

Denervação renal simpática associada a reisolamento de veia pulmonar em pacientes com fibrilação atrial persistente de longa duração e hipertensão resistente: funciona?

Renal sympathetic denervation combined to pulmonary vein re-isolation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation and resistant hypertension: does it work?

Márcio Galindo Kiuchi¹

Resumo: Relato de 5 casos de pacientes com fibrilação atrial persistente de longa duração refratários ao tratamento com fármacos antiarrítmicos e submetidos a ablação da fibrilação atrial por cateter há pelo menos 12 meses. Os pacientes apresentavam as mesmas queixas, estavam utilizando os mesmos medicamentos, eram portadores de hipertensão resistente e de outras comorbidades, e voltaram a apresentar fibrilação atrial persistente de longa duração. Todos foram submetidos a denervação renal simpática associada a reisolamento das veias pulmonares e passaram a apresentar redução significativa da pressão arterial, tanto sistólica como diastólica, aferida no consultório e por monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas após o procedimento. Mesmo após o imediato sucesso do procedimento, com recuperação do ritmo sinusal, em menos de 12 meses os pacientes tiveram recorrência de fibrilação atrial persistente. Observou-se, porém, redução do volume do átrio esquerdo 12 meses após o procedimento. Conclui-se que a denervação renal simpática foi eficaz no controle da pressão arterial, com consequente redução do volume do átrio esquerdo.

Descritores: Hipertensão; Pressão Arterial; Fibrilação Atrial.

Abstract: Case report of 5 patients with persistent long-standing atrial fibrillation refractory to treatment with antiarrhythmic drugs undergoing atrial fibrillation ablation by catheter for at least 12 months. Patients had the same complaints, were using the same drugs, were carriers of resistant hypertension and other comorbidities and resumed persistent long-standing atrial fibrillation. All of them were submitted to renal sympathetic denervation combined to re-isolation of the pulmonary veins and had a significant systolic and diastolic blood pressure reduction, measured at the clinic and by 24-hour outpatient monitoring after the procedure. Even after the immediate success of the procedure, with the recovery of sinus rhythm, in less than 12 months patients had a recurrence of persistent atrial fibrillation. However, a reduction in the volume of the left atrium was observed 12 months after the procedure. It is concluded that sympathetic renal denervation was effective in blood pressure control with consequent reduction of left atrial volume.

Keywords: Hypertension; Arterial Pressure; Atrial Fibrillation.

Introdução

A ablação por cateter é normalmente realizada em pacientes com fibrilação atrial paroxística sintomática resistente a pelo menos um fármaco antiarrítmico. Essa prática é apoiada pelos resultados de vários estudos randomizados de um único

centro e por estudos prospectivos multicêntricos que comparam o tratamento antiarrítmico com ablação por cateter, demonstrando resultado significativamente melhor no controle do ritmo após a ablação. Além disso, metanálises de estudos realizados principalmente em pacientes com fibrila-

Trabalho realizado no Hospital e Clínica São Gonçalo, São Gonçalo, RJ, Brasil.

1. Mestre em Ciências Básicas, doutor em Ciências Médicas, especialista em Cardiologia e Estimulação Cardíaca Artificial, médico do Serviço de Cirurgia Cardíaca e Estimulação Cardíaca Artificial do Hospital e Clínica São Gonçalo, São Gonçalo, RJ, Brasil.

Correspondência: Márcio Galindo Kiuchi. Rua Cel. Moreira César, 138 – Centro – São Gonçalo, RJ, Brasil – CEP 24440-400
E-mail: marciokiuchi@gmail.com

Artigo submetido em 5/2016 e publicado em 12/2016.

ção atrial paroxística, comparando antiarrítmicos e ablação por cateter, também têm demonstrado claramente melhor resultado no controle do ritmo após ablação por cateter¹⁻⁶. No entanto, a maioria desses estudos incluiu pacientes já resistentes ao tratamento com fármacos antiarrítmicos, e o acompanhamento foi relativamente curto. Para os pacientes com qualquer fibrilação atrial persistente ou fibrilação atrial persistente de longa duração, e sem ou com mínima doença cardíaca, as estratégias de tratamento e a relação risco-benefício de ablação por cateter são menos bem estabelecidas. Procedimentos de ablação extensos e frequentemente repetidos podem ser necessários nesses pacientes, e é razoável considerar que eles devam ser refratários ao tratamento antiarrítmico antes da ablação. Uma vez que o tratamento com amiodarona pode estar associado a efeitos adversos graves e frequentes, especialmente durante o tratamento a longo prazo, é razoável considerar a ablação por cateter, isolamento das veias pulmonares elétrico, como alternativa para o tratamento com amiodarona em pacientes mais jovens⁷.

