram DSR vs grupo controle em pacientes com hipertensão resistente	DSR; controle	12(1556)	moderada	Os estudos Symplicity HTN-2 (controle: terapia usual) e Symplicity HTN-3 (controle: sham) mostraram diminuições expressivas na PA, conforme apresentada na tabela 3.
Makai, 2017	RSNMA de ECR	Estudos que avaliaram MAPA de 24h em pacientes com hipertensão resistente tendo como intervenção ou comparador: DSR, ajuste de terapia, ou placebo	DSR; sham controle; ajuste terapêutico	20(NR)	moderada	Em comparação ao procedimento simulado (sham controle) apenas DSR alcançou redução significativamente maior da PAS ambulatorial de 24h, com uma probabilidade de 82% segundo a meta-análise em rede de alcançar uma redução de PAS clinicamente relevante.
Maqsood, 2021	RS de EC	Estudos clínicos prospectivos que avaliaram o manejo da hipertensão resistente em pacientes que receberam DSR	DSR; sham controle	9(NR)	moderada	Os estudos Symplicity HTN-3, Spyral HTN-OFF MED, Spyral HTN-ON MED, Spyral Pivotal, ReSet, DENERHTN e Desch et, 2015 foram apresentados de forma descritiva e possuem seus principais achados detalhados na tabela 3. Dois estudos apresentaram técnica de DSR diferentes das de interesse neste dossiê.
Pancholy, 2014	RSMA de ECR ou estudos controlados	Estudos que avaliaram pacientes com hipertensão resistente (PAS \geq 160 mm Hg, apesar do uso de dose máxima de 3 AH diferentes, incluindo um diurético) que receberam DSR	DSR; terapia usual	5(800)	moderada	Pacientes que receberam DSR tiveram significativa redução na PAS (-24,7mmHg IC 95% -32,5 a -16,8, p=0,001) e PAD (-8,4mmHg IC 95% -10,6 a -6,4, p=0,001) em seis meses de seguimento.
Qi, 2016	RSMA de ECR ou estudos controlados	Estudos que avaliaram pacientes com hipertensão resistente que receberam DSR	DSR; controle, sham controle	13 (1604)	moderada	Quatro estudos controlados reportaram diminuição na PA de consultório em 3 meses, e a meta-análise demonstrou uma redução média de 22,92mmHg (IC 95% 13,26 a 30,59) na PAS e uma média de 6,87mmHg (IC 95% 3,41 a 10,33) na PAD em comparação ao controle. Sete estudos reportaram diminuição da PA em seis meses, sendo a redução média de PAS de 23,32mmHg (IC 95% 16,63 a 30,01) e redução média na PAD de 9,22mmHg (IC 95% 4,88 a 13,57). Quatro estudos relataram diminuição significativa na PAS ambulatorial de 24h, com redução média de 10,97mmHg (IC 95% 5,42 a 16,52).

Silverwhatch, 2021	RSNMA de ECR	Estudos que avaliaram DSR em pacientes com hipertensão resistente, utilizando radiofrequência na artéria principal e os ramos, ultrassom, ou combinação com terapia	DSR; sham controle; terapia	20(2152)	moderada	DSR com radiofrequência na artéria principal e ramos teve uma redução significativamente maior na PAS ambulatorial de 24 horas em comparação com ablação apenas na artéria principal, com uma diferença na redução de -7,8 mmHg (IC 95% -15,1 a -0,4), bem como para o sham controle, com uma diferença média de -7,2 mmHg (IC 95% -13,6 a -0,8)
Syed, 2021	RSMA de ECR	Estudos que avaliaram pacientes com hipertensão tratados com DSR, comparados a grupo simulado (sham controle)	DSR; sham controle	8(1363)	moderada	Foi observado uma redução média na PAS ambulatorial de 24h de -3,55mmHg (IC 95% - 4,91 a -2,19) favorecendo DSR vs sham, sendo também observada essa redução na PAD ambulatorial de 24h (redução média de -1,87, IC 95% -3,07 a -0,66). Para PAS de consultório a diferença na redução foi ainda mais expressiva favorecendo a DSR com a diferença de redução média de -5,5mmHg (IC 95% -7,59 a -3,40) e PAD de -3,20mmHg (IC 95% -4,47 a -1,94) comparada ao sham controle.
Yao, 2016	RSMA de ECR	Estudos que avaliaram pacientes com hipertensão resistente tratados com DSR vs pacientes tratados com terapia médica padrão	DSR; terapia usual; terapia ajustada	8(NR)	moderada	No subgrupo de interesse, sem ajuste da medicação dos grupos, intervenção e controle, foi encontrada uma diferença média na redução da PAS de -15.56 mm Hg (CI 95% -26.33 a -4.80) favorecendo o grupo da DSR. No entanto, para o grupo de ajuste da medicação a diferença na redução não foi significativa.

AH: anti-hipertensivo; EC: estudos clínicos; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hipertensão resistente; IC: intervalo de confiança; NR: não reportado; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; QE: estudo quase-experimental; DSR: Denervação Renal; RS: revisão sistemática; RSMA: revisão sistemática com meta-análise, RSNMA: revisão sistemática sem meta-análise.

Quadro 13. Características da revisão sistemática incluída na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
Pisano 2021 ⁸	Multicêntrico, hospitalar	RS	<p>Adultos com hipertensão arterial sistêmica refratária ao uso de 3 medicamentos anti-hipertensivos, incluindo um diurético (15 ECR, n = 1.416).</p> <p>O tempo de acompanhamento variou de 3 a 84 meses (mediana de 6 meses).</p>	Denervação simpática renal percutânea.	Cuidados usuais isolados ou sham	<p>Proporção de pacientes com infarto do miocárdio</p> <p>Proporção de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico</p> <p>Proporção de pacientes com angina instável</p> <p>Proporção de pacientes necessitando de hospitalização</p> <p>Pressão arterial sistólica e diastólica de 24h</p> <p>Pressão arterial sistólica e diastólica de consultório</p>	Nenhuma

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

É importante ressaltar que apesar de ter como critério de inclusão qualquer tipo de denervação simpática renal, todos os ensaios clínicos randomizados incluídos avaliaram os efeitos de técnicas de radiofrequência. Portanto, todas as análises e interpretação apresenta pela revisão sistemática são relevantes e aplicáveis para a pergunta desde relatório.

