

André Gasparini Spadaro

**Denervação simpática renal por cateter na insuficiência
cardíaca secundária à doença de Chagas: estudo piloto
controlado randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Spadaro, André Gasparini
Denervação simpática renal por cateter na
insuficiência
cardíaca secundária à doença de Chagas : : estudo
piloto controlado randomizado / André Gasparini
Spadaro. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Pedro Alves Lemos Neto.

Descritores: 1.Denervação renal 2.Insuficiência
cardíaca 3.Ablação por cateter 4.Cardiomiopatia
chagásica 5.Doença de Chagas

USP/FM/DBD-079/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Ao meu pai Joel Spadaro, pelo exemplo de ser humano íntegro e inspirador. Pai dedicado e amigo leal, companheiro. Em homenagem à sua carreira acadêmica plena, exemplar. Homem público digno, sério, correto, características tão escassas em nossa realidade atual. Dedico este trabalho em especial a você pai, pelo convívio apaixonante e pelas oportunidades proporcionadas e caminhos apontados em minha vida.

À minha mãe, Sueli Maria Gasparini Spadaro, pelo amor incondicional, capacidade de acolhimento sem limite, presença reconfortante. Estar ao seu lado é uma garantia de me sentir sempre em casa.

Às minhas irmãs Patrícia e Juliana, pelo convívio harmonioso, repleto de bom humor, respeito, compreensão e admiração.

À minha esposa Silvana, amor da minha vida, parceira dos melhores momentos e também de alguns difíceis. Nossa trajetória reúne as etapas mais marcantes e que dão sentido à minha vida. À nossa “estrelinha” fica reservada a memória e o espaço no coração. Te amo. Que nossa união seja eterna.

Às minhas filhas Gabriela e Luisa, maiores paixões da minha vida. Vocês fazem de mim uma pessoa completa. Verdadeiras razões da minha existência.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto, meu orientador, pela oportunidade e confiança depositada em mim para o desenvolvimento desta tese, além dos ensinamentos e suporte em todas as etapas do projeto, desde sua concepção, execução, análise e interpretação de dados, até a submissão do artigo científico. Serei sempre grato pelo seu apoio.

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, pela concepção do projeto e orientações fornecidas nas diferentes fases do trabalho, particularmente por ocasião do exame de qualificação e revisões críticas de seu conteúdo.

Ao Dr. Antônio Esteves Filho, pela contribuição na idealização do projeto e por anos de convívio proveitoso no Serviço de Hemodinâmica do InCor-HCFMUSP.

Ao Dr. Germano E. Souza, pelo apoio no manuscrito inicial do projeto e todo suporte na inclusão e seguimento clínico dos pacientes do estudo, além da amizade desenvolvida ao longo de anos de formação no HC e InCor.

Ao Dr. Carlos M. Campos pela relevante contribuição na análise e interpretação dos dados, em especial na fase de qualificação, pela revisão e aprovação do artigo científico, além das longas conversas e amizade sincera.

Ao Dr. José Mariani Jr. pelo apoio e orientações ao longo das etapas de evolução do Doutorado, pela revisão e aprovação do artigo e pela amizade desenvolvida ao longo desses anos.

Ao Prof. Titular Antônio Carlos Palandri Chagas e ao Prof. Dr. Fábio Fernandes, pelas relevantes contribuições no exame de qualificação e, em particular, pelo grande carinho e respeito despendidos a mim e ao meu pai ao longo de anos de convívio.

Ao Prof. Dr. Expedito E. Ribeiro Silva, por todo o aprendizado e intensos anos de trabalho em conjunto. Sua energia e capacidade laboral merecem destaque; seguramente contribuíram para os anos mais produtivos de minha carreira profissional. Em nome do Prof. Expedito, estendo os agradecimentos aos demais mestres do Serviço de Hemodinâmica, que contribuíram enormemente para a minha formação. Esse período único e enriquecedor da minha vida ficará marcado para sempre em minha memória.

À Paula de Carvalho Campos, maestra de todas as atividades da Secretaria e dos bastidores do Serviço de Hemodinâmica do InCor, pela amizade e carinho praticamente maternal. O amor e atenção espontâneos que você dedica a mim, minha esposa, minhas filhas e meus pais me são muito valiosos.

Às coordenadoras de pesquisa Patrícia Gomes Pereira e Meyrielli Alves Vieira Rodrigues de Almeida, pela imensa contribuição nas diferentes etapas do projeto e zelo nos cuidados e acompanhamento dos pacientes. Sem esse suporte de vocês este projeto não teria sido viável. Ainda, pelo convívio agradável, bem-humorado e amizade consolidada nesse processo.

Ao Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira, Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães, Prof. Dra. Maria Urbana Pinto Rondon, Enfermeira Dra. Fátima das Dores Cruz, Prof. Dra. Célia Maria C. Strunz e equipes, pelo suporte na realização das avaliações complementares do estudo - ecocardiograma, teste de caminhada/ergoespirometria, microneurografia, questionários de qualidade de vida e exames laboratoriais, respectivamente.

Aos médicos anestesistas ligados ao Serviço de Hemodinâmica do InCor, João Luiz Piccioni, José Luiz Oliva e Mara Helena Corso Pereira, pelo suporte em sala durante os procedimentos de denervação renal.

À Maria Antonieta Albanez A. M. Lopes, em nome de todos os médicos estagiários da Hemodinâmica do InCor, pelo apoio na identificação de pacientes elegíveis para o estudo, auxílio durante os procedimentos e na coleta de dados do protocolo. Foi um imenso prazer trabalhar com diferentes gerações de estagiários ao longo de mais de uma década, uma relação construtiva e recheada de histórias inesquecíveis.

À toda equipe de enfermagem e demais funcionários do Serviço de Hemodinâmica do InCor, pelo apoio com os pacientes do projeto e, em especial, pelos longos anos de trabalho e diversos laços de amizade construídos.

Ao Dr. Fábio Cardoso de Carvalho, amigo e parceiro no Serviço de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, e ao Luís Alexandre Filippi Cicchetto, primeiro médico estagiário formado no Serviço, pelo suporte dado durante o desenvolvimento do projeto.

Aos pacientes do estudo, pela participação e por compreenderem o desafio de se buscar alternativas de tratamento para uma afecção com impacto socioeconômico e na qualidade de vida tão desfavoráveis, como a cardiopatia chagásica.

APOIO FINANCEIRO

Biosense Webster® - Cordis® - Johnson & Johnson Medical Brasil, agradeço pelo acompanhamento dos procedimentos em sala e pelo suporte financeiro, imprescindíveis para o desenvolvimento do projeto.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	Lista de abreviaturas	
	Lista de tabelas	
	Lista de figuras	
	Resumo	
	Summary	
1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	10
2.1	Objetivo primário.....	11
2.2	Objetivos secundários.....	12
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
3.1	Denervação simpática renal na hipertensão arterial.....	15
3.2	Evidências de melhora da função e remodelamento cardíacos após denervação renal na hipertensão arterial.....	19
3.3	Denervação simpática renal na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.....	21
3.3.1	Modelos experimentais de denervação renal na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.....	22
3.3.2	Estudos clínicos de denervação renal no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.....	25
4	MÉTODOS.....	33
4.1	Formato e população do estudo.....	34
4.2	Seleção de pacientes.....	34
4.2.1	Crítérios de inclusão.....	35
4.2.2	Crítérios de exclusão.....	35
4.3	Crítérios de interrupção do estudo.....	38
4.4	Procedimento do estudo.....	38
4.5	Cronograma e instrumentos de avaliação do estudo.....	40
4.5.1	Teste de caminhada de 6 minutos.....	42
4.5.2	Teste de esforço cardiopulmonar máximo – Ergoespirometria.....	43
4.5.3	Ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler.....	44
4.5.4	Determinações laboratoriais.....	44
4.5.5	Avaliação da qualidade de vida.....	45
4.5.6	Microneurografia.....	47
4.6	Considerações estatísticas e randomização.....	48
4.7	Exclusão e reposição de pacientes.....	49
4.8	Financiamento.....	50
5	RESULTADOS.....	51
5.1	Características basais dos pacientes do estudo.....	52
5.2	Características do procedimento de denervação renal.....	57

5.3	Segurança.....	59
5.4	Variáveis clínicas e de eficácia do procedimento.....	62
5.5	Microneurografia.....	66
6	DISCUSSÃO.....	67
7	CONCLUSÃO.....	87
8	ANEXOS.....	89
9	REFERÊNCIAS.....	97

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio esquerdo
ANSC	Atividade nervosa simpática cardíaca
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AV	Arteriovenosa
BB	Betabloqueador
BDAS	Bloqueio divisional anterossuperior
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CK-MB	Creatinofosfoquinase banda miocárdica
DSRC	Denervação simpática renal por cateter
DSVD	Diâmetro sistólico do ventrículo direito
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECO	Ecocardiograma
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions</i>
F	<i>French</i> (1F=0,33 mm)
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
MLWHFQ	<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
NT-próBNP	Fração N-terminal do pró-peptídeo tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
RF	Radiofrequência
RMC	Ressonância magnética cardíaca
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC-6min	Teste de caminhada de 6 minutos
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
TV	Taquicardia ventricular

TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
VE	Ventrículo esquerdo
VO ₂ máx.	Consumo máximo de oxigênio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1a	Características dos estudos de denervação renal na insuficiência cardíaca.....	30
Tabela 1b	Principais variáveis dos estudos de denervação renal na insuficiência cardíaca.....	31
Tabela 2	Critérios de inclusão e exclusão.....	37
Tabela 3	Características basais da população do estudo.....	54
Tabela 4	Características dos procedimentos no grupo de denervação simpática renal por cateter.....	59
Tabela 5	Eventos clínicos após 9 meses.....	60
Tabela 6	Variáveis clínicas, funcionais, laboratoriais, ecocardiográficas e de qualidade de vida após 9 meses.....	63
Tabela 7	Comparação das doses de medicamentos entre os grupos, nas condições basal e após 9 meses.....	65
Tabela 8	Microneurografia em pacientes (n= 5) submetidos a denervação renal.....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Caso ilustrativo de denervação de artéria renal direita..... 57

Resumo

Spadaro AG. *Denervação simpática renal por cateter na insuficiência cardíaca secundária à doença de Chagas: estudo piloto controlado randomizado* [tese]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introdução: A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanossoma cruzi*, é uma das mais relevantes afecções parasitárias endêmicas na América Latina, afetando aproximadamente 6 milhões de pessoas. A cardiopatia chagásica se desenvolve em 20-30% dos indivíduos infectados, evolui com prognóstico desfavorável e se caracteriza por miocardite persistente, depleção neuronal ganglionar intracardíaca e disautonomia peculiares à condição.

Objetivos: Avaliar a viabilidade e segurança da denervação simpática renal por cateter de radiofrequência, como uma estratégia de tratamento para pacientes com cardiopatia chagásica sintomática avançada. **Métodos:** Estudo clínico piloto, prospectivo, unicêntrico, randomizado, não cego e sem procedimento simulado (*sham*) no grupo controle. Pacientes com cardiopatia chagásica foram randomizados em proporção 2:1 para denervação renal ou tratamento clínico (grupo controle). O objetivo primário composto foi a incidência de eventos adversos maiores após 9 meses, definido como óbito por qualquer causa, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, necessidade de intervenção em artéria renal ou alteração na função renal (queda na taxa estimada de filtração glomerular > 30%). **Resultados:** Um total de 17 pacientes foram alocados para denervação renal (n=11) ou para tratamento clínico (n=6). Os pacientes incluídos apresentavam cardiopatia chagásica avançada, com redução expressiva da função ventricular esquerda (fração de ejeção média de $26.7 \pm 4.9\%$). Nos pacientes randomizados para denervação renal, o procedimento foi realizado com sucesso e sem

intercorrências. Após 9 meses, o objetivo primário foi observado em 36.4% dos pacientes do grupo denervação renal e em 50.0% no grupo controle ($p=0.6$). Após 9 meses, parâmetros clínicos, funcionais, laboratoriais, ecocardiográficos e de qualidade de vida foram similares entre os grupos. **Conclusões:** O presente estudo piloto sugere que a denervação simpática renal por cateter é factível, segura e bem tolerada em pacientes com cardiopatia chagásica avançada, sendo necessários estudos adicionais para melhor avaliar a eficácia clínica dessa estratégia intervencionista, no intuito de melhorar o prognóstico dessa população de alto risco.

Descritores: Denervação renal; Insuficiência cardíaca; Ablação por Cateter; Cardiomiopatia Chagásica; Doença de Chagas.

Summary

Spadaro AG. *Renal Denervation in patients with Heart Failure Secondary to Chagas' Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial* [thesis]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Background: Chagas' disease is one of the most relevant endemic parasitic diseases in Latin America, affecting approximately 6 million people. Overt Chagas' heart disease is an ominous condition, occurring in 20-30% of infected individuals, which has besides the persistent myocarditis a peculiar intracardiac ganglionic neuronal depletion and dysautonomy. **Objectives:** This study aims to evaluate the safety and feasibility of renal denervation for patients with advanced symptomatic Chagas' cardiomyopathy. **Methods:** Open-label prospective pilot study that randomized patients with Chagas' heart disease to either renal denervation or conservative treatment (2:1 ratio). The primary endpoint was the incidence of major adverse events at 9 months, defined as a composite of all-cause death, myocardial infarction, stroke, need for renal artery invasive treatment, or worsening renal function. **Results:** A total of 17 patients were allocated for renal denervation (n=11) or conservative treatment (n=6). Included patients had severe symptomatic heart disease, with markedly depressed left ventricular function (average ejection fraction $26.7 \pm 4.9\%$). For patients randomized to renal denervation, the procedure was performed successfully and uneventfully. After 9 months, the primary endpoint occurred in 36.4% of patients in the renal denervation group and 50.0% in the control arm (p=0.6). After 9 months, clinical, laboratorial, echocardiographic, and quality of life parameters were similar between groups. **Conclusions:** This pilot study suggests that renal denervation is safe and feasible in patients with Chagas' cardiomyopathy, warranting future studies to better evaluate the clinical efficacy

of the interventional strategy in improving the prognosis of this high-risk population.

Descriptors: Renal denervation, Heart failure, Catheter ablation, Chagas heart disease, Chagas Cardiomyopathy.

1. Introdução

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é uma das mais relevantes afecções parasitárias endêmicas na América Latina, afetando aproximadamente 6 milhões de pessoas¹. Atualmente, devido à migração, em torno de 400.000 pessoas infectadas pelo *T. cruzi* residem em países não endêmicos, particularmente nos Estados Unidos e Europa². Estima-se que em torno de 300.000 indivíduos infectados residam nos Estados Unidos, com 30.000 a 45.000 casos de cardiomiopatia e de 63 a 315 infecções congênitas anualmente³.

A mais importante consequência da infecção pelo *T. cruzi* é a cardiomiopatia, que ocorre em 20 a 30% das pessoas infectadas^{4,5} e afeta principalmente o sistema de condução e o miocárdio⁶. Insuficiência cardíaca crônica geralmente se desenvolve em torno de 20 anos após a infecção inicial¹. A cardiopatia chagásica avançada se caracteriza pela dilatação de ambos os átrios e ventrículos, com disfunção biventricular⁷. Nos centros cardiológicos localizados em regiões endêmicas, a cardiopatia Chagásica é a causa de insuficiência cardíaca em 8,1 a 28% dos casos⁸.

Embora a patogênese da doença de Chagas não seja completamente compreendida, entende-se que o desenvolvimento da cardiopatia chagásica seja multifatorial. As principais hipóteses etiopatogênicas propostas para explicar o desenvolvimento da cardiopatia chagásica incluem: a) dano direto induzido pelo parasita e persistência parasitária; b) lesão tecidual decorrente de resposta inflamatória e autoimune; c) alterações neurogênicas, com dano ao sistema parassimpático e resultante hiperatividade simpática; d) alterações

microvasculares⁸. A inflamação é um dos principais determinantes da progressão da doença⁶ e resulta em dano tecidual progressivo, fibrose miocárdica, remodelamento cardíaco e, por fim, a instalação da cardiopatia⁹.

A ocorrência de depleção neuronal ganglionar intracardíaca e disautonomia são características da cardiopatia chagásica, achados estes também observados em pacientes assintomáticos com a doença¹. O remodelamento cardíaco na cardiopatia chagásica é modulado pela ativação neuro-humoral, que se caracteriza por níveis elevados de norepinefrina, ativação simpática excessiva¹⁰, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona¹¹, níveis elevados de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e de citocinas inflamatórias¹²⁻¹⁴. Há evidências de que a cardiopatia chagásica apresente condições de ativação inflamatória e neuro-humoral distintas, quando comparada a cardiopatias dilatadas de outras etiologias. Por exemplo, níveis significativamente mais elevados de interleucina-6 (IL-6) foram descritos em pacientes com cardiopatia chagásica, comparados a grupo com cardiopatia dilatada idiopática; níveis mais elevados de IL-6 se associaram a pior evolução¹². Em teoria, estratégias direcionadas para diminuição do tônus simpático e da ativação neuro-humoral podem resultar em benefícios potenciais para pacientes com cardiopatia chagásica.

O prognóstico de pacientes com cardiopatia chagásica é pior do que nos casos de cardiomiopatias dilatadas de outras etiologias, a despeito de os pacientes chagásicos serem geralmente mais jovens^{5,15,16}. Insuficiência cardíaca descompensada é uma frequente causa de hospitalização na evolução da cardiopatia chagásica, o que acarreta elevado impacto socioeconômico¹⁷ e na qualidade de vida dos acometidos. Na cardiopatia

chagásica crônica, a mortalidade por todas as causas em 1, 5 e 10 anos de seguimento é de aproximadamente 12%, 35% e 60%, respectivamente¹⁶. A mortalidade por todas as causas em 1 ano atinge 90% a 100% em pacientes com formas severas de insuficiência cardíaca de etiologia chagásica¹⁸. As taxas de mortalidade permanecem elevadas, a despeito de avanços na era contemporânea do tratamento da insuficiência cardíaca.

As razões para a pior evolução da cardiopatia chagásica são pouco elucidadas e podem estar relacionadas a características morfológicas e eletrocardiográficas da doença. Morte súbita é um evento mais frequentemente observado em pacientes chagásicos, sendo responsável por 55% a 65% dos óbitos nesses pacientes; insuficiência cardíaca progressiva responde por 25% a 30% dos óbitos e acidente vascular encefálico cardioembólico por 10% a 15%^{9,19}. As principais causas de morte súbita são taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, bloqueio atrioventricular completo ou assistolia⁹. Isto pode ser consequência de maior frequência de aneurismas apicais do VE e de bloqueio do ramo direito associado a bloqueio divisional anterossuperior (BDAS) observados nesses pacientes, substratos potenciais de morte súbita. Ainda, na cardiopatia chagásica observa-se miocardite e fibrose mais severas do que nas cardiopatias dilatadas de outras etiologias¹⁵. Comprometimento mais frequente do ventrículo direito e consequente disfunção biventricular também tem sido apontado como um mecanismo envolvido¹⁷. A disautonomia é típica da cardiopatia chagásica, sendo a disfunção vagal possivelmente relacionada a risco elevado de morte súbita⁹. Vias de ativação inflamatória específicas em pacientes com cardiopatia chagásica podem ser responsáveis por diferenças na evolução clínica da doença¹². Especula-se que menor

tolerância ao emprego de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, observada nessa condição, seja um marcador de evolução para disfunção ventricular severa e óbito¹⁵. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) tem sido descritos como preditores de sobrevida na insuficiência cardíaca, validados em chagásicos, sendo valores inferiores a $20 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de VO_2 máx e a 35% de FEVE relacionados a pior prognóstico¹⁸. A combinação de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) se associa particularmente com risco mais elevado de óbito²⁰.