Em 2012, Pokushalov et al.⁸ relataram que a denervação renal simpática reduz a pressão arterial tanto sistólica como diastólica em pacientes com hipertensão resistente aos medicamentos e reduz a recorrência de fibrilação atrial, quando combinado ao isolamento de veia pulmonar, em um estudo prospectivo, randomizado, que avaliou o impacto da denervação renal simpática em pacientes com história de fibrilação atrial refratária e hipertensão resistente aos medicamentos encaminhados para o isolamento de veia pulmonar. Recentemente, McLellan et al.⁹ demonstraram que a redução da pressão arterial após denervação renal simpática está associada a melhoria das propriedades eletrofisiológicas atriais, redução da massa ventricular esquerda e redução da fibrose difusa no ventrículo esquerdo. Essas alterações fisiológicas podem explicar, em parte, a redução dos episódios de fibrilação atrial associados ao melhor controle da pressão arterial. Ainda não está claro, porém, se a denervação renal simpática pode contribuir para causar efeitos intrínsecos além da diminuição da pressão arterial sobre as propriedades eletrofisiológicas atriais e os parâmetros estruturais.

Relato dos Casos

Reportamos 5 casos consecutivos de fibrilação atrial persistente de longa duração refratários ao tratamento com fármacos antiarrítmicos e já submetidos a ablação por fibrilação atrial (isolamento de veia pulmonar) há pelo menos 12 meses. Todos os pacientes (paciente 1: sexo masculino, branco, 34 anos de idade, hipertenso, portador de diabetes melito tipo 2; paciente 2: sexo masculino, negro,

48 anos de idade, hipertenso, portador de diabetes melito tipo 2; paciente 3: sexo masculino, negro, 56 anos de idade, hipertenso, portador de diabetes melito tipo 2; paciente 4: sexo masculino, branco, 60 anos de idade, hipertenso, portador de diabetes melito tipo 2 e doença arterial coronária; e paciente 5: sexo masculino, branco, 63 anos de idade, hipertenso, portador de doença arterial coronária) se queixavam de episódios frequentes de palpitação taquicárdica, assim como de episódios de dispnéia e pré-síncope, mesmo em uso de amiodarona 200 mg/dia, voltando a apresentar fibrilação atrial persistente de longa duração. Além disso, todos tinham hipertensão resistente, além de possuir outras comorbidades (Tabela 1), com pontuação média no escore de CHA₂DS₂-VASc [*congestive heart failure, hypertension, age \geq 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65-74, and sex category (female)*] de $2,2 \pm 0,4$, também demonstrada na Tabela 1¹⁰. Todos os pacientes tinham função renal normal (Tabela 2), estavam utilizando medicamentos anti-hipertensivos há pelo menos 3 meses (Tabela 3), e estavam usando dabigatrana 150 mg duas vezes por dia. O termo de consentimento informado foi assinado por todos os pacientes para a publicação deste relato de caso e de suas respectivas imagens.

Os procedimentos foram realizados no laboratório de cateterismo com visualização direta utilizando fluoroscopia e contraste radiopaco. O sistema tridimensional de mapeamento EnSite VelocityTM e o cateter irrigado sem sensor de contato, ambos da St. Jude Medical (St. Paul, Estados Unidos), foram utilizados para a construção do átrio esquerdo, das artérias renais e da anatomia da aorta, bem como para a aplicação da radiofrequência nos locais selecionados para realizar denervação renal simpática e isolamento das veias pulmonares. Todos os pacientes permaneceram sob sedação inconsciente. Os pacientes foram submetidos a cateterismo da artéria femoral direita pela técnica de Seldinger padrão, utilizando uma bainha valvulada 7 F, após injeção subcutânea de anestésico local, que, posteriormente, foi substituída pela bainha longa dirigível Agilis[®] (St. Jude Medical) pela técnica *over the wire*. Heparina não fracionada foi administrada por via intravenosa, objetivando atingir um tempo de coagulação ativada entre 250-350 segundos. Essa bainha foi avançada até as artérias renais e os óstios foram localizados por aortografia não seletiva. O introdutor foi então cuidadosamente defletido para ancorar no óstio de cada artéria renal para a introdução do cateter de ablação irrigado sem sensor de contato (St. Jude Medical). Todos os procedimentos foram realizados sem complicações, e os pacientes permaneceram clinicamente