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE não apresentou um quadro com os resultados por desfecho de interesse. O resultado da análise está apresentado textualmente pelo PROPONENTE nas páginas **26 a 40** do documento **2024000178_PTC - Revisão Sistemática**.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Desfecho	Estudo (Autor, ano)
	Pisano 2021 ⁸
Infarto do miocárdio	RR: 1,31 (IC 95%: 0,45-3,84; 742 participantes, 4 ECRs)
Acidente vascular cerebral isquêmico	RR: 0,98 (IC 95%: 0,33-2,95; 892 participantes, 5 ECRs)
Angina instável	RR: 0,51 (IC 95%: 0,09-2,89; 270 participantes, 3 ECRs)
Hospitalização	RR: 1,24 (IC 95%: 0,50 a 3,11; 743 participantes, 3 ECRs)
Pressão sistólica 24h	DM = - 5,29 mmHg (IC 95%: -10,46 a -0,13; 1045 participantes, 9 ECRs)
Pressão diastólica 24h	DM = - 3,75 mmHg (IC 95%: -7,10 a -0,39; 1004 participantes, 8 ECRs)
Pressão sistólica de ambulatório	DM = - 5,92 mmHg (IC 95%: -12,94 a 1,10; 1090 participantes, 9 ECRs)
Pressão diastólica de ambulatório	DM = - 4,61 mmHg (IC 95%: -8,23 a 0,99; 1049 participantes, 8 ECRs)
Eventos adversos	Eventos adversos foram relatados de maneira heterogênea pelos estudos incluídos, sendo que apenas um ensaio clínico relatou uma taxa de eventos adversos graves de 26% no grupo intervenção e 27% no grupo de cuidados usuais. No entanto, estes eventos em sua maioria já foram captados em outros desfechos (como hospitalização). De modo geral, a intervenção apresentou nenhum ou pouco efeito em eventos adversos gerais, como dor lombar, episódios hipotensivos e hipercalemia.

[DM: Diferença de médias; ECRs: Ensaios clínico randomizados; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo].

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
Não há.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

CrITÉRIOS	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	ROB 2.0, AMSTAR-2	Adequado	AMSTAR-2
Revisores envolvidos	Não relatado	-	Dois revisores
Resolução divergências	Não relatado	-	Terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
Não há.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos randomizados (RoB 2.0)

Estudo	Randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado	Viés global
Azizi, 2015(32)						
Bakris, 2015(33)						

MAPESolutions – Dossiê de Valor
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

40

Bhatt, 2022 (81)						
Bohm, 2020(14)						
de Jager, 2017(36)						
Desch, 2015(37)						
Esler, 2010(39)						
Jacobs, 2017(42)						
Kario, 2015(43)						
Mathiassen, 2016(46)						
Townsend, 2017(47)						

= baixo risco = alto risco ? = algumas preocupações

Tabela 6. Avaliação do risco de viés de estudos clínicos não randomizados (ROBINS-I)

Estudo	Variável de confusão	Seleção de participantes	Classificação das alternativas	Desvios de intervenções pretendidas	Perda de dados	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado
Brandt, 2012(35)							
Doltra, 2014(38)							
Ewen, 2014(40)							
Franzen, 2015(41)							
Mahfoud, 2012(44)							
Mahfoud, 2014(45)							
Zhang, 2014(48)							

= baixo risco = alto risco ? = risco incerto

Tabela 7. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Q 01	Q 02	Q 03	Q 04	Q 05	Q 06	Q 07	Q 08	Q 9*	Q 10	Q 11*	Q 12	Q 13	Q 14	Q 15	Q 16	#
Agasthi, 2019(49)	S	N	S	S	S	S	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	S	S	☹
Chen S, 2017(50)	S	N	S	S	N	N	N	S	N/N	N	S/S	N	N	S	N	S	☹
Davis, 2013(51)	S	N	S	S	S	S	N	S	S/S	N	S/S	S	S	S	N	S	☹
Gosain, 2013(52)	S	N	S	S	S	S	N	S	N/N	S	NA/NA	NA	N	S	NA	N	☹
Kwok, 2014(53)	S	N	S	S	S	S	N	S	S/S	N	S/S	S	S	S	S	S	☹
Makai, 2017(54)	S	S	S	S	S	S	N	S	S/NA	N	S/S	S	S	S	S	S	☹
Maqsood, 2021(55)	S	N	S	S	S	S	N	S	S/NA	N	NA/NA	NA	S	N	NA	S	☹
Pancholy, 2014(56)	S	N	S	S	S	S	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	S	S	☹

MAPESolutions – Dossiê de Valor
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

41

Qi, 2016(57)	S	N	S	S	S	S	N	S	S/S	N	S/S	S	S	S	S	S	☹
Silverwhatch, 2021(58)	S	N	S	S	S	S	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	S	S	☹
Syed, 2021(59)	S	S	S	S	S	N	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	N	N	☹
Yao, 2016(60)	S	N	S	S	S	S	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	S	S	☹

*Questões com sub-itens (A e B), resultados reportados de maneira consecutiva

S: sim; PS: parcialmente sim; N: não; NA: item não aplicável

#: confiança final na evidência

 Alta
 Moderada
 Criticamente baixa

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Domínio AMSTAR-2	Pisano 2021 ⁸
Pergunta de pesquisa e critérios de inclusão	Sim
Registro de protocolo prospectivo	Sim
Justificativa da escolha dos desenhos do estudo para inclusão	Sim
Busca abrangente da literatura	Sim
Seleção dos estudos em duplicata	Sim
Extração de dados em duplicata	Sim
Lista de estudos excluídos com justificativa	Sim
Descrição dos estudos incluídos	Sim
Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	Sim
Relato da fonte de financiamento dos estudos incluídos	Sim
Métodos adequados para combinação estatística (metanálise)	Sim
Impacto do risco de viés no resultado das metanálises	Sim
Impacto do risco de viés na discussão e conclusões	Sim
Discussão sobre a heterogeneidade observada	Sim
Avaliação do viés de publicação	Sim
Relato do financiamento e conflitos de interesse	Sim

Global	Alta confiança nos resultados
--------	-------------------------------

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
Não há.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 8. Avaliação da qualidade da evidência

Desfechos	Estudos	Medida de efeito	Confiança na evidência
PAS de consultório	15	-16,06mmHg (IC 95% -20,48 a -11,65)	Moderada
PAD de consultório	15	-6,14mmHg (IC 95% -7,14 a -5,13)	Moderada
PAS ambulatorial de 24h	10	-4,98mmHg (IC 95% -6,45 a -3,51)	Alta
PAD ambulatorial de 24h	10	-3,14mmHg (IC 95% -4,16 a -2,12)	Alta