Os rins desempenham papel relevante na geração e perpetuação do estado de hiperatividade simpática, característico da fisiopatologia da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Nervos simpáticos renais eferentes originados no sistema nervoso central (SNC) cursam pela medula espinhal e atingem as artérias renais através do segundo gânglio simpático, onde percorrem a adventícia dos vasos como uma ampla rede, inervam os segmentos periféricos do córtex renal e, finalmente, as arteríolas glomerulares²¹. Por outro lado, fibras simpáticas aferentes com origem nos rins se direcionam para o SNC onde, no hipotálamo, os estímulos processados nesse circuito colaboram com a regulação do tônus simpático²².

A ativação dos nervos simpáticos eferentes renais acarreta elevação da secreção de renina, retenção hidrossalina e redução do fluxo sanguíneo renal. Estes achados são perpetuadores das manifestações clínicas da ICFEr. Esta ativação pode ser medida através da dosagem plasmática dos níveis de aldosterona e angiotensina II, cuja elevação é parcialmente mediada pela ativação simpática renal. Estes neuro-hormônios também têm efeito sobre o

SNC, contribuindo para o aumento global do tônus simpático. Outros métodos de mensurar a atividade simpática renal são o de liberação (*spillover*) de norepinefrina renal, sendo que o aumento no *spillover* é preditor de pior sobrevida na ICFe²³. Além da ativação simpática eferente, está demonstrado que na ICFe, o aumento na ativação simpática aferente renal pode causar um aumento reflexo no tônus simpático, que contribui para a elevação da resistência vascular sistêmica, para o remodelamento ventricular e para a disfunção cardíaca²⁴.

A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) pode ser medida pela elevação dos níveis plasmáticos²⁵ e miocárdicos²⁶ de norepinefrina, sendo um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ICFe²⁷ de diferentes etiologias, inclusive a causada pela doença de Chagas. Da mesma forma, ocorre a ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)²⁸. Estas respostas neuro-humorais, embora inicialmente representem um mecanismo compensatório do ponto de vista hemodinâmico, geram efeitos deletérios ao sistema cardiovascular, através de diversos mecanismos, entre eles, aumento de pré-carga e pós-carga, má regulação de receptores beta-adrenérgicos em cardiomiócitos²⁹, indução de lesão miocárdica direta³⁰, hipertrofia cardíaca³¹, alterações na sua expressão gênica³², estresse oxidativo³³, isquemia miocárdica³⁴, arritmias cardíacas³⁵ e apoptose de miócitos³⁶.

Diversos marcadores biológicos têm sido descritos na cardiopatia chagásica, possivelmente não específicos em relação a outras cardiomiopatias; esses marcadores podem refletir o grau de injúria miocárdica ou de insuficiência cardíaca. Os níveis séricos de peptídeo natriurético do tipo B

(BNP), fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), troponina I, fração banda miocárdica da creatinofosfoquinase (CK-MB), metaloproteinase matriz 2 e inibidores da metaloproteinase -1 e -2 , entre outros, se elevam com o aumento da severidade dos estágios da doença¹.

Tem sido amplamente demonstrado que a modulação do sistema nervoso simpático é um importante alvo terapêutico da ICFEr. Inicialmente, registrou-se que tipos específicos de betabloqueadores (BB) no tratamento da ICFEr em estágio C (doença estrutural cardíaca presente; sintomas prévios ou atuais de IC) podem reduzir a morbimortalidade nesta síndrome³⁷. É importante ressaltar que os melhores resultados são obtidos empregando-se doses mais elevadas destes fármacos, visando um bloqueio mais efetivo da atividade simpática³⁸. Entretanto, mesmo com o tratamento atual ininterrupto à base de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e de BB, a morbimortalidade desta síndrome continua muito elevada³⁹. Isto tem levado à busca de novas alternativas para obtenção de uma modulação neuro-humoral mais efetiva e ampla nesta síndrome. Neste contexto, alguns fármacos simpatolíticos como o minoxidil foram testados sem sucesso, tendo demonstrado elevação de mortalidade em pacientes com ICFEr²⁴.

Mais recentemente, foi desenvolvido um dispositivo de estimulação vagal (DEV) que, em estudos iniciais, pareceu promissor na melhora de desfechos substitutos como melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, da tolerância aos esforços e da qualidade de vida em pacientes com ICFEr sintomáticos, a despeito de tratamento clínico otimizado⁴⁰. Concomitantemente, nosso Serviço tem oferecido contribuições significativas

para o tema com o estudo do bloqueio simpático cérvico-torácico esquerdo por videotoracoscopia na ICFe^r⁴¹. Nesse estudo piloto, foram obtidos desfechos semelhantes aos obtidos pelos estudos com os DEV. Portanto, ambas as estratégias parecem promissoras no contexto da modulação autonômica adicional na ICFe^r e devem ser alvo de novas e mais amplas investigações clínicas no futuro^{42,43}.

A denervação renal por cateter surgiu como um procedimento invasivo que pode potencialmente reduzir a ativação simpática renal e de todo o organismo. Testada inicialmente para o tratamento da hipertensão arterial resistente, com resultados conflitantes, embora promissores⁴⁴, a denervação renal se mostrou recentemente efetiva na redução da pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial menos severa⁴⁵. O procedimento também foi avaliado para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Uma meta-análise recente de estudos relativamente pequenos de viabilidade sugere que a denervação renal pode melhorar a função ventricular esquerda em pacientes com cardiopatias dilatadas⁴⁶. Adicionalmente, a denervação renal pode ocasionar efeitos antiarrítmicos em uma variedade de modelos animais de fibrilação atrial e arritmias ventriculares⁴⁷.

A doença de Chagas é uma das etiologias de insuficiência cardíaca mais prevalentes no nosso meio. A IC por doença de Chagas partilha de muitos dos aspectos fisiopatológicos descritos para a ICFe^r de outras etiologias, principalmente a extensa ativação neuroendócrina, pró-inflamatória e pró-trombótica⁴⁸. Não há dados na literatura, de nosso conhecimento, a respeito da

segurança e eficácia da DSRC em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica.

2. Objetivos

Até o presente, o impacto da denervação renal não foi avaliado na cardiopatia chagásica. O presente estudo piloto controlado e randomizado, deste modo, tem como objetivo avaliar o potencial da denervação renal como uma estratégia de tratamento para pacientes com cardiopatia chagásica sintomática avançada.

Especificamente, o objetivo é o de estudar a segurança, bem como explorar os potenciais efeitos da denervação simpática renal por cateter de radiofrequência em pacientes sintomáticos com diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, de etiologia chagásica.

2.1 Objetivo primário

O objetivo primário do presente estudo é o de avaliar a segurança do procedimento de DSRC em pacientes portadores de ICFEr decorrente de cardiomiopatia chagásica sintomática, a despeito de tratamento medicamentoso otimizado, baseado nas diretrizes vigentes.

A segurança do procedimento será inferida através da ocorrência de eventos adversos (objetivo primário composto): óbito por qualquer causa, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, necessidade de intervenção em artéria renal ou alteração na função renal (queda na taxa estimada de filtração glomerular > 30%) após 9 meses de seguimento clínico.

2.2 Objetivos secundários

Secundariamente, planejamos estudar os efeitos de eficácia de médio prazo deste procedimento sobre o sistema cardiovascular, através da avaliação de múltiplos parâmetros na condição basal e ao final de 9 meses de acompanhamento, resumidos abaixo:

Variáveis hemodinâmicas:

- Pressão arterial e frequência cardíaca.

Capacidade funcional:

- Classe funcional da NYHA;
- Teste de caminhada de 6 minutos;
- Pico de consumo de oxigênio na ergoespirometria.

Variáveis ecocardiográficas:

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE);
- Medidas de volumes e diâmetros do VE na sístole e diástole, além de diâmetro do átrio esquerdo.

Variáveis laboratoriais:

- Taxa de filtração glomerular;
- Dosagens no sangue periférico de peptídeo natriurético atrial do tipo B (BNP), norepinefrina, aldosterona e renina.

Avaliação da qualidade de vida:

- Aplicação de dois questionários padronizados.

Microneurografia:

- Atividade nervosa simpática muscular (ANSM).

3. Revisão da Literatura

3.1 Denervação simpática renal na hipertensão arterial

A área de maior interesse e com dados mais robustos na literatura, acerca do procedimento de DSRC, diz respeito ao seu emprego no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), o que justifica uma análise dos achados mais relevantes. As bases fisiopatológicas para a denervação renal na hipertensão, assim como na ICFEr⁴⁹, estão na participação da inervação simpática renal aferente e eferente na manutenção de resistência vascular sistêmica elevada⁵⁰.

A partir da década de 1930, técnicas de simpatectomia cirúrgica mostraram sucesso relativo como tratamento da hipertensão arterial maligna em alguns estudos não randomizados⁵¹. No entanto, devido à elevada ocorrência de efeitos indesejáveis e limitantes associados a estes procedimentos cirúrgicos não seletivos, como hipotensão ortostática severa, perda do controle esfinteriano, disfunção erétil, entre outras, a técnica foi abandonada, simultaneamente à introdução de anti-hipertensivos orais em meados da década de 1950⁵².

Recentemente, uma nova estratégia de modulação autonômica foi desenvolvida e testada em pacientes com HAS – a denervação simpática renal por cateter (DSRC) de radiofrequência – com resultados clínicos iniciais promissores. No estudo não randomizado SYMPPLICITY HTN-1, foi observada variação na média da pressão arterial sistólica (PAS) de -27,0 mmHg após 12 meses⁵³, sustentada no seguimento clínico de 24 meses (-32,0 mmHg)⁵⁴ e de 3 anos (-32,0 mmHg)⁵⁵. No estudo SYMPPLICITY HTN-2, randomizado e não

cego, foi observada redução de 32,0 mmHg após 6 meses na PAS no grupo submetido a DSRC; no grupo controle não houve redução da PAS em relação aos valores basais⁵⁶. Valores sustentados de redução nos níveis pressóricos foram relatados após 12 meses (-28,1 mmHg)⁵⁷. Estes resultados preliminares provocaram um elevado interesse no campo da denervação simpática renal e levaram ao desenvolvimento de múltiplos dispositivos dedicados à realização deste procedimento.

Em uma meta-análise de 12 estudos (n= 561) de DSRC no tratamento da hipertensão arterial resistente, houve uma redução significativa na pressão arterial sistólica e diastólica após 6 meses, de -28,9/-11,0 mmHg nos estudos controlados, em comparação com o grupo controle e de -25,0/-10,0 mmHg nos estudos observacionais, em comparação com os valores basais⁵⁸.

No entanto, o SYMPLICITY HTN-3, principal e maior estudo publicado sobre o tema, randomizado (n=535), cego, primeiro que empregou um procedimento simulado (*sham*) no grupo controle, não atingiu seu objetivo primário de redução da PAS em pacientes com hipertensão resistente após 6 meses⁵⁹. Embora o procedimento tenha se mostrado seguro, a mudança na PAS foi de -14,13 mmHg no grupo DSRC comparada a -11,74 mmHg no grupo *sham*, com resultante diferença entre os grupos de apenas -2,39 mmHg (p=0,26 para superioridade da DSRC). Diferentes explicações para os resultados negativos desse estudo foram especuladas, incluindo denervação não efetiva, falta de experiência dos operadores, percentual elevado de obesos e aspectos relacionados ao dispositivo de eletrodo único empregado, além de ausência de método fidedigno e prático para comprovação da efetividade da denervação⁶⁰. Por outro lado, diversos fatores foram apontados como

preditores de resposta pressórica, como PAS basal ≥ 180 mmHg, número mais elevado de focos de ablação, maior número de aplicações de energia nos quatro quadrantes das artérias renais, pacientes não afro-americanos e uso de antagonistas de aldosterona⁶¹.

O resultado negativo do estudo SYMPPLICITY HTN-3 reduziu de modo expressivo o entusiasmo observado pela técnica de denervação renal por cateter nos congressos internacionais e na comunidade científica na ocasião de sua publicação. Por outro lado, despertou o interesse e investigações sobre anatomia e fisiologia dos nervos renais, além de desenvolvimento de cateteres dedicados mais sofisticados e ajustes nos protocolos de tratamento, com o intuito de se obter nível de denervação renal mais completo e confiável.

Nesse contexto, o estudo SPYRAL HTN-OFF MED⁴⁵ avaliou o efeito da denervação renal na pressão arterial na ausência de medicações anti-hipertensivas, em pacientes (n= 80) com hipertensão arterial leve a moderada. Este estudo se diferenciou, ainda, por aplicar um protocolo mais agressivo de ablação, com emprego do cateter *Symlicity Spyral* (Medtronic, Galway, Irlanda), com 4 eletrodos dispostos circunferencialmente, desenhado para aplicar energia nos 4 quadrantes do vaso, que resultou em um número médio de focos de ablação por paciente mais elevado ($43,8 \pm 13,1$ vs. $11,2 \pm 2,8$ no SYMPPLICITY HTN-3). Maior número de vasos foram tratados, por se estender as aplicações de energia para ramos distais da artéria renal, após a bifurcação principal e para ramos acessórios com diâmetro mínimo de 3 mm, além de seu ramo principal. Este estudo foi positivo para seu objetivo primário, sendo observada diferença, após 3 meses, na pressão arterial sistólica média obtida através de monitorização ambulatorial (MAPA) por 24 horas de $-5,0$ mm Hg

(95% IC -9,9 a -0,2; $p=0,04$), na comparação entre os grupos, favorecendo o grupo submetido a denervação renal. Vale destacar que o emprego de estratégia mais agressiva de ablação se mostrou segura.

O estudo SPYRAL HTN-ON MED⁶² avaliou a segurança e eficácia da denervação renal em pacientes ($n= 80$) com hipertensão arterial não controlada, moderada, em uso de medicações anti-hipertensivas. Foi empregado cateter com múltiplos eletrodos *Symlicity Spyral* (Medtronic, Galway, Irlanda), com protocolo de ablação da artéria renal principal, ramos distais à bifurcação e artérias acessórias com diâmetro acima de 3 mm. O estudo foi internacional, realizado em 25 centros de 7 países, por profissionais experientes, cego (paciente e assessores), randomizado e controlado através do emprego de procedimento *sham*. O objetivo primário do estudo foi atingido, sendo relatada diferença da pressão sistólica em registro ambulatorial de 24 horas de $-7,4$ mmHg ($-12,5$ a $-2,3$ mmHg; $p=0,005$) na comparação entre os grupos, favorável ao grupo submetido a denervação renal, após 6 meses. Não se observou a ocorrência de eventos de segurança maiores.

Por sua vez, o estudo RADIANCE-HTN SOLO⁶³ investigou o papel de uma tecnologia alternativa de DSRC, através do emprego de ultrassom endovascular, no tratamento de pacientes hipertensos ($n= 146$) na ausência de medicamentos anti-hipertensivos. O estudo foi multicêntrico (12 centros nos EUA e 18 na Europa), cego, randomizado e controlado com grupo *sham*. A diferença na pressão arterial sistólica ambulatorial no período diurno, após 2 meses, objetivo primário do estudo, foi de $-6,3$ mmHg (IC 95% $-9,4$ a $-3,1$, $p= 0,0001$), em favor do grupo submetido a denervação renal.

Deste modo, após um período de grande euforia inicial a respeito da técnica de DSRC, seguido de ceticismo advindo da publicação dos achados negativos do estudo SYMPPLICITY HTN-3, resultados promissores de três novos estudos randomizados e controlados com procedimento *sham* reacenderam as expectativas no campo da DSR por cateter.

O interesse despertado acerca do procedimento de DSRC para o tratamento da hipertensão arterial resistente se estendeu para outras situações clínicas que envolvem de modo significativo o mecanismo de hiperatividade simpática na sua fisiopatologia, como a fibrilação atrial, arritmias ventriculares, insuficiência renal crônica, apnéia do sono, diabetes e síndrome metabólica⁶⁴, além da insuficiência cardíaca, onde o benefício da denervação renal pode ocorrer independentemente da redução pressórica²¹.

3.2 Evidências de melhora da função e remodelamento cardíacos após denervação renal na hipertensão arterial

Evidências indiretas provenientes de estudos clínicos de denervação renal em pacientes com hipertensão arterial resistente apontam para melhoras na função e no remodelamento cardíacos, que potencialmente podem se traduzir em benefícios no contexto da insuficiência cardíaca. Brandt *et al*⁶⁵ investigaram os efeitos da DSRC na hipertrofia ventricular e funções sistólica e diastólica do VE, em 46 pacientes submetidos a DSR bilateral por cateter (Symplicity ou Flex – Ardian, Palo Alto, California), com grupo controle de 18 pacientes. Após 6 meses, além de redução nas pressões sistólica e diastólica

(-27,8/-8,8 mmHg respectivamente; $p < 0,001$), a DSRC reduziu significativamente a espessura média do septo interventricular e o índice de massa do VE em 17%. Ainda, houve melhora da FEVE (basal: 63,1% vs 70,1% após 6 meses; $p < 0,001$) e sinais de melhora na função diastólica, com redução das pressões de enchimento do VE ao ecocardiograma. Embora a regressão na massa do VE não tenha se associado exclusivamente a reduções nos níveis pressóricos, visto que foi observada em pacientes “não respondedores” (redução na PAS inferior a 10 mmHg), ela foi mais pronunciada nos pacientes com maiores níveis de redução da PAS. Nenhuma mudança significativa nesses parâmetros foi observada nos pacientes do grupo controle.

Similarmente, Mahfoud *et al*⁶⁶ avaliaram os efeitos da DSRC em parâmetros anatômicos e funcionais do miocárdio, acessados por ressonância magnética cardíaca (RMC), em pacientes com hipertensão resistente. A RMC foi realizada em 72 pacientes (grupo DSRC: $n=55$; grupo controle: $n=17$). A DSRC reduziu significativamente as pressões sistólica e diastólica em 22,0/8,0 mmHg, respectivamente, e o índice de massa do VE em 7,1% ($p < 0,001$), sem alterações no grupo controle. A FEVE em pacientes com FE basal inferior a 50% aumentou significativamente após a DSRC (43% vs 50%, $p < 0,001$). Evidências indiretas de melhora na função diastólica também foram observadas no grupo DSRC, mas não no grupo controle. Assim como no estudo de Brandt⁶⁵, as alterações estruturais e na função cardíaca ocorreram em parte de modo independente da pressão arterial, visto que foram observadas em um grupo de pacientes “não respondedores”.

Para avaliar especificamente a relação entre a redução da pressão arterial e da frequência cardíaca (FC) com as melhoras na estrutura e função

cardíacas descritas em estudos prévios^{65,66}, Schirmer *et al*⁶⁷ descreveram os achados da DSRC por cateter em 66 pacientes com hipertensão resistente. Após 6 meses da DSRC, a PAS/PAD apresentou redução de 21,6/10,1 mmHg ($p < 0,001$). A FC foi reduzida em $8,0 \pm 1,3$ bpm após 6 meses ($p < 0,001$). Os parâmetros morfológicos e de função ventricular foram então analisados após os pacientes serem divididos em tercios de redução de PAS e FC, isoladamente. O índice de massa do VE e os parâmetros de função diastólica medidos pelo ecocardiograma apresentaram melhoras significativas em todos os tercios, não relacionadas, portanto, aos níveis de redução da PAS e da FC. Cabe ressaltar que este estudo apresentou uma taxa elevada de “não respondedores” (33%). Os autores especularam que os achados sugerem um efeito direto da redução da atividade do sistema nervoso simpático na morfologia e função cardíacas, ou seja, um potencial benefício cardiovascular funcional da DSRC, que vai além da redução dos níveis pressóricos. Nessa mesma casuística de pacientes, foi relatada redução significativa do volume atrial esquerdo após 6 meses, também independentemente dos níveis de redução da PAS e da FC⁶⁸. Esses achados pressupõe um potencial benefício da DSRC no contexto do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, de modo não relacionado à redução da pressão arterial estritamente.