Tabela 1: Características basais dos pacientes

Parâmetros	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Média
Idade, anos	34	48	56	60	63	52,2 ± 11,6*
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,7	22,9	25,2	22,4	22	24 ± 2,4*
Sexo masculino	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5 (100%)
Etnia branca	Sim	Não	Não	Sim	Sim	3 (60%)
Ablação de fibrilação atrial prévia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5 (100%)
Fibrilação atrial persistente de longa duração	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5 (100%)
Hipertensão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5 (100%)
Diabetes melito tipo 2	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	4 (80%)
Doença arterial coronária (sintomas presentes em todos os pacientes: palpitação taquicárdica, episódios de dispneia e pré-síncope)	Não	Não	Não	Sim	Sim	2 (40%)
Escore CHA ₂ DS ₂ -VASc	2	2	2	3	2	2,2 ± 0,4*
Volume atrial esquerdo, ml	101	79	90	81	72	85 ± 11*
TFGe, ml/min/1,73 m ² (CKD-EPI)	141	129	116	93	95	114,8 ± 21*
Pressão arterial em consultório, mmHg	176/111	165/110	168/106	170/105	181/123	172 ± 6/111 ± 7*
MAPA de 24 horas, mmHg	155/110	148/112	152/100	159/98	167/120	156 ± 7/108 ± 9*
Amiodarona 200 mg/dia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5 (100%)

* Média ± desvio padrão.

Escore CHA₂DS₂-VASc = congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65-74, and sex category (female)¹⁰

MAPA = monitorização ambulatorial da pressão arterial; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 2: Função renal basal e durante o acompanhamento após denervação renal simpática associada a reisolamento das veias pulmonares

Variáveis	Basal	30 dias	6 meses	12 meses	Valor de P
Creatinina, mg/dl	0,7 ± 0,2*	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,4068
TFGe, ml/min/1,73 m ²	104,8 ± 21*	112,8 ± 18,1	113,8 ± 17	115,8 ± 19,9	0,3934
Relação albumina:creatinina, mg/g	15,2* (11,1-20,8)	12,9 (12,5-21,7)	12,9 (11,7-19,8)	12,7 (11,7-18,9)	0,7476

* Média ± desvio padrão. * Mediana (faixa de interquartil).

TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 3: Terapia farmacológica antes e 12 meses após denervação renal simpática associada a reisolamento das veias pulmonares

Anti-hipertensivos	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Paciente 4		Paciente 5	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
<i>Inibidor da enzima conversora da angiotensina</i>										
- Enalapril, mg							40	40		
<i>Bloqueador do receptor da angiotensina</i>										
- Candesartana, mg	16	16								
- Losartana, mg			100	50*	100	50*				
- Valsartana, mg									320	320
<i>Betabloqueador</i>										
- Nebivolol, mg	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
<i>Antagonista da aldosterona</i>										
- Espironolactona, mg	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
<i>Diurético tiazídico</i>										
- Clortalidona, mg			25	25	25	25	25	25	25	25
- Hidroclorotiazida, mg	25	25								
<i>Bloqueador dos canais de cálcio</i>										
- Amlodipina, mg	10	10					10	10	10	10
- Nifedipina de liberação prolongada, mg			60	60	60	60				
<i>Agonista de receptores adrenérgicos alfa 2</i>										
- Clonidina, mg			0,4	---	0,4	---			0,6	0,6

* Reduções nas terapias.