*Critérios do GRADE avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação ou outros
IC: intervalo de confiança 95%

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Denervação renal						
Paciente ou população: Pacientes com hipertensão renal resistente						
Contexto: Ambulatorial						
Intervenção: Denervação renal						
Comparação: cuidados usuais ou sham						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)*		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação *
	Risco com controle	Risco com denervação renal				
Infarto do miocárdio	14 por 1.000	18 por 1.000 (6 para 54)	RR 1.31 (0.45 para 3.84)	742 (4 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{1,2}	A denervação renal pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de infarto do miocárdio.**
Acidente vascular isquêmico	14 por 1.000	14 por 1.000 (4 para 41)	RR 0.98 (0.33 para 2.95)	892 (5 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{1,2}	A denervação renal pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de acidente vascular isquêmico.**
Angina instável	22 por 1.000	11 por 1.000 (2 para 63)	RR 0.51 (0.09 para 2.89)	220 (3 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{1,2}	A denervação renal pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de angina instável.**
Hospitalização	28 por 1.000	35 por 1.000 (14 para 87)	RR 1.24 (0.50 para 3.11)	743 (3 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa ^{1,2}	A denervação renal pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de angina instável.**
Pressão sistólica de 24h (mmHG)	Pressão sistólica de 24h variou de 139 a 157,1	Pressão foi em média 5,29 menor (95% IC de -10,46 a -0,13)	-	1045 (9 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ¹	A denervação renal provavelmente reduz discretamente a média de pressão sistólica de 24h.
Pressão diastólica de 24h (mmHG)	Pressão diastólica de 24h variou de 80 a 89,3	Pressão foi em média 3,75 menor (95% IC de -7,10 a -0,39)	-	1004 (8 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ¹	A denervação renal provavelmente reduz discretamente a média de pressão diastólica de 24h.
Pressão sistólica de consultório (mmHG)	Pressão sistólica de consultório variou de 140 a 165,7	Pressão foi em média 5,92 menor (95% IC de -12,94 a 1,10)	-	1090 (9 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ¹	A denervação renal provavelmente reduz discretamente a média de pressão sistólica de consultório.
Pressão diastólica de consultório (mmHG)	Pressão diastólica de consultório variou de 83,8 a 99,2	Pressão foi em média 4,61 menor (95% IC de -8,23 a 0,99)	-	1049 (8 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ¹	A denervação renal provavelmente reduz discretamente a média de pressão

diastólica de consultório.

Legenda

* O risco no grupo 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%).

* Comentários e interpretações foram adicionados com base nas recomendações da última versão do Cochrane handbook.

** Apesar de intervalos de confiança amplo, a baixa taxa de eventos (~1%) ressalta que qualquer efeito contemplado pelo intervalo de confiança é pequeno. Segundo o GRADE, a interpretação das estimativas de efeito deve ser realizada preferencialmente pelo efeito absoluto da intervenção.

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; DM: Diferença de média.

Explicações

1. Imprecisão: reduzida em um nível por imprecisão.

2. Viés de publicação: reduzida um nível pois desfecho clínico óbvio relatado por metade dos estudos incluídos.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

Não há.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	“A denervação simpática renal se mostrou uma alternativa segura e efetiva, demonstrado a partir dos estudos primários, sendo que a tecnologia reduz os níveis pressóricos, em consultório e em MAPA, em média em 16,1 mmHg em comparação a anti-hipertensivos. Assim, considerando que a cada redução de 10 mmHg se reduz em 20% as complicações cardiovasculares, consequentemente, a DSR reduz o risco de eventos	Este relatório de análise crítica incluiu uma revisão sistemática Cochrane de alta qualidade que incluiu 15 ensaios clínicos randomizados totalizando 1.416 participantes. Com base nos resultados encontrados, a realização da denervação renal simpática por ablação com radiofrequência em pacientes com hipertensão resistente: <ul style="list-style-type: none"> pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular isquêmico, angina instável e

	cardiovasculares, taxa de doença renal crônica terminal, insuficiência cardíaca e a mortalidade associada. Além disso, essa redução dos níveis pressóricos, irá melhorar a qualidade de vida do indivíduo.”	<p>hospitalização (evidência de baixa certeza).</p> <ul style="list-style-type: none"> • provavelmente reduz discretamente a média de pressão sistólica e diastólica de 24h e a média de pressão sistólica e diastólica de consultório (evidência de moderada certeza). • Eventos adversos foram relatados de maneira heterogênea pelos estudos incluídos, sendo que apenas um ensaio clínico relatou uma taxa de eventos adversos graves de 26% no grupo intervenção e 27% no grupo de cuidados usuais. No entanto, estes eventos em sua maioria já foram captados em outros desfechos (como hospitalização). De modo geral, a intervenção apresentou nenhum ou pouco efeito em eventos adversos gerais, como dor lombar, episódios hipotensivos e hipercalemia.
Limitações	Não apresentado.	A análise deste relatório de análise crítica considerou as evidências de uma revisão sistemática Cochrane com alta qualidade metodológica. Existem incertezas inerentes às revisões sistemáticas. A natureza da intervenção (procedimento) também aumenta a heterogeneidade das análises e a dificuldade de mensurar desfechos de segurança.
Conclusões	“Desta forma, é importante oferecer essa opção de tratamento e considerar a incorporação de denervação renal para pacientes com hipertensão resistente ao tratamento com três ou mais anti-hipertensivos, visando a disponibilização de uma alternativa terapêutica comprovadamente eficaz, que vai além do tratamento medicamentoso.”	Com base em evidências de baixa a moderada certeza, a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos cardiovasculares clinicamente relevantes e na necessidade de hospitalização, porém provavelmente reduz discretamente a média de pressão arterial em diferentes desfechos relacionados à pressão arterial sistólica e diastólica.

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Referências completas e coerentes.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (x) Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>Existem limitações conceituais importantes no modelo, como a interrupção do modelo de Markov em 79 anos e a não utilização de taxa de desconto em um modelo com distribuição assimétrica de custos no horizonte temporal.</p> <p>Também existem limitações importantes na transparência e escolha dos parâmetros de custo e efetividade adotados. Em muitos casos, não está claro qual a fonte do parâmetro nem os componentes de custos associados à intervenção.</p>

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 22**.

