

Denervação Simpática Renal para o tratamento de hipertensão arterial resistente

(CBHPM: Ablação percutânea por radiofrequência)

Dossiê ANS

Documento principal

Versão do Relatório
06/2023

Instituição demandante:

Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Título:

Denervação Renal para o tratamento de Hipertensão Arterial Resistente

Local:

São Paulo

Mês / Ano:

Junho / 2023

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

Preparado por:

Marcelo Eidi Nita, MD, PhD
marcelo.nita@mapesolutions.com

Gabriel Ogata
gabriel.ogata@mapesolutions.com

Tayná Felicíssimo Gomes de Souza Bandeira, Bpharm
tayna.felicissimo@mapesolutions.com

Vinicius Lins

Layssa Andrade Oliveira

Fernando Zanghelini

Revisado por:

Valerio Fuks
valeriofuks@gmail.com

Rodolfo Staico
r_staico@hotmail.com

Ricardo Costa
r.costa@sbhci.org.br

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisadores e avaliadores da tecnologia em questão.

Contribuição de cada autor:

Tayná Felicíssimo: autora

Gabriel Ogata: autor, revisor e gestor do projeto

Vinicius Lins: suporte

Layssa Andrade Oliveira: suporte

Fernando Zanghelini: suporte

Marcelo Eidi Nita: revisor

Valerio Fuks: revisor clínico especialista, editor

Rodolfo Staico: revisor clínico especialista, editor

Ricardo Costa: revisor clínico especialista, editor

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

SUMÁRIO

SUMÁRIO	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
RESUMO EXECUTIVO	9
DESCRIÇÃO CLÍNICA	11
1. <i>Características da doença</i>	11
2. <i>Epidemiologia</i>	14
3. <i>Carga da doença</i>	11
4. <i>Diagnóstico</i>	14
5. <i>Tratamentos recomendados</i>	15
6. <i>Denervação Simpática Renal</i>	20
Denervação Simpática Renal por ablação com radiofrequência	21
Catéter para Denervação Simpática Renal com radiofrequência	22
DOMÍNIO CLÍNICO	23
7. <i>Pergunta</i>	23
8. <i>Busca de evidências</i>	24
9. <i>Extração de dados</i>	25
10. <i>Avaliação das evidências</i>	26
11. <i>Análise estatística</i>	26
12. <i>Resultado da revisão sistemática</i>	27
13. <i>Avaliação crítica dos estudos selecionados</i>	41
14. <i>Qualidade da evidência</i>	43
15. <i>Evidências adicionais</i>	43
16. <i>Recomendações de organizações de ATS internacionais</i>	49
17. <i>Síntese das evidências</i>	51
CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICES	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Redução percentual no risco cardiovascular e de eventos cardiovasculares relacionada à redução na PAS.	11
Figura 2. Mecanismo fisiológico da relação entre o SNS e a atividade simpática renal.	21
Figura 3. Ilustração de procedimento de denervação renal por radiofrequência.	22
Erro! Indicador não definido. Figura 4. Cateter Symplicity® Spyral.	23
Figura 5. Forest plot para o desfecho PAS de consultório	35
Figura 6. Forest plot da análise de subgrupo por tipo de estudo (ECR) para PAS de consultório	36
Figura 7. Forest plot da análise de subgrupo por tipo de estudo (ECNR) para PAS de consultório	36
Figura 8. Forest plot análise de subgrupo por comparador (Terapia Usual) para PAS de consultório	37
Figura 9. Forest plot análise de subgrupo por comparador (Sham) para PAS de consultório	37
Figura 10. Forest plot análise de subgrupo por tempo de seguimento (6 meses) para PAS de consultório	37
Figura 11. Forest plot análise de subgrupo por tempo de seguimento (12 meses) para PAS de consultório	37
Figura 12. Forest plot para PAD de consultório	38
Figura 13. Forest plot para análise de subgrupo por tipo de estudo (ECR) para PAD de consultório	39
Figura 14. Forest plot para análise de subgrupo por tipo de estudo (ECNR) para PAD de consultório	39
Figura 15. Forest plot análise de subgrupo por comparador (Terapia usual) para PAD de consultório	39
Figura 16. Forest plot análise de subgrupo por comparador (Sham) para PAD de consultório	39
Figura 17. Forest plot da análise de subgrupo por tempo de seguimento (6 meses) para PAD de consultório	39
Figura 18. Forest plot da análise de subgrupo por tempo de seguimento (12 meses) para PAD de consultório	39
Figura 19. Forest plot para PAS ambulatorial de 24h	41
Figura 20. Forest plot para PAD ambulatorial de 24h	41
Figura 21. Mudanças na PAS de consultório em grandes estudos de terapia com DSR.	43
Figura 22. SPYRAL HTN-OFF MED PILOT: Mudança na PAS e PAD em 6 meses em consultório e ambulatorial para DSR e controle	44
Figura 23. SPYRAL HTN-ON MED PILOT: Mudança na PAS e PAD em 6 meses em consultório e ambulatorial para DSR e controle	46
Figura 24. Reduções da pressão arterial sistólica de consultório com DSR em uma variedade de subgrupos de pacientes de alto risco, dados de 3 anos	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de acordo com MAPA	15
Tabela 2. PICOS	24
Tabela 3. Características dos estudos intervencionais incluídos	28
Tabela 4. Características das revisões sistemáticas incluídas	31
Tabela 5. Avaliação do risco de viés dos estudos clínicos randomizados (RoB 2.0)	40
Tabela 6. Avaliação do risco de viés de estudos clínicos não randomizados (ROBINS-I)	41
Tabela 7. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas	41
Tabela 8. Avaliação da qualidade da evidência	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AVEI	Acidente vascular encefálico isquêmico
AVEH	Acidente vascular encefálico hemorrágico
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CDV	Cardiovascular
CEAC	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DIU	Diurético
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
ECDV	Evento cardiovascular
ECNR	Ensaio clínico não-randomizado
ECR	Ensaio clínico randomizado
GBD	Global Burden of Disease
HAR	Hipertensão arterial resistente
HARf	Hipertensão arterial refratária
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HARV	Hipertensão renovascular
HP	Hiperaldosteronismo primário
HR	Hazard ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
DSR	Denervação Simpática Renal

RoB	Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials
ROBINS-I	Risk of bias in non-randomized studies of Interventions
RS	Revisão sistemática
RSMA	Revisão sistemática com meta-análise
RSNMA	Revisão sistemática com meta-análise em rede

RESUMO EXECUTIVO

Título

Denervação Simpática Renal para o tratamento de hipertensão arterial resistente

Área de especialidade médica

Cardiologia

Pergunta PICO

Denervação Simpática Renal é um procedimento eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hipertensão arterial resistente, em uso de ≥ 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo um deles diurético, quando comparado ao procedimento simulado (sham) ou à terapia médica usual?

Recomendação

Forte a favor da tecnologia

Tecnologia

A denervação simpática renal é uma técnica de ablação da artéria renal, sendo realizada com um cateter que emite energia por radiofrequência. Primeiramente é inserido um cateter-guia por via femoral e, em seguida, é inserido o cateter de escolha, o qual tem um ou mais eletrodos, que emitem disparos de radiofrequência ao entrar em contato com o tecido-alvo. A energia disparada irá causar uma lesão térmica (queimadura) na parede e nas fibras nervosas do vaso, acontecendo assim, a ablação. A ablação irá diminuir a hiperestimulação do sistema nervoso simpático (SNS), que está associada à hipertensão resistente, e por consequência irá reduzir a pressão arterial.

População-alvo

Pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento de ≥ 3 classes de anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético, não alcançando controle adequado da pressão arterial, com valores acima de 140/90mmHg, em nível de consultório e/ou da MAPA de 24 horas.

Local de utilização

Hospital, hemodinâmica

Tecnologias comparadoras

Medicamentos anti-hipertensivos de três classes associados, em otimização de dose, incluindo um diurético.

Descrição da evidência científica clínica

Foi realizada uma revisão sistemática, a qual recuperou 1.287 registros, incluindo ao final 30 estudos, sendo 12 revisões sistemáticas e 18 estudos intervencionais. De maneira geral, foi observada uma redução estatística e clinicamente significativa na PAS e PAD de consultório e PAS e PAD ambulatorial nos pacientes que receberam denervação renal.

Resultados dos estudos incluídos

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.

Qualidade da evidência

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.

DESCRIÇÃO CLÍNICA

A Hipertensão Arterial é uma condição crônica que afeta 1/3 da população adulta global e é o mais importante fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, morte cardiovascular, insuficiência cardíaca e doença renal terminal.

Reduções de pressão arterial sistólica de 10 mmHg estão associadas a uma redução de 20% no risco relativo de eventos cardiovasculares.

Em cerca de 11% dos pacientes, a pressão arterial permanece descontrolada apesar da prescrição de 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos. A polifarmácia, os efeitos colaterais dos medicamentos e a não adesão ao tratamento contribuem para o problema da hipertensão não controlada/resistente ao tratamento.

A denervação renal por radiofrequência é um procedimento minimamente invasivo projetado para reduzir a PA, agindo para reduzir a atividade nervosa simpática.

Evidências do programa SPYRAL HTN Global Clinical Trial, incluindo três ECRs controlados por simulação, demonstram reduções clinicamente significativas e sustentadas da PA e um perfil de segurança robusto da DSR.

A metanálise produzida neste dossiê evidenciou 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.

O termo “**Ablação percutânea por radiofrequência**” foi utilizado na codificação CBHPM para se referir à denervação simpática renal por radiofrequência. Neste dossiê, utilizaremos o termo original e seu acrônimo: DSR.

1. Carga da doença

A presença de hipertensão crônica e resistente tem impacto significativo na saúde dos pacientes com esta condição. A cada aumento de 20mmHg na pressão sistólica ou 10mmHg na pressão diastólica, o risco de eventos cardiovasculares é duplicado. A elevação dos níveis pressóricos de forma crônica é associada a altos níveis de mortalidade, porém, com o surgimento de diversas classes de medicamentos e esquemas terapêuticos, houve um crescente controle das mortes e sequelas relacionadas a esta condição. Esse controle, no entanto, ainda é deficiente e insuficiente nos pacientes resistentes. (5,6).

Em 2015, com base em pesquisas populacionais, estimou-se que 143 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) globalmente estavam relacionados à hipertensão (PAS de ≥ 140 mm Hg), compreendendo 106,3 mortes por 100.000 (IC95%, 94,6-118,1). A associação entre hipertensão e a incidência de vários eventos cardiovasculares é independente

e contínua, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico, infarto do miocárdio, morte súbita, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica (DAP) e doença renal terminal. A relação contínua entre a PA e o risco de eventos CV foi demonstrada em todas as idades e em todos os grupos étnicos, e se estende desde altos níveis de PA até valores relativamente baixos de PA. (70)

Em pacientes diagnosticados com HAR, nota-se um decréscimo na qualidade de vida, devido à dificuldade no controle pressórico, modificações no estilo de vida e esquemas terapêuticos extensos e agressivos. Estudos relatam que pacientes em uso de 4 ou mais medicamentos anti-hipertensivos têm menor atividade física e mental, se comparados aos pacientes que utilizam de 1 a 3 medicamentos. O uso de maiores quantidades de medicamentos e seus efeitos adversos estão intimamente relacionados à queda na qualidade de vida na população com HAR (5).

Um estudo analisou a qualidade de vida em pacientes com HAR que realizaram a denervação renal. Os pacientes foram analisados com questionários de qualidade de vida (SF-36) e o inventário de depressão de Beck (BDI). Foi constatado que pacientes com ansiedade elevada ou depressão tinham níveis de pressão mais elevados nas aferições ambulatoriais, antes do procedimento. Doze meses após a denervação renal, foi observada redução nos níveis pressóricos e um aumento expressivo nos escores do SF-36, principalmente quanto à vitalidade, saúde mental e emocional (7).

Ensaio clínico e metanálises (71-74) demonstraram que mesmo modestas reduções na PA estão associadas a importantes reduções nas taxas de doenças cardiovasculares, morbidade e mortalidade. Duas metanálises de grande porte descobriram que uma redução padronizada da pressão arterial no consultório em 10/5mmHg (PAS/PAD) reduziu o risco relativo de morbidade e mortalidade cardiovascular. Um recente metanálise demonstrou que reduções significativas do risco cardiovascular ocorrem com reduções pequenas como 5mmHG na PAS e que os efeitos relativos são proporcionais à magnitude de redução da PA sistólica. Por exemplo, uma redução de 10 mmHG na PAS está relacionada a uma redução de 20% no risco relativo para eventos cardiovasculares (Figura 1). (71).

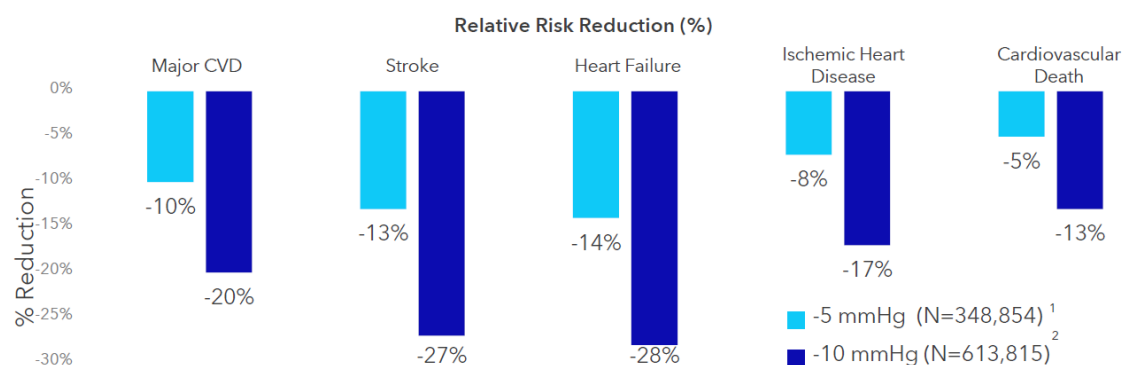


Figura 1. Redução percentual no risco cardiovascular e de eventos cardiovasculares relacionada à redução na PAS.

Adaptado de Ettehad et al., 2015.

2. Características da doença

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).

