

Comentário ao Artigo:

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.

Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Böhm M; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Lancet. 2017 Aug 25. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X.

Realizado por:

Bruno Brochado

Cardiologista no Centro Hospitalar do Porto

Fellow de Cardiologia de Intervenção na Clinique Pasteur, Toulouse

Introdução:

Apesar do entusiasmo inicial gerado pelos primeiros trabalhos sobre os efeitos pleiotrópicos da desnervação renal percutânea, o maior estudo randomizado e cego a comparar este procedimento com uma intervenção placebo (SYMPPLICITY HTN-3) não conseguiu demonstrar uma redução estatisticamente significativa da pressão arterial¹.

No entanto, várias sub-análises posteriores sugeriram que a ausência do efeito anti-hipertensor esperado poderia ser explicada por variações consideráveis na seleção dos doentes, na adesão à terapêutica farmacológica e na extensão de desnervação renal realizada².

Com o objetivo de responder a estas questões e, conseqüentemente, provar o efeito da desnervação renal na hipertensão arterial (HTA), foi desenhado o SPYRAL HTN-OFF MED (*proof-of-concept trial*) cujos resultados dos primeiros 80 doentes incluídos foram apresentados há cerca de um mês no *European Society of Cardiology Congress* em Barcelona³.

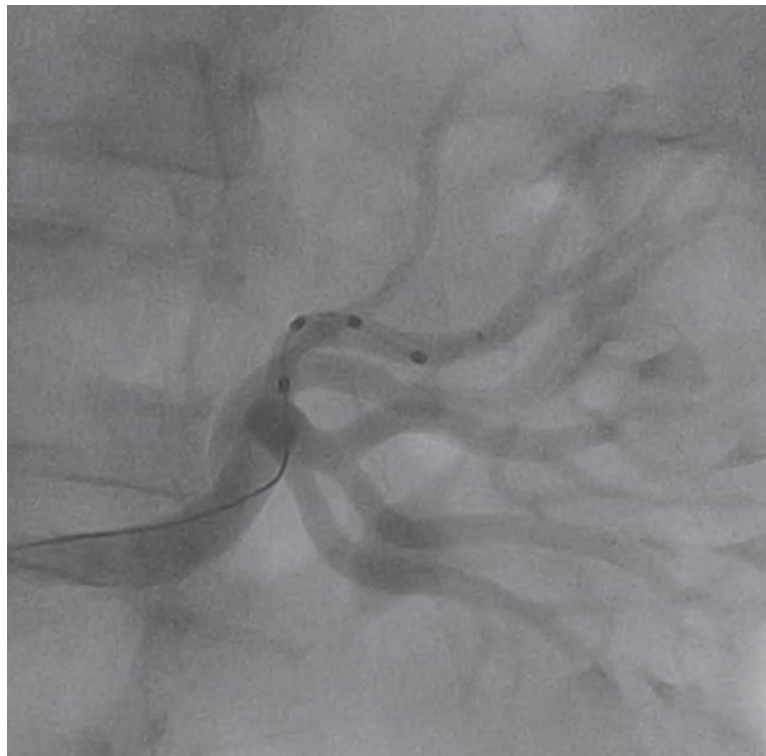
Métodos:

Este estudo foi realizado em 21 centros dos Estados Unidos, Europa, Japão e Austrália de forma randomizada, cega e controlado com placebo de forma a testar a segurança e a eficácia da desnervação renal na redução da pressão arterial.

Na interpretação dos resultados será importante lembrar as principais diferenças metodológicas entre o SYMPPLICITY HTN-3 e o SPYRAL HTN-OFF MED.

No primeiro, a população incluída apresentava HTA resistente (TA sistólica no consultório superior a 160 mmHg); reportava uma adesão a, em média, 5.1 fármacos anti-hipertensores (mas sem um método objetivo para o documentar) e o procedimento foi realizado maioritariamente em centros de reduzido volume, com um sistema de ablação monopolar sequencial e limitada ao ramo arterial principal.

Por outro lado, a população do SPYRAL HTN-OFF MED apresentava HTA ligeira a moderada (TA sistólica no consultório ≥ 150 mmHg e ≤ 180 mmHg; TA sistólica MAPA 24h ≥ 140 mmHg e ≤ 170 mmHg) tendo-se excluído doentes com HTA sistólica isolada (obrigatório TA diastólica no consultório ≥ 90 mmHg). De forma a evitar um efeito confundidor comum, à data da randomização os doentes não realizavam ou haviam descontinuado há mais de 3 semanas qualquer fármaco anti-hipertensor (confirmado com doseamento plasmático e urinário). No entanto, após entrada no estudo poderia ser associada terapêutica se TA sistólica > 180 mmHg. Adicionalmente, a intervenção foi realizada por operadores mais experientes, com um sistema de ablação quadripolar mais recente (cateter Symplicity Spyral, Medtronic®) no ramo arterial principal e nos *side branches* levando a uma quadruplicação do número médio de ablações nestes doentes (44 versus 11 pontos no SYMPLICITY HTN-3).



A intervenção placebo foi definida pela realização de angiografia renal sob sedação consciente, isolamento sensorial e permanência na Sala de Hemodinâmica por pelo menos mais 20 minutos para diminuir risco de perda de ocultação da randomização.