3.3 Denervação simpática renal na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

3.3.1 Modelos experimentais de denervação renal na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Diversos estudos experimentais têm explorado a relação entre a denervação renal e insuficiência cardíaca. Em modelos animais de IC, a DSRC tem demonstrado melhora das funções renal e cardíaca⁴⁹, além da atividade neuro-humoral. Nozawa *et al*⁶⁹ relataram que a denervação renal antes da indução de infarto do miocárdio experimental reduziu significativamente a pressão de enchimento ventricular e melhorou a função cardíaca em ratos. Booth *et al*⁷⁰, em modelo de IC induzida por estimulação rápida em ovelhas, investigaram a atividade nervosa simpática cardíaca (ANSC) e funções baroreflexas, em um grupo de animais submetido a denervação renal bilateral com o cateter Symplicity Flex e outro a procedimento *sham*. A DSRC reduziu a pressão arterial média e a pressão diastólica de repouso, mas não alterou a FC de repouso ou a ANSC medida diretamente por implante cirúrgico de eletrodos nos nervos simpáticos cardíacos, em comparação ao grupo *sham*, após 24 horas. A DSRC inibiu o aumento da ANSC mediada por baroreflexos em resposta a queda da pressão arterial. Houve, ainda, redução significativa na atividade plasmática da renina e no conteúdo de norepinefrina no córtex renal no grupo denervado, em relação ao controle. Xie *et al*⁷¹ demonstraram que a denervação renal inibiu efetivamente o SRAA em porcos com IC induzida por estimulação rápida. O grupo denervado mostrou elevação significativa da FEVE e níveis plasmáticos de renina significativamente menores do que o grupo controle; por outro lado, não houve redução significativa nos níveis de aldosterona no grupo submetido a denervação renal. Liu *et al*⁷² demonstraram,

em um modelo de IC induzida por infusão de isoproterenol em ratos, que a denervação renal reduziu a expressão proteica de Angiotensina II no tecido miocárdico do átrio esquerdo e se associou a redução da fibrose no tecido atrial esquerdo; adicionalmente, houve melhora da função cardíaca, demonstrada por elevação da FEVE no grupo submetido a denervação renal. Os autores concluíram que a atenuação da fibrose atrial esquerda pode estar relacionada à melhora da função cardíaca e regulação negativa de fatores pró-fibrinogênicos, como angiotensina II, fator de crescimento tumoral beta 1, metaloproteinase de matriz 2 e colágeno I.

Estudo de Villarreal *et al*⁷³ avaliou, em modelo de cachorros com IC produzida por fístula arteriovenosa (AV) infra-renal, os efeitos da denervação renal bilateral, comparada com procedimento *sham*, na excreção pós-prandial de sódio. Após ingestão de 125 mg de sódio, a excreção total de sódio foi quase duas vezes maior no grupo denervado, comparada ao grupo *sham*. Os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos cardíacos e de atividade plasmática de renina foram semelhantes nos dois grupos. Em outra investigação com modelo canino de IC induzida por fístula AV, foi demonstrado que a denervação renal se associou a aumento de natriurese e diurese em resposta à infusão aguda de peptídeos natriuréticos cardíacos sintéticos, em contraste com cachorros com nervos renais intactos⁷⁴. Em um modelo de IC em ratos, produzido por ligadura da artéria coronária e infarto do miocárdio, os investigadores demonstraram que, em comparação com ratos submetidos a procedimento *sham*, a denervação renal bilateral se associou a aumento da excreção de sódio e água após infusão salina intravenosa⁷⁵.

Por sua vez, Clayton *et al*⁷⁶ demonstraram em um modelo de IC induzida por estimulação rápida em coelhos, a dependência da expressão do receptor de angiotensina para a atividade nervosa simpática. Os autores observaram um aumento na expressão do receptor de angiotensina II tipo 1 nos vasos do córtex renal e uma diminuição na expressão do receptor de angiotensina II tipo 2, sendo a expressão desses receptores normalizada pela denervação renal. Adicionalmente, Schiller *et al*⁷⁷ descreveram a inibição da atividade nervosa simpática através de denervação renal unilateral em modelo de IC induzida por estimulação rápida em coelhos, que melhorou a previamente reduzida sensibilidade baroreflexa da frequência cardíaca e reduziu a concentração plasmática de norepinefrina, mas não melhorou a função cardíaca. Reduções na incidência de fibrilação atrial e fibrilação ventricular, após denervação renal, em modelos de IC induzida por estimulação rápida em cachorros também foram relatadas^{78,79}. A redução nos estímulos simpáticos eferentes decorrentes da denervação renal pode acarretar em diminuição na secreção de renina pelo aparelho justaglomerular, vasodilatação renal e aumento na excreção de sódio e água⁸⁰. Adicionalmente, redução da atividade nervosa aferente renal pode reduzir o tônus simpático do SNC⁸¹.

Deste modo, as informações disponíveis confirmam que os nervos renais exercem um papel modelador relevante no cenário da insuficiência cardíaca. Todas essas evidências experimentais dão suporte ao conceito de que a denervação renal pode bloquear os nervos simpáticos renais e, conseqüentemente, inibir a ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), facilitar a excreção de sódio e a expressão renal de agentes natriuréticos e diuréticos endógenos e exógenos,

incluindo peptídeos cardíacos⁸², além de melhorar a função e remodelamento cardíacos. Em teoria, esses mecanismos descritos apresentam potencial aplicação para o tratamento da insuficiência cardíaca em humanos, através da denervação renal por cateter.

3.3.2 Estudos clínicos de denervação renal no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Estudos clínicos preliminares têm sugerido que este tratamento pode ser seguro e possivelmente efetivo no tratamento da ICFEr de diferentes etiologias (Tabelas 1a e 1b); ressalta-se que não há relatos de inclusão de pacientes com cardiopatia chagásica. O estudo piloto Olomouc (n=51), apresentado no Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2012 e não publicado, randomizou pacientes com insuficiência cardíaca para DSRC ou tratamento clínico otimizado. No grupo DSRC foram relatadas melhora da classe funcional, redução do peptídeo natriurético do tipo B e elevação da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) de 25% para 31% após 1 ano ($p<0,01$), além de menor incidência de hospitalizações (31% vs 72% no grupo controle, $p<0,001$)⁸³.

O estudo piloto REACH⁸⁴ avaliou a segurança da DSRC em 7 pacientes com insuficiência cardíaca de etiologias isquêmica (n=5) e idiopática (n=2), sem grupo controle. Não foram observadas alterações hemodinâmicas significativas na fase aguda e, após 6 meses, houve uma redução da PAS de -7,1 mmHg ($p=0,88$), sem alteração significativa da frequência cardíaca em

relação aos valores basais. A função renal permaneceu estável. A FEVE variou de $43 \pm 15\%$ na condição basal para $47 \pm 14\%$ após 6 meses ($p=0,92$). De modo significativo, foi reportada melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, de $221,0 \pm 33\text{m}$ para $249,0 \pm 34\text{m}$ ($p=0,03$)⁸⁴.

Em estudo randomizado de denervação renal em 20 pacientes com insuficiência cardíaca divididos em grupo DSRC e controle sem *sham*, Dai *et al*⁸⁵ relataram melhora da FEVE no grupo DSRC ($38 \pm 3\%$ vs $45 \pm 3\%$ após 6 meses), além de redução dos níveis de BNP no grupo DSRC (629 vs 424 pg/mL após 6 meses); não houve alterações significativas nesses parâmetros no grupo controle. Ainda, foram observadas reduções significativas nos níveis séricos de renina, aldosterona e norepinefrina após 24 horas do procedimento, em relação aos níveis basais e em comparação com o grupo controle.

Gao *et al*⁸⁶ investigaram os efeitos da denervação renal em 14 pacientes com IC crônica. A distância no teste de caminhada de 6 minutos se elevou significativamente de $152,9 \pm 38,0\text{m}$ na condição basal para $334,3 \pm 94,4\text{m}$ após 6 meses ($p<0,001$). A FEVE aumentou de $36 \pm 4,1\%$ para $43,8 \pm 7,9\%$ ($p=0,003$) após 6 meses. Particularmente nos pacientes com IC de etiologia hipertensiva ($n=4$), a PAS foi reduzida de $167,5 \pm 17,1$ mmHg para $126,3 \pm 12,5$ mmHg ($p=0,008$) e a FEVE se elevou de $34,5 \pm 4,3\%$ para $52,3 \pm 6,1\%$ após 6 meses ($p=0,004$). Os autores argumentaram que os resultados demonstram que a denervação renal foi mais efetiva na melhora da função cardíaca, especialmente da FEVE, em pacientes com IC de etiologia hipertensiva, provavelmente devido ao efeito de redução da pressão arterial observado, indicando que a denervação renal pode beneficiar especialmente pacientes com IC de etiologia hipertensiva.

Em outro estudo piloto de Chen *et al*⁸⁷, 60 pacientes com insuficiência cardíaca de etiologias idiopática, hipertensiva e isquêmica foram randomizados para DSRC ou grupo controle, sem procedimento *sham* e seguidos por 6 meses. Pacientes no grupo DSRC apresentaram melhoras significativas da FEVE (de 31,1% para 41,9%, $p < 0,001$), no teste de caminhada de 6 minutos (de 285,5 m para 374,9 m, $p = 0,043$), na classe funcional da NYHA (de $3,2 \pm 0,5$ para $1,6 \pm 0,6$, $p < 0,001$) e redução de NT-proBNP (de 1519,9 pg/mL para 422,7 pg/mL, $p < 0,001$), além de melhoras em alguns parâmetros de avaliação de qualidade de vida. Não foram observadas alterações significativas na taxa estimada de filtração glomerular ou complicações como estenose de artéria renal. Os autores concluíram que a DSRC pode ser aplicada com segurança no tratamento da insuficiência cardíaca e que pode estar associada a melhoras da função sistólica do VE e da qualidade de vida. Cabe ressaltar que, nessa publicação, o dispositivo empregado nos procedimentos de DSRC foi um cateter de radiofrequência com a ponta irrigada, o mesmo utilizado na presente investigação. Este tipo de cateter irrigado é amplamente utilizado em procedimentos de ablação de arritmias cardíacas no campo da eletrofisiologia e a segurança de seu emprego com a finalidade de denervação das artérias renais já foi reportada por outros autores^{88,89}.

Por outro lado, no estudo de viabilidade SYMPPLICITY HF, Hopper *et al*⁹⁰ avaliaram os efeitos da DSRC em 39 pacientes com IC de etiologia predominantemente isquêmica, em estudo multicêntrico, não controlado, com seguimento de 12 meses. Houve redução significativa de 7% nos níveis de NT-proBNP; no entanto, não foram observadas variações significativas na FEVE, no teste de caminhada de 6 minutos ou na qualidade de vida. A ausência de

alterações nas variáveis clínicas, segundo os autores, pode ter se relacionado à extensão insuficiente da terapia de ablação com a técnica empregada.

Mais recentemente, Gao *et al*⁹¹ descreveram os efeitos da denervação renal em 60 pacientes com insuficiência cardíaca divididos em grupo DSRC (n=30) e grupo controle (n=30), sem procedimento *sham*. Após 6 meses, foram relatadas melhoras significativas na FEVE e no teste de caminhada de 6 minutos, além de redução significativa nos níveis pressóricos no grupo DSRC (de aproximadamente 20 mmHg), em comparação ao grupo controle. Os níveis de NT-proBNP no grupo DSRC foram significativamente inferiores aos do grupo controle no seguimento. Nenhuma diferença significativa foi observada na frequência cardíaca e no diâmetro diastólico do VE entre os grupos, após 6 meses.

Fukuta *et al*⁴⁶ conduziram uma meta-análise de 4 dentre os estudos resumidos acima – 2 controlados (n=80) e 2 sem grupo controle (n=21) e observaram que, após 6 meses da denervação renal, houve um incremento na FEVE (diferença média [95% IC] = 8,63 [6,02 a 11,24]%) e redução no diâmetro diastólico do VE (-5,8 [-8,3 a -3,4]mm), além de redução significativa nos níveis de BNP a favor dos pacientes submetidos a denervação renal, em relação ao grupo controle. Observou-se, ainda, uma redução maior na frequência cardíaca no grupo denervação renal comparado ao grupo controle (diferença média [95% IC]= -6,72 [-12,9 A -0,53] bpm, p=0.03). Não houve diferença significativa nas pressões sistólica e diastólica entre os grupos.

Como pode ser observado, há um número limitado de estudos preliminares, com tamanhos amostrais reduzidos, acerca do papel da denervação renal aplicada ao tratamento da insuficiência cardíaca. A despeito

de resultados escassos e ora controversos, há indícios de benefícios da denervação renal nesse contexto clínico (Tabelas 1a e 1b).

Tabela 1a - Características dos estudos de denervação renal na insuficiência cardíaca.

	Tratamento	n	Etiologia da IC - n	Seguimento	Classe NYHA	Tipo cateter - Radiofrequência	Nº. ablações	Energia
Estudo não controlado								
Davies 2013 ⁸⁴	DSRC	7	Isquêmica: 5 Idiopática: 2	6 meses	III ou IV	3,5 F unipolar (<i>Ardian Symplicity, Medtronic</i>)	Mínimo 4 em cada artéria	2-8 W
Gao 2016 ⁸⁶	DSRC	14	Isquêmica: 8 Hipertensiva: 4 Idiopática: 2	6 meses	III ou IV	5F unipolar (<i>Medtronic Inc., Dublin, Ireland</i>)	4 a 6 em cada artéria	8-10 W
Hopper 2017 ⁹⁰	DSRC	39	Isquêmica: 62%	6 meses	II ou IV	<i>Symplicity Flex™</i> unipolar (<i>Medtronic, Santa Rosa, California</i>)	13,0 ± 3,0	
Geng 2018 ⁹⁵	DSRC	17	Idiopática: 15 Hipertensiva: 2	12 meses		Cateter irrigado <i>Thermocool®</i> (<i>Biosense Webster, Diamond Bar, CA</i>)	E: 8,6 ± 1,4 D: 8,6 ± 1,7	10 W (média)
Estudo controlado								
Olomouc 2012 ⁸³	DSRC Controle	26 25	ND	12 meses	III ou IV	<i>Symplicity 4F</i> (<i>Medtronic, Minneapolis, MN</i>)	E: 5,4 ± 2,0 D: 4,2 ± 1,3	
Dai 2015 ⁸⁵	DSRC Controle	10 10	Idiopática: 8 Isquêmica: 8 Hipertensiva: 4	6 meses	III ou IV	Cateter irrigado <i>Thermocool®</i> (<i>Biosense Webster, Diamond Bar, CA</i>)	4 a 6 em cada artéria	8-12 W
Chen 2017 ⁸⁷	DRSC Controle	30 30	Idiopática: 34 Hipertensiva: 15 Isquêmica: 11	6 meses	II a IV	Cateter irrigado <i>Thermocool®</i> (<i>Biosense Webster, Diamond Bar, CA</i>)	E: 6,7 ± 0,8 D: 7,0 ± 1,0	8-12 W
Gao 2018 ⁹¹	DSRC Controle	30 30	HAS: 65,0% DAC: 58,3%;	6 meses	II ou III	6F unipolar (<i>Johnson Medical Instrument Co. Ltd.</i>)	4 a 6 em cada artéria	8-10 W

DSRC= denervação simpática renal por cateter; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; ND= não disponível; F= French; W= Watt

Tabela 1b - Principais variáveis dos estudos de denervação renal na insuficiência cardíaca.

	Tratamento	PAS, mmHg			FC, bpm			BNP, pg/ml		
		Pré	Pós	p	Pré	Pós	p	Pré	Pós	p
Estudo não controlado										
Davies 2013 ⁸⁴	DSRC	120 ± 21	113 ± 19	NS	72 ± 21	69 ± 9	NS	ND	ND	ND
Gao 2016 ⁸⁶	DSRC	138,6 ± 22,1	123,2 ± 10,5	0,026	64,8 ± 4,3	60,9 ± 4,0	0,018	661,2 ± 368,2	300,0 ± 249,3	0,007
Hopper 2017 ⁹⁰	DSRC	123 ± 20	122 ± 19	NS	69 ± 10	69 ± 9	NS	1530 ± 1228*	1428 ± 1844*	0,006
Geng 2018 ⁹⁵	DSRC	113,4 ± 10,8	113,2 ± 12,7	NS	ND	ND		2420,7 ± 2580,8	1268,8 ± 1290,8	NS
Estudo controlado										
Olomouc 2012 ⁸³	DSRC	ND	ND		ND	ND		5897 ± 3558*	1852 ± 1247*	<0,01
	Controle	ND	ND		ND	ND		ND	ND	
Dai 2015 ⁸⁵	DSRC	100,3 ± 12,1	ND		80 ± 7	ND		629 ± 131	424 ± 141	0,001 ^a
	Controle	95,1 ± 10,1	ND		79 ± 5	ND		577 ± 92	604 ± 185	
		PAM								
Chen 2017 ⁸⁷	DRSC	110,6 ± 16,5	106,2 ± 11,4	NS ^a	78,6 ± 10,6	69,2 ± 7,2	0,008 ^a	1519,9 ± 599,3*	422,7 ± 257*	<0,001 ^a
	Controle	108,6 ± 12,8	105,5 ± 13,8		79,7 ± 12,6	81,4 ± 6,4		1595,0 ± 707,7*	1447,8 ± 674,9*	
Gao 2018 ⁹¹	DSRC	142,0 ± 24,8	123,3 ± 0,9	0,001 ^a	68,7 ± 7,9	66,3	NS ^a	797,7 ± 356,1*	440,1 ± 226,5	<0,001 ^a
	Controle	143,2 ± 20,7	139,8 ± 20,7		69,4 ± 6,9	69,1		784,7 ± 377,1*	790,8 ± 287,0	

Tabela 1b - Principais variáveis dos estudos de denervação renal na insuficiência cardíaca (continuação).

	Tratamento	FEVE, %			Diâmetro Diastólico - VE, mm			TC-6min, m		
		Pré	Pós	p	Pré	Pós	p	Pré	Pós	p
Estudo não controlado										
Davies 2013 ⁸⁴	DSRC	43 ± 15	47 ± 14	NS	57 ± 10	55 ± 12	NS	221 ± 33	249 ± 34	0,03
Gao 2016 ⁸⁶	DSRC	36 ± 4,1	43,8 ± 7,9	0,003	63,8 ± 8,2	58,6 ± 8,4	NS	152,9 ± 38,0	334,3 ± 94,4	p<0,001
Hopper 2017 ⁹⁰	DSRC	28 ± 9	29 ± 11	NS	ND	ND		384 ± 96	391 ± 97	NS
Geng 2018 ⁹⁵	DSRC	29,8 ± 6,4	35,5 ± 12,0	0,013	72,2 ± 6,6	69,6 ± 9,1	NS	410,1 ± 87,7	464,0 ± 92,9	0,001
Estudo controlado										
Olomouc 2012 ⁸³	DSRC	25 ± 12	31 ± 14	<0,01	68 ± 5	60 ± 7	<0,001	ND	ND	
	Controle	26 ± 11	28 ± 12	NS	67 ± 12	66 ± 9	NS	ND	ND	
Dai 2015 ⁸⁵	DSRC	38 ± 3	45 ± 3	0,001 ^a	ND	60 ± 3		ND	ND	
	Controle	38 ± 2	38 ± 4		ND	67 ± 4		ND	ND	
Chen 2017 ⁸⁷	DRSC	31,1 ± 5,7	41,9 ± 7,9	<0,001	65,3 ± 5,2	59,4 ± 7,0	NS ^a	285,5 ± 84,3	374,9 ± 91,9	0,043 ^a
	Controle	31,9 ± 6,0	31,2 ± 5,5	NS	64,2 ± 4,8	64,5 ± 4,2		ND	ND	
Gao 2018 ⁹¹	DSRC	35,0 ± 3,2	39,1 ± 7,3	0,017 ^a	63,3 ± 4,5	60,0 ± 6,7	NS ^a	217,5 ± 69,5	301,2 ± 139,5	0,01 ^a
	Controle	34,8 ± 3,2	35,6 ± 3,3		63,6 ± 4,7	62,5 ± 4,5		210,0 ± 63,0	227,2 ± 65,0	

DSRC= denervação simpática renal por cateter; PAS= pressão arterial sistólica; FC= frequência cardíaca; BNP= peptídeo natriurético do tipo B; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE= ventrículo esquerdo; TC-6min= teste de caminhada de 6 minutos.