Entre os indivíduos diagnosticados com HAS, estima-se que aproximadamente 10 a 20% dos casos sejam de hipertensão de causa secundária. Esta forma de HAS é consequência de outra condição do paciente, que ao ser tratada de forma específica, mostra melhora ou cura da hipertensão presente. As causas de hipertensão de causa secundária podem ser não endócrinas, como DRC, hipertensão renovascular (HARV), apneia obstrutiva do sono (AOS); causas endócrinas, como hiperaldosteronismo primário (HP), feocromocitoma, hipo e hipertireoidismo, hiperparatireoidismo primário, síndrome de Cushing, obesidade, acromegalia; ou pelo uso incorreto de hormônios, medicamentos e substâncias exógenas. Os pacientes com

hipertensão de causa secundária têm maior risco de eventos cardiovasculares e apresentam maior impacto nos órgãos-alvo, já que os níveis pressóricos estão constantemente elevados, além da ativação de diversos mecanismos hormonais (1).

Em 2018, foi publicada a primeira diretriz oficial sobre HAR, pela *American Heart Association* e, desde então, novos estudos evidenciaram a alta morbimortalidade desta condição e a necessidade do desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas (3).

3. Epidemiologia

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%.

São necessários mais estudos e análises que excluam pacientes com pseudorresistência para obter-se a real prevalência da HAR no Brasil. Apesar da melhora no controle da PA na população hipertensa nos últimos 30 anos, houve um aumento na prevalência de pacientes com HAR, e acredita-se que isto se deve ao envelhecimento e obesidade crescentes no mundo todo (3).

4. Diagnóstico

Para a realização de um diagnóstico preciso de HAR, a investigação é feita baseada em 4 pontos primordiais (1,3):

1. **Pseudorresistência:** erros no momento da aferição, má adesão à terapia medicamentosa e não-medicamentosa, esquema terapêutico inadequado e uso de medicamentos que elevam a PA.

2. **Monitorização ambulatorial da PA (MAPA) e monitorização residencial da PA (MRPA):** a avaliação da PA fora do consultório, utilizando a MAPA ou a MRPA, exclui casos de pacientes com efeito do avental branco e da hipertensão mascarada. Pacientes que apresentarem PA elevada na vigília e/ou no sono devem ter sua medicação ajustada e a MAPA reavaliada após este ajuste. Quando a MAPA estiver controlada, a terapia deve ser mantida,

independentemente da PA de consultório, e deve ser reavaliada semestral ou anualmente. Por mais que a MRPA não avalie o período noturno e superestime os níveis pressóricos, pode ser utilizada no diagnóstico, sendo que esta apresenta alta especificidade e baixa sensibilidade. A MAPA permite classificar os pacientes de acordo com seus resultados em 4 grupos mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação de acordo com MAPA

Classificação MAPA	Níveis pressóricos
HAR do jaleco branco	PA de consultório \geq 140/90mmHg, com PA diurna $<$ 135/85mmHg e PA noturna $<$ 120/70mmHg
HAR mascarada	PA de consultório $<$ 140/90mmHg, com PA diurna \geq 135/85mmHg e PA noturna \geq 120/70mmHg
HAR controlada	PA de consultório $<$ 140/90mmHg, com PA diurna $<$ 135/85mmHg e PA noturna $<$ 120/70mmHg
HAR verdadeira	PA de consultório \geq 140/90mmHg, com PA diurna \geq 135/85mmHg e PA noturna \geq 120/70mmHg

3. **Investigação de causas secundárias:** é comum a presença de hipertensão por causas secundárias em pacientes com HAR, se houver suspeita ou sinais clínicos indicativos, deve ser realizado o diagnóstico dessas condições. As mais prevalentes são: AOS, hiperaldosteronismo, HARV, doença do parênquima renal e disfunções da tireoide.

4. **Avaliação de riscos cardiovasculares (CV), lesões em órgãos-alvo (LOA) e doença cardiovascular estabelecida:** após a confirmação da HAR, deve-se realizar uma investigação diagnóstica com exames direcionados, como avaliação laboratorial do perfil metabólico, função renal, intolerância à glicose, rastreamento de dislipidemia, ácido úrico, potássio sérico, ultrassonografia renal e eletrocardiograma (ECG) (1,3).

5. Tratamentos recomendados

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.

A seguir descreveremos os principais posicionamentos sobre denervação simpática renal das sociedades científicas envolvidas internacionalmente com hipertensão arterial:

Society for Cardiovascular Angiography and Interventions – SCAI e National Kidney Foundation – NKF (76)

Em 03 de agosto de 2021, a Sociedade de Angiografia e Intervenções Cardiovasculares (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions – SCAI*) e a Fundação Nacional do Rim (*National Kidney Foundation – NKF*), ambas norte americanas, posicionaram-se em relação à denervação simpática renal como terapia adjuvante no tratamento da HAR:

- 1- A eficácia da denervação simpática renal para o tratamento da HAS não controlada foi consistentemente demonstrada em ensaios clínicos randomizados controlados por simulação (sem e com medicamentos) (77,78);
- 2- A evidência atual sugere uma redução constante na PA durante o dia e a noite (efeito “sempre ativado”) que é diferente dos perfis farmacocinéticos dos medicamentos;
- 3- Tanto os ensaios randomizados quanto os registros apoiam a segurança da denervação simpática renal;
- 4- A denervação simpática renal está associada não apenas a melhorias na PA, mas também a reduções no número e ou dose de medicamentos;

5- Embora os dados de registro sugiram durabilidade na redução da PA após a denervação simpática renal, a vigilância de longo prazo dos estudos existentes e estudos adicionais poderá informar a durabilidade e o impacto no resultado clínico;

6- Fatores prognósticos clínicos relacionados com a responsividade à denervação simpática renal devem ser considerados na seleção de pacientes para essa terapia.

Em resumo, ao considerar a denervação simpática renal no cenário terapêutico para HAS, após descartar causas secundárias de HAS, o procedimento deve priorizar indivíduos hipertensos com risco cardiovascular elevado e aqueles com dano de órgão-alvo estabelecido. Aqueles com hipertensão que são incapazes de tomar medicamentos, por qualquer motivo, podem ser um outro grupo prioritário. A denervação simpática renal deve ser uma decisão compartilhada que inclua as perspectivas do médico assistente, uma discussão dos riscos e benefícios com o paciente e incorporando as preferências dele. Idealmente, o procedimento seria endossado por mais de um profissional de saúde. A intervenção deve ser realizada em um centro de intervenção especializado experiente com equipamentos dedicados apropriados. Um bom sistema de triagem é importante para aumentar o acesso aos cuidados sem sobrecarregar os recursos. Finalmente, do ponto de vista administrativo e de cobrança, o painel confirmou que um código específico para hipertensão não controlada representaria uma importante contribuição para a prática clínica, pesquisa e reembolso.

Concluíram que existe um consenso generalizado sobre a eficácia e segurança da denervação simpática renal. O desafio será identificar os pacientes apropriados, que mais se beneficiarão da terapia, e construir redes interdisciplinares para encaminhamentos.

European Society of Hypertension – ESH (83)

Em 01 de setembro de 2021, a Sociedade Europeia de Hipertensão (*European Society of Hypertension – ESH*) publicou seu posicionamento, esclarecendo que ele foi necessário após novos ensaios clínicos randomizados e controlados por simulação, os quais forneceram evidências conclusivas de que a denervação simpática renal baseada em dispositivo endovascular reduziu significativamente a PA ambulatorial e de consultório comparada ao tratamento simulado (sem e com medicação anti-hipertensiva concomitante).

Não foram observados eventos adversos periprocedimentos, nem no curto ou longo prazos (disponíveis até 3 anos). Há estimativa que a redução média de 10mmHg na PA do consultório reduza a incidência de eventos cardiovasculares em 25-30%, com base em metanálises de ECRs usando tratamento farmacológico.

A implementação da denervação simpática renal como opção inovadora no arsenal do tratamento anti-hipertensivo exige um processo estruturado que garanta adequadas seleção dos

hipertensos e realização do procedimento endovascular, sempre respeitando as perspectivas e preferências dos pacientes em um processo de tomada de decisão compartilhado.

Declaração de Consenso do Grupo de Trabalho da Malásia de 2022 sobre Denervação Simpática Renal para o tratamento da hipertensão arterial (79)

A HAS é altamente prevalente e um dos principais contribuintes para a mortalidade e morbidade cardiovascular. Apesar da disponibilidade de medicamentos anti-hipertensivos eficazes, seguros e acessíveis, a HAS permanece mal controlada na maioria dos pacientes hipertensos. Várias razões, incluindo a não adesão aos medicamentos anti-hipertensivos, são responsáveis pelo controle inadequado. A HAR também é um dos motivos do controle inadequado da PA. O sistema nervoso simpático (SNS) há muito é reconhecido como um dos determinantes na fisiopatologia de uma PA elevada. A hiperatividade do SNS contribui para a manutenção da hipertensão arterial. A denervação simpática renal é cada vez mais reconhecida como uma terapia adjuvante segura e eficaz para controlar a PA com ou sem farmacoterapia. Portanto, para pacientes que permanecem descontrolados apesar de todos os esforços, a denervação simpática renal é um novo tratamento que pode potencialmente melhorar o controle da PA, reduzindo assim os principais eventos cardiovasculares adversos.

Ensaio randomizados mais recentes com controle simulado mostraram que a denervação simpática renal produz uma redução sustentada da PA. Até o momento, essa redução da PA é mantida por pelo menos 3 anos. Além disso, este procedimento foi considerado seguro. O consenso resume os fundamentos da denervação simpática renal e os dados clínicos disponíveis para apoiar o uso dessa terapia, oferecendo orientações sobre a importância de identificar os pacientes que mais se beneficiarão. Recomenda-se uma abordagem de equipe multidisciplinar no manejo do paciente submetido à denervação simpática renal.

Consenso de especialistas da Holanda (80)

A hipertensão é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Na Holanda, existem aproximadamente 2,8 milhões de pessoas com hipertensão. Apesar das recomendações de tratamento, incluindo mudanças no estilo de vida e medicamentos anti-hipertensivos, a maioria dos pacientes não atinge as metas de pressão arterial (PA) recomendadas pelas diretrizes. A fim de melhorar o controle da PA e diminuir o risco de eventos cardiovasculares subsequentes, a denervação simpática renal (DSR) foi introduzida e estudada como uma abordagem não farmacológica. Enquanto os primeiros dados sobre a eficácia da DRS mostraram resultados conflitantes, as melhorias nos protocolos de tratamento e no desenho dos estudos resultaram em novas evidências robustas que apoiam o potencial da tecnologia para melhorar o atendimento ao paciente hipertenso. Recentemente, 5 ensaios randomizados controlados por simulação demonstraram a segurança e a eficácia da tecnologia. Ainda, estudos

mostraram que a DSR é custo-efetiva no ambiente de saúde holandês. Dada a carga indiscutível da doença, juntamente com as deficiências das opções terapêuticas atuais, o grupo de especialistas postulou uma nova indicação claramente estruturada para DSR como adjuvante no tratamento da hipertensão. A presente declaração de consenso resume as metas atuais de PA recomendadas pelas diretrizes, investigação e tratamento propostos para hipertensão e posição da DSR para os pacientes com hipertensão primária que não atingem as metas de PA recomendadas pelas diretrizes internacionais.

6. Denervação Simpática Renal

A atividade exacerbada do sistema nervoso simpático (SNS) tem sido associada a diversas condições, como hipertensão resistente, insuficiência cardíaca, distúrbios do sono, síndromes metabólicas e DRC. Há uma rede de fibras nervosas, localizadas na camada adventícia das artérias renais, que conectam o hipotálamo aos rins, associando o SNS à atividade renal (Figura 2 (9)). A hiperestimulação destas fibras leva a ativação do sistema renina - angiotensina - aldosterona, com maior retenção de sódio, diminuindo a filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal. Devido a esta elevação da atividade simpática de forma constante e contínua, o paciente se torna resistente à farmacoterapia, tornando-se um paciente com HAR (10,11).

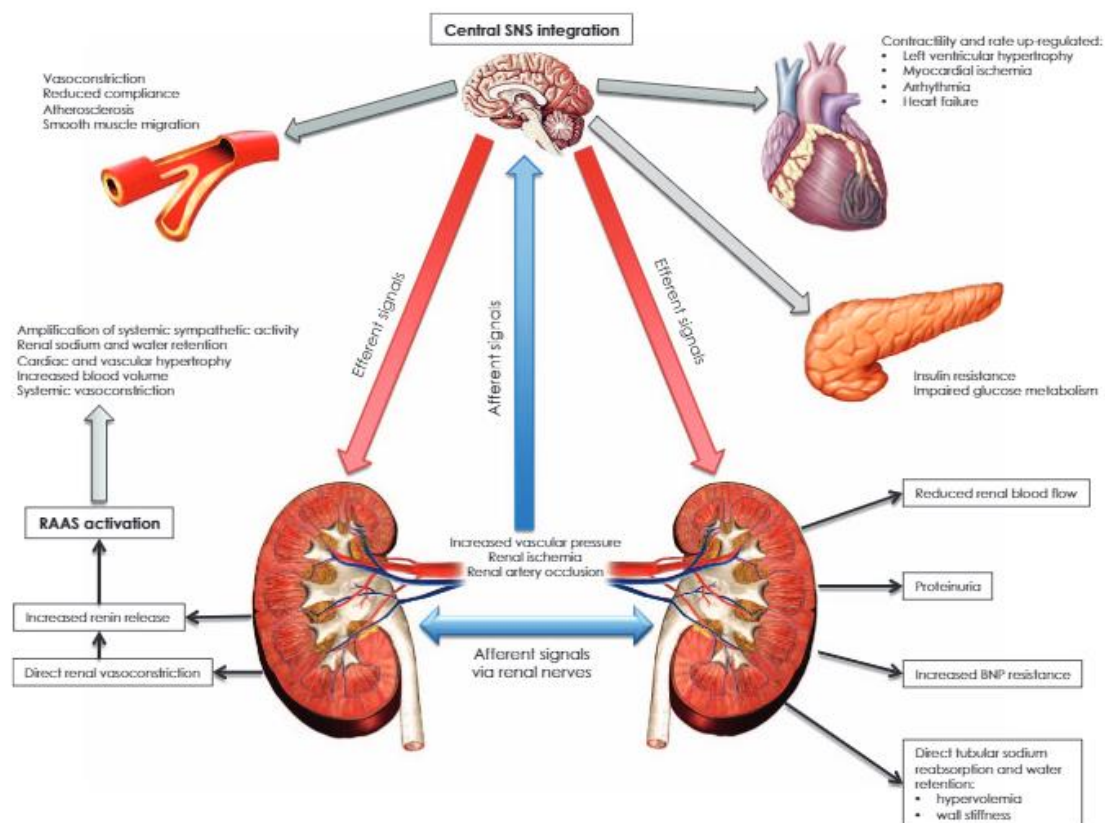


Figura 2. Mecanismo fisiológico da relação entre o SNS e a atividade simpática renal.