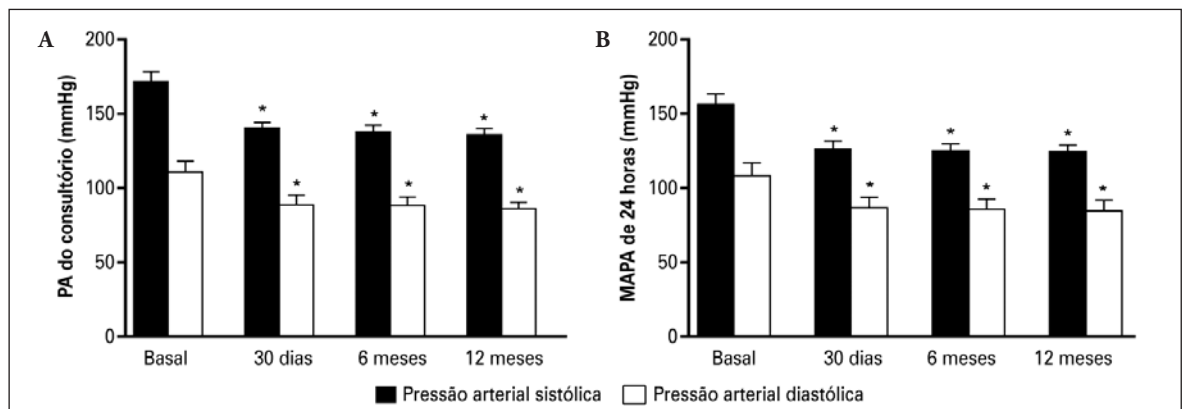
estáveis e acordaram da sedação sem qualquer problema. Protamina intravenosa foi infundida no final do procedimento e compressão manual da artéria femoral foi realizada com tempo médio de 15 minutos em cada paciente, seguida de curativo compressivo. Nenhum dos procedimentos apresentou complicações vasculares. Os pacientes receberam alta após 48 horas de hospitalização, clinicamente estáveis, e caminhando sem dificuldade.

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão da média (média \pm DP) no caso da distribuição normal e como mediana com intervalo interquartil, em caso contrário. Os testes estatísticos foram todos de dois lados. As comparações entre os dois valores pareados foram realizadas pelo teste *t* pareado no caso da distribuição gaussiana ou, alternativamente, por meio do teste de Wilcoxon. As comparações entre mais de dois valores pareados foram realizadas por análise de variância ANOVA para medidas repetidas ou com Kruskal-Wallis, conforme apropriado, complementado por um teste *post hoc*. Frequências foram comparadas com o teste de qui-quadrado. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes. Correlações entre duas variáveis foram realizadas por Pearson em caso de distribuição gaussiana ou, alternativamente, com o teste de correlação de Spearman. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism versão 6.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, Estados Unidos).

Todos os pacientes submetidos a denervação renal simpática demonstraram redução significativa da pressão arterial do consultório, tanto sistólica como diastólica, em todos os momentos de avaliação após o procedimento. Assim, a pressão arterial diminuiu de $172 \pm 6/111 \pm 7$ mmHg para

$140 \pm 4/89 \pm 7$ mmHg, $138 \pm 4/88 \pm 6$ mmHg, e $136 \pm 4/86 \pm 4$ mmHg depois de 30 dias, 6 meses e 12 meses do procedimento, respectivamente ($P < 0,001$ para valores de pressão arterial sistólica e diastólica em cada momento vs. valores basais) (Figura 1A). Curiosamente, uma correlação significativa foi encontrada entre a diminuição da pressão arterial sistólica do consultório aferida depois de 12 meses e o número total de pontos ablacionados ($r = -0,9600$; $P = 0,0096$). A redução dos valores médios da pressão arterial, tanto sistólica como diastólica, também foi significativa na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas depois de 30 dias, 6 meses e 12 meses do procedimento. Assim, a pressão arterial diminuiu de $156 \pm 7/108 \pm 9$ mmHg para $126 \pm 6/87 \pm 7$ mmHg, $125 \pm 5/86 \pm 7$ mmHg, e $125 \pm 4/85 \pm 7$ mmHg ($P < 0,001$ para valores sistólicos e diastólicos em cada momento vs. valores basais) (Figura 1B). Não foram observadas alterações da função renal (creatinina, taxa de filtração glomerular estimada e relação albumina:creatinina) antes e depois do procedimento (Tabela 2), e as alterações individuais de medicamentos anti-hipertensivos estão minuciosamente apresentadas na Tabela 3.

Mesmo depois do sucesso imediato do procedimento de denervação renal simpática associada a reisolamento das veias pulmonares observado nos 5 pacientes, que recuperaram o ritmo sinusal, todos apresentaram recorrência da fibrilação atrial persistente em menos de 12 meses (média de $7,8 \pm 2,2$ meses) (Figura 2A). Após o controle da pressão arterial, mesmo com todos os indivíduos estando em fibrilação atrial, observou-se redução do volume do átrio esquerdo, de $84,6 \pm 112,2$ ml no início do estudo para $76,8 \pm 11,3$ ml



* $P < 0,001$ vs. valores basais correspondentes. Valores expressos como média \pm desvio padrão.