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequada
Horizonte temporal	Tempo de vida (45 ~ 79 anos)	Tempo adequado: Não. Não está claro o horizonte temporal, mas parece que o modelo de Markov foi interrompido em 79 anos.

		Não está claro o motivo e isto pode impactar a análise uma vez que componentes de custos importantes como eventos cardiovasculares maiores podem ocorrer com mais frequência após os 79 anos.
População-alvo	Pacientes com hipertensão resistente ao tratamento em uso de 3 ou mais anti-hipertensivos (incluindo um diurético)	Alinhado ao PICO: Sim
Tecnologia	Denervação renal por ablação com radiofrequência	Alinhado ao PICO: Sim
Comparador	Não realização da denervação renal (cuidados usuais isolados)	Alinhado ao PICO: Sim
Taxa de desconto anual	Não utilizado (20241000178_Planilha Modelo Econômico – AES, na aba “Apresentação”).	<p>Apropriado: Não.</p> <p>A não utilização de desconto é inadequada e impactante em um modelo de Markov como o apresentado para esta condição em saúde.</p> <p>Existe uma assimetria importante na distribuição de custos ao longo do horizonte temporal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Custo inicial alto relacionado ao procedimento - Custo anual até o evento baixo relacionado a um ano de vida com um paciente com hipertensão arterial sistêmica - Custo pós-evento elevado, com distribuição assimétrica pois eventos serão mais frequentes no final do horizonte temporal. <p>Esta assimetria na distribuição de custos faz com que a não utilização de descontos impeça qualquer conclusão robusta frente aos resultados apresentados.</p>
Desfechos de saúde	QALY	Apropriado: Sim
Mensuração da efetividade	Inadequado	O PROPONENTE não incluiu na análise de efetividade apresentada (20241000178_PTC - Revisão Sistemática) desfechos clínicos finais como mortalidade e incidência de eventos cardiovasculares. Para a análise de custo-efetividade, utilizou-se referências da literatura para estimativa da distribuição de

		<p>eventos, porém não há discussão sobre a qualidade destas evidências.</p> <p>Idealmente a análise de efetividade deve embasar a análise de custo-efetividade.</p> <p>Algumas referências também não estão adequadas, por exemplo, a referência para o parâmetro “<i>hazard ratio</i> de insuficiência cardíaca em pacientes com hipertensão” é a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca de 2018.</p> <p>Portanto, a escolha dos parâmetros de efetividade não está transparente.</p>
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	Inadequado	<p>Os parâmetros utilizados para a mensuração do QALY em cada estado do modelo também não estão transparentes.</p> <p>Idealmente, seriam embasados na análise de efetividade.</p> <p>As referências também não estão claras ou são citações de citações.</p> <p>Por exemplo, os parâmetros “Utility ECDV em paciente com DRCT” e “Utility ECDV em paciente com IC” não estão referenciados. Outros parâmetros, como “Utility insuficiência cardíaca” e “Utility DRCT” referenciam análises de custo-efetividade realizadas em outras perspectivas.</p>
Estimativa de recursos e custos	A estimativa de recursos e custos foi apresentada planilha anexa (20241000178_Planilha Modelo Econômico – AES), na aba “Custos”.	Não está claro se o custo se refere apenas à aquisição do produto necessário para o procedimento ou se neste valor estão incorporados custo associados ao procedimento (internação, material cirúrgico) e a eventos adversos relacionados ao procedimento. A fonte utilizada para esta estimativa parece ser a consulta com uma empresa fornecedora do produto.
Unidade monetária	Real	Adequado
Método de modelagem	Markov	Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim
Pressupostos do modelo	“Foi escolhido o modelo de estados transicionais, cadeias de Markov em função das características das alternativas em questão e das medidas a serem avaliadas. A Figura 1 apresenta o racional do modelo de Markov com os respectivos	Modelo de Markov com estados de transição esperado para a situação clínica proposta, com exceção do horizonte temporal interrompido em 79 anos.

	<p>estados de saúde: vivo sem evento, evento cardiovascular (ECDV) não-fatal, óbito por ECDV fatal, Insuficiência cardíaca (IC), doença renal crônica terminal (DRCT), óbito por DRCT e óbito por outras causas</p> <p>Supõe-se que os pacientes não poderiam retornar ao estado de saúde de origem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supõe-se que os pacientes do estado de saúde “evento CDV não-fatal”, podem permanecer no estado sem novo evento, ou ter “evento CDV não-fatal” recorrente, bem como podem evoluir para um dos estados de óbito. • Supõe-se que o paciente só possa estar em um dos estados de saúde a cada ciclo. • O modelo foi projetado para simular coortes de homens ou mulheres de 55 a 79 anos de idade, sem evento cardiovascular prévio. Desta forma, as probabilidades de transição foram calculadas considerando a Tábua da mortalidade do IBGE, dados do Global Burden Disease (GBD) e de estudos nacionais e internacionais, para cada ano de vida entre 55 e 79 anos, ajustados pelo RR para hipertensão resistente. • Na ausência de dados para ajuste das variáveis oriundo de pacientes com hipertensão resistentes, os autores utilizaram dados de estudos com pacientes com hipertensão com PAS de consultório ≥ 160 mmHg.” 	
Métodos analíticos	Não relatado	Apropriado: Sim
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	A planilha foi apresentada como anexo.	-

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; QALY: quality-adjusted life; PAS: Pressão Arterial Sistêmica

SUS: Sistema Único de Saúde

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Não há.

8.2 Resultados

Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Apresentados	Alguns parâmetros e decisões analíticas estão presentes apenas na planilha em anexo. Por exemplo, os parâmetros utilizados para as análises de sensibilidade estão completos apenas no anexo. Os custos associação à intervenção não estão claramente descritos e não está transparente a valoração de R\$44.605,00 por procedimento.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O proponente apresentou as estimativas de custo e da efetividade incremental	Adequado
Análise de sensibilidade	O proponente apresentou análise de sensibilidade determinística e probabilística	Parâmetros importantes, como o custo da intervenção e a taxa de desconto não foram utilizadas na análise de sensibilidade probabilística, o que limita sua generalização.
Caracterização da heterogeneidade	Não há	-

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Não há.