^a= para comparação entre grupos DSRC e Controle; ND= não disponível; NS= não significativo; p= valor de p

*= valores reportados como níveis de peptídeo N-terminal pró-BNP (pmol/L)

4. Métodos

4.1 Formato e população do estudo

O presente estudo piloto é um ensaio clínico prospectivo, unicêntrico, randomizado, controlado, não cego e sem procedimento *sham* no grupo controle. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração e pela Comissão de Auxílio à Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq – HCFMUSP: nº 17704513.4.2007.0068). O estudo está registrado na base de dados do *ClinicalTrials.gov* sob o identificador NCT02099903. Os pacientes foram informados a respeito de todos os benefícios e potenciais complicações que poderiam decorrer do tratamento proposto. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo.

Pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) de etiologia chagásica, sintomáticos, matriculados no ambulatório de insuficiência cardíaca e transplante do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), foram identificados através dos registros dos prontuários médicos e considerados para inclusão no estudo.

4.2 Seleção de pacientes

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados pacientes portadores de cardiomiopatia de etiologia chagásica, evoluindo com sintomas de insuficiência cardíaca em classes funcionais II ou III, segundo critérios da NYHA (Tabela 2).

Os pacientes se apresentavam sob tratamento clínico otimizado segundo as diretrizes vigentes para tratamento da insuficiência cardíaca, sendo recomendada a manutenção da terapia durante o período de acompanhamento no estudo. Todos precisavam apresentar resultados de ao menos duas sorologias positivas para Chagas, por métodos distintos, e ter fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, medida no ecocardiograma basal através do método de Simpson.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que, na avaliação inicial, se apresentavam assintomáticos ou em classe funcional IV da NYHA persistente, com frequência cardíaca (FC) inferior a 50 bpm, pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 80 mmHg, em choque cardiogênico ou com taxa de filtração glomerular (TFG) basal inferior a 45 ml/min/1.73m². Adicionalmente, foram excluídos pacientes com idade superior a 70 anos, com histórico de arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular sustentada por mais de 30 segundos ou com repercussão hemodinâmica grave) refratárias à terapêutica

farmacológica convencional, com cardiodesfibrilador implantável (CDI) ou com implante de marcapasso para terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Anatomia da artéria renal desfavorável para o procedimento de denervação, como estenose > 50%, angioplastia prévia com balão ou *stent* e artérias renais com diâmetro inferior a 4 mm e extensão da área a ser tratada inferior a 20 mm, foram considerados como critérios de exclusão adicionais (Tabela 2).

Tabela 2 - Critérios de inclusão e exclusão.**Critérios de inclusão**

- Insuficiência cardíaca com FEVE \leq 40% (ECO – Simpson)
- Sorologias positivas para Chagas (por 2 métodos distintos)
- Classe funcional NYHA II ou III

Critérios de exclusão

- FC < 50 bpm
- PAS < 80 mmHg
- Classe funcional inicial I ou IV da NYHA
- Choque cardiogênico
- Histórico de TV sustentada (> 30s) documentada ou com repercussão hemodinâmica grave
- Pacientes com perspectiva de tratamento por revascularização percutânea ou cirúrgica, troca valvar ou aneurismectomia
- Comorbidade que impeça a realização do procedimento
- Presença de marcapasso para TRC ou CDI
- Cardiomiopatia valvar ou congênita
- Idade > 70 anos
- Recusa do(a) paciente
- Contra-indicação para realização de arteriografia renal
- Doença tireoidiana descompensada
- Taxa de filtração glomerular basal < 45 ml/min/1.73m²
- Anatomia das artérias renais desfavorável (estenose renal > 50%, angioplastia renal prévia com balão ou *stent*, diâmetro < 4mm, extensão do segmento abordável < 20 mm).

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma; NYHA: *New York Heart Association*; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; TV: taquicardia ventricular; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; CDI: cardiodesfibrilador implantável.

4.3 Critérios de interrupção do estudo

Situações clínicas relevantes que fossem atribuídas diretamente ao procedimento de denervação renal, como as descritas abaixo, constituíram critérios para julgamento de interrupção do estudo:

- Complicação clínica grave ocorrida durante a internação.
- Bradicardia sintomática com necessidade de implante de marcapasso temporário.
- Hipotensão refratária necessitando de suporte com drogas vasoativas.
- Piora clinicamente relevante da insuficiência cardíaca, com evolução para descompensação aguda.
- Óbito atribuível diretamente ao procedimento.

4.4 Procedimento do estudo

Nos pacientes randomizados para o grupo de denervação renal por cateter, o procedimento foi realizado sob sedação consciente ou anestesia geral, a critério da equipe de anestesia. Após a obtenção de acesso vascular em artéria femoral, foi introduzido cateter diagnóstico para realização de angiografia seletiva das artérias renais, bilateralmente, para avaliar a adequação da anatomia para o procedimento.

Quando constatada a inadequação da anatomia arterial renal para realização do procedimento, a intervenção foi suspensa e o paciente excluído do estudo. Uma anatomia adequada foi considerada aquela onde as artérias renais fossem identificáveis, passíveis de canulação seletiva com o cateter de ablação, com ausência de obstruções > 50% no sítio de tratamento, diâmetro mínimo de 4,0 mm e extensão tratável do vaso de pelo menos 20 mm, até a bifurcação do seu segmento principal. A presença de ramos polares não foi impeditiva para a realização do procedimento, desde que observada a presença de uma artéria renal principal responsável por irrigar em torno de 75% do parênquima renal ipsilateral, através de estimativa visual.

O cateter de radiofrequência irrigado, de ponta aberta, *Celsius Thermocool* (*Biosense Webster, Diamond Bar, California, USA*) foi manipulado sob fluoroscopia, locado em um introdutor flexível com diâmetro de 8F (2,64 mm) e 45 cm de extensão com ponta curva, após administração endovenosa de heparina não fracionada em dose plena (100 unidades/kg). Doses seletivas intra-arteriais de nitroglicerina (*bolus* de 100-200 µg) foram administradas antes do início das ablações e ao final do procedimento de cada lado. Durante toda a manipulação do cateter, foi mantida uma infusão salina contínua a 3 ml/min em bomba de infusão, elevada automaticamente para 17 mL/min precedendo a aplicação de radiofrequência, com o acionamento do botão ou do pedal de liberação de energia. Os focos de ablação foram realizados da porção distal para a proximal, de modo helicoidal, com distância em torno de 5 mm entre cada foco de aplicação de energia, para evitar injúria circunferencial. A energia de ablação foi titulada entre 10 a 20 Watts para atingir em torno de 10 a 20% de queda da impedância em relação ao valor inicial, em cada local de

aplicação. Foram aplicados pelo menos 4 a 6 lesões ablativas em cada artéria renal, com duração entre 30 a 90 segundos por foco, com objetivo de aplicar pelo menos um foco em cada um dos quatro quadrantes do vaso, bilateralmente. Não foram realizadas ablações nos sub-ramos após a bifurcação das artérias renais e nas artérias acessórias, por se tratar de dispositivo não apropriado a esta finalidade, o que poderia elevar os riscos de complicações como dissecação, espasmo e trombose dos vasos. Cabe ressaltar que na ocasião de aprovação desse projeto de pesquisa pela comissão de ética da instituição, nenhum dispositivo desenvolvido especificamente para a finalidade de denervação renal dispunha de registro na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para utilização no Brasil.

Em caso de qualquer evento adverso sério, foi prevista a interrupção imediata do procedimento, análise por um comitê independente de segurança e suspensão do protocolo de pesquisa para deliberação junto ao Comitê de Ética. Os pacientes permaneceram sob monitorização contínua na enfermaria do grupo de Hemodinâmica do Instituto do Coração do HCFMUSP, por pelo menos 24 a 72 horas após o procedimento. Receberam alta hospitalar após período mínimo de 24h de observação, conforme avaliação clínica.

4.5 Cronograma e instrumentos de avaliação do estudo

Após sua seleção, todos os pacientes incluídos foram avaliados clinicamente aos 30 dias, 4 meses e 9 meses após a alocação para seus

respectivos grupos. Nestas avaliações, foi dado enfoque para a ocorrência de eventos adversos potencialmente relacionados ao protocolo do estudo, eventuais complicações relacionadas diretamente ao procedimento de denervação renal, além de medidas de pressão arterial, frequência cardíaca e determinação da classe funcional da insuficiência cardíaca pela classificação da NYHA.

O tratamento farmacológico foi guiado de acordo com as diretrizes nacionais para tratamento da insuficiência cardíaca crônica⁹², tanto no início do estudo quanto ao longo do seguimento, com ênfase na manutenção das doses máximas toleradas de betabloqueadores e dos inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA).

A capacidade cardiorrespiratória foi avaliada, além da classificação da NYHA, por meio do teste de caminhada de 6 minutos e do teste de esforço cardiopulmonar com ergoespirometria, realizados na condição basal e após 9 meses da randomização.

A função cardíaca foi determinada pela análise dos parâmetros anatômicos e funcionais obtidos com o ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler, realizado na condição basal e após 9 meses da randomização.

Foram colhidas amostras de sangue periférico para realização de determinações bioquímicas, neuro-humorais e de marcadores de insuficiência

cardíaca descritos abaixo, na condição basal e após 9 meses da randomização.

A qualidade de vida foi inferida por meio da aplicação dos questionários MLWHFQ (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) e o EQ-5D (*EuroQol 5Dimensions*), já padronizados no nosso meio, na condição basal e após 9 meses da randomização.

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada através da realização de microneurografia na condição basal e após 9 meses da randomização.

A seguir, descrevemos com mais detalhes os instrumentos de avaliação empregados no estudo:

4.5.1 Teste de caminhada de 6 minutos

Os pacientes foram submetidos a teste de caminhada de 6 minutos utilizando a escala de Borg, conduzido em esteira, com inclinação zero e com controle da velocidade pelo paciente, sendo que todos foram orientados, no decorrer do teste, a adequar a velocidade da caminhada entre relativamente fácil e ligeiramente cansativo (entre 11 e 13 da escala de Borg). Foram padronizadas três fases de alerta para os pacientes ajustarem o ritmo entre 11 e 13: “se estiver fácil, aumente a velocidade”; “se estiver entre 11 e 13, mantenha a velocidade” e “se estiver acima de 13, diminua a velocidade”. As variáveis cardiopulmonares foram medidas durante o teste, considerando como valores máximos os obtidos das médias nos últimos 60 segundos. A

distância percorrida durante os 6 minutos foi registrada pelo microprocessador do controle manual da esteira.

4.5.2 Teste de esforço cardiopulmonar máximo – Ergoespirometria

Os pacientes foram submetidos a teste de esforço cardiopulmonar em esteira programável (*Marquette series 2000, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, USA*), segundo protocolo de Naughton modificado, pelo menos duas horas após refeição leve e orientados a evitar o consumo de bebidas contendo cafeína no dia do exame. Os exames foram realizados em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C).

Após dois minutos em repouso, na posição ereta, os pacientes foram encorajados a realizar exercício progressivo até serem limitados por sintomas de dispnéia ou fadiga. Durante o período inicial de repouso, de exercício e de recuperação, foram submetidos a monitoração contínua de ritmo cardíaco, ventilação pulmonar, concentração de oxigênio e de dióxido de carbono no ar inspirado e expirado, e a medidas intermitentes de pressão arterial sistêmica. O ritmo cardíaco foi monitorado continuamente através de 12 derivações (*Marquette MAX 1, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, USA*). A ventilação e as concentrações de oxigênio e de dióxido de carbono foram medidas, respiração-a-respiração (*SensorMedics, modelo Vmax 229, Yorbalinda, CA, EUA*). O consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}) foi considerado como o valor mais alto atingido durante o exercício. A pressão arterial foi monitorada pelo monitor multiparamétrico HP68S (*Hewlett-Packard, USA*), empregando-se

transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B (*Hewlett-Packard, USA*).

4.5.3 Ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler

Foi realizado de acordo com a rotina do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ênfase foi dada à análise de parâmetros das funções diastólica e sistólica, contratilidade segmentar, valvopatias, trombose intracavitária e dimensões das câmaras cardíacas. A mensuração da fração de ejeção foi realizada através do método de Simpson.

4.5.4 Determinações laboratoriais

Determinações foram realizadas pela rotina da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante:

- Bioquímicos: Hemograma e contagem de plaquetas, dosagens de função renal (uréia e creatinina). A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação MDRD simplificada, conforme recomendação da NKDEP (*National Kidney Disease Education Program*).

- BNP (Peptídeo Natriurético Tipo B): o método utilizado foi o imunoensaio por quimioluminescência no plasma, com valor de referência inferior a 100,0 pg/mL.

- Norepinefrina: o método utilizado foi a cromatografia líquida de alta pressão com detecção eletroquímica no plasma, com intervalo de referência de 40,0 a 268,0 pg/mL.
- Aldosterona: o método utilizado foi o de radioimunoensaio (Iodo) no soro, com intervalo de referência na posição deitada de 1,0 a 16,0 ng/dL.
- Renina: foi determinada a concentração de renina no plasma, pelo método de imunoensaio por quimioluminescência automatizado, com intervalo de referência na posição deitada de 2,8 a 39,9 μ UI/mL.

4.5.5 Avaliação da qualidade de vida

Foi utilizado o instrumento de avaliação de qualidade de vida específico para insuficiência cardíaca, o *Minnesota living with heart failure questionnaire* (MLWHFQ), administrado pela técnica de entrevista direcionada. Tem por característica ser um instrumento que avalia a qualidade de vida relacionada à saúde, por meio de entrevista individualizada com o paciente.

É composto de 21 questões sobre limitações físicas e emocionais associadas à doença. A escala de respostas para cada questão varia de 0 (não) a 5 (demais), onde o 0 representa sem limitações e o 5, limitação máxima. Essas questões envolvem uma dimensão física (de 1 a 7, 12 e 13) que estão altamente inter-relacionadas com dispnéia e fadiga, uma dimensão emocional (de 17 a 21) e outras questões (de números 8, 9, 10, 11, 14, 15 e 16) que, somadas às dimensões anteriores, formam o escore total. Portanto,

o valor máximo do escore total é de 105, sendo que quanto mais elevado o escore pior é a avaliação do impacto da insuficiência cardíaca na qualidade de vida do paciente. Este questionário foi validado e traduzido para a língua portuguesa recentemente.

Neste instrumento, a qualidade de vida pode ser estratificada em três componentes essenciais: a capacidade funcional, a percepção de sintomas e suas consequências. A capacidade funcional deve ser avaliada sob a luz de três aspectos: a habilidade de realizar tarefas da vida cotidiana, interações sociais, funções cognitivas, estado emocional e a condição econômica resultante. A percepção do indivíduo é tida como o valor atribuído e o julgamento dado a cada um dos componentes. São de especial valor, as percepções relacionadas ao estado de saúde global, de bem-estar e satisfação com a vida. Os sintomas, sejam induzidos pelo tratamento ou causados pela doença, são componentes que podem influenciar o estado funcional e as percepções.

O entrevistador, neste estudo, foi uma enfermeira especializada em insuficiência cardíaca e amplamente familiarizada com o método. O questionário foi aplicado em entrevista direta dentro de 5 a 10 minutos. No entanto, para garantir melhor compreensão por todos os participantes, cada questão foi lida e explicada pelo avaliador, tomando-se cuidado em evitar a indução de respostas, que foram registradas pelo avaliador. Para maior homogeneidade das respostas, os pacientes foram entrevistados isoladamente.

Adicionalmente, a qualidade de vida foi aferida pela aplicação do instrumento EQ-5D™ (*EuroQol 5dimensions*), que consiste em 2 etapas de

avaliação. A primeira etapa, denominada sistema descritivo, compreende as seguintes 5 dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades usuais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada dimensão apresenta três níveis: nenhum problema - 1; algum problema - 2; problema extremo - 3. Neste componente de dimensões, portanto, os resultados variam de 5 a 15, sendo que resultados mais elevados indicam maior impacto negativo na qualidade de vida. A segunda etapa da avaliação é denominada escala analógica visual, que varia de 0 (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde), onde o paciente é recomendado a indicar na escala sua impressão sobre seu estado de saúde no dia da aplicação da avaliação. A ferramenta EQ-5D™ foi aplicada pelo mesmo entrevistador, logo após o preenchimento do questionário MLWHFQ descrito acima.

4.5.6 Microneurografia

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada por meio da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça da fíbula. Essa técnica tem sido empregada em estudos de laboratório em humanos. Os registros foram obtidos pela implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo de referência a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador

de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural.

A atividade nervosa simpática foi avaliada por meio de registro da atividade simpática neuromuscular, por meio do polígrafo. O sinal do nervo foi posteriormente analisado pelo método de inspeção visual, contando-se o número de descargas ocorridas por minuto.

4.6 Considerações estatísticas e randomização

Trata-se de um estudo piloto, com caráter exploratório. Neste contexto, não foi realizado um cálculo formal de número amostral, o qual foi definido arbitrariamente como composto por um total de 30 pacientes a serem randomizados em proporção 2:1 (20 pacientes no grupo DSRC e 10 no grupo controle). A distribuição entre os grupos foi realizada através de sorteio aleatório em blocos de três ou seis pacientes, com randomização dos blocos entre si e dentro dos blocos. A sequência de alocação foi realizada por computador (*Microsoft Office Excel*) por um dos investigadores, sendo mantida sob posse de uma coordenadora do estudo, com acesso à sequência na medida em que cada paciente foi incluído. Uma segunda coordenadora do estudo foi responsável pelos contatos com os pacientes e agendamentos dos procedimentos do estudo, sem acesso à sequência de alocações até que toda a avaliação inicial dos indivíduos estivesse completa. Nesse momento, a

próxima alocação era solicitada à primeira coordenadora. Ainda, o investigador responsável pelas avaliações clínicas e o investigador responsável pelos procedimentos de denervação renal não tinham acesso a esta sequência até que a randomização fosse realizada.

Variáveis categóricas foram expressas como porcentagens. As distribuições das variáveis contínuas foram testadas com teste de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram expressas em médias \pm desvio padrão ou medianas [intervalo interquartil] de acordo com sua distribuição. Para comparações evolutivas de cada grupo, Testes T pareados ou Testes de Ranking de Wilcoxon foram aplicados de acordo com a distribuição. Testes T para amostras independentes ou Teste U de Mann-Whitney foram utilizados para comparação entre os grupos de acordo com sua distribuição. Para variáveis categóricas foi empregado o teste Qui quadrado. Foram considerados significativos os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) se apresentaram inferiores a 0,05.

4.7 Exclusão e reposição de pacientes

Pacientes alocados para o grupo DSRC que apresentem anatomia de uma ou duas artérias renais desfavoráveis ao procedimento não receberam o tratamento e foram excluídos, sendo subsequentemente seguidos de forma paralela para avaliar sua evolução clínica.

Após eventual exclusão de pacientes por este critério, foi prevista a reposição ao total de randomização, com o intuito de garantir um grupo final de 30 casos efetivamente randomizados e alocados nos grupos de estudo.

4.8 Financiamento

Trata-se de estudo iniciado pelo investigador (*Investigator's initiative study*), com apoio das empresas Biosense Webster® - Cordis® - Johnson & Johnson Medical Brasil. Tal apoio encontra-se formalizado em contrato celebrado entre a empresa e a Fundação Zerbini e prevê suporte à pesquisa ao longo do desenvolvimento dos trabalhos relacionados às atividades científicas concernentes.