Fonte: Myat et al., 2013.

A elucidação deste mecanismo fisiológico permitiu o desenvolvimento de intervenções que utilizam estes nervos como alvos para tratamento da HAR, como a denervação simpática renal (DSR). Diversos estudos clínicos já demonstraram a segurança e alta tolerabilidade da DSR pelos pacientes. Portanto, algumas companhias desenvolveram novas ferramentas para denervação renal por ablação com radiofrequência ou outras tecnologias como o ultrassom focalizado de alta intensidade, no qual a DSR é realizada com disparos de ondas sonoras de alta frequência no tecido-alvo (9,12).

A denervação simpática renal por ultrassom não está disponível no Brasil, por isso estudaremos neste dossiê apenas a DSR por radiofrequência.

Denervação Simpática Renal por ablação com radiofrequência

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 (11,13).

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 (13).

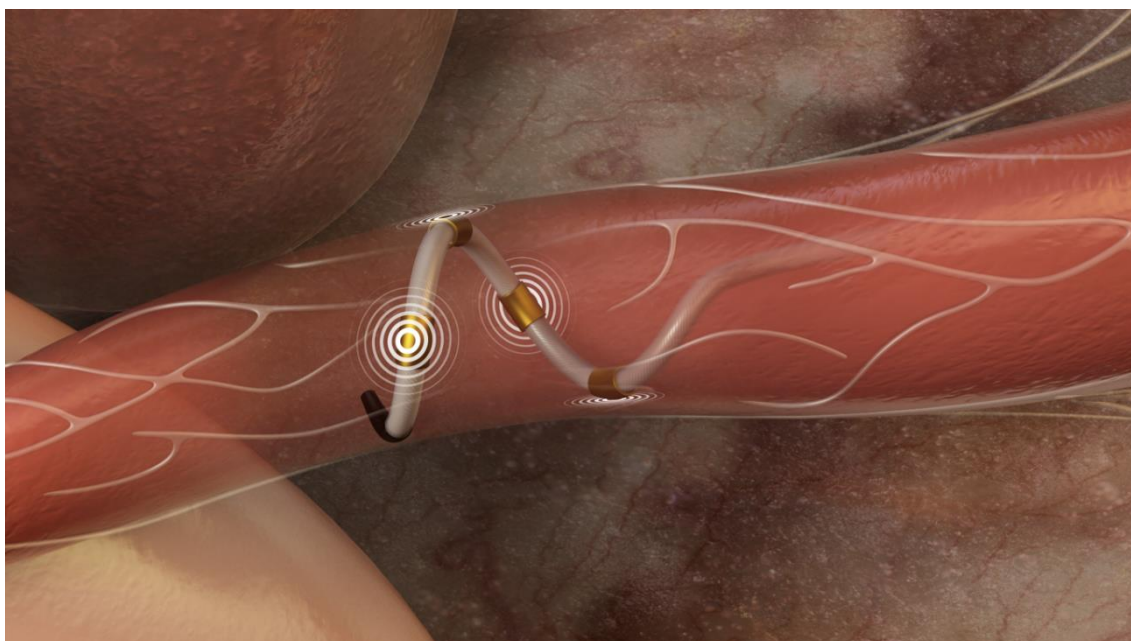


Figura 3. Ilustração do procedimento de denervação renal por radiofrequência (DSR).

Cateter para Denervação Simpática Renal com radiofrequência

Cateter Symplicity® Spyral

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. Não se atingindo os 60 segundos, 45 segundos são considerados suficientes para a ablação eficiente (14). Este cateter é acoplado ao gerador de radiofrequência G3, que gera a energia liberada pelos eletrodos. O cateter é de tamanho único e adapta-se a segmentos arteriais entre 3 e 8 mm, sendo que permite ablações no ramo principal

e em sub-ramos. Este é o único cateter disponível no mercado nacional para o tratamento por Denervação Simpática Renal por radiofrequência.

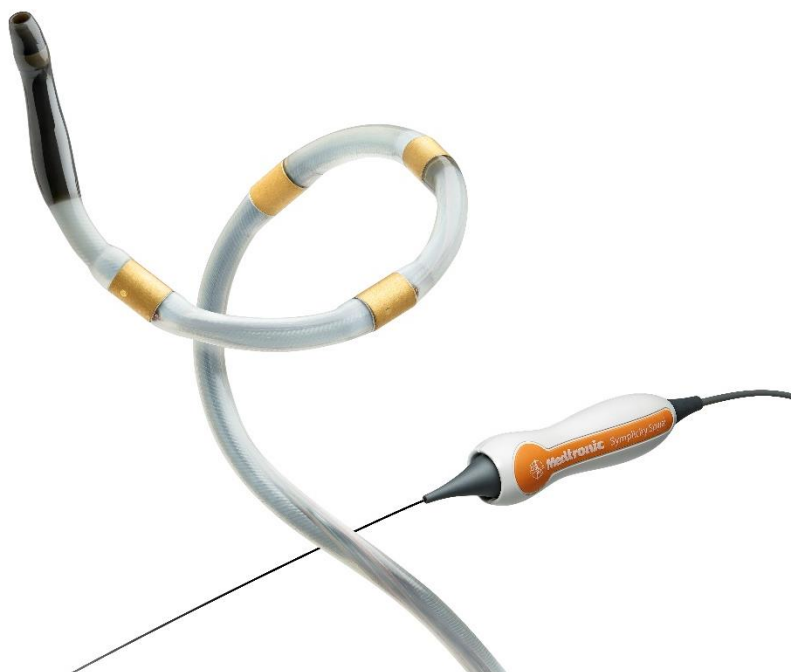


Figura 4. Cateter Symplicity® Spyral.

Fonte: Böhm et al., 2020.

A DSR baseada em cateter é um procedimento minimamente invasivo projetado para reduzir a PA, agindo para reduzir a atividade nervosa simpática. O cateter de denervação renal multieletrodos Symplicity Spyral de segunda geração permite que os médicos obtenham uma ablação consistente e abrangente do nervo renal por radiofrequência (RF) não apenas na artéria renal principal, mas também em artérias ramificadas.

DOMÍNIO CLÍNICO

O presente documento segue as recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde (21,22), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

7. Pergunta

Com o intuito de tornar o dossiê transparente e consistente, esclarece-se que a presente revisão sistemática foi norteadada pelas seguintes perguntas de pesquisa:

- Denervação Simpática Renal é um procedimento eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hipertensão resistente, em uso de ≥ 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo um deles diurético, quando comparado ao procedimento simulado (sham)?

- Denervação Simpática Renal é um procedimento eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hipertensão resistente, em uso de ≥ 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo um deles diurético, quando comparado a terapia médica usual?

A pergunta de pesquisa foi construída no formato acrônimo PICOS (Tabela 2), para busca e seleção de evidência, conforme segue no quadro a seguir:

Tabela 2. PICOS

PICOS

P	Paciente	Pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento de ≥ 3 anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo 1 diurético
I	Intervenção	Denervação simpática renal
C	Comparador	Procedimento simulado (<i>Sham control</i>) ou controle medicamentoso (com ou sem manutenção da terapia médica atual)
O	Desfecho	Eficácia: - Mudança na PAS e PAD de consultório - Mudança na PAS e PAD ambulatorial de 24h Segurança: - Eventos adversos
S	Tipo de estudo	RS (com ou sem metanálise), ensaios clínicos

PAD – pressão arterial diastólica; PAS – pressão arterial sistólica; RS – revisão sistemática

8. Busca de evidências

A presente revisão sistemática segue as recomendações preconizadas pela Colaboração Cochrane e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (23), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

A partir dos acrônimos PICOS foram propostas estratégias de buscas para o banco de dados PubMed (24) e para a base de dados Scopus (25). Ressalta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações, sendo que o Scopus inclui literatura cinza, desta forma, não foi realizada busca no Embase.

Os descritores utilizados referem-se à condição clínica dos pacientes (hipertensão resistente) e à intervenção em estudo (denervação simpática renal). Esses termos foram

combinados com os operadores booleanos AND ou OR sempre que necessário (Apêndice I traz as estratégias de buscas completas). A pesquisa foi realizada em 20 de abril de 2022 (sem uso de qualquer tipo de filtro).

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

A revisão sistemática considerou estudos intervencionais (ensaios clínicos randomizados e não-randomizados) e revisões sistemáticas com ou sem metanálises, que avaliaram resultados de segurança e eficácia do procedimento de denervação renal em pacientes com hipertensão resistente ao tratamento de 3 ou mais anti-hipertensivos ao mesmo tempo, sendo um deles diurético, comparados a sham controle ou grupo controle, na presença ou ausência de terapia usual, sem modificação durante o estudo. Os critérios de elegibilidade estão descritos a seguir:

2.1.1. Critérios de inclusão

- Estudos que reportem ensaios intervencionais, e revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise;
- Estudos que avaliem a realização de denervação simpática renal com ablação por radiofrequência, em pacientes com hipertensão arterial resistente ao tratamento com 3 ou mais anti-hipertensivos, sendo um deles diurético, comparado a sham ou grupo controle (com ou sem manutenção da terapia médica atual, sem alteração da medicação);
- Estudos que reportem as medidas de eficácia (mudança na PAS e PAD de consultório e mudança na PAS e PAD ambulatorial de 24h) e segurança (eventos adversos).

2.1.2. Critérios de exclusão

- 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 em pacientes com problemas renais, diabetes mellitus (tipo I), hipertensão por causas secundárias (apneia obstrutiva do sono, hiperaldosteronismo primário);
- Estudos incompletos ou sem resultados de eficácia ou segurança passíveis de extração e análise.

9. Extração de dados

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em seguida, um único revisor realizou uma primeira etapa de triagem, utilizando a ferramenta *Rayyan Intelligent Systematic Review* (26), que se refere à leitura de títulos e resumos dos registros reunidos para identificar aqueles potencialmente

elegíveis para as pesquisas. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa. Em uma segunda fase, um único revisor recuperou os artigos e realizou a fase de leitura na íntegra do texto, verificando a concordância com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (Apêndice II apresenta a lista dos estudos excluídos).

Os dados foram extraídos por um único revisor em planilha no Microsoft Office Excel®. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. Elas foram verificadas independentemente por um segundo revisor. Os documentos em PDF estão disponíveis mediante solicitação.

Para ilustrar o processo de seleção e inclusão de estudos, um fluxograma e duas tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos incluídos foram elaborados para sintetizar as evidências (Apêndice III).

10. Avaliação das evidências

Os estudos intervencionais incluídos para análise foram submetidos à avaliação de qualidade metodológica por meio de ferramentas revisadas de risco de viés da Colaboração Cochrane (RoB 2.0: *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials* e ROBINS-I: *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*). Essas ferramentas avaliam potenciais vieses e os resultados são graduados como baixo, incerto ou alto risco de viés (27,28). As revisões sistemáticas foram avaliadas através do AMSTAR 2 *checklist - Quality Assessment for Systematic Reviews*, uma ferramenta composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa (29).

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (30). A qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

11. Análise estatística

Alguns estudos relataram medidas de variabilidade diferentes de desvio padrão (DP). Nesses casos, intervalos de confiança de 95% foram convertidos para DP para manter a consistência das análises. Com estes resultados, metanálises convencionais foram conduzidas para os desfechos de eficácia (PAS e PAD de consultórios e PAS e PAD ambulatorial de 24h) a

partir das diferenças de médias e DP, utilizando modelo de efeitos randômicos. A heterogeneidade entre estudos foi avaliada pelo índice I^2 (valores >50% foram considerados de moderada-alta heterogeneidade e significativos), bem como valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos (software RevMan v 5.4.1) (31). Análises de subgrupo foram realizadas para tipo de estudo, comparador e tempo de seguimento, para os estudos com esses dados disponíveis.

12. Resultado da revisão sistemática

A busca sistemática identificou 1.287 registros após a remoção de duplicatas; 1192 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 65 foram excluídos após leitura na íntegra (Apêndice II apresenta lista de artigos excluídos e motivos de exclusão), restando 30 estudos para inclusão nesta revisão sistemática (Apêndice III). Dos 30 estudos incluídos, 12 são revisões sistemáticas, sendo que oito foram acompanhadas de metanálise convencional e duas de metanálise em rede e 18 são estudos intervencionais. As principais características dos estudos intervencionais estão apresentadas na Tabela 3, enquanto as revisões sistemáticas foram apresentadas na Tabela 4.

Tabela 3. Características dos estudos intervencionais incluídos

Autor, ano	Estudo	Desenho	Follow-up	N int/ N cont	População	Alternativa	Principais resultados
Azizi, 2015(32)	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(33)	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 (81)	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 (SD25,9) 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(35)	-	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(14)	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	Symlicity Spyral; Sham (angiografia renal)	O grupo que recebeu a DSR obteve 9,2 mmHg 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.

					PAS ≥ 140 mm Hg e < 170 mm Hg		
de Jager, 2017(36)	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(37)	-	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(38)	-	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(39)	SYMPPLICITY 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

Ewen, 2014(40)	-	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	desenvolveram bradicardia transitente intraprocedural, resolvida sem sequelas. 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(41)	-	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(42)	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 19,5mmHg 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(43)	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 16,6mmHg (SD = 18,5) na PAS de consultório e de 7,5mmHg (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(44)	-	ECNR	6 meses	88/12	Indivíduos com PAS ≥ 160 mm Hg (≥ 150 mm Hg para pacientes diabéticos tipo 2),	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

					com uso de ≥ 3 AHP em doses máximas ou máximas toleradas (incluindo um diurético)		acesso, que foi resolvida com apenas compressão.
Mahfoud, 2014(45)	-	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	Symplicity 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(46)	ReSET	ECR	6 meses	35/33	Indivíduos com MAPA diurno PAS ≥ 145 mmHg, uso estável com no mínimo 3 AHP não diuréticos	Symplicity; 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(47)	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)	Symplicity 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(48)	-	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, resolvidos sem 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;

Tabela 4. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Tipo de estudo	Critérios inclusão	Alternativa	N estudos (N pacientes)	Confiança evidência (AMSTAR)	Principais achados
Agasthi, 2019(49)	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(50)	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 três 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(51)	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(52)	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 (53)	RSMA de ECR e estudos observacionais	Estudos que avaliaram DSR vs grupo controle em pacientes com hipertensão resistente	DSR; controle	12(1556)	moderada	O estudo Symplicity HTN-1 mostrou uma diminuição de -32/-14mmHg em dois anos. 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 (54)	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 (55)	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 (56)	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 significante 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 (57)	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(58)	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(59)	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(60)	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.