Quadro 24. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Procedimento	Custo de tratamento (único)	Diferença de custos
Com denervação renal por ablação com radiofrequência	R\$44.605,00	R\$ 44.605,00
Sem denervação renal por ablação com radiofrequência	R\$ 00,00	-

Quadro 25. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Com denervação renal por ablação com radiofrequência	18,26	1,54	R\$201.071,32	R\$17.555,47	R\$11.387,49
Sem denervação renal por ablação com radiofrequência	16,72	-	R\$183.515,86	-	-

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente
<p>O custo de realização do procedimento adotado pelo PROPONENTE foi apresentado na planilha anexa (20241000178_Planilha Modelo Econômico – AES), na aba “Custos”. Não está claro se o custo se refere apenas à aquisição do produto necessário para o procedimento ou se neste valor estão incorporados custo associados ao procedimento (internação, material cirúrgico) e a eventos adversos relacionados ao procedimento. A fonte utilizada para esta estimativa parece ser a consulta com uma empresa fornecedora do produto. É importante que o custeio da intervenção seja detalhado pois ele poderá impactar a razão de custo efetividade incremental, uma vez que o custo da intervenção corresponde a 22% do total do grupo com denervação simpática renal (R\$ 44mil / R\$ 201 mil).</p>

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“A denervação simpática renal, se mostrou uma alternativa segura e efetiva, desfechos esses, demonstrados a partir dos estudos primários, sendo que a tecnologia reduz os níveis pressóricos e, consequentemente, o risco de eventos cardiovasculares, taxa de doença renal crônica terminal, insuficiência cardíaca e a mortalidade associada. Além disso, essa redução dos níveis pressóricos, irá melhorar a qualidade de vida do indivíduo. A análise de custo-efetividade desenvolvida sugere a custo-efetividade da denervação simpática renal, pois a tecnologia promove aumento dos anos de vida saudável, bem como ganhos de qualidade de vida, visto pelo aumento dos anos de vida ajustados pela qualidade, quando comparada a ausência da intervenção. “</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –</p>	<p>As conclusões apresentadas são principalmente baseadas em resultados de efetividade e não relacionadas à parâmetros de custo.</p>

	20241000178_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	
Limitações	Não apresentado.	<p>Conforme apresentado no Quadro 22, existem limitações conceituais importantes no modelo, como a interrupção do modelo de Markov em 79 anos e a não utilização de taxa de desconto em um modelo com distribuição assimétrica de custos no horizonte temporal. Também existem limitações importantes na transparência e escolha dos parâmetros de custo e efetividade adotados. Em muitos casos, não está claro qual a fonte do parâmetro nem os componentes de custos associados à intervenção.</p> <p>Estas limitações impedem qualquer conclusão robusta frente aos resultados apresentados.</p>
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>Desta forma, é importante oferecer essa opção de tratamento e considerar a incorporação de denervação renal para pacientes com hipertensão resistente ao tratamento de 3 ou mais antihipertensivos, visando a disponibilização de uma alternativa terapêutica comprovadamente eficaz, que vai além do tratamento medicamentoso.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo</p>	<p>É importante ressaltar as limitações da análise para a generalização dos resultados para a prática.</p>

	<p>PROPONENTE –</p> <p>20241000178_ Estudo de</p> <p>Avaliação Econômica em Saúde –</p> <p>AES]</p>	
--	---	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Não há.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 27. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Inadequadas	As referências não foram apresentadas para alguns parâmetros de custo e efetividade utilizados.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Não há.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 28. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Dinâmico	Adequado	Estatístico
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Denervação renal simpática com ablação por radiofrequência	Adequado	Idem
Comparador	Não realização da denervação renal simpática com ablação por radiofrequência (cuidados usuais)	Adequado	Idem
Cenários	Cenário atual: sem incorporação da denervação renal simpática com ablação por radiofrequência.	Adequado	Idem

	Cenário alternativo: incorporação progressiva da denervação renal simpática com ablação por radiofrequência.		
Participação no mercado	Incorporação progressiva da denervação simpática renal com ablação por radiofrequência com início de 0,1% no ano 1 e 2% no ano 5.	Adequado. É lógico pensar que apenas uma pequena proporção de pacientes com hipertensão arterial resistente vai optar por realizar um procedimento cirúrgico.	Utilizamos a mesma estimativa do PROPONENTE.
<i>População</i>			
População	Pacientes com hipertensão arterial resistente (PAS \geq 160 mmHg) ao tratamento com \geq 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético.	Adequado	Idem
Cálculo da população elegível	Abordagem epidemiológica, considerando os seguintes parâmetros: - Prevalência de hipertensão arterial sistêmica = 23,9% ⁹	Adequado	Idem

	<p>- Proporção de pacientes com HAS tratados = 36,9%¹⁰</p> <p>- Proporção de pacientes com PAS não controlada = 63%¹⁰</p> <p>- Proporção de pacientes com PAS > 150 mmHg = 50%¹¹</p> <p>- Proporção de pacientes em uso de mais de 3 medicamentos = 30%¹¹</p>		
Subgrupos	Não realizado	Adequado	Idem
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	Custo do procedimento relatado por uma empresa.	Não há descrição se custos associados há intervenção estão incluídos na estimativa apresentada pelo PROPONENTE.	<p>Não foram identificadas nenhuma fonte para precificação do produto + procedimento a serem utilizados. O procedimento proposto não foi identificado no D-TISS e não há estimativa nacional na literatura deste custeio. Por este motivo, optou-se por adotar a estimativa de custo de procedimento apresentada pelo PROPONENTE.</p> <p>No entanto, é importante ressaltar que alterações</p>

			nesta estimativa podem aumentar de maneira importante o impacto orçamentário.
Componentes e fontes (comparadores)	Não há.	Adequado	Não há.
Custos associados	Também foram incluídos custos associados a eventos cardiovasculares maiores (derivados da análise de Markov).	O horizonte temporal da análise de impacto orçamentário (5 anos) não é sensível para captar custos relacionados à taxa de eventos cardiovasculares que provavelmente ocorrem com mais frequência no final do horizonte da análise de custo-efetividade. É importante considerar as limitações da análise de custo-efetividade (Quadro 22), principalmente os parâmetros clínicos pois estes influenciam a análise o custeio utilizado pelo PROPONENTE na análise de impacto orçamentário.	Devido as incertezas nos parâmetros clínicos e de efetividade, foram incluídas apenas custos diretos relacionados ao procedimento.
Custos não incluídos	Não há.	Adequado.	
Ajustes	Não há.	-	-

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente	
Não há.	