5. Resultados

5.1 Características basais dos pacientes do estudo

Entre outubro de 2013 e novembro de 2015, de um total de 89 pacientes que foram avaliados para elegibilidade no estudo, 18 pacientes (20,2%) foram incluídos, sendo que um paciente alocado para o grupo de denervação renal foi excluído posteriormente por apresentar anatomia renal desfavorável para o procedimento, conforme estipulado pelo protocolo. Dos 17 pacientes remanescentes, 11 foram randomizados para o grupo de denervação simpática renal por cateter (DSRC) e 6 foram alocados para o grupo controle. Em outubro de 2016, os 17 pacientes completaram o período de seguimento previsto de 9 meses após randomização, sendo apresentados os resultados das análises de dados dessa casuística.

Dentre os motivos para exclusão do estudo, os principais foram recusa do paciente em participar, múltiplas tentativas de contato sem sucesso, domicílio fora do município ou do estado de São Paulo, falta às avaliações agendadas, dentre outras condições clínicas previstas nos critérios de exclusão do estudo (taxa de filtração glomerular inferior a 45 mL/min, frequência cardíaca inferior a 50 bpm, pressão arterial sistólica inferior a 80 mmHg, insuficiência cardíaca em classes funcionais I ou IV da *NYHA*, fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 40%, neoplasias). Em função da elevada incidência de comorbidades observada no conjunto de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica, matriculados nos ambulatórios de insuficiência cardíaca da instituição, além de questões logísticas mencionadas acima, houve significativa dificuldade de recrutamento, com subsequente ritmo

lento de inclusão no protocolo. Deste modo, em janeiro de 2017, a inclusão de pacientes no estudo foi interrompida, antes de se atingir a amostra inicialmente proposta de 30 pacientes. Ainda, a despeito da ausência de evidências que comprometessem a segurança dos pacientes, a análise das informações dos 17 pacientes iniciais não indicou potenciais benefícios do procedimento investigado nos diferentes parâmetros avaliados, o que também contribuiu com a decisão do grupo de investigadores envolvidos para interrupção da inclusão de outros participantes no estudo.

Os dados demográficas, clínicos, funcionais, ecocardiográficos, laboratoriais e de qualidade de vida basais nos dois grupos estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Características basais da população do estudo.

	Grupo DSRC (n=11)	Grupo Controle (n=6)	P
Idade, anos	52,6 ± 8,7	57,7 ± 10,4	NS
Sexo masculino, %	90,9	33,3	0,03
Índice de massa corporal, kg/m ²	26,3 ± 5,4	27,7 ± 3,2	NS
Antecedentes			
Diabetes, %	9,1	16,7	NS
Dislipidemia, %	18,2	50,0	NS
Doença arterial coronária, %	0,0	16,7	NS
Doença cerebrovascular, %	9,1	16,7	NS
TFG, mL/min/1,73m ²	73,5 ± 11,4	64,3 ± 17,1	NS
Terapia medicamentosa, %			
Tiazídicos	9,1	16,7	NS
Diuréticos de alça	90,9	100,0	NS
Espironolactona	72,7	83,3	NS
IECA	72,7	33,3	NS
BRA	27,3	66,7	NS
Betabloqueador	100,0	100,0	NS
Digoxina	63,3	50,0	NS
Hidralazina	27,3	33,3	NS
Varfarina	36,4	33,3	NS
Variáveis hemodinâmicas			
Pressão arterial sistólica, mmHg	99,9 ± 10,6	106,7 ± 13,7	NS
Pressão arterial diastólica, mmHg	63,4 ± 7,8	69,1 ± 10,1	NS
Frequência cardíaca, bpm	63,9 ± 10,4	68,3 ± 8,2	NS
Capacidade funcional			
Classificação NYHA, %			NS
II	45,5	16,7	
III	54,5	83,3	
Teste caminhada de 6 minutos, m	234,2 ± 77,0	236,0 ± 106,4	NS
Consumo de oxigênio, mL/kg/min	19,2 ± 2,9	13,7 ± 5,5	NS
Variáveis ecocardiográficas			
Fração de ejeção do VE, %	27,0 ± 4,4	26,0 ± 6,1	NS
Volume diastólico do VE, mL	244,1 ± 79,1	208,5 ± 80,2	NS
Volume sistólico do VE, mL	185,3 ± 66,3	157,7 ± 63,6	NS
Diâmetro diastólico do VE, mm	66,2 ± 7,5	64,5 ± 10,7	NS
Diâmetro sistólico do VE, mm	57,4 ± 8,2	56,2 ± 10,4	NS
Índice de massa do VE, g/m ²	133,0 ± 25,8	125,2 ± 23,1	NS
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	44,2 ± 5,5	45,8 ± 8,1	NS
Variáveis laboratoriais			
Peptídeo natriurético tipo B, pg/mL	398,3 ± 416,8	690,7 ± 1175,7	NS
Norepinefrina, pg/mL	287,7 ± 232,0	463,2 ± 95,9	NS
Aldosterona, ng/dL	6,6 ± 11,2	4,0 ± 6,8	NS
Concentração de renina, µUI/mL	259,6 ± 230,8	242,1 ± 245,6	NS

Tabela 3 - Características basais da população do estudo (continuação).

	Grupo DSRC (n=11)	Grupo Controle (n=6)	P
Qualidade de vida			
<i>MLWHFQ escore total</i>	46,8 ± 22,4	45,2 ± 24,6	0,890
<i>EQ-5D dimensões</i>	8,7 ± 2,5	8,3 ± 2,8	0,770
<i>EQ-5D estado de saúde</i>	50,9 ± 23,8	55,0 ± 33,3	0,772

DSRC= denervação simpática renal por cateter; TFG: taxa de filtração glomerular; IECA= inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; NYHA= New York Heart Association; VE= ventrículo esquerdo; MLWHFQ= *Minnesota living with heart failure questionnaire*; EQ-5D= *EuroQol 5 dimensions*.

O percentual de indivíduos do sexo masculino foi significativamente maior no grupo DSRC em relação ao grupo controle (90,9% e 33,3%, respectivamente, $p=0,03$). O pico de consumo de oxigênio (VO_2 máx) medido por ergoespirometria foi numericamente maior no grupo DSRC em relação ao grupo controle ($19,2 \pm 2,9$ e $13,7 \pm 5,5$ mL/kg/min, respectivamente, $p=NS$), sem atingir significância estatística. Os níveis plasmáticos basais de BNP, norepinefrina e aldosterona foram numericamente inferiores no grupo DSRC em relação ao controle, sem atingir significância estatística.

Em torno de um terço dos pacientes se apresentava sob regime de anticoagulação oral em ambos os grupos. Todos os pacientes nos dois grupos faziam uso de betabloqueador, especificamente carvedilol, além de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou um bloqueador de receptor da angiotensina (BRA), além de percentual elevado de uso de espironolactona. No grupo DSRC, 72,7% dos pacientes estavam

em uso de espironolactona, enquanto no grupo controle esse valor foi de 83,3%. Não houve diferença entre os grupos no percentual de uso de classes de medicamentos mais relevantes no contexto da IC. A taxa de filtração glomerular foi de $73,5 \pm 11,4$ mL/min/1,73m² no grupo DSRC e de $64,3 \pm 17,1$ mL/min/1,73m² no grupo controle ($p=0,20$).

A pressão arterial sistólica média foi de $99,9 \pm 10,6$ mmHg no grupo DSRC e de $106,7 \pm 13,7$ mmHg no grupo controle ($p=0,27$). De acordo com a classificação da NYHA, no grupo DSR 54,5% dos pacientes se apresentavam em classe funcional III e 45,5% em classe II; no grupo controle 83,3% estavam em classe III e 16,7% em classe II, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,33$). A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos foi de $234,2 \pm 77,0$ metros no grupo DSRC e de $236,0 \pm 106,4$ metros no grupo controle ($p=0,97$).

A FEVE média observada no ecocardiograma, pelo método de Simpson, se mostrou bastante reduzida em ambos os grupos, sendo de $27,0 \pm 4,4\%$ no grupo DSRC e de $26,0 \pm 6,1\%$ no grupo controle ($p=0,70$). Não se observou diferença significativa entre os grupos nos demais parâmetros ecocardiográficos analisados.

Na avaliação de qualidade de vida através da aplicação de questionários do MLWHFQ e EQ-5D™, não foram observadas diferenças entre os grupos na condição basal.

5.2 Características do procedimento de denervação renal

Nos 11 pacientes alocados para o grupo de denervação simpática renal, todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral, através de acesso arterial obtido por punção da artéria femoral e posicionamento de introdutor de calibre 8F (Figura 1).

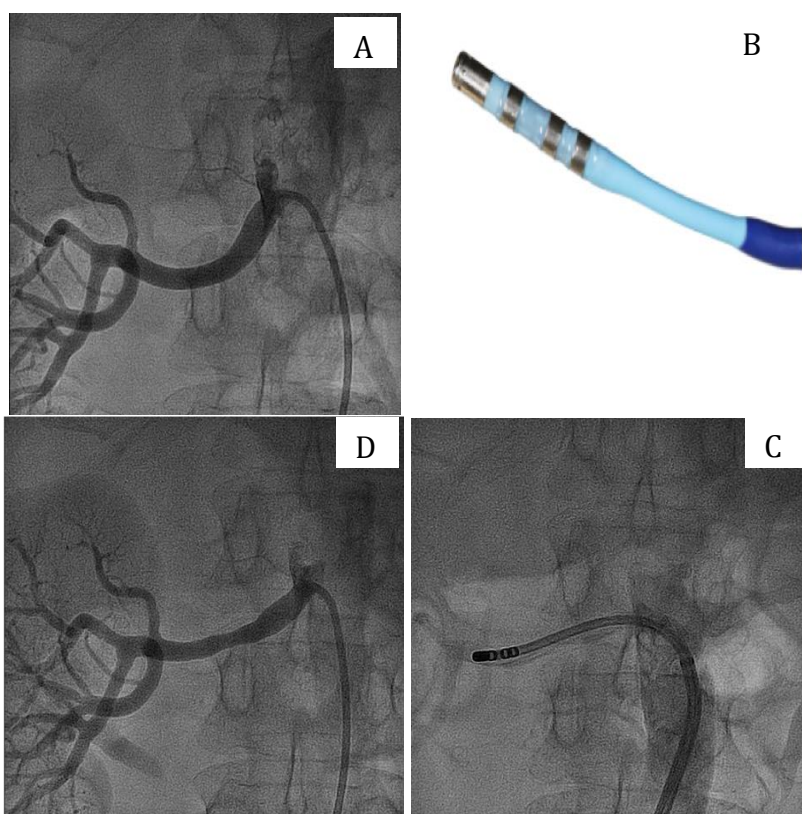


Figura 1- Caso ilustrativo de denervação de artéria renal direita. A: aspecto angiográfico inicial; B: imagem ilustrativa da ponta do cateter irrigado de radiofrequência empregado no estudo; C: aspecto angiográfico do cateter durante a aplicação de energia em um foco de ablação. D: aspecto final, ao término da realização dos focos de ablação, após administração intra-arterial de nitroglicerina. Nota-se o aspecto característico de endentações (*notches*) na porção média da artéria renal, atribuído a graus variados de espasmo do vaso e de edema periarterial, indicativos de aplicação efetiva de energia.

A duração média do procedimento foi de $56,5 \pm 6,4$ minutos, medida entre a obtenção do acesso arterial e o término da angiografia de controle após a realização de todos os focos de ablação bilateralmente; o tempo empregado para a anestesia e preparo dos pacientes com antissepsia e posicionamento de campos estéreis não está computado nesta variável. O tempo de fluoroscopia foi de $15,5 \pm 5,6$ minutos. O volume médio de contraste empregado foi de $138,7 \pm 47,0$ ml por procedimento. O comprimento médio das artérias renais desde o óstio até a bifurcação do seu segmento principal (área de aplicação de energia) foi de $34,3 \pm 4,3$ mm, bilateralmente. O diâmetro médio das artérias renais foi de $4,9 \pm 0,5$ mm, bilateralmente (Tabela 4).

Em média, $12,0 \pm 2,2$ focos de ablação foram realizados por paciente, bilateralmente ($6,3 \pm 1,0$ ablações na artéria renal esquerda e $5,7 \pm 1,4$ ablações na artéria renal direita). O tempo médio de aplicação de radiofrequência foi de $71,5 \pm 10,0$ segundos por foco de ablação, enquanto a duração total de entrega de energia foi de $875,3 \pm 182,3$ segundos para cada paciente, em média. A potência média empregada para cada lesão ablativa foi de $12,9 \pm 1,3$ watts e a temperatura máxima ao final de cada aplicação de radiofrequência foi de $37,0 \pm 2,7^{\circ}\text{C}$ por foco, com uma elevação média na temperatura de $1,9 \pm 2,3^{\circ}\text{C}$ por foco, a partir da temperatura inicial, antes da aplicação de radiofrequência. A impedância inicial observada para cada foco de ablação foi em média de $174,7 \pm 21,6$ ohms, sendo observada redução percentual média de $14,6 \pm 3,7\%$ no valor de impedância ao final de cada lesão (Tabela 4).

Tabela 4 - Características dos procedimentos no grupo de denervação simpática renal por cateter.

	Artéria renal esquerda	Artéria renal direita	Bilateral
<i>Duração do procedimento, min</i>	-	-	56,5 ± 6,4
<i>Volume de contraste, ml</i>	-	-	138,7 ± 47,0
<i>Tempo de fluoroscopia, min</i>	-	-	15,5 ± 5,6
<i>Número de focos ablativos</i>	6,3 ± 1,0	5,7 ± 1,4	12,0 ± 2,2
<i>Comprimento das artérias renais, mm</i>	32,2 ± 4,7	36,2 ± 6,6	34,3 ± 4,3
<i>Diâmetro das artérias renais, mm</i>	4,8 ± 0,6	5,0 ± 0,5	4,9 ± 0,5
<i>Impedância inicial, ohms</i>	183,1 ± 25,5	166,3 ± 18,7	174,7 ± 21,6
<i>Delta de impedância absoluto, ohms</i>	-28,5 ± 9,5	-23,7 ± 8,3	-26,1 ± 8,4
<i>Delta de impedância percentual, %</i>	-15,2 ± 3,5	-14,1 ± 4,3	-14,6 ± 3,7
<i>Duração média das ablações, seg</i>	71,3 ± 10,4	75,8 ± 12,9	71,5 ± 10,0
<i>Tempo total radiofrequência, seg</i>	449,1 ± 59,9	426,2 ± 128,1	875,3 ± 182,3
<i>Potência de radiofrequência, Watt</i>	13,1 ± 1,5	12,8 ± 1,6	12,9 ± 1,3
<i>Temperatura máxima, °C</i>	36,7 ± 2,8	37,3 ± 2,6	37,0 ± 2,7

5.3 Segurança

Após 9 meses de seguimento clínico, ambos os grupos apresentaram taxas de mortalidade elevadas, atribuíveis a evolução do quadro de insuficiência cardíaca, sem ocorrência de eventos de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou de necessidade de intervenção em artérias renais (Tabela 5). O objetivo primário composto (óbito por qualquer causa, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, necessidade de intervenção nas artérias renais ou piora da função renal após 9 meses, com redução na TFG > 30%) ocorreu em 36,4% dos pacientes no grupo DSRC e em 50% dos pacientes alocados no grupo controle (p=0,6).

Tabela 5 - Eventos clínicos após 9 meses.

	Grupo DSRC (n=11)	Grupo controle (n=6)	P
Óbito, %	18.2	33.3	NS
Infarto do miocárdio, %	0	0	-
Acidente vascular encefálico, %	0	0	-
Necessidade de intervenção na artéria renal, %	0	0	-
Piora da função renal (queda >30% no valor basal da TFG), %	22.2	25.0	NS
Objetivo primário composto*, %	36.4	50.0	NS

DSRC= denervação simpática renal por cateter; TFG= taxa de filtração glomerular.

*Óbito, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, necessidade de intervenção na artéria renal ou piora da função renal (queda >30% no valor basal da TFG).

Os procedimentos de denervação renal foram realizados sem intercorrências relevantes nos 11 pacientes do grupo DSRC. Não foi observada ocorrência de dissecação de artéria renal ou necessidade de manipulação de balões ou implante de stent renal. Em diversos casos foi observada na angiografia de controle a presença de pequenas endentações (*notches*) em múltiplos focos de aplicação de radiofrequência, características de procedimentos de denervação renal e atribuídas à ocorrência combinada de espasmo e/ou edema nos locais submetidos a ablação. Em apenas um dos casos houve redução transitória do fluxo nas artérias renais, em função de espasmo e edema mais acentuados, conduzido clinicamente e com infusão intra-arterial de nitrato; este paciente não apresentou queda na TFG na fase hospitalar e após 30 dias e 9 meses.

Na fase hospitalar, dois pacientes submetidos a DSRC apresentaram queda da taxa de filtração glomerular superior a 30% em relação ao valor basal, sendo esta alteração mantida aos 30 dias nos dois casos; um destes

pacientes reverteu esta queda aos 9 meses. Um paciente adicional do grupo DSRC não preencheu este critério na fase hospitalar, mas evoluiu com queda da TFG aos 30 dias, que se manteve após 9 meses. No grupo controle, por sua vez, 1 paciente preencheu este critério de queda da função renal após 9 meses da randomização. Nenhum paciente do grupo DSRC apresentou indicação para hemodiálise durante o seguimento clínico de 9 meses. Exames rotineiros de imagem não invasivos (ultrassom, tomografia ou ressonância nuclear magnética) das artérias renais ou arteriografia renal não estavam previstos no protocolo, a menos nos casos com indicação clínica evidente e, portanto, não foram realizados nos pacientes do grupo DSRC. Deste modo, não se pode avaliar eventual ocorrência de estenose de artéria renal potencialmente relacionada ao procedimento nos pacientes submetidos a denervação renal.

Não foram observados casos de ataque isquêmico transitório ou de acidente vascular encefálico no seguimento de 9 meses, nos dois grupos. No grupo de DSRC, um paciente internado para realização da denervação apresentou na véspera do procedimento quadro de dor precordial típica com elevação enzimática e foi submetido a cinecoronariografia de urgência, sendo evidenciada circulação coronária sem lesões obstrutivas. Este paciente foi submetido ao procedimento de DSRC no terceiro dia de internação, sem complicações adicionais. Não houve ocorrência de casos diagnosticados como infarto do miocárdio na evolução de 9 meses, nos dois grupos.

Em toda a casuística avaliada (n=17), foram observados 4 óbitos ocorridos após a visita clínica de 30 dias e antes da visita final do estudo

realizada 9 meses após a randomização, sendo dois casos de óbito em cada grupo (18,2% no grupo DSRC e 33,3% no grupo controle). No grupo DSRC, um paciente foi admitido em outro serviço e como causas do óbito foram constatados edema pulmonar e broncopneumonia, em torno de 6 meses após a realização da denervação renal. O outro paciente do grupo DSRC foi a óbito após admissão em outro serviço e não foram disponibilizadas informações das condições clínicas na internação ou causas do óbito, que ocorreu em torno de 7 meses após o procedimento de DSRC. No grupo controle, um paciente foi admitido em nossa instituição com quadro de insuficiência cardíaca descompensada, que evoluiu desfavoravelmente para choque cardiogênico, insuficiência renal aguda dialítica e óbito em torno de 3 meses após sua randomização no estudo. O outro paciente do grupo controle foi submetido a implante de marcapasso definitivo para TRC devido a um quadro de bradicardia sintomática, 35 dias após sua alocação no estudo, tendo evoluído com insuficiência cardíaca de classe III/IV da NYHA persistente e óbito em torno de 3 meses após randomização.

5.4 Variáveis clínicas e de eficácia do procedimento

Na análise das diversas variáveis clínicas, funcionais, laboratoriais, ecocardiográficas e de qualidade de vida, para todos os pacientes com dados pareados disponíveis na condição basal e após 9 meses de seguimento clínico, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados (Tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis clínicas, funcionais, laboratoriais, ecocardiográficas e de qualidade de vida após 9 meses.