Por meio dos estudos, anteriormente descritos nas Tabelas 3 e 4, é possível observar que a realização de DSR proporciona uma diminuição na pressão arterial de pacientes com hipertensão resistente. Os estudos demonstram, através da medida de PAS e PAD de consultório e PAS e PAD ambulatorial de 24h, uma diminuição significativa na pressão arterial, favorecendo os pacientes que receberam a DSR, quando comparado a pacientes que receberam controle simulado, ou apenas mantiveram a terapia usual.

Os desfechos de segurança foram relatados em poucos estudos, no entanto, é possível observar uma taxa pequena de eventos adversos graves, que não apresenta diferença significativa quando comparada ao grupo controle. Quanto às complicações relatadas, decorrentes da intervenção, estas foram resolvidas durante o tempo de seguimento em todos os casos (36,39,44,48). Mathiassen et al, 2016 relataram sintomas menores, como cansaço, dor de cabeça, dor torácica atípica, convulsões musculares e fadiga, em cinco pacientes no grupo DSR e seis pacientes no grupo sham controle (46).

Adicionalmente, os dados de denervação renal obtidos dos estudos primários e anteriormente apresentados na tabela 3 foram sintetizados quantitativamente no formato de metanálises diretas. As metanálises compararam o uso de DSR versus sham controle (controle simulado) ou terapia usual.

Considerando os 15 estudos primários que relataram mudança na PAS de consultório no grupo da intervenção comparado a um grupo controle, foi avaliado a diferença média entre as mudanças da pressão arterial relatadas em ambos os grupos, sendo que a diferença média entre a DSR e o grupo controle favoreceu o grupo da DSR, com uma diferença média de -16,06mmHg (IC 95% -20,48 a -11,65; I²: 90%), conforme demonstra a Figura 5.

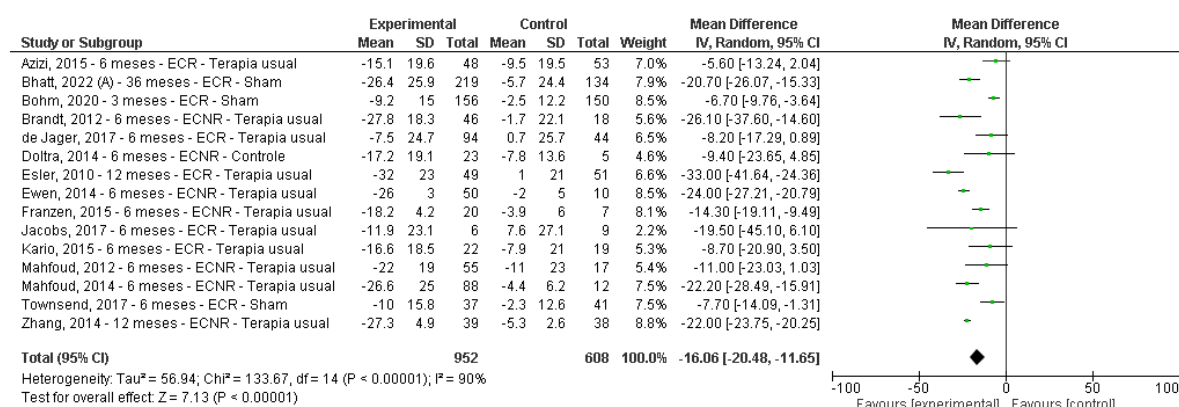


Figura 5. Forest plot para o desfecho PAS de consultório

Fonte: elaboração própria.

A metanálise geral apresentou elevada heterogeneidade, o que já era esperado, visto as diferenças populacionais e metodológicas, diferentes tempos de seguimentos e comparadores, entre outras, e embora o resultado tenha demonstrado uma diferença média bastante expressiva

e significativa, favorecendo o grupo da intervenção, foram conduzidas metanálises avaliando determinados subgrupos: tipo de estudo, comparador e tempo de seguimento, sendo que todos os resultados favoreceram de forma significativa o grupo da intervenção.

Para as análises de subgrupo por tipo de estudo, foi observada uma redução média maior nos estudos clínicos não randomizados (ECNR) com uma diferença média de -20,05mmHg (IC 95% -23,49 a -16,62; I^2 : 66%), demonstrando que a mudança na PAS de consultório desses estudos foi mais elevada no grupo da DSR. Para os ensaios clínicos randomizados (ECR) a diferença média foi de -13,22mmHg (IC 95% -19,94 a -6,50; I^2 : 86% favorecendo significativamente o grupo da intervenção (Figuras 6 e 7).

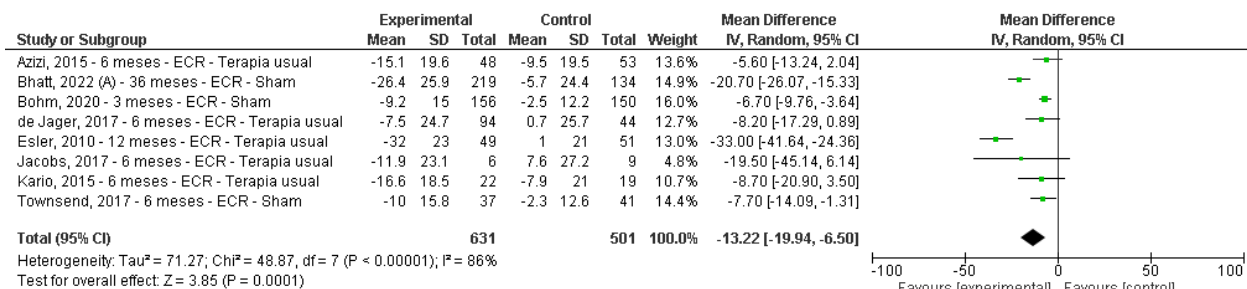


Figura 6. Forest plot da análise de subgrupo por tipo de estudo (ECR) para PAS de consultório

Fonte: elaboração própria.

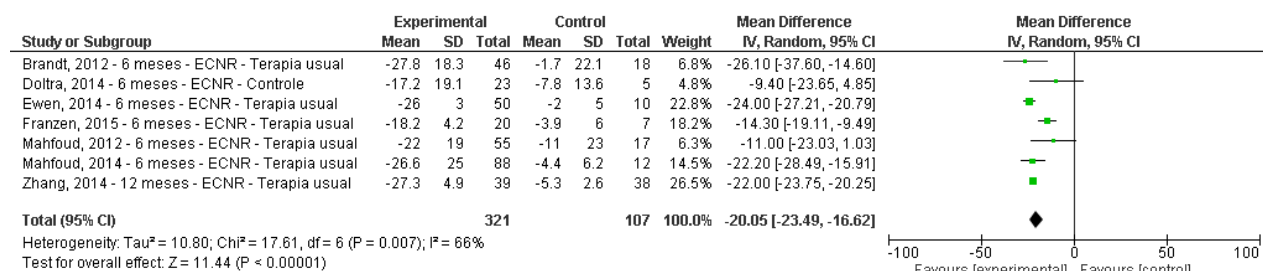


Figura 7. Forest plot da análise de subgrupo por tipo de estudo (ECNR) para PAS de consultório

Fonte: elaboração própria.

Na análise de subgrupo por comparador, a diferença média nos dois grupos foi significativa e favoreceu o grupo da intervenção, nesta análise o subgrupo para comparador sham controle demonstrou uma diferença média de -11,62mmHg (IC 95% -20,49 a -2,75; I^2 : 90%). Para o grupo da terapia usual a diferença média foi ainda mais expressiva, sendo essa de -18,21mmHg (IC 95% -22,34 a -14,07; I^2 : 80%), como apresentado na Figura 8 e 9.

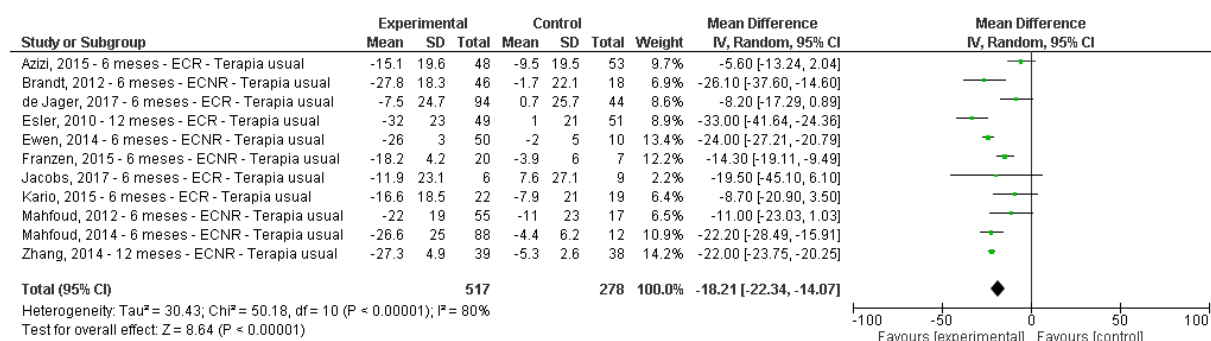


Figura 8. Forest plot análise de subgrupo por comparador (Terapia usual) para PAS de consultório

Fonte: elaboração própria.

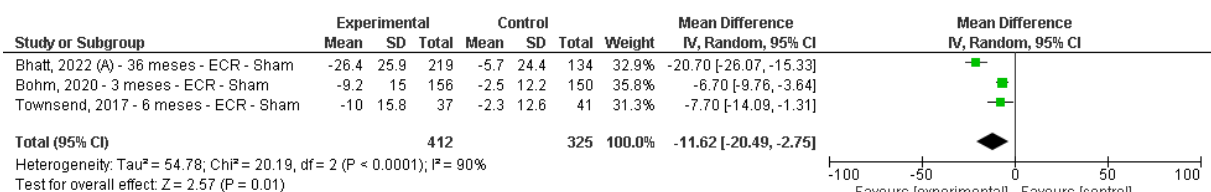


Figura 9. Forest plot análise de subgrupo por comparador (Sham) para PAS de consultório

Fonte: elaboração própria.

Para a análise de subgrupo por tempo de seguimento a diferença média observada na PAS de consultório foi -21,00 mmHg (IC 95% -31,17 a -10,83; I²: 94%), diferença estatisticamente significativa que favorece o grupo da DSR, para os estudos que avaliaram os pacientes por 12 meses. No entanto, a maioria dos estudos avaliou os pacientes por seis meses, sendo que nesses, a diferença média foi de -14,87mmHg (IC 95% -19,72 a -10,02; I²: 78%), diferença essa, também expressiva e estatisticamente significativa, favorecendo o grupo da intervenção (Figuras 10 e 11).

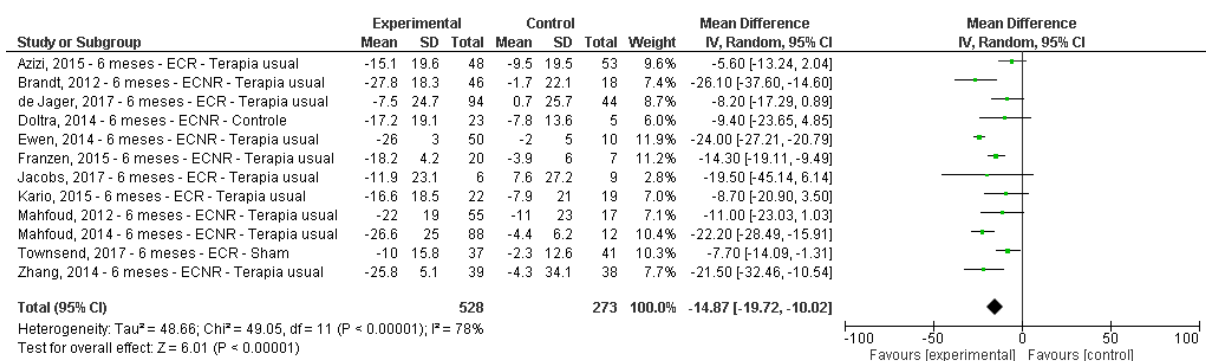


Figura 10. Forest plot análise de subgrupo por tempo de seguimento (6 meses) para PAS de consultório

Fonte: elaboração própria.

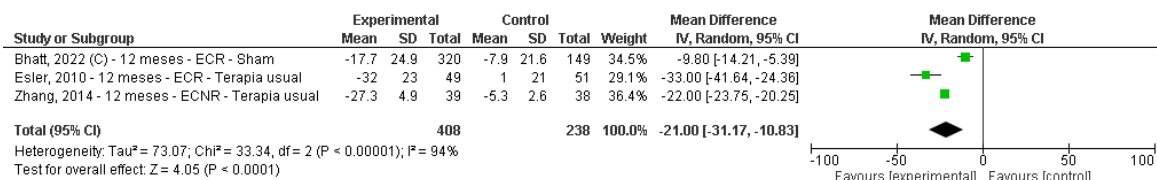


Figura 11. Forest plot análise de subgrupo por tempo de seguimento (12 meses) para PAS de consultório

Fonte: elaboração própria.

Para o desfecho de PAD de consultório, considerando os 15 estudos primários que avaliaram este desfecho, a diminuição na pressão arterial média favoreceu o grupo da DSR, com uma diferença média de -6,14mmHg (IC 95% -7,14 a -5,13; I^2 :50%) conforme demonstra a Figura 12.

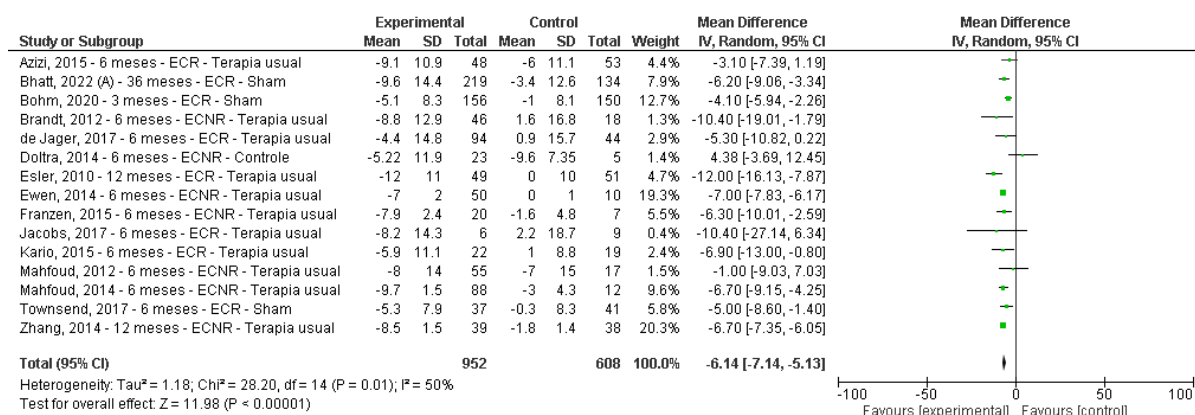


Figura 12. Forest plot para PAD de consultório

Fonte: elaboração própria.