Quadro 29. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		Pareceristas	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	333.425	Ano 1	332.250
Ano 2	337.698	Ano 2	335.389
Ano 3	339.885	Ano 3	338.393
Ano 4	341.984	Ano 4	341.202
Ano 5	341.984	Ano 5	343.880
Total	1.694.976	Total	1.691.114
Média anual	338.995	Média anual	338.223

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente	
Não há.	

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência	0%	0%	0%	0%	0%
Sem a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência	0,1%	0,2%	0,5%	1,0%	2,0%
Sem denervação renal simpática por ablação com radiofrequência	99,9%	99,8%	99,5%	99,0%	98,0%

Quadro 31. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência	0%	0%	0%	0%	0%
Sem a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência	0,1%	0,2%	0,5%	1,0%	2,0%
Sem a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência	99,9%	99,8%	99,5%	99,0%	98,0%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente
--

O cenário apresentado possui uma doença prevalente e qualquer alteração na estimativa de <i>market share</i> pode resultar em uma mudança importante no impacto orçamentário identificado.
--

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

As principais limitações da análise de impacto orçamentário derivam da análise de avaliação econômica, pois o custeio do modelo de Markov foi transferido pelo PROPONENTE para a análise de impacto orçamentário.

Também não foi possível reproduzir integralmente todos os passos analíticos da análise de impacto orçamentária apresentada (20241000178_Planilha Análise de Impacto Orçamentário – AIO). Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no Quadro 28 (quarta coluna)].
--

Quadro 32. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	R\$ 44.605,00 por procedimento	Não foi possível identificar uma fonte para estimativa do custeio do procedimento de radiofrequência. Não foram identificadas referências pertinentes na literatura e o procedimento não está incluído no D-TISS.	Idem
Impacto por cenário	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 4.713.828.548,00 Alternativo: R\$ 5.328.728.500,00	-	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 00,00 Alternativo: R\$ 579.179.158,69
Impacto incremental	R\$ 614.899.952,00 (média anual R\$ R\$ 122.979.990,31)	-	R\$ 579.179.158,69 (média anual R\$ 115.835.831,74)
Caracterização da incerteza	Não realizada.	Não há.	Idem.

Quadro 33. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
2024	R\$ 44.605,00	-	Medtronic
2025	R\$ 44.605,00	-	Medtronic
2026	R\$ 44.605,00	-	Medtronic
2025	R\$ 44.605,00	-	Medtronic
2026	R\$ 44.605,00	-	Medtronic
Pareceristas			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência

2024	R\$ 44.605,00	-	Estimativa apresentada pelo PROPONENTE
2025	R\$ 44.605,00	-	Estimativa apresentada pelo PROPONENTE
2026	R\$ 44.605,00	-	Estimativa apresentada pelo PROPONENTE
2025	R\$ 44.605,00	-	Estimativa apresentada pelo PROPONENTE
2026	R\$ 44.605,00	-	Estimativa apresentada pelo PROPONENTE

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados	
<p>Não foi possível identificar uma fonte para estimativa do custeio do procedimento de radiofrequência. Não foram identificadas referências pertinentes na literatura e o procedimento não está incluído no D-TISS.</p> <p>É importante ressaltar que a estimativa de custeio não inclui custos relacionados à capacidade instalada do sistema, como infraestrutura e treinamento profissional que serão necessários para se adequar a eventual incremento de demanda do procedimento no sistema de saúde suplementar.</p>	

Quadro 34. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2024	R\$ 447.001.354,23	R\$ 461.963.005,84	-
2025	R\$ 767.821.189,15	R\$ 798.730.896,23	-
2026	R\$ 973.976.123,27	R\$ 1.053.160.784,49	-
2025	R\$ 1.169.941.078,05	R\$ 1.331.646.398,02	-
2026	R\$ 1.355.088.803,27	R\$ 1.683.227.414,94	-
Total	R\$ 4.713.828.548,00	R\$ 5.328.728.500,00	-
Pareceristas			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2024	R\$ 00,00	R\$ 14.820.013,37	-
2025	R\$ 00,00	R\$ 29.920.086,26	-

2026	R\$ 00,00	R\$ 75.470.205,92	-
2025	R\$ 00,00	R\$ 152.193.068,74	-
2026	R\$ 00,00	R\$ 306.775.784,40	-
Total	R\$ 00,00	R\$ 579.179.158,69	-

Comentários sobre o impacto orçamentário total
Não há.

Quadro 35. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2024	R\$ 14.961.651,61	-
2025	R\$ 30.909.707,08	-
2026	R\$ 79.184.661,22	-
2025	R\$ 161.705.319,98	-
2026	R\$ 328.138.611,67	-
Total	R\$ 614.899.952,00	-
Médio	R\$ 122.979.990,31	-
Pareceristas		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2024	R\$ 14.820.013,37	-
2025	R\$ 29.920.086,26	-
2026	R\$ 75.470.205,92	-
2025	R\$ 152.193.068,74	-
2026	R\$ 306.775.784,40	-
Total	R\$ 579.179.158,69	-
Médio	R\$ 115.835.831,74	-

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
Não há.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 36. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“A denervação simpática renal, se mostrou uma alternativa segura e efetiva, desfechos esses, demonstrados a partir dos estudos primários, sendo que a tecnologia reduz os níveis pressóricos e, consequentemente, o risco de eventos cardiovasculares, taxa de doença renal crônica terminal, insuficiência cardíaca e a mortalidade associada. Além disso, essa redução dos níveis pressóricos, irá melhorar a qualidade de vida do indivíduo.</p> <p>As análises econômicas desenvolvidas sugerem a custo-efetividade da denervação renal.</p> <p>Embora a realização da denervação renal resulte em um maior custo total de tratamento, a utilização dessa tecnologia promove aumento dos anos de</p>	<p>As conclusões apresentadas são principalmente baseadas em resultados de efetividade e não relacionadas a parâmetros de impacto orçamentário.</p> <p>Uma nova análise foi realizada utilizando o instrumento padrão da ANS. Por meio de uma abordagem epidemiológica, estimou-se uma população média anual de 338.223 pessoas elegíveis. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da denervação renal por ablação com radiofrequência foi de R\$ 579.179.158,69 (média anual de R\$ R\$ 115.835.831,74) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e <i>market share</i> alvo de 2% no quinto ano.</p> <p>As principais limitações da análise realizada se referem as incertezas no custeio do procedimento e da estimativa de <i>market share</i>, uma vez que mudanças pequenas</p>