	Grupo DSRC (n=9)	Grupo Controle (n=4)	P
Antecedentes			
TFG, mL/min/1.73m ²	66.1 ± 21.4	60.0 ± 21.6	NS
Terapia medicamentosa, %			
Tiazídicos	33,3	0,0	NS
Diuréticos de alça	88,9	100,0	NS
Espironolactona	77,8	75,0	NS
IECA	66,7	50,0	NS
BRA	33,3	50,0	NS
Betabloqueador	100,0	100,0	NS
Digoxina	44,4	50,0	NS
Hidralazina	22,2	0,0	NS
Varfarina	33,3	25,0	NS
Variáveis hemodinâmicas			
Pressão arterial sistólica, mmHg	100.1 ± 14.5	94.5 ± 16.2	NS
Pressão arterial diastólica, mmHg	65.7 ± 9.5	64.3 ± 10.9	NS
Frequência cardíaca, bpm	61.2 ± 6.8	62.3 ± 11.9	NS
Capacidade funcional			
Classe NYHA, %			NS
I	33.3	25.0	NS
II or III	66.7	75.0	NS
Teste caminhada 6 minutos, m	200.0 ± 57.2 ^a	201.0 ± 11.3 ^c	NS
Consumo máx. de oxigênio, mL/kg/min	17.3 ± 3.8 ^b	15.6 ± 1.1 ^c	NS
Variáveis ecocardiográficas			
Fração de ejeção do VE, %	32.2 ± 8.2	33.3 ± 20.8	NS
Volume diastólico final do VE, ml	227.4 ± 110.1	182.5 ± 96.8	NS
Volume sistólico final do VE, ml	164.0 ± 85.1	122.3 ± 83.8	NS
Diâmetro diastólico do VE, mm	69,4 ± 9,8	64,8 ± 9,7	NS
Diâmetro sistólico do VE, mm	57,2 ± 13,1	53,3 ± 14,7	NS
Índice de massa do VE, g/m ²	141.0 ± 31.1	135.5 ± 33.3	NS
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	46,3 ± 5,7	42,3 ± 7,5	NS
Variáveis laboratoriais			
Peptídeo natriurético tipo B, pg/mL	548.3 ± 523.6	812.8 ± 1149.0	NS
Norepinefrina, pg/mL	362.4 ± 196.0	358.7 ± 236.3	NS
Aldosterona, ng/dL	8.5 ± 5.7	9.8 ± 3.2	NS
Concentração de renina, µUI/mL	196.3 ± 196.4	233.3 ± 247.9	NS
Qualidade de vida			
MLWHFQ escore total	37.4 ± 17.4	49.3 ± 22.1	NS
EuroQol-5 escore domínios	7.7 ± 1.7	9.0 ± 2.5	NS
EuroQol-5 escore estado de saúde	58.9 ± 20.0	47.5 ± 41.1	NS

DSRC= denervação simpática renal por cateter; TFG= taxa de filtração glomerular; IECA= inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina; NYHA= *New York Heart Association*; máx.= máximo; VE= ventrículo esquerdo; MLWHFQ= *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; ^a: n=7; ^b: n= 6; ^c: n= 2.

Após 9 meses, 33,3% dos pacientes do grupo DSRC e 25,0% do grupo controle se apresentavam em classe funcional I da NYHA ($p=NS$); ainda, 66,7% dos pacientes do grupo DSRC e 75,0% do grupo controle se apresentavam em classes funcionais II ou III da NYHA ($p=NS$). Não houve diferença significativa na taxa de filtração glomerular entre os grupos ($66,1 \pm 21,4$ mL/min/1,73m² no grupo DSRC e $60,0 \pm 21,6$ mL/min/1,73m² no grupo controle, $p=NS$). Os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos do tipo B foram numericamente inferiores no grupo DRSC ($548,3 \pm 523,6$ pg/mL) em relação ao grupo controle ($812,8 \pm 1149,0$ pg/mL), porém sem significância estatística. Não houve diferença entre os grupos em relação ao percentual de utilização das principais classes de medicamentos indicados para o tratamento da IC, ao final do seguimento clínico.

Os pacientes foram mantidos com terapia medicamentosa otimizada para o tratamento da insuficiência cardíaca durante o período de seguimento clínico do estudo. Ressalta-se que todos os pacientes em ambos os grupos, após 9 meses, estavam em uso de betabloqueadores e de um IECA ou BRA, além de percentual elevado de uso de espironolactona, assim como observado na condição basal. Portanto, não houve diferença significativa entre os grupos no percentual de uso dessas classes de medicamentos. A análise das dosagens desses fármacos, além de diuréticos, foi realizada comparativamente entre os grupos tanto na condição basal quanto após 9 meses (Tabela 7). Não foram observadas diferenças nas dosagens dos medicamentos entre os grupos nas duas condições.

Tabela 7- Comparação das doses de medicamentos entre os grupos, nas condições basal e após 9 meses.

<i>Droga (dose)</i>	<i>Basal</i>			<i>9 meses</i>		
	Grupo DSRC (n=11)	Controle (n=6)	P	Grupo DSRC (n=9)	Controle (n=4)	P
<i>Furosemida, mg</i>	40 (40-80)	40 (40-80)	0,31	80 (40-80)	40 (40-70)	0,46
<i>Espironolactona, mg</i>	25 (25-25)	25 (25-25)	0,28	25 (25-25)	25 (25-25)	0,83
<i>Enalapril, mg</i>	20 (17.5-40)	20 (20-40)	0,26	30 (10-40)	30 (20-40)	1,00
<i>Losartana, mg</i>	100 (50-100)	100 (50-100)	0,40	50 (50-75)	75 (50-100)	1,00
<i>Carvedilol, mg</i>	50 (25-75)	50 (25-75)	0,96	50 (18.75-87.5)	37.5 (15.6-50)	0,33

DSRC= denervação simpática renal por cateter.

Números entre parênteses denotam intervalo interquartil.

5.5 Microneurografia

Em decorrência de recusa ou intolerância de alguns pacientes ao exame de microneurografia, além de impossibilidade de localização apropriada do nervo fibular ou de se obter traçado estável fidedigno por um período mínimo recomendado de cinco minutos e, ainda, devido a interferência de ritmo de marcapasso no traçado da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), apenas 6 pacientes completaram o exame de microneurografia basal e após 9 meses, sendo 5 no grupo DSRC e 1 no grupo controle.

Na análise dos pacientes do grupo DSRC (n=5), não houve diferença significativa na ANSM no número de disparos por minuto e no número corrigido de disparos para cada 100 batimentos cardíacos (Tabela 8).

Tabela 8- Microneurografia em pacientes (n= 5) submetidos a denervação renal.

Variável	Basal	9 meses	P
<i>ANSM frequência (disparos/min)</i>	34,2 ± 7,9	36,8 ± 15,7	NS
<i>ANSM incidência (disparos/100 batimentos)</i>	57,4 ± 10,4	58,4 ± 25,8	NS

ANSM= atividade nervosa simpática muscular.

6. Discussão

O principal resultado do presente estudo piloto foi que a denervação simpática renal por cateter de radiofrequência se mostrou factível e segura em pacientes com insuficiência cardíaca avançada de etiologia chagásica. Este é o primeiro estudo na literatura, de nosso conhecimento, que incluiu e investigou pacientes com cardiopatia chagásica submetidos a denervação renal por cateter. É importante destacar que, apesar do perfil de alto risco da população do estudo, o procedimento invasivo foi bem tolerado, sem complicações intra-hospitalares relevantes. Ademais, não houve evidências de aumento de complicações atribuíveis à intervenção invasiva no período de 9 meses de seguimento clínico.

Os profissionais responsáveis pelo acompanhamento clínico dos pacientes foram orientados a manter a prescrição de medicamentos para IC conforme diretrizes vigentes. Não houve diferença entre os grupos em relação ao percentual de uso e nas doses das principais classes medicamentosas, na condição basal e após 9 meses. Destaca-se que a totalidade dos indivíduos se apresentava em uso de betabloqueador e um IECA ou BRA durante todo o período do estudo, além de percentual elevado de uso de espironolactona.

A despeito de o presente estudo não ser desenhado primariamente para acessar a eficácia da denervação renal, não houve indicativos de efeitos benéficos do procedimento invasivo, em diversos parâmetros analisados. Embora alguns pacientes tenham demonstrado melhora sintomática, esse achado não foi diferente entre os dois braços do estudo (todos os pacientes se apresentavam em classe funcional II ou III na condição basal, em ambos os

grupos; após 9 meses, 33,3% e 25,0% estavam em classe funcional I no grupo submetido a DSRC e no grupo controle, respectivamente). Adicionalmente, demais variáveis clínicas, funcionais, laboratoriais, ecocardiográficas e de qualidade de vida foram comparáveis entre os grupos após 9 meses.

Nossos achados confirmam o prognóstico sombrio da cardiopatia chagásica avançada, sendo observada uma mortalidade global de 23,5% em apenas 9 meses de seguimento. Cabe ressaltar que foram excluídos os casos com histórico de arritmias ventriculares complexas documentadas, com ou sem implante de cardiodesfibrilador, o que poderia resultar em taxas ainda mais elevadas de mortalidade. Pacientes com cardiopatia chagásica apresentam pior evolução clínica quando comparados com pacientes com cardiomiopatia dilatada de etiologia não chagásica^{18,93}. Em recente meta-análise de 143 estudos de IC na América Latina, a FEVE média dos pacientes foi de 35,9% ± 8,6%; a mortalidade na população geral foi de 24,5% em 1 ano e de 47,4% em 5 anos; nos pacientes com cardiopatia chagásica, no entanto, a taxa de mortalidade foi de 34,8% em 1 ano e de 67,3% após 5 anos. Em linha com entendimento de que a cardiopatia chagásica evolui com pior prognóstico, a mortalidade após 5 anos foi de 35,2% na cardiopatia dilatada idiopática, de 32,1% na cardiopatia isquêmica e de 26,5% na cardiopatia dilatada hipertensiva⁹⁴. Cabe ressaltar que, em nosso estudo, os pacientes incluídos se apresentavam em estágios avançados de insuficiência cardíaca, com níveis circulantes elevados de BNP, norepinefrina, renina e com redução acentuada da função ventricular esquerda (FEVE basal de 26,7% ± 4,9%, para toda a amostra). Comparativamente, nos estudos de DSRC na IC divulgados até o presente (Tabelas 1a e 1b), de nosso conhecimento, a FEVE basal variou de

25% a 43%, com média de $33,5\% \pm 5,4\%$. Deste modo, embora a mortalidade observada em nossa casuística no seguimento de 9 meses tenha se mostrado elevada, fica evidente que está em consonância com as taxas relatadas na literatura, o que reforça os aspectos de segurança do procedimento reportados em nosso estudo, particularmente quando considerado o perfil de alto risco dos pacientes arrolados.

A duração de instalação de sintomas típicos de insuficiência cardíaca pode influenciar na resposta dos pacientes ao procedimento de denervação renal. Em estudo recente⁹⁵, 17 pacientes com insuficiência cardíaca – etiologias idiopática e hipertensiva - submetidos a denervação renal foram divididos em 2 grupos (Grupo 1: duração da IC \leq 3 anos; Grupo 2: duração da IC $>$ 3 anos). A FEVE basal no grupo 2 ($28,1 \pm 5,8\%$) foi numericamente inferior à do grupo 1 ($31,3 \pm 6,8\%$). No grupo 1 observou-se melhora significativa da FEVE, no teste de caminhada de 6 minutos, reduções significativas nos diâmetros do AE, DSVE e DSVD, além de reduções significativas nos níveis de fator de necrose tumoral α e de proteína C reativa. Nenhuma alteração significativa na função ventricular e demais parâmetros ecocardiográficos, no teste de caminhada de 6 minutos ou nas dosagens de marcadores inflamatórios foram observadas no grupo 2, com tempo de instalação de sintomas típicos de IC superior a 3 anos. Não houve redução significativa nos níveis de BNP na população total e nos grupos, apesar de ser observada tendência de diminuição. Esses achados iniciais sugerem que a denervação renal em pacientes com estágios avançados da IC pode ser menos efetiva, o que pode ter contribuído, em parte, com a ausência de evidências de melhora

observada no presente estudo. Em nossa casuística de chagásicos, o tempo médio de instalação de quadro de IC até a data da randomização do protocolo, obtido através de revisão de registros do prontuário institucional, foi de $7,3 \pm 6,8$ anos. Por se tratar de um estudo com pacientes acompanhados em um centro cardiológico de referência, há uma tendência de encaminhamento de pacientes referenciados em fases mais avançadas da cardiopatia chagásica, com disfunção ventricular mais acentuada e prognóstico desfavorável. Em verdade, a seleção de pacientes tem sido amplamente debatida no campo de tratamento da hipertensão arterial através da DSRC^{96,97}. Tem se observado nos estudos mais recentes uma migração na inclusão de pacientes com hipertensão resistente para aqueles com hipertensão moderada, onde supõe-se que a capacidade de moderação dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes através de uma intervenção seja potencialmente maior⁹⁸. Pode-se especular que esse raciocínio seja válido no contexto da insuficiência cardíaca, sendo o benefício em se tratar pacientes com quadros menos avançados em tese mais promissor em relação à denervação renal em pacientes em estágios mais avançados da doença, com danos provavelmente irreversíveis.

A hiperatividade simpática compensatória do SNC e a atividade dos nervos renais se constituem em um componente primordial na fisiopatologia da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida^{25,99,100}. A atenuação desses mecanismos neurogênicos tem sido alvo de intervenções cirúrgicas^{41,51,52}, farmacológicas¹⁰¹, dispositivos de modulação autonômica^{43,102-105} e, mais recentemente, baseadas em cateteres de ablação renal^{45,59,62}. Todas as modalidades terapêuticas visam a redução da atividade simpática eferente para os rins e dos estímulos aferentes para o sistema

nervoso central. Os sinais eferentes simpáticos para os rins resultam em elevação da resistência vascular renal, liberação de renina pelo aparelho justaglomerular e aumento na reabsorção tubular de água e de sódio⁶⁴. Por sua vez, elevação de estímulos aferentes a partir dos rins, desencadeados por injúria, isquemia ou processos inflamatórios e fibróticos, acarretam em atividade simpática exacerbada do sistema nervoso central¹⁰⁶. Nesse contexto, ao acarretar a ablação de fibras eferentes e aferentes dos nervos renais, a DSRC tem o potencial teórico de resultar em benefícios no cenário da insuficiência cardíaca.

Diversos estudos experimentais em modelos de IC evidenciaram que a denervação renal pode melhorar a função cardíaca e aumentar a natriurese e diurese; reduzir o tônus simpático do SNC e a atividade do SRAA, demonstrado por reduções do conteúdo plasmático e tecidual renal de norepinefrina e diminuição da atividade plasmática de renina, além de redução de fibrose e de arritmias cardíacas⁶⁹⁻⁸¹. Mais recentemente, três estudos em modelos experimentais de IC corroboraram diversos desses achados, através de denervação renal por cateter de radiofrequência unipolar em ratos¹⁰⁷ e com cateter com múltiplos eletrodos de RF em suínos^{108,109}. De modo relevante, dois dos estudos demonstraram que a DSRC reduziu a atividade da neprilisina, que resultou em uma elevação nas concentrações de BNP e de outros peptídeos cardioprotetores. A neprilisina é uma endopeptidase particularmente abundante nos rins e degrada enzimaticamente esses peptídeos; níveis elevados de neprilisina se associam a pior prognóstico e sua inibição resulta em benefícios significativos para pacientes com IC¹¹⁰. Ainda, no estudo em suínos¹⁰⁸, a denervação renal foi comprovada por histologia através de redução

significativa na fixação de tirosina hidroxilase, enzima presente nos nervos renais e envolvida na síntese de catecolaminas, resultando em reduções expressivas nas concentrações de dopamina e norepinefrina no tecido renal. Por outro lado, as evidências provenientes de estudos clínicos de DSRC no tratamento da insuficiência cardíaca são ainda muito limitadas (Tabelas 1a e 1b).

Diversos mecanismos podem estar implicados e terem contribuído com a ausência de indícios de benefícios da DSRC na cardiopatia chagásica em nosso estudo, em contrapartida a achados de melhora na função e remodelamento cardíacos reportados em estudos clínicos preliminares na insuficiência cardíaca de outras etiologias (Tabelas 1a e 1b). Dentre estes, merecem destaque aspectos fisiopatológicos peculiares da doença de Chagas e considerações técnicas sobre o procedimento de denervação renal.

A disautonomia é uma das características mais marcantes da doença de Chagas e pode ser detectada em todas as fases da doença, ainda antes do desenvolvimento da disfunção ventricular, mesmo nas formas indeterminada e digestiva^{7,111}. É consequência de intenso despovoamento neuronal miocárdico, decorrente de danos ganglionares, predominantemente parassimpáticos, com redução absoluta nas contagens neuronais intramurais subepicárdicas. Embora não específicos da doença de Chagas e presentes na insuficiência cardíaca de outras etiologias, esses danos neuronais são claramente mais pronunciados na cardiopatia chagásica^{7,112}. Deste modo, a disautonomia na doença de Chagas se distingue da disfunção autonômica que ocorre na insuficiência cardíaca de outras etiologias, que está relacionada eminentemente a ativação simpática

exacerbada, que pode ser parcialmente revertido com medidas terapêuticas ou através de dispositivos de modulação autonômica, como potencialmente a própria técnica de DSRC^{102,103}.

Adicionalmente, há evidências robustas da ocorrência de denervação simpática regional miocárdica, com prejuízo extenso da função simpática cardíaca em nível ventricular, ocorrendo em um terço dos pacientes em fases iniciais de evolução da doença de Chagas, ainda sem envolvimento cardíaco detectável no eletrocardiograma ou disfunção ventricular, que progride substancialmente em estágios mais avançados de deterioração da função ventricular, atingindo a quase totalidade dos pacientes com disfunção do VE mais severas¹¹³. Na cardiopatia chagásica, tem sido demonstrada a presença de diferentes graus de denervação simpática miocárdica em pacientes com níveis similares de fibrose, o que sugere que o mecanismo de dano neuronal simpático pode não estar relacionado apenas a anormalidades da microcirculação responsáveis por defeitos de perfusão¹¹². A ocorrência de arritmias ventriculares complexas se correlaciona com a extensão de denervação simpática miocárdica, independentemente da extensão de fibrose miocárdica¹¹⁴. Ainda, a quantidade de miocárdio viável, porém denervado, se associa à ocorrência de taquicardia ventricular sustentada na cardiopatia chagásica crônica¹¹⁵. Assim como a disautonomia, a denervação simpática miocárdica está presente na insuficiência cardíaca de outras etiologias¹¹⁶, mas pode ser mais prematura e acentuada também na cardiopatia chagásica¹¹⁷. A associação de arritmias ventriculares complexas com maiores volumes de miocárdio denervado está demonstrada igualmente na cardiopatia isquêmica¹¹⁸.

Na doença de Chagas, inúmeras evidências experimentais e clínicas sugerem a existência de anormalidades microvasculares, possivelmente atribuídas à inflamação e/ou distúrbios autonômicos relacionados à infecção pelo *Trypanosoma cruzi*¹. Diferentemente de outras formas de cardiopatia, injúria isquêmica direta ao tecido miocárdico parece ser um importante modulador na história natural da cardiopatia chagásica¹¹⁹. Em modelo de suínos com disfunção ventricular esquerda¹⁰⁸, a DSRC melhorou a reatividade vascular das artérias coronárias epicárdicas, através de mecanismos dependentes de endotélio e também de células musculares lisas; funções do endotélio vascular e da musculatura lisa preservadas são críticas na regulação da perfusão do miocárdio. Pode-se especular que os potenciais efeitos benéficos da denervação renal na reatividade vascular coronária e, por conseguinte, na perfusão miocárdica, podem ser contrabalanceados pela disfunção microvascular descrita na cardiopatia chagásica.