Para as análises de subgrupo por tipo de estudo, foi observada uma redução média na PAD de consultório numericamente próxima, nos dois tipos de estudos. Para os pacientes dos estudos clínicos não randomizados (ECNR) a redução teve uma diferença média de -6,59mmHg (IC 95% -7,58 a -5,61; I^2 :42%), demonstrando que a mudança na PAD de consultório desses estudos foi mais elevada no grupo da DSR. Para os ensaios clínicos randomizados (ECR) a diferença média foi de -5,93mmHg (IC 95% -7,92 a -3,94; I^2 : 49%) favorecendo também, o grupo da intervenção. Em ambas as análises, a diferença média foi estatisticamente significativa (Figuras 13 e 14).

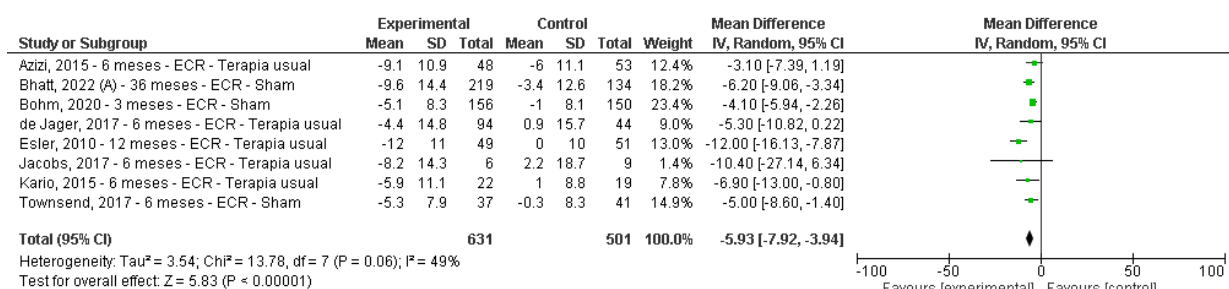


Figura 13. Forest plot para análise de subgrupo por tipo de estudo (ECR) para PAD de consultório

Fonte: elaboração própria.

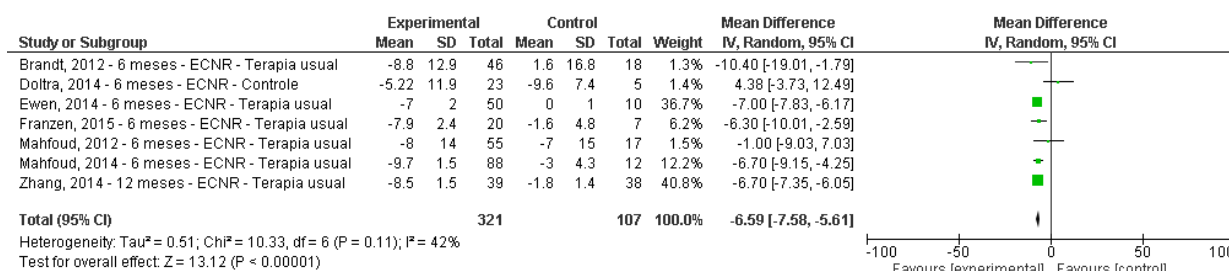


Figura 14. Forest plot para análise de subgrupo por tipo de estudo (ECNR) para PAD de consultório

Fonte: elaboração própria

Na análise de subgrupo por comparador, a diferença média nos dois grupos que avaliou a mudança na PAD de consultório foi significativa e favoreceu o grupo da intervenção. Nesta análise o subgrupo para comparador sham controle demonstrou uma diferença média de -4,76 mmHg (IC 95% -6,18 a -3,34; I^2 : 0,00%). Para o grupo da terapia usual a diferença média foi de -6,81mmHg (IC 95% -7,58 a -6,05; I^2 : 20%), como apresentado na figura 15 e 16.

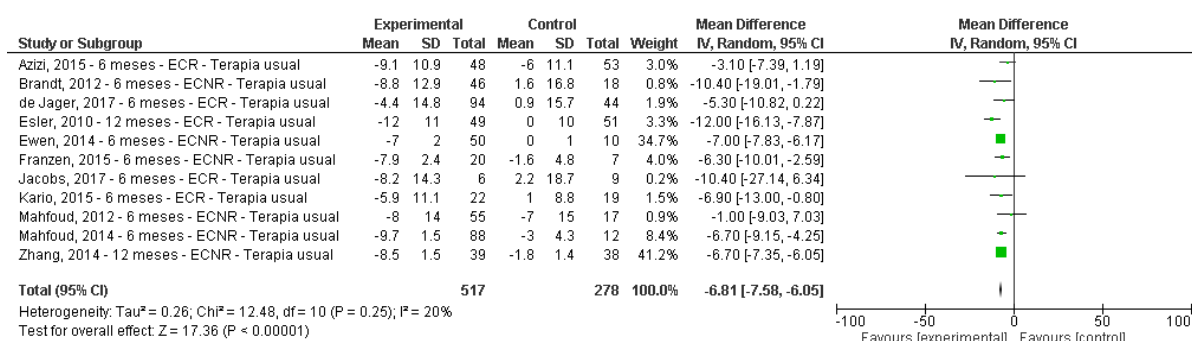


Figura 15. Forest plot análise de subgrupo por comparador (Terapia usual) para PAD de consultório

Fonte: elaboração própria.

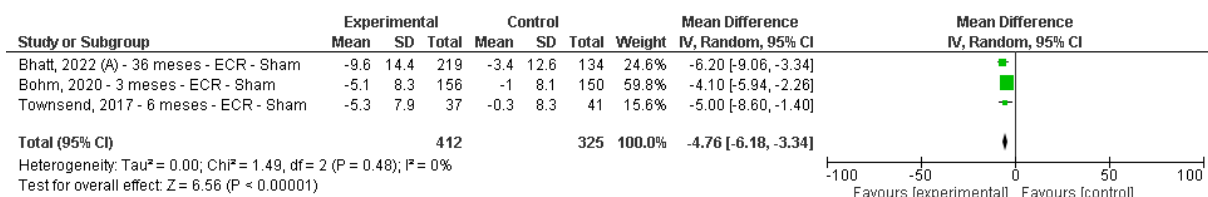


Figura 16. Forest plot análise de subgrupo por comparador (Sham) para PAD de consultório

Fonte: elaboração própria

Para a análise de subgrupo por tempo de seguimento a diferença média observada na PAD de consultório, para os pacientes avaliados em 12 meses, foi de -7,07mmHg (IC 95% -9,96 a -4,17; I²: 82%), diferença estatisticamente significativa que favorece o grupo da DSR. A maioria dos estudos avaliou os pacientes por seis meses, sendo que nesses, a diferença média foi de -6,14mmHg (IC 95% -7,05 a -5,23; I²: 28%), diferença essa, que também favorece o grupo da intervenção (Figuras 17 e 18).

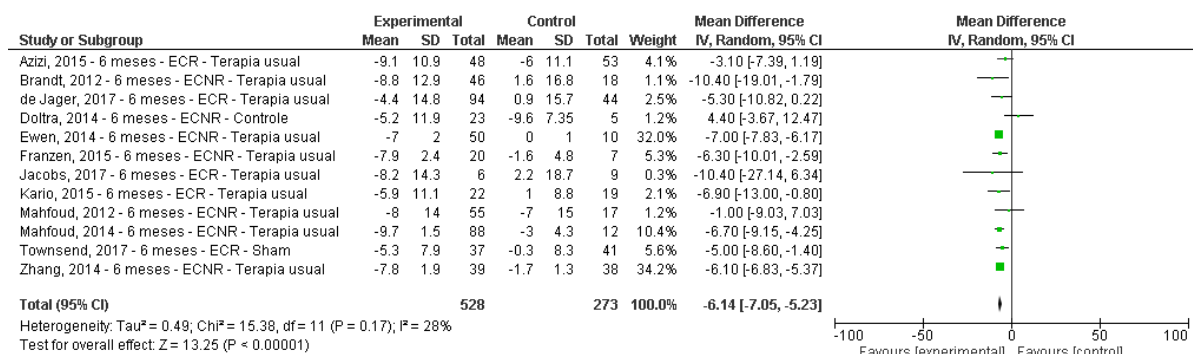


Figura 17. Forest plot da análise de subgrupo por tempo de seguimento (6 meses) para PAD de consultório

Fonte: elaboração própria.

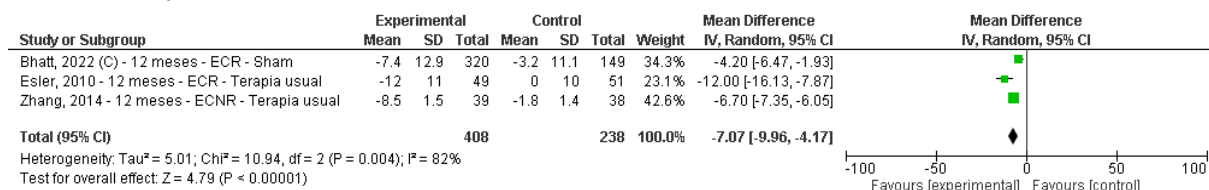


Figura 18. Forest plot da análise de subgrupo por tempo de seguimento (12 meses) para PAD de consultório

Dez ECRs avaliaram a alteração na PAS ambulatorial de 24h, sendo que a mudança neste desfecho entre a DSR e o grupo controle favoreceu o grupo da DSR, com uma diferença média estatisticamente significativa, de -4,98mmHg (IC 95% -6,45 a -3,51; I²: 13), conforme demonstra a figura 19.

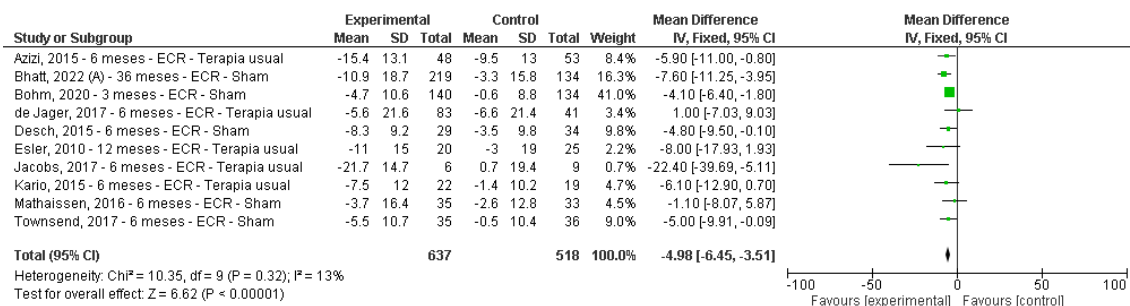


Figura 19. Forest plot para PAS ambulatorial de 24h

Fonte: elaboração própria.

Para o desfecho de PAD ambulatorial de 24h, 10 ECRs avaliaram este desfecho, sendo que a mudança média entre a DSR e o grupo controle favoreceu o grupo da DSR, com uma diferença média de -3,14 mmHg (IC 95% -4,16 a -2,12; I²: 39), conforme demonstrado na figura 20.

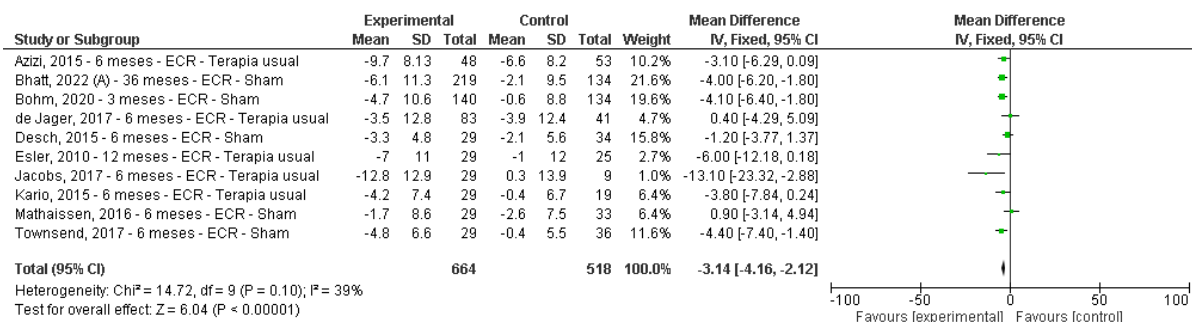


Figura 20. Forest plot para PAD ambulatorial de 24h

Fonte: elaboração própria.

13. Avaliação crítica dos estudos selecionados

Em relação à qualidade metodológica dos estudos primários, detectou-se, de forma geral, um risco de viés moderado. Nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) foi observado um risco de viés baixo, com algumas preocupações nos domínios randomização e desvio das intervenções pretendidas, que foram levantadas devido à falta de clareza na geração da sequência de alocação e ao não mascaramento, relatado em alguns estudos. Para os demais estudos primários, um risco de viés baixo foi encontrado (Tabela 5).

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)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

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

Para os estudos clínicos não randomizados, utilizando a ferramenta de avaliação de risco de viés ROBINS-I, no geral os estudos tiveram risco de viés incerto ou baixo, conforme apresentado na Tabela 6. A incerteza nesses estudos, esteve associada, na maior parte, a falta de cegamento dos participantes e avaliadores.

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

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas conduzidas por Chen et al, 2017 e Gosain et al, 2013 foram consideradas como criticamente baixa de acordo com a ferramenta AMSTAR 2 (Tabela 7). O estudo apresentou mais de uma falha metodológica crítica, e, portanto, a interpretação dos resultados gerais deve ser realizada com cautela. Já as demais revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica moderada.

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	😊

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

14. Qualidade da evidência

A avaliação da qualidade geral da evidência revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia PAS e PAD de consultório apresentaram qualidade moderada. Estes foram rebaixados em um nível devido à heterogeneidade, conforme anteriormente descrito. Para os desfechos de PAS e PAD ambulatorial de 24h, foi observada uma qualidade alta da evidência (Tabela 8).

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%

15. Evidências adicionais

Alguns estudos, que não contemplaram completamente os critérios do acrônimo PICOS definido para este dossiê, não foram incluídos na revisão sistemática, no entanto, a fim de evidenciar a performance da denervação simpática renal, considerou-se relevante citar evidências adicionais de estudos importantes que avaliaram pacientes que receberam a intervenção.