	<p>vida saudável, bem como ganhos de qualidade de vida, visto pelo aumento dos anos de vida ajustados pela qualidade, quando comparada a ausência da intervenção. “</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</p>	<p>nestes parâmetros podem aumentar o impacto orçamentário projetado.</p>
Limitações	Não apresentadas	<p>As principais limitações da análise realizada se referem as incertezas no custeio do procedimento e da estimativa <i>de market share</i>, uma vez que mudanças pequenas nestes parâmetros podem aumentar o impacto orçamentário projetado.</p>
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>“Desta forma, é importante oferecer essa opção de tratamento e considerar a incorporação de denervação renal para pacientes com hipertensão resistente ao tratamento de 3 ou mais anti-hipertensivos, visando a disponibilização de uma alternativa terapêutica comprovadamente eficaz, que vai além do tratamento medicamentoso.”</p>	<p>É importante ressaltar as limitações da análise para a generalização dos resultados para a prática.</p>

	[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]	
--	--	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Não há

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 37. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Inadequadas	As referências não foram apresentadas para alguns parâmetros de custo e efetividade utilizados.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 38. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CADTH, Canadá http://www.cadthca/	<p>“O CADTH ainda não realizou uma ATS para DSR, portanto, não possui uma recomendação formal de HTA a favor ou contra o financiamento para DSR no Canadá. No início de 2022, o CADTH realizou um relatório de Monitoramento do Horizonte Tecnológico para DSR de radiofrequência, que não é uma avaliação completa, mas uma visão geral da tecnologia e das principais evidências em antecipação a uma ATS completa necessária assim que a tecnologia for aprovada.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_PTC - Revisão Sistemática – Páginas 48 e 49].</i></p>	<p>Em abril de 2024, o CADTH publicou uma avaliação tecnológica da denervação renal para pacientes com hipertensão não controlada e resistente e concluiu que o efeito do procedimento é incerto para a população-alvo deste relatório.</p> <p>Em tradução livre:</p> <p>“ É incerto se a denervação renal é um tratamento efetivo para pacientes com hipertensão resistente [...]”.</p> <p>https://www.cadth.ca/renal-denervation</p>
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	<p>" O NICE ainda não realizou uma avaliação para DSR, portanto, não possui uma recomendação formal a favor ou contra a cobertura de DSR no Sistema Nacional de Saúde (NHS)"</p>	<p>O NICE publicou um <i>guidance</i> informando que a denervação simpática renal transluminal percutânea para hipertensão resistente só deve ser usada com disposições especiais para</p>

	<p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_PTC - Revisão Sistemática – Páginas 48 e 49].</p>	<p>controle clínico, consentimento e auditoria, ou pesquisa.</p> <p>1 Recommendations Percutaneous transluminal renal sympathetic denervation for resistant hypertension Guidance NICE</p> <p>A definição de disposição especial adotada pelo NICE pode ser encontrada em:</p> <p>https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/interventional-procedures-guidance/recommendations</p> <p>Em tradução livre:</p> <p>“Disposição especial significa que existem incertezas se o procedimento é seguro ou efetivo. A necessidade de disposição especial coloca ênfase na necessidade da utilização de termo de consentimento esclarecido [...]. Médicos utilizando estes procedimentos devem coletar dados, seja por auditoria ou pesquisa.”</p> <p>O NICE também apresentou uma <i>overview</i> das evidências sobre a denervação simpática renal</p>
--	--	---

		<p>transluminal percutânea para hipertensão resistente.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ipg754/evidence/overview-final-pdf-11379643309</p>
<p>HAS, França</p> <p>Haute Autorité de Santé - Professionnels (has-sante.fr)</p>	<p>Na França, o HAS iniciou um novo programa de reembolso temporário para tecnologias inovadoras em 2022. A tecnologia de DSR Symplicity Spyral acaba de receber a aprovação final para participar deste programa, com vigência a partir de 30 de dezembro de 2022 (...) Os pacientes elegíveis para DSR neste programa: Hipertensos não controlados apesar de um tratamento bem conduzido, incluindo quatro ou mais terapias anti-hipertensivas de acordo com as recomendações em vigor e na ausência de hipertensão arterial secundária identificada. O HAS ainda não publicou uma ATS para DSR.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_PTC - Revisão Sistemática – Páginas 48 e 49].</i></p>	<p>Pacientes hipertensos não controlados apesar de um tratamento bem conduzido, incluindo quatro ou mais terapias anti-hipertensivas de acordo com as recomendações em vigor e na ausência de hipertensão arterial secundária identificada. A indicação para uso do cateter SYMPPLICITY SPYRAL deve ser validada, mas não necessariamente realizada, por Centros de Excelência em hipertensão arterial espalhados pela França e que passaram pelo processo de validação da <i>Société Européenne d’Hypertension (ESH Excellence Centres et Partner blood Pressure Clinics)</i></p> <p>Haute Autorité de Santé - SYMPPLICITY SPYRAL (has-sante.fr)</p>

<p>MSAC, Austrália</p> <p>MSAC - Medical Services Advisory Committee</p>	<p>“A denervação simpática renal está em análise para pacientes com pressão arterial sistólica elevada não controlada confirmada ≥ 150 mmHg, apesar do tratamento otimizado com três ou mais drogas anti-hipertensivas, ou intolerantes à medicação anti-hipertensiva, e que estão em alto risco de doença cardiovascular com base em um ou mais fatores de risco”.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_PTC - Revisão Sistemática – Páginas 48 e 49].</i></p>	<p>O MSAC não recomendou o financiamento público do procedimento por entender que a intervenção não é superior ao tratamento usual para a população proposta. Também foi destacado as incertezas quanto ao impacto financeiro total.</p> <p>MSAC - 1659 – Catheter-based renal denervation for uncontrolled elevated systolic blood pressure</p>
---	---	--

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: Haute Autorité de Santé, França; MSAC: Medical Services Advisory Committee, Austrália

10.2 Considerações sobre a implementação

O procedimento proposto necessita de uma análise da capacidade instalada do sistema de saúde suplementar para a realização deste procedimento, tanto na parte de infraestrutura quanto na de treinamento profissional para a realização dos mesmos.

O PROPONENTE também apresenta o fato de apenas um cateter de uma empresa estar disponível no país "A despeito de existirem alguns cateteres para denervação simpático renal, o único disponível para uso clínico no Brasil é o cateter Symplicity® Spyral (Figura 4), com 4 eletrodos programados para realizar disparos de radiofrequência simultaneamente, com duração de 60 segundos por ativação, nos 4 pontos." - [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20241000178_PTC - Revisão Sistemática – Página 21].

