

Denervação Simpática Renal Percutânea

Fernando Luiz de Melo Bernardi¹, Wilton Francisco Gomes², André Gasparini Spadaro³, Antônio Esteves Filho⁴, Luiz Aparecido Bortolotto⁵, Maurício Ibrahim Scanavacca⁶, Pedro Alves Lemos⁷

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de alta prevalência e está comprovadamente relacionada a maior risco de eventos cardiovasculares. Apesar dos grandes avanços no tratamento farmacológico, uma parcela considerável dos pacientes não obtém um controle efetivo da doença, a despeito do uso de múltiplos fármacos e em doses elevadas. A denervação simpática renal percutânea (DSRP) tem se mostrado uma terapia promissora, com elevada segurança e eficácia em estudos preliminares em pacientes com HAS resistente. O papel do sistema nervoso simpático na fisiopatologia da HAS é bem conhecido e constitui o racional para a ablação das fibras simpáticas, por meio da aplicação de radiofrequência por via transluminal nas artérias renais. Nos últimos anos, resultados provenientes de algumas séries de casos, estudos não controlados e um estudo randomizado multicêntrico, com número limitado de pacientes, mostraram queda significativa dos níveis tensionais em curto e médio prazos. Esta revisão teve por objetivo reunir as evidências do uso da DSRP no controle da HAS resistente de maneira crítica, assim como descrever aspectos técnicos do procedimento e perspectivas.

DESCRIPTORES: Hipertensão. Resistência a medicamentos. Rim. Revisão.

ABSTRACT

Percutaneous Sympathetic Renal Denervation

Arterial hypertension is a highly prevalent disease and is associated with increased cardiovascular risk. Despite great advances in drug therapy, a considerable number of patients do not have an effective control of the disease, despite the use of multiple drugs, usually in high doses. Renal sympathetic denervation (RSD) has proved to be a promising therapy, with high safety and efficacy in preliminary studies in patients with resistant hypertension. The role of sympathetic nervous system in the physiopathology of hypertension is well known and is the rationale for the ablation of sympathetic fibers by transluminal delivery of radiofrequency in the renal arteries. In the last few years, results from case series, non-controlled studies and one multicenter randomized trial with a limited number of patients have shown a significant decrease in short and mid-term blood pressure levels. The objective of this review was to gather evidence on the use of RSD in the control of resistant hypertension and describe technical aspects and perspectives of the procedure.

DESCRIPTORS: Hypertension. Drug resistance. Kidney. Review.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença endêmica no Brasil e no mundo, sendo considerada o principal fator de risco modificável na prevenção das doenças cardiovasculares. Estudos po-

pulacionais em cidades brasileiras nas últimas duas décadas apontaram prevalência de HAS > 30%, com previsão de aumento devido ao envelhecimento da população.¹ O tratamento da HAS comprovadamente

¹ Residente do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

² Residente do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

³ Residente do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Cardiologista assistente do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Livre-docente. Diretor do Serviço de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Livre-docente. Diretor da Unidade Clínica de Arritmia e Marca-Passo do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Livre-docente. Diretor do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Fernando Luiz de Melo Bernardi. Rua Joaquim Ferreira, 124, apto. 1.512, torre 1 – Água Branca – São Paulo, SP, Brasil – CEP 05033-080
E-mail: ferber08@gmail.com

Recebido em: 30/9/2013 • Aceito em: 30/11/2013

reduz o risco de desenvolvimento das doenças cardiovasculares e, apesar do avanço do conhecimento e do arsenal terapêutico, permanece uma doença com baixas taxas de controle.²

Muitas são as causas do controle inadequado da HAS, tais como má adesão às modificações do estilo de vida e ao tratamento medicamentoso, erros de aferição da pressão arterial (PA), síndrome do aortal branco, uso de medicações que desenvolvem ou agravam a hipertensão e causas secundárias de HAS não diagnosticadas. Mesmo após considerar essas possíveis causas, uma porcentagem de pacientes ainda encontra dificuldades no controle da pressão, apesar do uso de múltiplos medicamentos. Tal condição é conhecida como hipertensão resistente (HR).