O desenvolvimento científico da tecnologia foi acompanhado de diversos estudos clínicos e de mundo real. Na Figura 21 pode-se observar a linha do tempo dos estudos já desenvolvidos sobre a tecnologia de denervação simpática renal.

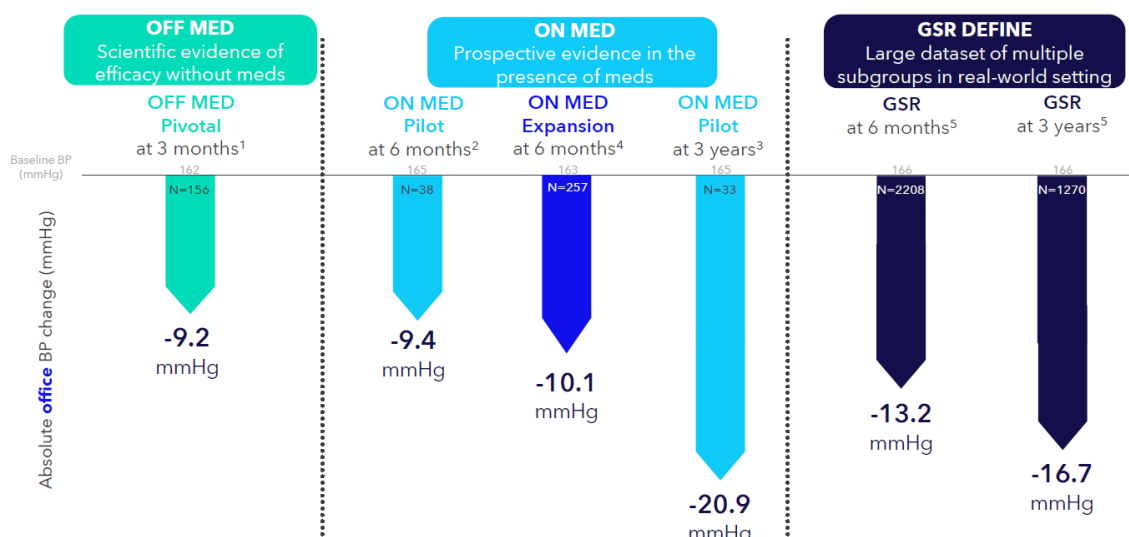


Figura 21. Mudanças na PAS de consultório em grandes estudos da terapia com DSR.

SPYRAL HTN OFF MED (77)

O SPYRAL HTN-OFF MED foi um estudo piloto multicêntrico, internacional, simples-cego, randomizado, controlado por simulação (sham). Entre junho de 2015 e janeiro de 2017, 80 pacientes foram aleatoriamente designados para o DSR SPYRAL de segunda geração (n=38) ou controle simulado (n=42) e acompanhados por 3 meses. Diferenças significativas a favor do DSR foram relatadas com relação à mudança nas pressões sanguíneas ambulatoriais e de consultório de 24 horas entre os grupos em 3 meses: PAS de 24 horas -5.0 mmHg (IC95% -9.9 a -0.2 ; $p=0.0414$), PAD 24h -4.4 mmHg (-7.2 a -1.6 ; $p=0.0024$), PAS de consultório -7.7 mmHg (-14.0 a -1.5 ; $p=0.0155$) e PAD de consultório -4.9 mmHg (-8.5 a -1.4 ; $p=0.0077$). Em comparação, nenhuma mudança significativa da linha de base foi observada no grupo de controle simulado para nenhuma das medições de PA feitas. A magnitude da redução da PA neste estudo foi semelhante àquela relatada com monoterapia anti-hipertensiva de primeira linha. É importante ressaltar que não houve eventos de segurança importantes em nenhum dos grupos, apesar da ausência de terapia farmacológica desde a inscrição até o acompanhamento de 3 meses e um procedimento de DSR mais completo do que em estudos anteriores neste cenário, estendendo-se aos ramos da artéria renal.

- A PAS de consultório diminuiu 9,2 mmHg em pacientes DSR ($P < 0,001$) (Figura 22).
- A PAS ambulatorial de 24 horas (MAPA) diminuiu 4,7 mmHg em pacientes DSR ($P < 0,001$) (Figura 22).
- DSR está sempre ligado e fornece redução da pressão arterial 24 horas, inclusive durante períodos de “alto risco”
- Em pesquisas anteriores, reduções de PA da magnitude relatadas no SPYRAL OFF MED Pivotal foram associadas a uma redução de 20% no risco relativo de eventos cardiovasculares (71).
- Zero eventos adversos graves de procedimento e segurança do dispositivo em 3 meses
- O procedimento DSR não afetou a função renal

- Este estudo prospectivo demonstrou menor PA no consultório e 24 horas após DSR versus controle simulado em pacientes hipertensos não controlados na ausência de medicamentos
- Pacientes DSR eram menos propensos a experimentar urgências hipertensivas (PAS > 180 mmHg) que exigiam o uso imediato de medicamentos anti-hipertensivos

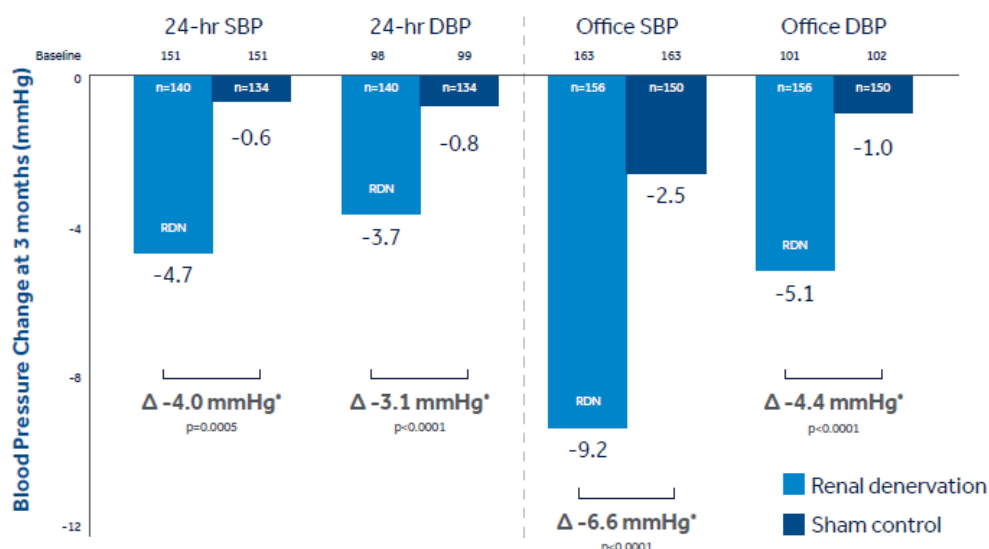


Figura 22. SPYRAL HTN-OFF MED PILOT: Mudança na PAS e PAD em 6 meses em consultório e ambulatorial para DSR e controle.

SPYRAL HTN ON MED

O estudo SPYRAL HTN ON MED (66, 67) é o mais conhecido ensaio clínico sobre denervação renal mundialmente. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança da denervação renal como terapia adjuvante em pacientes com hipertensão arterial não controlada, em uso de medicamentos anti-hipertensivos. Ele é considerado um dos estudos “prova de conceito” da terapia, juntamente ao estudo SPYRAL HTN OFF MED (77), conduzido na ausência de adjuvância.

Ambos os estudos demonstraram redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante da pressão arterial após DSR na presença e ausência de medicamentos anti-hipertensivos (66,67,77). Dados recentes e de longo prazo do estudo piloto SPYRAL HTN-ON MED mostraram redução sustentada e clinicamente significativa da PA em 3 anos de acompanhamento versus controle simulado (sham).

ON MED foi um ensaio clínico randomizado, simples-cego, multicêntrico e controlado por simulação (sham), com pacientes de 25 centros nos EUA, Alemanha, Japão, Reino Unido, Austrália, Áustria e Grécia. Os indivíduos apresentavam hipertensão não controlada, com PAS de consultório entre 150 e 180 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg, enquanto tomavam um a três medicamentos anti-hipertensivos com doses estáveis por pelo menos 6 semanas.

Pacientes foram alocados aleatoriamente para passar por denervação renal (n=38) ou um procedimento de controle simulado (n=42). Pacientes e médicos foram desmascarados após

12 meses de acompanhamento e os pacientes do grupo controle poderiam cruzar após a conclusão do acompanhamento de 12 meses. O desfecho primário foi a diferença na PAS média de 24 horas em 6 meses entre o grupo de denervação renal e o grupo controle, sendo a eficácia a longo prazo avaliada em até 36 meses.

Em 6 meses de acompanhamento Kandari et al, 2018(66), foi observada uma redução de 9,4mmHg ($p<0,0001$) na PAS de consultório e 9mmHg ($p<0,0001$) na PAS ambulatorial de 24h no grupo que recebeu a DSR (Figura 23). Aos 36 meses (67), a redução da PAS ambulatorial foi de -18,7 mm Hg (SD 12,4) para o grupo da denervação renal ($n=30$) e -8,6 mm Hg (14,6) para o grupo de controle simulado ($n=32$; diferença de tratamento ajustada -10,0 mm Hg, IC95% -16,6 a -3,3; $p=0,0039$). As diferenças de tratamento entre o grupo de denervação renal e o grupo de controle simulado aos 36 meses foram de -5,9 mmHg (IC95% -10,1 a -1,8; $p=0,0055$) para PAD ambulatorial média, -11,0 mmHg (-19,8 a -2,1; $p=0,016$) para PAS matinal e -11,8 mm Hg (-19,0 a -4,7; $p=0,0017$) para PAS noturna.

Não houve problemas de segurança a curto ou longo prazo associados à denervação renal. Interpretação A denervação renal por radiofrequência comparada com o controle simulado produziu uma redução da pressão arterial clinicamente significativa e duradoura por até 36 meses de acompanhamento, independente de medicamentos anti-hipertensivos concomitantes e sem eventos de segurança.

- Redução de 18,7 mmHg ($p<0,01$) na PAS ambulatorial (MAPA) de 24 horas para DSR vs. baseline
- Redução de 10,0 mmHg ($p=0,004$) para MAPA de 24 horas para DSR vs sham
- Quase 2x mais pacientes no grupo DSR atingiram uma PAS <140 mmHg em 3 anos vs sham
- As reduções da pressão arterial observadas neste estudo (10 mmHg) estão associadas a uma redução de 20% no risco relativo de eventos cardiovasculares (71)
- Os pacientes tratados com DSR tiveram uma carga de medicação numericamente menor (número, dosagem e classe) versus placebo
- Excelente segurança processual e de longo prazo com o cateter de denervação renal Symplicity Spyral
- Zero eventos de segurança de dispositivo ou procedimento ao longo de três anos
- A denervação renal não afetou negativamente a função renal
- O DSR está “sempre ligado”, pois reduz a pressão arterial durante o período de 24 horas, independentemente da ingestão de medicamentos.

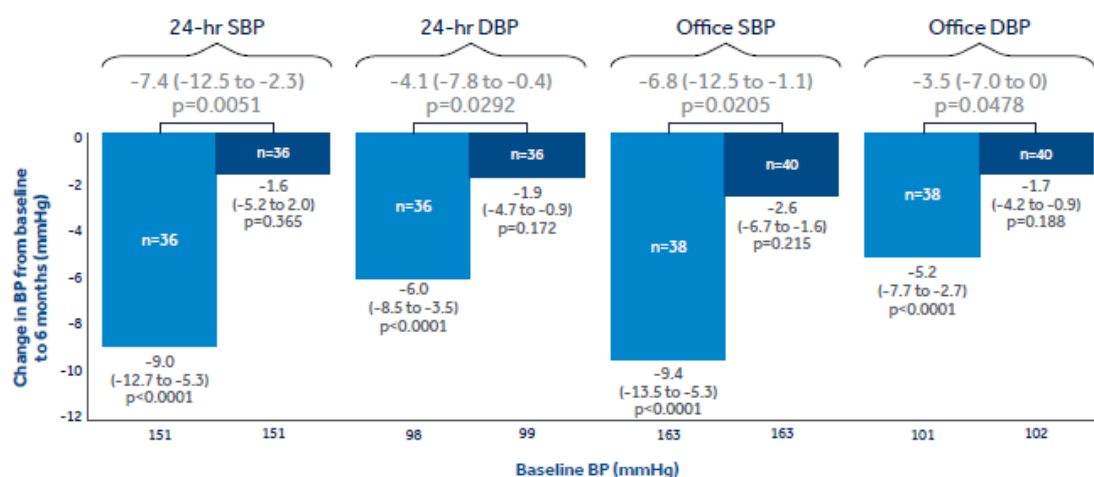


Figura 23. SPYRAL HTN-ON MED PILOT: Mudança na PAS e PAD em 6 meses em consultório e ambulatorial para DSR e controle.

Registro Global Symplicity (GSR)

O estudo de Böhm et al. 2015(61) analisou 998 pacientes do Registro Global Symplicity (GSR). Este estudo contempla 134 centros de tratamentos em diferentes continentes. Os critérios de inclusão estabelecidos foram idade ≥ 18 anos e elegibilidade para o procedimento com o cateter Symplicity. A média de idade dos pacientes foi de 61 anos, sendo 60% do gênero masculino, sendo que as condições observadas nos pacientes foram: histórico de doença cardíaca (50,1%), diabetes mellitus (41,4%), doença crônica renal (22,3%), fibrilação atrial (12,8%) e apneia obstrutiva do sono (4,9%). O estudo apresentou uma redução média de 11,6mmHg na PAS de consultório e 6,6mmHg da PAS ambulatorial de 24h, 6 meses após o procedimento. Em pacientes com hipertensão severa (n=323), a diferença foi ainda mais expressiva ao final dos 6 meses, sendo de a redução média de 20mmHg na PAS de consultório e 9mmHg na PAS ambulatorial de 24h. A redução dos níveis pressóricos se mostrou mais satisfatória em pacientes como maiores aferições de PAS basal, com diminuição expressiva em pacientes com PAS de consultório < 140 mmHg. Dentre os 998 pacientes, houve 11 casos de eventos adversos sérios no primeiro mês após o procedimento, e considerando a totalidade dos 6 meses observados, a frequência de eventos adversos foi de $< 1\%$.