Este complexo contexto fisiopatológico pode, ao menos em parte, justificar a falta de resposta da nossa casuística ao procedimento de denervação simpática por cateter de radiofrequência. Diferentemente de outras formas de insuficiência cardíaca onde a hiperatividade simpática ocorre como uma condição reativa, na cardiopatia chagásica a disautonomia pode ocorrer por injúria induzida pela doença aos sistemas simpático e parassimpático em graus mais acentuados, o que pode não ser responsivo à intervenção de denervação renal.

A despeito do interesse despertado acerca da terapia de denervação renal por cateter, a anatomia dos nervos renais não havia sido estudada

suficientemente no passado, com enfoque voltado a esta nova modalidade terapêutica, sendo o entendimento dessas características anatômicas de extrema relevância para o desenvolvimento de dispositivos de denervação renal e avanços nas abordagens técnicas da intervenção. Nesse sentido, Sakakura et al¹²⁰ investigaram a distribuição anatômica dos nervos simpáticos ao redor das artérias renais em autópsias humanas. A distância entre os nervos e o lúmen arterial renal variou consideravelmente, de menos de 1mm a mais de 10 mm, porém mais de 75% dos nervos simpáticos se distribuíram até 4,28 mm da luz dos vasos. Dentre os principais achados, destacam-se: a) a maior quantidade de nervos foi observada nos segmentos proximal e médio da artéria renal, sendo que a densidade de nervos foi menor nos segmentos distais; b) os nervos dos segmentos distais se encontram significativamente mais próximos do lúmen arterial ($2,6 \pm 0,77$ mm), sendo essa distância maior no segmento proximal ($3,4 \pm 0,78$ mm); c) o número total de nervos na região dorsal da artéria foi menor do que na região ventral; d) foi demonstrado predomínio marcante de fibras simpáticas eferentes em relação às aferentes, sendo a distribuição de fibras aferentes similar entre os diferentes segmentos.

Ablação insuficiente dos nervos renais tem sido proposta como um dos mecanismos para justificar a ausência de resposta à denervação renal por cateter^{121,122}. Deste modo, o conceito de se estender os focos de ablação para ramificações além da bifurcação principal da artéria renal foi investigado, com base no fato de os nervos estarem mais próximos da luz nesses segmentos mais distais, o que potencialmente poderia se traduzir em ablações mais completas e efetivas, visto que os cateteres de radiofrequência comumente empregados são capazes de produzir lesões ablativas que variam de 3 a 4 mm

em profundidade. A aplicação de radiofrequência em ramificações da artéria renal se mostrou segura em modelos animais¹²³, apesar de serem ramos de menor calibre e mais próximos ao parênquima renal. Em um estudo experimental, a denervação dos ramos distais à bifurcação da artéria renal reduziu de modo mais significativo o conteúdo renal de norepinefrina, quando comparada à denervação da porção média da artéria renal principal ou do seu segmento ostial isoladamente¹²⁴. Em outro estudo em porcos, a combinação de tratamento com radiofrequência da porção principal da artéria renal associada a seus ramos distais foi o esquema que produziu as maiores reduções no conteúdo tecidual renal de norepinefrina e na densidade de terminais axiônicos no córtex renal, com a menor variabilidade, em comparação com os grupos em que foram tratados apenas a artéria renal principal ou os ramos distais isoladamente¹²⁵. Em pacientes hipertensos, a ablação combinada da artéria renal principal e de seus ramos distais, com cateter multipolar de radiofrequência, reduziu a pressão arterial sistólica de modo mais efetivo, em comparação com a ablação apenas da artéria renal principal isoladamente¹²⁶. Outras evidências clínicas também indicam a relevância de se estender os focos de ablação para ramos mais distais^{127,128}.

Adicionalmente, a prevalência de artérias polares ou acessórias está descrita em 20% a 30% das artérias renais na população geral e em até 59% em pacientes hipertensos resistentes¹²⁹, sendo debatidas as suas implicações nos resultados da denervação renal por cateter e se devem ser submetidas a ablação; está demonstrada a existência de nervos simpáticos em torno dos ramos polares¹²⁰. Há evidências de que a redução dos níveis pressóricos em pacientes hipertensos submetidos a DSRC pode ser menos pronunciada nos

casos em que há presença de ramos acessórios¹³⁰. A ablação de ramos polares com diâmetro mínimo de 3 mm tem se mostrado segura em estudos clínicos e, ainda, a intervenção nestes ramos acessórios tem resultado em melhores taxas de resposta pressórica após DSRC em estudos com pacientes hipertensos, quando comparado a grupos com ramos polares não tratados por radiofrequência^{129,130}. Em nossa casuística de chagásicos, artérias renais acessórias foram observadas em 54,5% dos pacientes do grupo DSRC e não foram submetidas a ablação.

Com base nesses achados anatômicos e, principalmente, após o impacto do resultado negativo do estudo SYMPLICITY HTN-3⁵⁹, alterações nos protocolos de aplicação de energia foram recomendadas e novos dispositivos foram objeto de investigação. Os mais recentes estudos SPYRAL HTN OFF-MED⁴⁵ e SPYRAL HTN ON-MED⁶², que atingiram seus objetivos primários de redução pressórica em hipertensos não controlados, já incorporaram conceitos mais atuais do procedimento de DSRC, no sentido de terem utilizado um tipo de cateter de segunda geração, com múltiplos eletrodos dispostos circunferencialmente, além de aplicação combinada de energia na porção principal da artéria renal, bem como em suas ramificações distais e nas artérias acessórias com diâmetro mínimo de 3 mm. Esse protocolo mais abrangente implica em um aumento expressivo no número de focos de ablação, como por exemplo de $43,8 \pm 13,1$ focos no SPYRAL HTN OFF-MED comparado a $11,2 \pm 2,8$ focos no SYMPLICITY HTN-3. Análise multivariada dos resultados do estudo SYMPLICITY HTN-3 indicou uma associação entre o aumento do número de focos de ablação e repostas maiores da pressão arterial à DSRC em hipertensos¹³¹. Para efeito de comparação, no presente estudo de

pacientes com cardiopatia chagásica, o número de focos de ablação foi de 12,0 \pm 2,2 no total, realizados exclusivamente no segmento principal da artéria renal. Deste modo, como limitação do nosso estudo, avanços recentes na estratégia da intervenção (ablação de ramos distais e de ramos acessórios) e dispositivos dedicados para denervação renal de gerações mais atuais, não estavam disponíveis no momento em que os procedimentos do estudo foram realizados, o que pode ter restringido o impacto terapêutico em nossos pacientes. Cabe ressaltar que nenhum dos estudos clínicos de DSRC para tratamento de insuficiência cardíaca, publicados até o momento, empregou cateteres de segunda geração, nem tampouco utilizou protocolos de ablação envolvendo ramos distais e acessórios.

Por fim, uma questão especialmente desafiadora na terapia por DSRC é o fato de não existir uma medida prática e imediata do sucesso do procedimento. Em verdade, não há nenhum método confiável, de simples execução e reproduzível disponível que confirme o sucesso e grau de denervação das fibras nervosas simpáticas renais, obtidos ainda durante o procedimento, independentemente do dispositivo empregado. O único teste bem estabelecido e validado até o momento, embora tecnicamente complexo e com disponibilidade limitada, é o de liberação (*spillover*) de norepinefrina a partir dos nervos simpáticos renais para o plasma^{121,132}, método que mede a liberação regional de norepinefrina através de diluição de isótopo desse neurotransmissor. A análise da cinética plasmática de norepinefrina pode ser utilizada para estimar a atividade nervosa simpática do organismo como um todo ou em diferentes órgãos. Entre os estudos clínicos de DSRC, apenas o Symplicity HTN-1⁵³ acessou a efetividade da denervação renal através do

método de *spillover* renal de norepinefrina em um subgrupo de 10 pacientes, realizado antes e de 15 a 30 dias após o procedimento; a redução média no *spillover* de norepinefrina renal foi de 47% (95% IC 28-65%) nesse estudo. Há evidências de que o nível de denervação pode ser ainda mais incompleto (<25%) e marcadamente não uniforme entre pacientes individualmente⁶¹. Os níveis de ablação dos nervos simpáticos renais alcançados clinicamente através de procedimentos de denervação por radiofrequência contrastam com os obtidos cirurgicamente em modelos experimentais de hipertensão, de até 90-95%¹²¹. Em verdade, o percentual de denervação necessário e adequado para reduzir significativamente o conteúdo de norepinefrina no tecido renal em animais e, de modo mais importante, a atividade nervosa simpática em humanos e se traduzir em respostas clínicas significativas nos cenários de tratamento da hipertensão arterial, além da insuficiência cardíaca, permanece desconhecido¹³³. Cabe ressaltar, ainda, que as respostas do sistema nervoso simpático são frequentemente regionalizadas, sendo que a ativação de uma via simpática em determinado órgão pode ser acompanhada de nenhuma alteração ou mesmo redução na atividade simpática em outros órgãos¹⁰⁴. Na insuficiência cardíaca, em particular, observa-se uma variação regional marcante na atividade nervosa simpática, sendo o *spillover* de norepinefrina cardíaco e renal elevados, ao passo que nos pulmões os valores são normais¹³⁴. O *spillover* de norepinefrina cardíaco e renal está mais associado a mortalidade do que as concentrações de catecolaminas circulantes²⁴. Reduções do *spillover* de norepinefrina renal podem, potencialmente, se relacionar a benefícios sintomáticos e efeitos prognósticos na IC. Portanto, a capacidade da DSRC em se traduzir em níveis reduzidos de *spillover* de

norepinefrina renal e, principalmente, a correlação entre a redução da atividade simpática renal e diminuição no *spillover* de norepinefrina cardíaco carecem de investigação e comprovação adicionais. Nesse sentido, estudo recente de DSRC em pacientes hipertensos não demonstrou redução na atividade simpática a nível cardíaco, medida através de *spillover* de norepinefrina, apesar de demonstrar diminuição significativa na pressão arterial sistólica¹³⁵.

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM), medida através de microneurografia, também tem sido empregada como um indicador da atividade simpática do sistema nervoso central (SNC). Elevações nas taxas de disparos de nervos simpáticos em fibras pós-gangliônicas direcionadas ao leito vascular de músculos esqueléticos são identificadas na hipertensão essencial¹³⁶ e na insuficiência cardíaca¹³⁷, inclusive de etiologia chagásica¹³⁸, sendo que ANSM > 49 disparos/minuto foi apontada como preditor independente de mortalidade na IC^{25,139}. A correlação entre a ANSM obtida através do registro de multiunidade na microneurografia e o *spillover* de noradrenalina renal já foi demonstrada em humanos¹⁴⁰. Do mesmo modo, há relação descrita entre a ANSM medida por fibra única e o *spillover* de noradrenalina cardíaco¹⁴¹. Evidências indicam que a DSRC reduz a ANSM em pacientes com hipertensão resistente, um indicativo de que a atividade simpática do SNC pode ser reduzida pelo procedimento^{64,142}. Essa redução na ANSM foi observada no registro de multiunidade pela microneurografia, mas foi mais pronunciada com uma técnica mais elaborada de registro de fibra nervosa única¹³⁶. Em nossa casuísta, dados pareados na condição basal e após 9 meses da ANSM obtida por microneurografia com registro de multiunidades, disponíveis em apenas 5 pacientes submetidos a DSRC, não demonstraram

redução na ANSM. Há indícios de que a redução relativa na ANSM após treinamento físico pode estar relacionada à etiologia da insuficiência cardíaca¹⁴³. Em pacientes com cardiopatia chagásica e função ventricular preservada, foi demonstrado que o treinamento físico pode reduzir a ANSM¹⁴⁴. O papel da microneurografia como marcador de sucesso da ablação no cenário da DSRC por cateter precisa ser melhor investigado, tanto na hipertensão arterial quanto na insuficiência cardíaca e, em particular, na cardiopatia chagásica.

Outras formas de se testar e quantificar a denervação renal após ablação por cateter estão sob investigação, como excreção urinária de fragmentos de proteínas específicas dos nervos simpáticos, como a tirosina hidroxilase, ou avaliação da resposta pressórica após infusão de adenosina nas artérias renais, como indicativo de ablação das fibras aferentes¹²¹, além de medidas de vasodilatação das artérias renais durante o procedimento¹⁴⁵. No entanto, não há marcadores de denervação renal efetiva que sejam fidedignos e de fácil aplicação até o presente, em particular durante o procedimento. Nesse sentido, nenhum dos principais estudos iniciais e contemporâneos de DSRC para o tratamento da hipertensão, com amostras maiores e controlados com procedimento *sham* (SYMPPLICITY HTN-3, SPYRAL HTN OFF-MED, SPYRAL HTN ON-MED, RADIANCE HTN Solo) utilizou um teste fisiológico para comprovação do grau de denervação efetivamente obtido, assim como a quase totalidade dos estudos de DSRC para o tratamento da insuficiência cardíaca. O estudo SYMPPLICITY HF⁹⁰ foi o único a reportar avaliações fisiológicas da atividade simpática relacionadas ao procedimento de ablação renal, no contexto clínico da IC. Após 6 meses, foram descritas reduções de

47% no *spillover* de norepinefrina renal, de 26% no *spillover* de norepinefrina cardíaco e de 17% no número de disparos/minuto na ANSM registrada por microneurografia, em relação aos valores basais. Os autores argumentaram que esses achados são indicativos de uma ação simpatolítica da DSRC e sugerem, possivelmente, que denervação parcial deva ter sido atingida.

A maioria dos dispositivos empregados para DSRC por cateter se utiliza da liberação de energia por radiofrequência para atingir os nervos renais. Os sistemas em geral disponibilizam dados como temperatura, potência, tempo de ablação, impedância tecidual e queda na impedância. No entanto, há pouca informação disponível na literatura acerca de experiências pré-clínicas¹⁴⁶ e a importância de diferentes ajustes desses parâmetros na obtenção de denervação renal efetiva. Com base na vasta experiência de ablação de arritmias, sabe-se que a formação de lesão por radiofrequência depende de um bom contato do eletrodo com o tecido, da entrega de energia, da temperatura na interface eletrodo-tecido, da impedância do tecido alvo e do tamanho do eletrodo ativo do cateter¹⁴⁷. A queda gradual de 10-20% da impedância durante a aplicação da RF é um indicativo de posicionamento do eletrodo e contato tecidual apropriados¹⁴⁸, necessários para formação de lesões efetivas.

No presente estudo, foi utilizado um cateter de radiofrequência irrigado de ponta aberta amplamente validado na literatura, sendo inclusive empregado em alguns dos estudos de DSRC no contexto de tratamento da hipertensão arterial⁵⁸ e da insuficiência cardíaca⁴⁶, que reportaram resultados positivos. Como potenciais vantagens do cateter irrigado, o resfriamento da interface eletrodo-tecido permite entrega maior de energia com menor risco de formação

de coágulos e de lesão tecidual superficial na artéria renal¹⁴⁸, resultando em formação de lesões mais profundas e amplas, que podem atingir uma maior quantidade de nervos na adventícia das artérias renais. Nesse tocante, em nossa casuística, a quantidade de energia aplicada foi de $12,9 \pm 1,5$ Watts, com redução na impedância de $14,6 \pm 3,7\%$, parâmetros considerados adequados para a formação de lesões ablativas efetivas. Como comparação, os estudos publicados de DSRC na abordagem da IC (Tabelas 1a e 1b) utilizaram protocolos com aplicação de energia de até 8 a 10 Watts com cateteres não irrigados e entre 8 a 12 Watts com cateteres irrigados semelhantes aos empregados em nosso estudo.

Além do emprego de radiofrequência, outras abordagens endovasculares por cateter foram desenvolvidas e tem sido avaliadas no campo da denervação renal, incluindo o emprego de agentes químicos – como álcool - e, principalmente, de ultrassom endovascular^{63,149,150}. O estudo RADIOSOUND HTN¹⁵¹, publicado recentemente e conduzido com 120 pacientes hipertensos, demonstrou superioridade da ablação com ultrassom sobre a denervação renal por radiofrequência, quando esta última foi aplicada apenas no tronco principal da artéria renal. Especula-se que a ablação com ultrassom das artérias renais apresenta potencial vantagem sobre a aplicação de radiofrequência, por acarretar penetração mais profunda de energia (de 6 a 7 mm) e por criar um padrão de ablação térmica plenamente circunferencial, deste modo resultando em ablação mais completa dos nervos renais. Em modelos experimentais, a denervação com ultrassom resultou em graus significativos de injúria aos nervos renais, que variaram de 60% a 90%, em análise histológica¹⁵². Evidências sugerem que a ablação com ultrassom pode

ser efetiva em pacientes hipertensos que não responderam à denervação renal por radiofrequência anteriormente¹⁵³. A eficácia da DSRC, portanto, pode depender do tipo de dispositivo, da modalidade de entrega de energia e, ainda, das técnicas de ablação utilizadas. Assim, questionamentos sobre qual dispositivo de radiofrequência¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ ou qual modalidade de energia empregada para ablação pode atingir maiores graus de danos aos nervos renais, que se traduzam em benefícios clínicos mais consistentes, permanecem sem respostas conclusivas e requerem estudos experimentais e clínicos adicionais.

Em futuras investigações do papel da denervação renal em pacientes com insuficiência cardíaca, inclusive de etiologia chagásica, seriam recomendados a) inclusão de pacientes em estágios menos avançados da doença, b) utilização de dispositivos dedicados, preferencialmente com múltiplos eletrodos de RF dispostos circunferencialmente, para assegurar um número maior de focos de ablação nos 4 quadrantes das artérias renais; ou com utilização de ultrassom; c) emprego de protocolos de ablação mais abrangentes, envolvendo as ramificações e ramos acessórios com calibres apropriados, além da porção principal da artéria renal, d) grupo controlado por procedimento *sham*, e) estudos multicêntricos com amostras maiores, realizados por profissionais familiarizados com a técnica e dispositivos empregados.

A principal limitação do presente estudo está relacionada à sua amostra reduzida e ao fato de não ter atingido o número de pacientes inicialmente proposto, o que impede uma avaliação mais aprofundada da eficácia da DSRC nessa população e inviabiliza acessar potenciais efeitos em

subgrupos. No entanto, a despeito de sua amostra pequena, o estudo incluiu um braço controlado, que constitui uma característica chave para avaliar com mais clareza o braço ativo, particularmente nesse contexto de pacientes de alto risco e prognóstico desfavorável, com taxas potencialmente elevadas de eventos adversos naturais durante o seguimento clínico.

O fato de não ter sido utilizado um procedimento *sham* no grupo controle também se constitui em uma limitação do presente estudo. O procedimento *sham* é considerado a forma mais apropriada de controle em estudos que avaliam procedimentos invasivos, pois permite eliminar a influência do efeito placebo, além de outros fatores de confusão como regressão à média e melhora de cuidados e da aderência ao tratamento clínico (efeito *Hawthorne*)⁵⁹ após o procedimento. Ressalta-se que, até o presente, nenhum dos estudos reportados de DSRC como proposta terapêutica no contexto da IC se utilizou de procedimento *sham* no braço controlado.

7. Conclusão

Em conclusão, este estudo piloto sinaliza que a denervação simpática renal por cateter é factível, segura e bem tolerada em pacientes com cardiopatia chagásica avançada, sendo necessários estudos adicionais para melhor avaliar a eficácia clínica dessa estratégia intervencionista nesse contexto específico, com emprego de dispositivos e técnicas otimizadas de ablação dos nervos renais, no intuito de melhorar o prognóstico dessa população de alto risco.

8. Anexos

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:
.....

BAIRRO: CIDADE
.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:
.....

BAIRRO: CIDADE:
.....

CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Denervação simpática renal por cateter na insuficiência cardíaca sistólica secundária à doença de Chagas

2. PESQUISADOR PRINCIPAL: Pedro Alves Lemos Neto
CARGO/FUNÇÃO: Diretor do Serv. de Hemodinâmica.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 43090
UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Cardiologia Intervencionista.