A HR é definida como a condição na qual a PA se mantém acima das metas ($\geq 140/90$ mmHg) apesar do uso de três ou mais classes diferentes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético, em doses otimizadas.³ Dados epidemiológicos recentes têm definido a prevalência da HR próximo de 15% dos casos de HAS.³ O controle da PA nestes pacientes é um grande desafio, exigindo a combinação de múltiplas drogas anti-hipertensivas e, mesmo assim, sem conseguir o controle adequado. Frente a esse desafio, novas opções terapêuticas intervencionistas têm sido estudadas, dentre as quais a denervação simpática renal percutânea (DSRP), que ganhou destaque após demonstrar redução significativa da PA em casos de HR.⁴

PAPEL DO RIM E DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO NA FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

O sistema nervoso simpático (SNS) renal compreende uma densa rede de fibras eferentes pós-gangliônicas originadas no hipotálamo, que alcançam os rins, por meio dos gânglios pré e paravertebrais (T10-T12). As fibras aferentes emergem da pelve renal e ascendem para o centro autonômico no cérebro e para o rim contralateral, pelas raízes dos gânglios dorsais ipsilaterais (T6-L4), permitindo uma regulação cruzada entre os rins e o SNS. Tanto as fibras eferentes como as aferentes percorrem o trajeto das artérias renais através da camada adventícia do vaso.⁵

O SNS renal tem papel fundamental na geração e perpetuação da HAS primária, especialmente na população não idosa, por contribuir significativamente ao aumento do débito cardíaco e do tônus vascular. Existem evidências que sugerem a participação do SNS nessa população, por demonstração de elevados níveis plasmáticos e urinários de norepinefrina, e pela maior atividade dos neurônios simpáticos pós-gangliônicos e dos receptores alfa-adrenérgicos periféricos.⁶ A hiperatividade simpática também tem sido demonstrada em pacientes com hipertensão relacionada à apneia do sono, obesidade, *diabetes mellitus* e doença renal crônica.⁷⁻⁹

Estudos experimentais demonstraram atividade simpática renal elevada em pacientes com hipertensão primária, constatada pela dosagem de norepinefrina, liberada no plasma pelos nervos simpáticos renais.¹⁰

A atividade simpática eferente, para os rins, causa liberação de renina, com subsequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando à elevação da PA, ao aumento da retenção tubular de sódio e à redução do fluxo sanguíneo renal.^{11,12}

A sinalização aferente dos rins para o SNS, estimulada pela redução do fluxo renal, gera aumento da ativação eferente simpática para os rins, vasos e coração, perpetuando o processo.^{13,14} O racional da terapia de DSRP é bloquear essa via, atenuando a atuação do SNS na HAS.

DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL NO CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA RESISTENTE

A denervação do SNS já é utilizada como terapia anti-hipertensiva há mais de 50 anos, por meio da cirurgia de denervação toracolombar não seletiva associada, também denominada “esplanicnecotomia toracolombar”. Esse procedimento foi capaz de controlar a HAS e melhorar o quadro clínico de um número significativo de pacientes, especialmente nos casos de hipertensão maligna, cuja mortalidade, na época, era maior do que 50% em 5 anos.¹⁵ No entanto, os procedimentos tinham muitos efeitos colaterais indesejáveis e, posteriormente, com o surgimento de medicações anti-hipertensivas eficazes e seguras, e em razão da complexidade e da morbidade do procedimento de denervação simpática cirúrgica, essa modalidade terapêutica foi abandonada.

Baseada nos mecanismos fisiopatológicos citados e com a evolução da medicina intervencionista, a DSRP, por meio da ablação por radiofrequência transluminal das fibras simpáticas renais, tem sido recentemente foco das atenções no tratamento da HR. Um dos primeiros estudos prospectivos demonstrou redução média da PA sistólica de 27 mmHg e diastólica de 17 mmHg em 12 meses em pacientes com HR, não sendo relatada nenhuma complicação importante.^{16,17}

TÉCNICA DA DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL PERCUTÂNEA

O Symplicity® Renal Denervation System (Medtronic, Santa Rosa, Estados Unidos) é o dispositivo pioneiro na DSRP e, no momento, o sistema mais testado em ensaios clínicos (Figura 1). Antes do início do procedimento, deve-se administrar heparina não fracionada, visando manter um tempo de coagulação ativada (TCA) acima de 250 segundos. A técnica consiste na inserção de um cateter-guia por via femoral compatível com introdutor 6 F, seguida pela introdução de um cateter com emissão de energia por radiofrequência, objetivando aplicar de quatro a seis disparos, de dois minutos cada, em forma