O estudo de Mahfoud et al. 2020(62) acompanhou 2466 pacientes do GSR por 3 anos. A análise foi estratificada em subgrupos de acordo com outras condições clínicas e categoria de risco cardiovascular. Os resultados apresentados foram similares ao Bohm et al. 2015 (61), destacando os efeitos positivos da denervação renal durante os 3 anos, independente da presença de comorbidades e especialmente em pacientes de alto risco cardiovascular. A análise separada dos resultados do estudo GSR de 3 anos mostrou que o DSR é eficaz e durável em populações de alto risco, como hipertensão resistente ao tratamento, diabetes mellitus, fibrilação atrial e doença renal crônica (DRC). As reduções da pressão arterial para DSR nesses subgrupos foram semelhantes às reduções observadas para a coorte GSR geral (Figura 24).

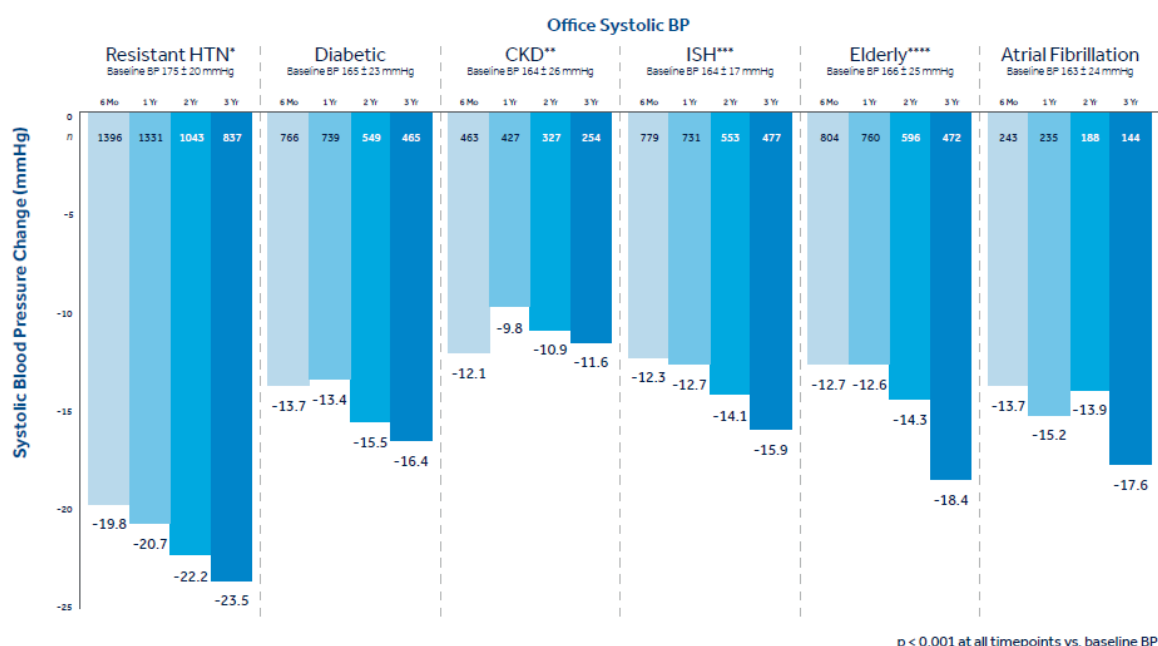


Figura 24. Reduções da pressão arterial sistólica de consultório com DSR em uma variedade de subgrupos de pacientes de alto risco, dados de 3 anos.

Adaptado de Mahfoud et al., 2020.

Mahfoud et al. 2017(64) compararam os efeitos da denervação renal após 6 meses em 429 pacientes com hipertensão sistólica isolada e 674 pacientes com hipertensão combinada (sistólica e diastólica), utilizando dados do GSR e do Symplicity HTN-3. Ambos os grupos apresentaram melhores aferições de PAS quando comparados ao grupo *sham* do Symplicity HTN-3. Os pacientes com hipertensão combinada apresentaram maior redução nos níveis de PAS de consultório e ambulatorial de 24h (-23,2mmHg e -7,9mmHg) do que os pacientes com hipertensão isolada (-10,6mmHg e -6,3mmHg).

Bohm et al. 2016(65) analisou o impacto da denervação renal na PAS e frequência cardíaca (FC) em 846 pacientes do GSR, 12 meses após o procedimento. A redução na PAS ambulatorial de 24h (n=337) e de consultório (n=846) foi de 7,3mmHg e 12,7mmHg, respectivamente; já a FC reduziu 0,9 batimentos por minuto. Os autores concluíram que a

denervação renal levou a redução não apenas da PAS, como também da frequência cardíaca dos pacientes avaliados.

Kindermann et al. 2017(68) relaciona a denervação renal à qualidade de vida de 934 pacientes do GSR. Foi utilizado o questionário EQ-5D-3L antes do procedimento e em consultas de seguimento aos 6 e 12 meses seguintes. Houve diminuição na PAS de consultório de 13,9mmHg e na PAS ambulatorial de 24h de 7,7mmHg. Ao final de 12 meses, os escores de qualidade de vida mostraram melhora nas categorias de atividade usual, dor/desconforto e ansiedade/depressão. No grupo de indivíduos com ansiedade e/ou depressão severas (n=32), o efeito da denervação foi ainda mais expressivo, com maior redução nos níveis pressóricos e maior aumento no escore EQ-5D-3L.

16. Recomendações de organizações de ATS internacionais

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* – Reino Unido

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).

Em janeiro de 2012, o NICE publicou um Guia de Procedimento Intervencionista de radiofrequência em DSR, contendo uma orientação completa para a utilização da denervação renal em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento de primeira linha (mudança de hábitos de vida e tratamento medicamentoso) (18). Este documento está atualmente em processo de reavaliação e atualização. A versão atualizada está prevista para ser publicada em março de 2023(19).

CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – Canadá

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 (81).

HAS – *Haute Autorité de Santé* – França

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 (82). Este é um programa para permitir o reembolso e acesso antecipados para pacientes receberem terapia com denervação renal. 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.

MSAC – *Medical Services Advisory Committee* – Austrália

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 (20).

17. Síntese das evidências

A hipertensão arterial resistente é definida como PA de consultório com valores acima de 140/90mmHg, com terapia de 3 ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos com ações sinérgicas, sendo um deles um diurético tiazídico e estima-se que 11,7% da população hipertensa tenha HAR.

Devido a sua natureza crônica, a HAR causa um decréscimo na qualidade de vida, pois é uma doença de difícil controle pressórico, que requer modificações no estilo de vida e esquemas terapêuticos extensos e agressivos. Sabe-se que pacientes em uso de 4 ou mais medicamentos anti-hipertensivos tem menor atividade física e mental, além de que, os dados demonstram que **45% das mortes cardíacas e 51% das mortes por doença cerebrovascular estão associadas a hipertensão.**

A denervação simpática renal é uma técnica de ablação da artéria renal, que irá diminuir a hiperestimulação do sistema nervoso simpático, que está associada à hipertensão resistente, e por consequência irá reduzir a pressão arterial.

A revisão sistemática observou uma redução substancial na PAS e PAD de consultório e PAS e PAD ambulatorial de 24h nos pacientes que receberam denervação renal. **As metanálises 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), entre aqueles que receberam DSR, sendo que todos os valores foram estatisticamente significativos e favoreceram a intervenção.

Potencialmente, dentre os benefícios da denervação renal, pode-se citar, além da redução da pressão arterial, que este é um procedimento seguro, sendo que poucos eventos adversos graves foram relatados e todas as complicações relacionadas ao procedimento foram resolvidas sem sequelas. Essa redução dos níveis pressóricos pode reduzir a ocorrência dos eventos cardiovasculares (EDVC), portanto reduzir a mortalidade, além dos benefícios na qualidade de vida, principalmente relacionada à vitalidade, saúde mental e emocional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil é elevada, sendo considerada fator de risco para vários eventos e comorbidades. Além disso, pacientes hipertensos podem desenvolver a hipertensão resistente ao tratamento a três ou mais anti-hipertensivos, impactando direta e indiretamente na vida do paciente. Além do impacto na qualidade de vida, pacientes hipertensos possuem alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares fatais ou não fatais (infarto agudo do miocárdio, AVC, doença artéria coronária, insuficiência renal crônica), sendo que os eventos não fatais podem deixar sequelas leves, que podem impactar de forma branda as atividades do dia a dia, até sequelas incapacitantes, onde o paciente se torna totalmente dependente de terceiros.

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 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.

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.

REFERÊNCIAS

1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516–658.
2. Urban D, Ewen S, Ukena C, Linz D, Böhm M, Mahfoud F. Treating resistant hypertension: Role of renal denervation. *Integr Blood Press Control.* 2013;6:119–28.
3. Muxfeldt ES, Chedier B, Rodrigues CIS. Resistant and refractory hypertension: two sides of the same disease? *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):266–74.
4. Da Diretriz A. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão arterial.
5. Carris NW, Smith SM. Quality of Life in Treatment-Resistant Hypertension.
6. Armaganijan L, Staico R, Moraes A, Abizaid A, Moreira D, Amodeo C, et al. Armaganijan et al. Denervação Simpática Renal e Qualidade de Vida Denervação Simpática Renal e Qualidade de Vida. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2013;21(1):13–20.
7. Lambert GW, Hering D, Marusic P, Thorp A, Sata Y, Lee R, et al. Health-related quality of life and blood pressure 12months after renal denervation. *J Hypertens.* 2015;33(11):2350–8.
8. Resistant Hypertension_ Detection, Evaluation, and Management_ A Scientific Statement From the American Heart Association _ Enhanced Reader.pdf.
9. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S, Cleland JGF, Bhatt DL, et al. Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension a contemporary synopsis and future implications. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):184–97.
10. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 trial. Vol. 35, *Clinical Cardiology.* 2012. p. 528–35.
11. Bernardi FL de M, Gomes WF, Spadaro AG, Esteves Filho A, Bortolotto LA, Scanavacca MI, et al. Denervação simpática renal percutânea. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2013;21(4):390–5.
12. Schmieder RE, Ott C, Bramlage P. Non-invasive Renal Denervation: Update on External Ultrasound Approaches. *Curr Hypertens Rep.* 1906;
13. Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, Cottone S, Cuspidi C, Borghi C, et al. Renal Artery Denervation for Treating Resistant Hypertension Definition of the Disease, Patient Selection and Description of the Procedure.
14. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10234):1444–51.
15. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI, Sinhal A, Chew DP, Meredith IT, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant

- hypertension: The EnligHTN I trial. *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2132–40.
16. Bernardi FL de M, Gomes WF, Spadaro AG, Esteves Filho A, Bortolotto LA, Scanavacca MI, et al. Denervação simpática renal percutânea. *Rev Bras Cardiol Invasiva* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Apr 26];21(4):390–5. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbci/a/wrFf3TTqjCjVrjGyGqmxFNr/?lang=pt>
 17. Ormiston JA, Watson T, Van Pelt N, Stewart R, Haworth P, Stewart JT, et al. First-in-human use of the OneShot™ renal denervation System from Covidien. *EuroIntervention*. 2013;8(9):1090–3.
 18. 1 Guidance | Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension | Guidance | NICE. < <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg754>>
 19. Project information | Percutaneous transluminal renal sympathetic denervation for resistant hypertension | Guidance | NICE.
 20. Health AGD of. 1659 – Catheter-based renal denervation for uncontrolled elevated systolic blood pressure. < <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1659-public>>
 21. Brasil/ Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
 22. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
 23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
 24. PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 25. Scopus - Document search | Signed in [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic&zone=header&origin=#basic>
 26. Rayyan – Intelligent Systematic Review [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
 27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
 28. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2021 Jul 4];355. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>
 29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.

30. BRASIL M da S. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
31. Review Manager (RevMan) v.5.4.1 <<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>>
32. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9981):1957–65.
33. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1314–21.
34. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–401.
35. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):901–9.
36. De Jager RL, De Beus E, Beeftink MMA, Sanders MF, Vonken EJ, Voskuil M, et al. Impact of Medication Adherence on the Effect of Renal Denervation: The SYMPATHY Trial. *Hypertension*. 2017;69(4):678–84.
37. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonabend M, et al. Randomized Sham-Controlled Trial of Renal Sympathetic Denervation in Mild Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1202–8.
38. Doltra A, Messroghli D, Stawowy P, Hassel JH, Gebker R, Leppänen O, et al. Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):1–10.
39. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2010;376(9756):1903–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9)
40. Ewen S, Mahfoud F, Linz D, Pöss J, Cremers B, Kindermann I, et al. Effects of renal sympathetic denervation on exercise blood pressure, heart rate, and capacity in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(4):839–45.
41. Franzen KF, Reppel M, Neuwirth M, Köster J, Graf T, Bode F, et al. Impact of renal sympathetic denervation on home blood pressure monitoring in well defined patients with resistant hypertension. *Clin Trials Regul Sci Cardiol [Internet]*. 2015;12:23–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrsc.2015.09.005>

42. Jacobs L, Persu A, Huang QF, Lengelé JP, Thijs L, Hammer F, et al. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press* [Internet]. 2017;26(6):321–31. Available from: <https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1320939>
43. Kario K, Ogawa H, Okumura K, Okura T, Saito S, Ueno T, et al. SYMPPLICITY HTN-Japan – First randomized controlled trial of catheter-based renal denervation in Asian patients. *Circ J*. 2015;79(6):1222–9.
44. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419–24.
45. Mahfoud F, D U, D T, D L, P S, JH H, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Jul 19];35(33):2224–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24603307/>
46. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, et al. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016;34(8):1639–47.
47. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–70.
48. Zhang ZH, Yang K, Jiang FL, Zeng LX, Jiang WH, Wang XY. The Effects of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation on Renal Function and Renal Artery Structure in Patients With Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2014;16(8):599–605.
49. Agasthi P, Shipman J, Arsanjani R, Ashukem M, Girardo ME, Yerasi C, et al. Renal Denervation for Resistant Hypertension in the contemporary era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-42695-9>
50. Chen S, Kiuchi MG, Acou WJ, Derndorfer M, Wang J, Li R, et al. Feasibility of catheter ablation renal denervation in “mild” resistant hypertension. *J Clin Hypertens*. 2017;19(4):361–8.
51. Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(3):231–41.
52. Gosain P, Garimella PS, Hart PD, Agarwal R. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Resistant Hypertension: A Systematic Review. *J Clin Hypertens*. 2013;15(1):75–84.