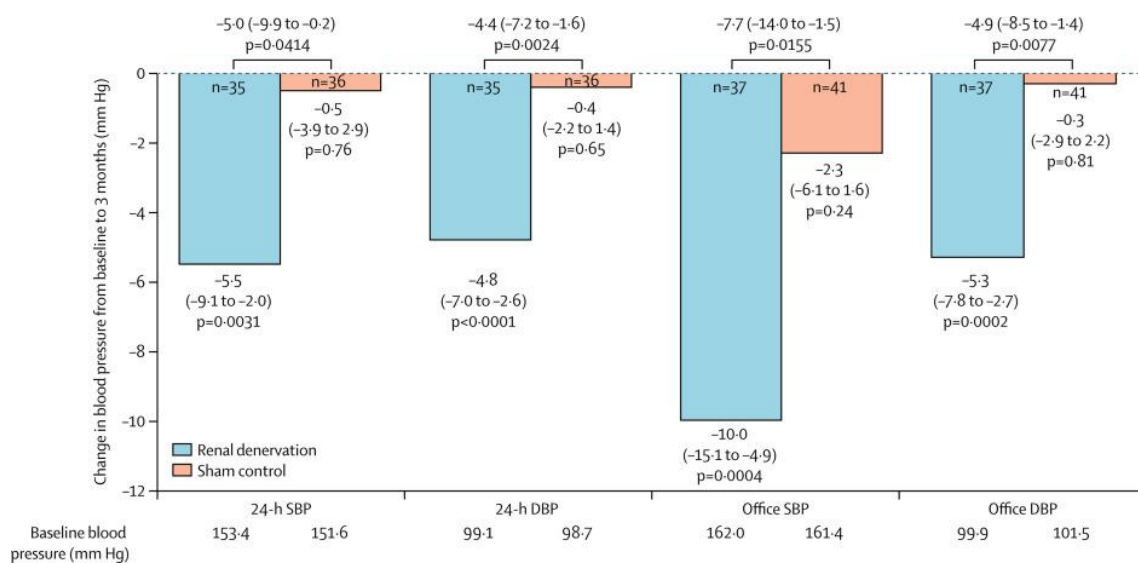
Resultados

Entre junho de 2015 e janeiro de 2017, foram avaliados 353 doentes e 80 foram randomizados para desnervação renal (n=38) ou intervenção placebo (n=42).

Aos 3 meses de *follow-up*, no grupo submetido a desnervação renal verificou-se uma redução significativa da TA sistólica no consultório e no MAPA 24h: - 10.0 mmHg (p=0.0004) e - 5.5 mmHg (p=0.0031), respetivamente. O mesmo sucedeu com a TA diastólica no consultório e no MAPA 24h (-5.3 mmHg, p=0.0002 e -4.8 mmHg, p<0.0001, respetivamente). Por outro lado, no grupo controlo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de pressão arterial.

No final do *follow-up*, 94.3% dos doentes intervencionados e 92.7% dos doentes do grupo placebo não apresentavam evidência objetiva da toma de fármacos anti-hipertensores.

Estes resultados positivos globais permaneceram consistentes após ajuste para as características basais e nas análises *intention-to-treat* e *per-protocol*.



De realçar que este estudo continuou a apoiar a segurança da desnervação renal: apesar do aumento do número total de ablações e da intervenção em *side branches* (vasos entre 3 a 8 mm), não foram registados quaisquer eventos adversos major, nomeadamente morte, lesão renal aguda ou doença renal terminal aos 3 meses, eventos embólicos significativos, crise ou emergência hipertensiva, necessidade de re-intervenção sobre artéria renal, hemorragia ou complicação vascular major.

Limitações

As maiores limitações apontadas a este trabalho decorrem da exigência da *Food and Drug Administration* em ser um estudo do tipo *proof-of-concept*⁴, nomeadamente com reduzida dimensão amostral, tempo de *follow-up* curto e conseqüente ausência de poder estatístico para objetivar *outcomes* de superioridade.

Tendo em conta a evidência atual⁵ e a expectativa de atualização de *guidelines* com recomendações de pressão arterial alvo mais baixa, a magnitude da redução de pressão arterial demonstrada neste estudo parece ser insuficiente e, provavelmente, implicará a necessidade de associar fármacos anti-hipertensores aos doentes intervencionados.

A exclusão de doentes com HTA sistólica isolada, um grupo previamente apontado como tipicamente não respondedor à desnervação renal⁶, omite um fenótipo muito prevalente e de difícil controlo farmacológico.

Apesar do protocolo do estudo excluir a utilização de fármacos anti-hipertensores, no final do *follow-up* mais de 5% dos doentes necessitou da sua associação (ainda que a exclusão destes doentes não tenha mudado o sentido dos resultados).

Por fim continua a não ser proposto um método acessível para quantificar o grau de desnervação renal efetuada.

Conclusões

Os primeiros resultados do SPYRAL HTN-OFF MED apoiam o princípio de que a desnervação renal é eficaz na redução da pressão arterial.

Apesar da magnitude desta redução poder ser considerada limitativa, a elevada prevalência da HTA e a evidência de que mesmo pequenas reduções na pressão arterial têm impacto positivo significativo nos *major adverse cardiac events*⁷, estimulam a continuação de investigação nesta área.

Bibliografia

1. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1393–401.
2. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; **36**: 219–27.
3. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; DOI:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
4. White WB, Turner JR, Sica DA, et al. ASH Scientific Statement: detection, evaluation and treatment of severe and resistant hypertension. Proceedings from an American Society of Hypertension Interactive Forum; Bethesda, MD, USA; 10,2013. *J Am Soc Hypertens* 2014; **8**: 743–57.
5. Wright JT, Williamson PK, Snyder JK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2103-16.
6. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, 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* 2017; **38**: 93–100.
7. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; **387**: 957–67.