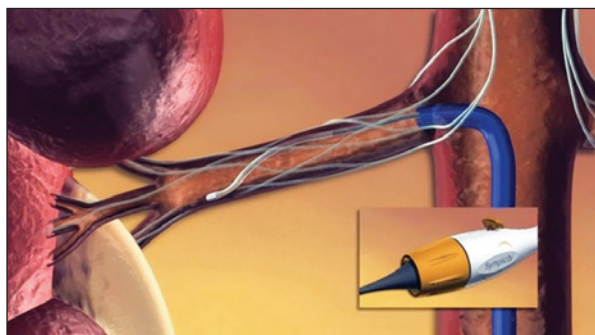


Figura 1. Symplicity® Renal Denervation System.

de espiral, do segmento mais distal em direção ao óstio de cada artéria renal. A ponta do cateter deve estar em contato com a parede da artéria, para causar uma lesão térmica, a qual é predominantemente limitada às fibras simpáticas localizadas na adventícia, por serem mais sensíveis ao calor do que os tecidos adjacentes. A impedância da ponta do cateter em contato com a artéria é medida em tempo real, de tal forma que, quando a temperatura tecidual se eleva durante cada aplicação, ocorre a redução da impedância do sistema. Uma redução absoluta de 10% ou mais da impedância é um marcador de sucesso da ablação.⁵

O procedimento pode ser realizado com o paciente acordado, porém, na maioria dos casos, são necessárias a analgesia sistêmica e a sedação consciente, devido à dor lombar intensa durante a aplicação da radiofrequência, podendo, inclusive, necessitar de sedação mais profunda, com proteção das vias aéreas. Espasmo e edema da parede arterial podem ocorrer em consequência da lesão térmica, evidenciados como irregularidades parietais na angiografia (Figura 2), sem comprometimento hemodinâmico, sendo regra a resolução espontânea após o procedimento.¹⁸ A reversão imediata pode ser tentada com vasodilatadores intra-arteriais, como nitroglicerina e verapamil. O uso da via radial já foi relatado, com sucesso.¹⁹

O estudo Symplicity HTN-2 é o único ensaio clínico controlado e randomizado publicado até a presente data, sendo a maior evidência clínica do uso da DSRP em pacientes com HAS primária resistente.⁴ Este foi um estudo multicêntrico (incluiu 24 centros da Europa, Austrália e Nova Zelândia) em que foram randomizados 106 pacientes adultos (idade entre 18 e 85 anos) com HAS essencial e PA sistólica > 160 mmHg (ou > 150 mmHg em diabéticos), aferida em consultório e em uso regular de pelo menos 3 classes de anti-hipertensivos. Foram excluídos indivíduos com intervenção renal prévia, com anatomia renal desfavorável (diâmetro luminal < 4 mm, comprimento da artéria renal < 20 mm ou anomalias renais significativas), diabéticos tipo 1, insuficiência renal com taxa de filtração glomerular < 45 mL/min, estenose valvar grave e infarto agudo do miocárdio, angina instável ou



Figura 2. Espasmo e edema arterial após denervação simpática.

acidente vascular encefálico nos últimos 6 meses. Esses indivíduos foram randomizados para DSRP e para um grupo controlado apenas com medicação, tendo como desfecho primário a redução da PA em 6 meses. Ao fim do estudo, o grupo de intervenção apresentou uma queda significativa da PA aferida no consultório em relação ao grupo controle (-33/-11 mmHg, $P < 0,0005$). A DSRP acarretou numa redução ≥ 10 mmHg e ≥ 20 mmHg da PA sistólica em 75 e 63% dos pacientes, respectivamente.