53. Kwok CS, Loke YK, Pradhan S, Keavney B, El-Omar M, Mamas MA. Renal denervation and blood pressure reduction in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Open Hear.* 2014;1(1).
54. Makai P, IntHout J, Deinum J, Jenniskens K, Wilt GJ van der. A Network Meta-Analysis of Clinical Management Strategies for Treatment-Resistant Hypertension: Making Optimal Use of the Evidence. *J Gen Intern Med.* 2017;32(8):921–30.
55. Maqsood MH, Rubab K, Anwar F, Afzal Khan MT, Maqsood MA, Farooq M, et al. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Renal Sympathetic Denervation Versus Sham Procedure for the Management of Uncontrolled Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;77(2):153–8.
56. Pancholy SB, Shantha GPS, Patel TM, Sobotka PA, Kandzari DE. Meta-analysis of the effect of renal denervation on blood pressure and pulse pressure in patients with resistant systemic hypertension. *Am J Cardiol [Internet].* 2014;114(6):856–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.018>
57. Qi XY, Cheng B, Li YL, Wang YF. Renal denervation, adjusted drugs, or combined therapy for resistant hypertension: A meta-regression. *Med (United States).* 2016;95(30):1–7.
58. Silverwatch J, Marti KE, Phan MT, Amin H, Roman YM, Pasupuleti V, et al. Renal Denervation for Uncontrolled and Resistant Hypertension: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Med.* 2021;10(4):782.
59. Syed M, Osman M, Alhamoud H, Saleem M, Munir MB, Kheiri B, et al. The state of renal sympathetic denervation for the management of patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(4):E438–45.
60. Yao Y, Zhang D, Qian J, Deng S, Huang Y, Huang J. The effect of renal denervation on resistant hypertension: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(3):278–86.
61. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, et al. First report of the global SYMPLICITY registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension [Internet].* 2015 Apr 20 [cited 2021 Jul 13];65(4):766–74. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA>.
62. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, Narkiewicz K, Ruilope L, Schlaich M, et al. Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):2879–88.
63. Kario K, Eiichiro Y, Tomita H, Okura T, Saito S, Ueno T, et al. Sufficient and Persistent Blood Pressure Reduction in the Final Long-Term Results From SYMPLICITY HTN-Japan - Safety and Efficacy of Renal Denervation at 3 Years. *Circ J [Internet].* 2019 Feb 25 [cited 2021 Jul 13];83(3):622–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760655/>

64. F M, G B, DL B, M E, S E, M F, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Jul 13];38(2):93–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158510/>
65. Böhm M, Ukena C, Ewen S, Linz D, Zivanovic I, Hoppe U, et al. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITY registry. *J Hypertens* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 13];34(12):2480–6. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2016/12000/Renal_denervation_reduces_office_and_ambulatory.25.aspx
66. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346–55.
67. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2022 Apr 9 [cited 2022 Apr 26];399(10333):1401–10. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067362200455X/fulltext>
68. Kindermann I, Wedegärtner SM, Mahfoud F, Weil J, Brilakis N, Ukena J, et al. Improvement in health-related quality of life after renal sympathetic denervation in real-world hypertensive patients: 12-month outcomes in the Global SYMPLICITY Registry. *J Clin Hypertens*. 2017 Sep 1;19(9):833–9.
69. ReHOT Investigators, Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Krieger JE, Pereira AC, Barreto-Filho JA, da Rocha Nogueira A, Mill JG. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. *Clin Cardiol*. 2014 Jan;37(1):1-6. doi: 10.1002/clc.22228. Epub 2013 Dec 11. Erratum in: *Clin Cardiol*. 2014 Jun;37(6):388. Multiple investigator names added. PMID: 24338935; PMCID: PMC6649632.
70. Stanaway, J. D. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental, and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392, 1923–1994 (2018).
71. Etehad, D. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 387, 957–967 (2016).
72. Thomopoulos, C., Parati, G. & Zanchetti, A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J. Hypertens*. 32, 2285–2295 (2014).
73. Law, M., Wald, N. & Morris, J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction

- and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol. Assess. (Rockv)*. 7, 1–94 (2003).
74. Law, M. R., Morris, J. K. & Wald, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338, 1245 (2009).
 75. <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/revista/28-2/diretrizes-2020.pdf>
 76. Kandzari, DE, Townsend, RR, Bakris, G, Basile, J, Bloch, MJ, Cohen, DL, et al. Renal denervation in hypertension patients: Proceedings from an expert consensus roundtable cosponsored by SCAI and NKF. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 98: 416– 426. <https://doi.org/10.1002/ccd.29884>
 77. BÖHM, Michael et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet*, v. 395, n. 10234, p. 1444-1451, 2020.
 78. Chia YC, Wan Ahmad WA, Fong AYY, Rosman A, Abdul Rahman AR, Choo GH, Lim SK, Abu Bakar MZ, Ong TK. 2022 Malaysian Working Group Consensus Statement on Renal Denervation for management of arterial hypertension. *Hypertens Res.* 2022 Jul;45(7):1111-1122. doi: 10.1038/s41440-022-00937-w. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35650248; PMCID: PMC9192347
 79. Zeijen VJM, Kroon AA, van den Born BH, Blankestijn PJ, Meijvis SCA, Nap A, Lipsic E, Elvan A, Versmissen J, van Geuns RJ, Voskuil M, Tonino PAL, Spiering W, Deinum J, Daemen J. The position of renal denervation in treatment of hypertension: an expert consensus statement. *Neth Heart J.* 2023 Jan;31(1):3-11. doi: 10.1007/s12471-022-01717-4. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36001280; PMCID: PMC9807711.
 80. Bhatt Deepak, L et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *The Lancet*, Volume 400, Issue 10361, 1405 – 1416, 2022.
 81. <https://www.cadth.ca/renal-denervation-people-hypertension>
 82. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3349260/fr/symplicity-spyral
 82. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3349260/fr/symplicity-spyral
 83. Schmieder, Roland E.a; Mahfoud, Felixb; Mancia, Giuseppe; Azizi, Michaeld; Böhm, Michael; Dimitriadis, Kyriakosf; Kario, Kazuomig; Kroon, Abraham A.h; D Lobo, Melvini; Ott, Christiana,j; Pathak, Atulk; Persu, Alexandrel; Scalise, Filippom; Schlaich, Markusn; Kreutz, Reinholdo; Tsioufis, Costasp. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *Journal of Hypertension.* 2021; 39(9): 1733-1741. DOI:10.1097/HJH.0000000000002933.

APÊNDICES

Apêndice I – Estratégias de busca

Pubmed		
#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])	849.986
#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 analysetype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysic[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 analysismoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta analysis trade[TIAB] OR meta analysiv[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 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]	265.493
#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]	6.027.867
#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	5.964.687

	study"[Publication Type] OR "comparative study"[tw] OR "retrospective study" [tw] OR "prospective study" [tw]	
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	10.502.134
#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]	7.035
#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 "percutaneous radiofrequency"[Title/Abstract]	4.546
#8	#5 AND #6 AND #7	745

Scopus		
#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")	2.117.687
#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 analysespublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysisic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "meta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyses" OR "meta analysisevaluating" OR "meta analysisif" OR "meta analysisindicated" OR "meta analysisintroduction" OR "meta analysisjr" OR "meta analysismoderate" OR "meta analysisof" OR "meta analysistrade" OR "meta analysis" 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)	356.840
#3	TITLE-ABS-KEY(clinical AND trial) OR (clinical trial*) OR (Randomized Controlled Trial) OR ("Random Allocation") OR ("therapeutic use") OR (random* AND trial)	2.390.678
#4	TITLE-ABS-KEY (observational AND stud*) OR (cohort*) OR (cross-over) 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")	6.413.332

	OR "longitudinal studies" OR "comparative study" OR "retrospective study" OR "prospective study")	
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9.356.719
#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")	8.996
#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")	5.317
#8	#5 AND #6 AND #7	962

Apêndice II – Artigos excluídos na fase de elegibilidade

Autor	Título	Motivo da exclusão
Accetto, 2015	Treatment of resistant hypertension with renal denervation – yes or no? Our treatment results of the first five patients	Tipo de estudo
Ahmed, 2012	Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension.	Tipo de estudo
Armaganijan, 2013	Renal sympathetic denervation and quality of life	Tipo de estudo
Armaganijan, 2014	Renal Denervation Using an Irrigated Catheter in Patients with Resistant Hypertension: A Promising Strategy?	Tipo de estudo
Baakris, 2014	Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3.	Tipo de estudo
Bacaksiz, 2014	Iatrogenic renal artery stenosis after renal sympathetic denervation	Tipo de estudo
Bausback, 2014	Renal denervation for hypertension refractory to renal artery stenting	População
Bergo, 2020	Renal sympathetic denervation lowers systemic vascular resistance in true treatment-resistant hypertension.	Tipo de estudo
Brandt, 2012	Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension.	Desfechos
Burchell, 2016	Controversies Surrounding Renal Denervation: Lessons Learned From Real-World Experience in Two United Kingdom Centers.	Tipo de estudo
Chen, 2017	Account for Clinical Heterogeneity in Assessment of Catheter-based Renal Denervation among Resistant Hypertension Patients: Subgroup Meta-analysis.	Comparador
Chen, 2019	Renal denervation for mild-moderate treatment-resistant hypertension : A timely intervention?	Tipo de estudo
Cheng, 2019	Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Uncontrolled Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis	Intervenção
Coppolino, 2017	Renal denervation for resistant hypertension	Intervenção
Dahal, 2020	Renal Denervation in the Management of Hypertension: A Meta-Analysis of Sham-Controlled Trials.	Tipo de estudo
De Jager, 2017	Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial	Desfechos
Divisón, 2014	Controlled clinical trial on renal denervation in resistant hypertension	Tipo de publicação
Engholm, 2018	Effects of renal denervation on coronary flow reserve and forearm dilation capacity in patients with treatment-resistant hypertension. A randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial	Tipo de estudo
Esler, 2012	Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension: One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial	Comparador
Esler, 2014	Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial	Comparador

Fadl Elmula, 2013	Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure	Tipo de estudo
Fadl elmula, 2014	Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension	Comparador
Fadl Elmula, 2015	Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension	Tipo de estudo
Fadl Elmula, 2017	Sham or no sham control: that is the question in trials of renal denervation for resistant hypertension. A systematic meta-analysis	Tipo de estudo
Fengler, 2017	Pulse Wave Velocity Predicts Response to Renal Denervation in Isolated Systolic Hypertension	Tipo de estudo
Flack, 2015	An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPLICITY HTN-3 trial	Tipo de estudo
Gosse, 2017	Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension)	Tipo de estudo
Hart, 2013	Translational examination of changes in baroreflex function after renal denervation in hypertensive rats and humans	População
Hering, 2013	Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension	População
Hering, 2013	Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension	Tipo de estudo
Hering, 2014	Sustained sympathetic and blood pressure reduction 1 year after renal denervation in patients with resistant hypertension	Tipo de estudo
Howden, 2017	Integrative Blood Pressure Response to Upright Tilt Post Renal Denervation	População
Kandzari, 2012	Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial	Tipo de estudo
Kandzari, 2018	Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial	População
Kario, 2019	Sufficient and Persistent Blood Pressure Reduction in the Final Long-Term Results From SYMPLICITY HTN-Japan - Safety and Efficacy of Renal Denervation at 3 Years	Comparador
Khamis, 2014	Catheter-based radiofrequency renal sympathetic denervation for resistant hypertension; initial Egyptian experience	Tipo de publicação
Korovesis, 2014	Renal denervation for resistant hypertension: acute results and long-term follow-up	Tipo de estudo
Kypusová, 2015	The influence of catheter-based renal sympathetic denervation on renal function and renal arteries	Desfechos
Lu, 2016	Reductions of left ventricular mass and atrial size following renal denervation: a meta-analysis	Desfechos
Mahfoud, 2011	Treatment strategies for resistant arterial hypertension	Tipo de estudo
Mahfoud, 2011	Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study	Tipo de estudo

Mahfoud, 2022	Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial	População
Negro, 2014	Endovascular radiofrequency renal denervation in resistant hypertension: A single center experience	Tipo de estudo
Oliveras, 2018	Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study	Desfechos
Pappacogli, 2018	Effectiveness of Renal Denervation in Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of 11 Controlled Studies	Tipo de estudo
Persu, 2018	Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis	Tipo de estudo
Petramala, 2017	Plasma endothelin-1 levels in patients with resistant hypertension: effects of renal sympathetic denervation	Desfechos
Prochnau, 2013	Resistant hypertension: multivariate predictors of blood pressure response to renal denervation	Tipo de publicação
Prochnau, 2016	Resistant hypertension: Comparison of unifocal versus multifocal radiofrequency ablation for renal denervation up to 24months follow-up	Tipo de publicação
Pisano, 2021	Renal denervation for resistant hypertension	Intervenção
Rodriguez-Leor, 2019	Renal denervation for the treatment of resistant hypertension in Spain. The Flex-Spyral Registry	Tipo de estudo
Rosenbaun, 2012	[Frequency of hypertension resistant to treatment and indication for renal denervation]	Desfechos
Seravalle, 2017	Sympathetic nerve traffic and blood pressure changes after bilateral renal denervation in resistant hypertension: A time-integrated analysis	Desfechos
Shafi, 2016	Renal Denervation in the Medicare Population	Tipo de publicação
Sharp, 2016	Renal artery sympathetic denervation: observations from the UK experience	Tipo de estudo
Sievert, 2017	Bipolar radiofrequency renal denervation with the Vessix catheter in patients with resistant hypertension: 2-year results from the REDUCE-HTN trial	Tipo de publicação
Steinmetz, 2018	Flow-mediated dilation, nitroglycerin-mediated dilation and their ratio predict successful renal denervation in mild resistant hypertension	Tipo de publicação
Templim, 2013	Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: Pre- and post-procedural comparison with the Simplicity® catheter system and the EnligHTN™ multi-electrode renal denervation catheter	População
Ukena, 2011	Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension	Tipo de estudo
Undrum Bergland, 2020	Changes in sympathetic nervous system activity after renal denervation: results from the randomised Oslo DSR study	Desfechos
Van Zandvoort, 2017	Serial quantitative magnetic resonance angiography followup of renal artery dimensions following treatment by four different renal denervation systems	Desfechos
Vase, 2012	Catheter-based renal denervation for treatment of resistant hypertension	Tipo de estudo

Vogiatzakis, 2017	Effect of renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in resistant hypertension: a meta-analysis	Comparador
Yalagudri, 2015	Renal sympathetic denervation using an externally irrigated radiofrequency ablation catheter for treatment of resistant hypertension - Acute safety and short term efficacy	Tipo de estudo
Zang, 2016	The effects of renal denervation on resistant hypertension patients: a meta-analysis	Tipo de estudo

Apêndice III – Fluxograma de seleção de estudos