Portanto, o custeio e impacto orçamentário deste procedimento fica condicionado ao custo de mercado praticado por apenas um fornecedor.

10.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da denervação renal simpática por ablação com radiofrequência para tratamento de hipertensão arterial resistente não controlada por 3 anti-hipertensivos concomitantes (sendo um deles diurético) é baseada em uma revisão sistemática de alta qualidade que incluiu 15 ensaios clínicos randomizados (1.416 participantes, o tempo de acompanhamento variou de 3 a 84 meses (mediana de 6 meses)). Com base em evidências de baixa a moderada certeza, a denervação renal simpática por ablação com radiofrequência pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de eventos cardiovasculares clinicamente relevantes e na necessidade de hospitalização, porém provavelmente reduz discretamente a média de pressão arterial em diferentes desfechos relacionados à pressão arterial sistólica e diastólica.

O estudo de custo-utilidade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 11.387,49 por QALY com o uso de denervação renal por ablação com radiofrequência em comparação com cuidados usuais isolados, considerando a perspectiva da saúde suplementar. No entanto, limitações conceituais e metodológicas impedem qualquer conclusão robusta frente aos resultados apresentados.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do denervação renal por ablação com radiofrequência foi de 579.179.158,69 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos, correspondente a uma despesa média anual de 115.835.831,74 para o atendimento de 338.223 pessoas, em média, ao ano.

13. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Bhatt DL, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022 Oct 22;400(10361):1405-1416. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01787-1. Epub 2022 Sep 18. PMID: 36130612.
6. Kandzari DE, et al. Safety and Efficacy of Renal Denervation in Patients Taking Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Nov 7;82(19):1809-1823. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.045. PMID: 37914510.
7. Mahfoud F, 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 Apr 9;399(10333):1401-1410. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00455-X. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35390320.
8. Pisano A, et al. Renal denervation for resistant hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 22;11(11):CD011499. doi: 10.1002/14651858.CD011499.pub3. PMID: 34806762; PMCID: PMC8607757.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional da Saúde. 2019. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7916>. Acessado em 26 de março de 2024.
10. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. Circulation. 2016 Aug 9;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912. PMID: 27502908; PMCID: PMC4979614.
11. Bress AP, Tanner RM, Hess R, et al. Generalizability of SPRINT Results to the U.S. Adult Population. J Am Coll Cardiol. 2016 Feb 9;67(5):463-72. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.037.

14. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				8
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				8
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				8
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				8
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				8
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.		x			8
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.		x			8

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	x				8
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.		x			
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.		x			
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.		x			
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.		x			
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.		x			

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
------------	---------	---------------------------	-----	-----	---------	----	--------

Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				Anexo
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	x				8
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	x				9
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	x				9
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.				x	-

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							

Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	x				
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.				x	
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		x			16
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.		x			16

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	-

Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.		x			17-19
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.		x			Anexo

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
6	Não	O horizonte temporal utilizado foi interrompido em 79 anos. No entanto, os eventos cardiovasculares incluídos no modelo provavelmente ocorrem em maior frequência após esta faixa etária.
7	Não	O proponente não adotou taxa de desconto. A não utilização de desconto é inadequada e impactante em um modelo de Markov como o apresentado para esta condição em saúde. Existe uma assimetria importante na distribuição de custos ao longo do horizonte temporal: - Custo inicial alto relacionado ao procedimento - Custo anual até o evento baixo relacionado a um ano de vida com um paciente com hipertensão arterial sistêmica

		<p>- Custo pós evento elevado, com distribuição assimétrica pois eventos serão mais frequentes no final do horizonte temporal.</p> <p>Esta assimetria na distribuição de custos faz com que a não utilização de descontos impeça qualquer conclusão robusta frente aos resultados apresentados.</p>
9	Não	<p>O PROPONENTE não incluiu na análise de efetividade apresentada (20241000178_PTC - Revisão Sistemática) desfechos clínicos finais como mortalidade e incidência de eventos cardiovasculares. Para a análise de custo-efetividade, utilizou-se referências da literatura para estimativa da distribuição de eventos, porém não há discussão sobre a qualidade destas evidências.</p> <p>Idealmente a análise de efetividade deve embasar a análise de custo-efetividade.</p> <p>Algumas referências também não estão adequadas, por exemplo, a referência para o parâmetro “hazard ratio de insuficiência cardíaca em pacientes com hipertensão” é a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca de 2018.</p> <p>Portanto, a escolha dos parâmetros de efetividade não está transparente.</p>
10	Não	<p>Os parâmetros utilizados para a mensuração do QALY em cada estado do modelo também não estão transparentes. Idealmente, seriam embasados na análise de efetividade.</p> <p>As referências também não estão claras ou são citações de citações.</p> <p>Por exemplo, os parâmetros “Utility ECDV em paciente com DRCT” e “Utility ECDV em paciente com IC” não estão referenciados. Outros parâmetros, como “Utility insuficiência cardíaca” e “Utility DRCT” referenciam análises de custo-efetividade realizadas em outras perspectivas.</p>
11-13	Não	<p>Não está claro se o custo se refere apenas à aquisição do produto necessário para o procedimento ou se neste valor estão incorporados custo associados ao procedimento (internação, material cirúrgico) e a eventos adversos relacionados ao procedimento. A fonte utilizada para esta estimativa parece ser a consulta com uma empresa fornecedora do produto.</p>
22 e 23	Não	<p>A discussão e conclusões são voltadas para a análise de efetividade e não consideram as limitações do modelo e o resultado da análise de custo-efetividade.</p>

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 2. Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				7
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				7
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				7
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	x				7
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				10
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				10
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				10

Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				10
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				10
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				-	-
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				-	-
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				8 e 9
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.		x			Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.		x			Anexo
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.		x			
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.		x			
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				Anexo
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				13
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				13
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				13
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		x			14
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.		x			14

Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.			x		16
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.			x		Anexo

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
13-16	Não	As principais limitações da análise de impacto orçamentário derivam da análise de avaliação econômica, pois o custeio do modelo de Markov foi transferido pelo PROPONENTE para a análise de impacto orçamentário.
22 e 23	Não	A discussão e conclusões são voltadas para a análise de efetividade e não consideram as limitações da análise de impacto orçamentário.
26	Parcial	Não foi possível reproduzir integralmente todos os passos analíticos da análise de impacto orçamentária apresentada (20241000178_Planilha Análise de Impacto Orçamentário – AIO).

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).