Figura 1: Pressão arterial, tanto sistólica como diastólica, medida em consultório (A) e por monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (B) basal e 30 dias, 6 meses e 12 meses após denervação simpática renal associada a reisolamento das veias pulmonares. MAPA = monitorização ambulatorial da pressão arterial; PA = pressão arterial.

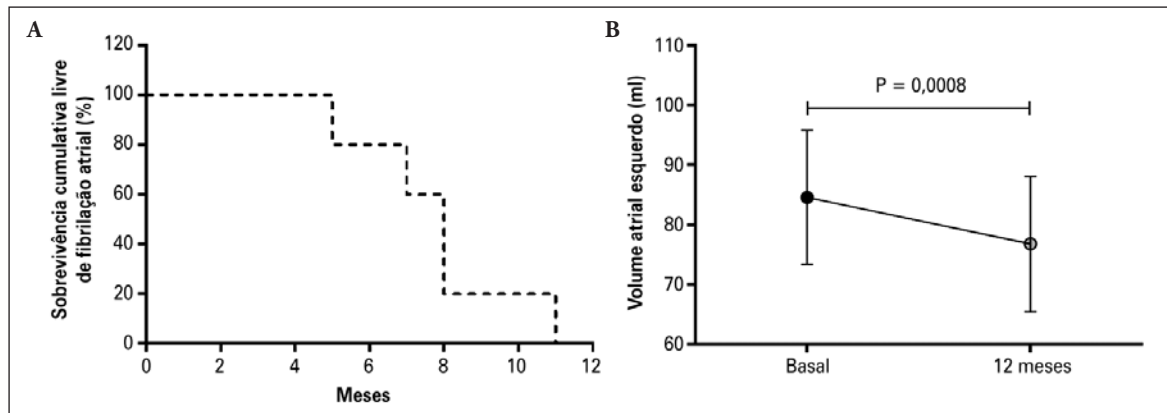


Figura 2: Análise de Kaplan-Meier para eventos de fibrilação atrial durante o período de acompanhamento (A) e redução do volume atrial esquerdo 12 meses após denervação renal simpática associada a reisolamento das veias pulmonares em relação aos valores basais (B), medida por ressonância magnética cardíaca ($P = 0,0008$).

depois de 12 meses da realização do procedimento ($P = 0,0008$), medida por meio de ressonância magnética cardíaca (Figura 2B). Em decorrência da manutenção da fibrilação atrial, optou-se pela manutenção da amiodarona e por considerar uma terceira ablação dessa arritmia no futuro, com estratégias mais agressivas, ou até mesmo optar pelo controle da frequência cardíaca, dependendo dos sintomas dos pacientes.

Discussão

Recentemente, McLellan et al.⁹ demonstraram que a redução da pressão arterial após denervação renal simpática está associada a melhoria das propriedades eletrofisiológicas atriais e redução da massa ventricular esquerda e da fibrose difusa no ventrículo esquerdo. Essas alterações fisiológicas podem explicar, em parte, a redução dos episódios de fibrilação atrial associados ao melhor controle da pressão arterial. Ainda não está esclarecido, porém, se a denervação renal simpática pode contribuir para causar efeitos intrínsecos, além da diminuição da pressão arterial, sobre as propriedades eletrofisiológicas atriais e os parâmetros estruturais.

Pode-se, portanto, concluir que a denervação renal simpática foi eficaz no controle da pressão arterial, com consequente redução do volume do átrio esquerdo.

Agradecimentos

Nossos agradecimentos à Pace Med (Rio de Janeiro, RJ), pelo suporte técnico.

Referências

1. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40.

2. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):349-61.

3. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):581-6.

4. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505.

5. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(21):2634-40.

6. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2340-7.

7. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.

8. 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.

9. McLellan AJ, Schlaich MB, Taylor AJ, Prabhu S, Hering D, Hammond L, et al. Reverse cardiac remodeling after renal denervation: Atrial electrophysiologic and structural changes associated with blood pressure lowering. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):982-90.

10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.