No seguimento de 12 meses, os pacientes do grupo intervenção mantiveram a redução substancial da PA, sem novas complicações associadas e sem piora da função renal.²⁰ Dos 51 pacientes do grupo controle, após os 6 meses iniciais, houve *crossover* de 31 deles para a DSRP, os quais também demonstraram redução significativa da PA. Recentemente foram apresentados os resultados de 3 anos do estudo HTN-1, o mais longo seguimento clínico até o momento, sendo demonstrada manutenção dos resultados de queda pressórica na evolução de 3 anos.²¹

Quanto ao perfil de segurança do procedimento, no estudo Symplicity HTN-2, as complicações relacionadas à DSRP foram raras. Houve um caso de pseudoaneurisma de artéria femoral, um caso de queda significativa da PA no pós-procedimento com necessidade de redução das drogas anti-hipertensivas, uma internação prolongada para observação de parestesia de membros inferiores, e um caso de dor lombar persistente com necessidade de analgesia e melhora após 1 mês.

Durante o procedimento, sete pacientes apresentaram bradicardia. Uma das preocupações do estudo era referente à possível piora da função renal por al-

teração hemodinâmica e da autorregulação renal. No entanto, não houve diferença entre os grupos quanto à taxa de filtração glomerular e aos níveis de cistatina C. A aplicação da terapia de DSRP em pacientes com grau mais avançado de insuficiência renal crônica foi testada num estudo piloto,²² no qual foram analisados 15 pacientes, com taxa de filtração glomerular média de 31 mL/min e HR. Após seguimento de 12 meses, houve significativa redução da PA, sem comprometimento da função renal.

Com os resultados apresentados pelo estudos Simplicity HTN-1 (fases 1 e 2) e Simplicity HTN-2 (fase 3), em 2010, o dispositivo Symplicity® para DSRP recebeu aprovação para uso clínico na Europa (CE Marking). Atualmente, outros quatro dispositivos foram aprovados em território europeu, sendo eles: EnligHTN® Renal Denervation System, da St. Jude Medical (St. Paul, Estados Unidos); Vessix V2® Renal Denervation System, da Boston Scientific Corporation (Natick, Estados Unidos); OneShot® System, da Covidien (Mansfield, Estados Unidos); e Paradise® System, da ReCor Medical (Menlo Park, Estados Unidos). No Brasil, apenas o cateter Simplicity já foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), porém ainda aguarda aprovação do seu gerador. Nenhum dos sistemas obteve aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) até o momento, sendo aguardado o estudo Simplicity HTN-3, que incluiu um procedimento placebo para comparação.

A utilização de cateteres de radiofrequência de ponta irrigada, designados para ablação de arritmia cardíacas, tem sido testada como uma alternativa aos cateteres específicos para DSRP, com resultados positivos em estudos preliminares.^{23,24}

INDICAÇÃO DA DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL PERCUTÂNEA

O tratamento da HR com a DSRP tem se mostrado uma alternativa atrativa à terapia medicamentosa exclusiva. Apesar dos resultados positivos e promissores dos estudos Simplicity e de sua aprovação na Europa, algumas considerações devem ser levantadas antes de sua indicação clínica. Como já mencionado, até o presente momento só há um ensaio clínico randomizado e controlado, cujo desfecho primário não incluiu eventos clínicos, o número de pacientes não foi expressivo, o grupo controle não foi submetido a nenhum outro tratamento adicional e o estudo não foi duplo-cego. Além disso, ainda não há seguimento em longo prazo para assegurar eficácia e segurança dessa terapia por um período mais prolongado. É possível que, com o tempo, haja uma regeneração das fibras simpáticas renais,²⁵ fato já descrito em enxertos renais transplantados, atenuando os efeitos em longo prazo da DSRP. Com o aumento do número de casos, novas complicações ainda não observadas nos estudos iniciais podem surgir. Há relatos de casos de estenose de artéria

renal pós-DSRP,²⁶ possivelmente causada pela lesão vascular da artéria renal submetida à lesão térmica da radiofrequência, com consequente cicatrização e redução luminal do vaso.

Nem todos os pacientes submetidos à DSRP apresentam redução significativa da PA. Há necessidade de novos estudos para tentar identificar marcadores de boa resposta ao procedimento e evitar exposição de indivíduos que não se beneficiarão de um procedimento invasivo.

No estudo Simplicity HTN-2, foi observado que a redução da PA do grupo intervenção foi menos expressiva na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em 24 horas do que nas medidas feitas nas consultas médicas. Essa é outra questão que precisa ser melhor esclarecida.

Muito se debate sobre a definição de HR e, apesar da dificuldade em seu controle, em uma boa parte dos casos é possível reduzir os níveis pressóricos com associação de uma quarta ou de mais drogas. Alguns estudos têm demonstrado redução significativa da PA nos casos de HR com a associação de espironolactona.^{27,28} No entanto, o aumento do número de drogas prescritas acarreta um risco maior de eventos adversos e dificulta a adesão medicamentosa – uma das principais causas de falha do tratamento da HAS. Dessa forma, a DSRP pode eventualmente ser considerada uma opção para os casos em que há dificuldade de adesão à terapia com múltiplas drogas.

Considerando estes fatos, a Sociedade Europeia de Hipertensão publicou um posicionamento referente à indicação apropriada da DSRP (Tabela 1).²⁹

SEGUIMENTO PÓS-DENERVAÇÃO SIMPÁTICA RENAL PERCUTÂNEA

Ainda não há consenso quanto aos cuidados dos pacientes submetidos à DSRP. O uso de antiagregação plaquetária dupla, com aspirina e clopidogrel, por um período curto, pode ser benéfico na redução de eventos trombóticos.³⁰ Inicialmente, o paciente deve ser visto mensalmente para reavaliações da PA e ajuste das medicações anti-hipertensivas. Avaliação rotineira com exames de imagem das artérias renais, a fim de rastrear possíveis complicações do procedimento, especialmente estenose, ainda é controversa. Parece ser razoável realizar ultrassonografia com Doppler das artérias renais com 6 meses.¹⁷ Outros métodos, como a angiorressonância e a angiotomografia, são alternativas.

PERSPECTIVAS

O futuro da DSRP parece promissor tanto para tratamento das formas mais resistentes de HAS quanto para algumas situações clínicas específicas. Novas opções terapêuticas são sempre bem-vindas frente a uma doença de grande prevalência e impacto na população,

TABELA 1
Recomendações para indicar denervação simpática renal percutânea (DSRP) na hipertensão resistente (HR)

Primeiro passo	Confirmar HR e afastar as seguintes situações:	Hipertensão pseudorresistente com monitoração ambulatorial da pressão arterial e monitoração residencial da pressão arterial Hipertensão arterial secundária Causas que mantêm a hipertensão arterial elevada e que possam ser corrigidas, como apneia do sono, obesidade severa, uso de medicações que aumentem a pressão arterial e elevada ingestão de sal
Segundo passo	Otimizar a terapia anti-hipertensiva com pelo menos três classes de fármacos, sendo um diurético, em doses máximas toleradas, considerar a associação de antagonistas da aldosterona (com vigilância da função renal e hipercalemia) e avaliar a resposta com a monitorização ambulatorial da pressão arterial	
Terceiro passo	Avaliar contraindicações do procedimento:	Rim único, artéria renal com diâmetro < 4,0 mm ou comprimento < 20 mm, artérias renais múltiplas, estenose significativa, intervenções prévias como a angioplastia de artéria renal Taxa de filtração glomerular estimada < 45 mL/min/1,73m ²
Recomendações gerais		Realizar o procedimento em centros de excelência no tratamento de hipertensão arterial sistêmica Utilizar dispositivos que demonstraram eficácia e segurança em estudos clínicos

como a HAS. Novas técnicas de denervação renal por crioblação, denervação induzida por ultrassonografia, aplicação de drogas neurotóxicas locais e novos cateteres de radiofrequência estão em desenvolvimento e investigação.³¹ Recentemente, foi publicado um estudo de segurança e eficácia, com resultados positivos do cateter de radiofrequência com múltiplos eletrodos (*EnligHTN® Renal Denervation System*, Figura 3), os quais ficam geometricamente posicionados para reduzir a necessidade de manipulação do cateter dentro da artéria renal e, conseqüentemente, o risco de complicações.³² Com a melhora tecnológica e a partir de novos estudos, a tendência é de se elevarem a eficácia e a segurança do procedimento, ampliando sua indicação.

Como o sistema simpático tem participação direta na fisiopatologia de outras doenças, novas possibilidades da aplicação da DSRP têm surgido. Tem-se demonstrado melhora do controle glicêmico e redução da resistência insulínica em indivíduos com distúrbios do metabolismo da glicose submetidos à DSRP.³³ O uso da DSRP, em pacientes com insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e apneia do sono, também tem sido alvo de investigação.³⁴⁻³⁷

CONCLUSÕES

A denervação simpática renal percutânea é uma nova modalidade terapêutica invasiva, cujos resultados iniciais demonstraram redução significativa da pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente. O procedimento tem se mostrado seguro e de baixa complexidade. Apesar desses resultados promissores, trata-se de uma terapia nova, com seguimento em



Figura 3. EnligHTN® Renal Denervation System.

longo prazo limitado e cuja evidência clínica ainda é escassa; portanto, sua indicação deve ser criteriosa. Além do tratamento da hipertensão resistente, outras doenças podem se beneficiar da terapia com denervação simpática renal percutânea, como insuficiência cardíaca, arritmias, apneia do sono e doenças metabólicas. Atualmente, há diversas linhas de pesquisas e estudos em andamento nessas áreas.

CONFLITO DE INTERESSES

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

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010; 95(1 Supl.1):1-51.

2. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27(5):963-75.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
4. Simplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
5. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Thackray S, Cleland JG, 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.
6. Victor RG, Shafiq MM. Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(3):241-7.
7. Hering D, Esler MD, Schlaich MP. Chronic kidney disease: role of sympathetic nervous system activation and potential benefits of renal denervation. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R:R127-35.
8. Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Linz D, Sobotka PA, Cremers B, et al. Expanding the indication spectrum: renal denervation in diabetes. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R:R117-21.
9. Witkowski A, Kadziela J. Obstructive sleep apnoea, resistant hypertension and renal denervation. *EuroIntervention*. 2013; 9 Suppl R:R105-9.
10. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11(1):3-20.
11. Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J Clin Invest*. 1976;57(4):1104-7.
12. Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Sympathetic modulation of renal hemodynamics, renin release and sodium excretion. *Klin Wochenschr*. 1989;67(17):858-64.
13. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev*. 1991;71(3):659-82.
14. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197.
15. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *JAMA*. 1953;152(16):1501-4.
16. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.
17. Investigators Simplicity HTN-1; Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.
18. Lüscher TF, Landmesser U, Wolfrum M, Noll G, Sudano I. Renal sympathetic denervation. In: Eeckhout E, Serruys PW, Wijns W, Vahanian A, Van Sambeek M, De Palma R. *Percutaneous interventional cardiovascular medicine. The PCR-EAPCI textbook*. Toulouse: EuroPCR Publishing; 2012.
19. Araújo Gonçalves P, Teles RC, Raposo L. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension performed by radial access. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(3):147-9.
20. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA; Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension one-year results from the Simplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126(25):2978-82.
21. United States. Medtronic. Medtronic presents final three-year data from Simplicity HTN-1 showing significant and sustained drops in blood pressure after treatment with the Simplicity(TM) Renal Denervation System [Internet]. Minneapolis, MN; 2013 [cited 2013 Sept 03]. Available from: <http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-news-Article&ID=1851193&highlight=>
22. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1250-7.
23. Staico R, Armaganijan L, Dietrich C, Abizaid A, Moreira D, Lopes R. Ablação da atividade simpática renal com cateter de ponta irrigada: uma opção atraente?. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(1):7-12.
24. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, Petru J, Sediva L, Schejbalova M, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(7):758-65.
25. Gazdar AF, Dammin GJ. Neural degeneration and regeneration in human renaltransplants. *N Engl J Med*. 1970;283(5):222-4.
26. Kaltenbach B, Id D, Franke JC, Sievert H, Henersdorf M, Maier J, et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2694-5.
27. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007;49(4):839-45.
28. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011; 57(6):1069-75.
29. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(5):837-41.
30. Cook S, Goy JJ, Togni M. Optical coherence tomography findings in renal denervation. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2992.
31. United State. National Institutes of Health. Clinical Trials Gov. Safety and Efficacy Study of Renal Artery Ablation in Resistant Hypertension Patients (Enlig HTN II). NCT01438229, Oct 2012.
32. 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 EnligH TN I trial. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2132-40.
33. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940-6.
34. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013;162(3):189-92.
35. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1163-70.
36. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Neuberger HR, Wirth K, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension*. 2012;60(1):172-8.
37. Egan BM. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):542-3.