2.1 PESQUISADOR EXECUTANTE: Germano Emílio Conceição Souza
CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO **X** RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 9 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo clínico, pois você é portador de cardiomiopatia chagásica, evoluindo com sintomas de insuficiência cardíaca. Antes de decidir se deseja participar deste estudo, é importante entender porque a pesquisa está sendo realizada, quais os exames e procedimentos estão envolvidos neste estudo, e quais são os possíveis benefícios, riscos e desconfortos. Leve o tempo que precisar para ler as informações presentes neste documento e sinta-se a vontade para fazer perguntas. O médico do estudo e a equipe estarão a sua disposição para responder qualquer dúvida que você tenha sobre esta pesquisa. Se você estiver participando de alguma outra Pesquisa, você infelizmente não poderá participar deste estudo.

As etapas do estudo serão:

1. Avaliação clínica e seleção para o estudo: pacientes serão pré-selecionados dependendo das características clínicas vistas durante o exame rotineiro no ambulatório.

2. Realização exames de rotina:

- **Exames de sangue:** Isso pode causar algum desconforto local (mancha roxa) e raramente algumas complicações locais ou desmaios. O volume de sangue coletado será de aproximadamente 15 ml por amostra, equivalente a uma colher de sopa. O exame de urina não causa nenhum tipo de desconforto ou risco.

- **Eletrocardiograma** esse exame não é doloroso e consiste em registrar a atividade elétrica do seu coração por alguns segundos por meio de dispositivos colocados em seus membros e na parte esquerda do seu peito para avaliar a função do seu coração. No local em que o eletrodo for colocado na sua pele, poderá ficar marcado.

- **Ecocardiograma:** exame de imagem que demonstra o funcionamento do coração. No momento em que o aparelho encostar na sua pele, você pode sentir algum desconforto pois, um gel será aplicado no sensor desse aparelho, para facilitar a visualização do funcionamento do seu coração.

- **Rx de tórax** comumente chamada de “raios – X” é um exame que mostra imagens do seu coração e pulmão. O procedimento é semelhante a tirar uma fotografia. Você terá que ficar imóvel por alguns instantes.

- **Teste de caminhada, teste cardiopulmonar em esteira** (risco baixo, desconforto semelhante àquele causado por uma caminhada ou por estes mesmos testes que você já fez durante o seu tratamento; pode haver piora do cansaço, falta de ar, dor no peito ou mesmo pode haver parada cardíaca durante um teste de esforço; no entanto, isto pode ocorrer em atividades físicas diárias pelo fato de você ter esta doença; a diferença é que você vai fazer esforço num local controlado, equipado e supervisionado por profissionais preparados para uma eventualidade dessas: estes exames servem para termos uma idéia do estado atual da doença antes de realizarmos o procedimento.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

3. Exames que não são de rotina - questionários de qualidade de vida e realização de microneurografia. Os **questionários de qualidade de vida** serão aplicados por um enfermeiro especialista em insuficiência cardíaca. Você terá que responder algumas perguntas que não apresentam risco ou desconforto algum. A **microneurografia** é um exame em que o paciente recebe uma punção por agulha na perna para tentar identificar os sinais elétricos que passam por um nervo. Isso ajuda, a saber, se você tem uma atividade muito alta no sistema nervoso simpático, o que é comum em pacientes com coração fraco e que pode ser um indicador de doença grave. O risco envolvido neste exame é baixo, mas pode haver desconforto ou sensação de choque pela picada da agulha, que fica puncionada na perna durante alguns minutos para identificar o sinal elétrico do nervo.

4. **Realização do procedimento de denervação renal por cateter:** este procedimento é feito através de um cateterismo da artéria da perna (artéria femoral), da mesma forma que um cateterismo cardíaco, só que nós vamos procurar a artéria renal (que irriga os rins). Lá, vamos aplicar uma técnica que reduz a quantidade de nervos que estão ativos em volta da artéria para tentar melhorar o funcionamento de todo o sistema nervoso simpático que está ativado em pacientes com coração fraco. Faremos um exame com contraste (substância que aplicamos para facilitar a visualização das suas artérias) para identificar as artérias dos rins antes para saber se é possível fazer a técnica que vamos estudar. Durante o procedimento, você será sedado com acompanhamento de um anestesista. Adicionalmente, será feita anestesia local na virilha, por onde se puncionará a artéria. Após, será introduzido o cateter pela artéria femoral até a aorta para procurarmos a entrada das artérias renais. Quando tivermos identificado estas artérias e se elas forem adequadas pra fazer o procedimento, será passado um cateter especial que faz a denervação renal através da aplicação de uma energia (radiofrequência). Se a estrutura das suas artérias renais não for adequada para o procedimento de denervação, o mesmo não será realizado e você será acompanhado clinicamente. Após este procedimento, os cateteres são retirados e será feita uma compressão da região da virilha por mais ou menos 30 minutos (como num cateterismo normal). Para isso você será internado e liberado no dia seguinte, se não houver qualquer problema. Neste procedimento, consideramos que o risco é baixo e desconforto ou dor que você poderá sentir é durante a picada da agulha para dar a anestesia local na virilha, no começo do procedimento e no final, durante a compressão do local. Raramente, pode haver formação de hematoma na virilha, formar um caroço na região, sangramento ou dor na perna por falta de suprimento sanguíneo, da mesma forma que poderia ocorrer em um cateterismo comum. Este procedimento não faz parte do tratamento de rotina para sua doença. É justamente o efeito deste novo procedimento que está sendo testado.

Mulheres que suspeitem estar grávidas não devem participar deste estudo.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

5. Benefícios esperados

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de potenciais benefícios, que incluem melhora do cansaço, falta de ar e sua capacidade para realizar atividades físicas.

6. Visitas

A primeira visita – após 30 dias do procedimento (denervação renal), você deverá ir ao hospital para uma avaliação médica. Será realizado um exame físico e será verificado seu pulso e sua pressão arterial. O médico/equipe do estudo irá perguntar a você sobre os medicamentos que você está usando e se durante estes 30 dias, você apresentou algum problema de saúde.

A segunda visita ocorrerá no 4º mês após o procedimento (denervação renal). Nesta visita será realizado um exame físico pelo médico e será verificado seu pulso e sua pressão arterial. O médico/equipe do estudo irá perguntar a você sobre os medicamentos que você está usando e se durante este período, você apresentou algum problema de saúde.

A terceira visita – após 9º mês do procedimento (denervação renal); nesta visita será realizado um exame físico, uma coleta de sangue e será verificado seu pulso e sua pressão arterial, além de agendamentos de exames de controle: ecocardiograma, Ergoespirometria, Microneurografia, Teste de Caminhada e questionários de qualidade de vida. O médico/equipe do estudo irá perguntar a você sobre os medicamentos que você está usando e se durante período de acompanhamento, você apresentou algum problema de saúde.

7. A forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis

Em caso de dúvidas, você deve entrar em contato com o Médico do Estudo:

Pedro A. Lemos no telefone: (11) 2661-5368 e/ou (11) 5320 4233 (11) 5320 4059. **Telefone 24 horas:** (11) 2661-5375.

Endereço: Incor- Instituto do Coração- Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44- CEP 05403-000- São Paulo- SP – Bloco I - 1º Andar - Centro de Pesquisa Clínica.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre a ética da pesquisa e sobre seus direitos como participante de pesquisa ou quaisquer queixas referentes a este estudo, você deverá entrar

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

em contato com a **Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq** no (11) 2661- 6442/7585 – ramais: 17, 17 e 18.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos 225 Prédio da Administração 5º andar – Cerqueira César – São Paulo SP

8. Garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa

Você terá acesso, durante todo o estudo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa. Novas informações que possam ser obtidas durante o andamento deste estudo, que possam alterar sua vontade de continuar participando da pesquisa serão fornecidas a você pelo médico/ equipe da pesquisa. O médico e a equipe do estudo irão fornecer explicações sobre o estudo e irão responder todas as suas perguntas.

9. Liberdade em recusar a participar ou retirar seu consentimento

A sua participação neste estudo é voluntária e você poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de benefícios a que você tem direito.

Por motivo maior de segurança ou outras razões o estudo pode ser interrompido antes do previsto, pelo médico do estudo e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq). Se a decisão de interromper o estudo for tomada pelo patrocinador ou pelo médico do estudo, o Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o estudo deverá ser notificado imediatamente e irá avaliar os motivos para o encerramento do estudo. Em casos de urgência, o estudo será interrompido para garantir a segurança do paciente, e o Comitê de Ética em Pesquisa será notificado assim que possível.

10. Garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos

Sua participação neste estudo será confidencial. Você tem assegurado a confidencialidade, sigilo e privacidade de seus dados envolvidos nesta pesquisa. Quaisquer relatos ou publicações sobre o estudo ou qualquer outra pesquisa não incluirão seu nome ou qualquer outra informação que possa identificar você diretamente.

11. Formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa

Você não será pago por participar desta pesquisa.

Adicionalmente, você não terá quaisquer despesas caso decida participar deste estudo. Você não será cobrado pelo seu tratamento, pelas consultas ou exames diagnósticos realizados durante este estudo.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Caso você sofra alguma lesão durante a sua participação no estudo você receberá o tratamento médico adequado

- Eu discuti com Dr. Germano Emílio Conceição Souza sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data ____/____/____

Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

9. Referências

1. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1510-1524.
2. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-466.
3. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):e52-54.
4. Rassi A, Jr., Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):275-291.
5. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, et al. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):949-958.
6. Perez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391(10115):82-94.
7. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-1123.
8. Bocchi EA. Exercise training in Chagas' cardiomyopathy: trials are welcome for this neglected heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):782-784.
9. Benziger CP, do Carmo GAL, Ribeiro ALP. Chagas Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Management in the Americas. *Cardiol Clin*. 2017;35(1):31-47.
10. Davila DF, Rossell O, de Bellabarba GA. Pathogenesis of chronic chagas heart disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodelling and neurohormonal activation. *Int J Parasitol*. 2002;32(1):107-109.
11. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 1996;57(1):21-29.
12. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, Guimaraes GV, Cunha E, Bocchi EA. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):869-873.
13. Iosa D, DeQuattro V, Lee DD, Elkayam U, Palmero H. Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia. *Am Heart J*. 1989;117(4):882-887.
14. Davila DF, Bellabarba G, Hernandez L, et al. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1995;52(2):145-151.
15. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997;60(2):187-193.
16. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol*. 1985;8(1):45-56.
17. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: the economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2375-2380.

18. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90(6):3098-3102.
19. Rassi A, Jr., Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96.
20. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
21. McArdle MJ, deGoma EM, Cohen DL, Townsend RR, Wilensky RL, Giri J. Beyond Blood Pressure: Percutaneous Renal Denervation for the Management of Sympathetic Hyperactivity and Associated Disease States. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e001415.
22. Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. *Circulation*. 2014;129(13):1440-1451.
23. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11(1):3-20.
24. Bohm M, Ewen S, Kindermann I, Linz D, Ukena C, Mahfoud F. Renal denervation and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(6):608-613.
25. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986;73(4):615-621.
26. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1257-1263.
27. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001;110 Suppl 7A:37S-46S.
28. Madanieh R, El-Hunjul M, Alkhawam H, Kosmas CE, Madanieh A, Vittorio TJ. A perspective on sympathetic renal denervation in chronic congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(1):1-10.
29. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):248-254.
30. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992;85(2):790-804.
31. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(12):7059-7064.
32. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol*. 1997;80(11A):15L-25L.
33. Kanai AJ, Mesaros S, Finkel MS, Oddis CV, Birder LA, Malinski T. Beta-adrenergic regulation of constitutive nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1997;273(4 Pt 1):C1371-1377.
34. Simons M, Downing SE. Coronary vasoconstriction and catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1985;109(2):297-304.

35. Molina-Viamonte V, Anyukhovskiy EP, Rosen MR. An alpha-1-adrenergic receptor subtype is responsible for delayed afterdepolarizations and triggered activity during simulated ischemia and reperfusion of isolated canine Purkinje fibers. *Circulation*. 1991;84(4):1732-1740.
36. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98(13):1329-1334.
37. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA*. 2002;287(7):883-889.
38. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2259-2268.
39. Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
40. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):884-891.
41. Conceicao-Souza GE, Pego-Fernandes PM, Cruz F, et al. Left cardiac sympathetic denervation for treatment of symptomatic systolic heart failure patients: a pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1366-1373.
42. Smith S, Rossignol P, Willis S, et al. Neural modulation for hypertension and heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;214:320-330.
43. Chatterjee NA, Singh JP. Novel Interventional Therapies to Modulate the Autonomic Tone in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(10):786-802.
44. Vogiatzakis N, Tsioufis C, Georgiopoulos G, et al. Effect of renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35(9):1750-1757.
45. 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 randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-2170.
46. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of catheter-based renal denervation on heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):657-664.
47. Linz D, Hohl M, Elliott AD, et al. Modulation of renal sympathetic innervation: recent insights beyond blood pressure control. *Clin Auton Res*. 2018;28(4):375-384.
48. Melo LM, Souza GE, Valim LR, et al. Study of pro-thrombotic and pro-inflammatory factors in Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5):655-662.

49. Sobotka PA, Krum H, Bohm M, Francis DP, Schlaich MP. The role of renal denervation in the treatment of heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14(3):285-292.
50. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Bohm M, Krum H. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1049-1057.
51. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953;152(16):1501-1504.
52. Grimson KS, Orgain ES, et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann Surg.* 1949;129(6):850-871.
53. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275-1281.
54. Symplicity HTNI. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57(5):911-917.
55. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet.* 2014;383(9917):622-629.
56. Symplicity HTNI, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-1909.
57. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126(25):2976-2982.
58. Davis MI, Filion KB, Zhang D, et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):231-241.
59. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393-1401.
60. Pathak A, Ewen S, Fajadet J, et al. From SYMPLICITY HTN-3 to the renal denervation global registry: where do we stand and where should we go? *EuroIntervention.* 2014;10(1):21-23.
61. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J.* 2015;36(4):219-227.
62. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, 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):2346-2355.
63. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2335-2345.

64. Schmieder RE, Mahfoud F, Azizi M, et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2018. *J Hypertens*. 2018;36(10):2042-2048.
65. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, 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):901-909.
66. Mahfoud F, Urban D, Teller D, 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*. 2014;35(33):2224-2231b.
67. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1916-1923.
68. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, et al. Atrial Remodeling Following Catheter-Based Renal Denervation Occurs in a Blood Pressure- and Heart Rate-Independent Manner. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):972-980.
69. Nozawa T, Igawa A, Fujii N, et al. Effects of long-term renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats. *Heart Vessels*. 2002;16(2):51-56.
70. Booth LC, Schlaich MP, Nishi EE, et al. Short-term effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic drive and cardiac baroreflex function in heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;190:220-226.
71. Xie Y, Liu Q, Xu Y, et al. [Effect of catheter-based renal sympathetic denervation in pigs with rapid pacing induced heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2014;42(1):48-52.
72. Liu Q, Li Z, Zhang Q, et al. [Effects of renal denervation on left atrial fibrosis in rats with isoproterenol induced chronic heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2015;43(12):1040-1045.
73. Villarreal D, Freeman RH, Johnson RA, Simmons JC. Effects of renal denervation on postprandial sodium excretion in experimental heart failure. *Am J Physiol*. 1994;266(5 Pt 2):R1599-1604.
74. Villarreal D, Freeman RH, Johnson RA. Neurohumoral modulators and sodium balance in experimental heart failure. *Am J Physiol*. 1993;264(4 Pt 2):H1187-1193.
75. Souza DR, Mill JG, Cabral AM. Chronic experimental myocardial infarction produces antinatriuresis by a renal nerve-dependent mechanism. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(2):285-293.
76. Clayton SC, Haack KK, Zucker IH. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300(1):F31-39.
77. Schiller AM, Haack KK, Pellegrino PR, Curry PL, Zucker IH. Unilateral renal denervation improves autonomic balance in conscious rabbits with chronic heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(8):R886-892.

78. Zhao Q, Yu S, Huang H, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the development of atrial fibrillation substrates in dogs with pacing-induced heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1672-1673.
79. Guo Z, Zhao Q, Deng H, et al. Renal sympathetic denervation attenuates the ventricular substrate and electrophysiological remodeling in dogs with pacing-induced heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):185-186.
80. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(2):R245-253.
81. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, Pathak A, Lobo MD. Device-based Therapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):61.
82. Dhakal P, Liu K, Kozman H, Carhart RL, Jr., Villarreal D. Renal Denervation in Heart Failure: A New Therapeutic Paradigm. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;9(Suppl 1):101-104.
83. The effect of renal denervation in patients with advanced heart failure: Olumoc I study. <https://www.tctmd.com/news/renal-denervation-shows-promise-heart-failure-ongoing-success-against-hypertension>. Accessed 20 Novembro, 2016.
84. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, 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):189-192.
85. Dai Q, Lu J, Wang B, Ma G. Effect of percutaneous renal sympathetic nerve radiofrequency ablation in patients with severe heart failure. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9779-9785.
86. Gao JQ, Xie Y, Yang W, Zheng JP, Liu ZJ. Effects of percutaneous renal sympathetic denervation on cardiac function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(1):45-51.
87. Chen W, Ling Z, Xu Y, et al. Preliminary effects of renal denervation with saline irrigated catheter on cardiac systolic function in patients with heart failure: A Prospective, Randomized, Controlled, Pilot Study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(4):E153-E161.
88. Armaganijan L, Staico R, Moraes A, et al. Renal denervation using an irrigated catheter in patients with resistant hypertension: a promising strategy? *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):355-363.
89. Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(7):758-765.
90. Hopper I, Gronda E, Hoppe UC, et al. Sympathetic Response and Outcomes Following Renal Denervation in Patients With Chronic Heart Failure: 12-Month Outcomes From the Symplicity HF Feasibility Study. *J Card Fail.* 2017;23(9):702-707.
91. Gao JQ, Yang W, Liu ZJ. Percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure: a randomized controlled trial. *Cardiol J.* 2018.
92. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):436-539.

93. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2005;102(2):239-247.
94. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderon M, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(11):1051-1060.
95. Geng J, Chen C, Zhou X, Qian W, Shan Q. Influence of Renal Sympathetic Denervation in Patients with Early-Stage Heart Failure Versus Late-Stage Heart Failure. *Int Heart J.* 2018;59(1):99-104.
96. Mahfoud F, Luscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2149-2157.
97. 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(2):93-100.
98. Sharif F. Renal artery denervation: a lot done and more to do. *EuroIntervention.* 2018;14(12):e1252-e1254.
99. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Dewar E, Lambert G. Norepinephrine spillover to plasma during steady-state supine bicycle exercise. Comparison of patients with congestive heart failure and normal subjects. *Circulation.* 1988;78(3):516-521.
100. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation.* 1981;63(3):645-651.
101. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-e161.
102. Dunlap ME, Bhardwaj A, Hauptman PJ. Autonomic Modulation in Heart Failure: Ready for Prime Time? *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(11):103.
103. Hanna P, Shivkumar K, Ardell JL. Calming the Nervous Heart: Autonomic Therapies in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2018;4(2):92-98.
104. Tsioufis C, Iliakis P, Kasiakogias A, et al. Non-pharmacological Modulation of the Autonomic Nervous System for Heart Failure Treatment: Where do We Stand? *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;16(1):30-43.
105. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Bohm M, Esler M, Schlaich M. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation.* 2011;123(2):209-215.
106. Schiller AM, Pellegrino PR, Zucker IH. The renal nerves in chronic heart failure: efferent and afferent mechanisms. *Front Physiol.* 2015;6:224.
107. Polhemus DJ, Trivedi RK, Gao J, et al. Renal Sympathetic Denervation Protects the Failing Heart Via Inhibition of Neprilysin Activity in the Kidney. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(17):2139-2153.
108. Sharp TE, 3rd, Polhemus DJ, Li Z, et al. Renal Denervation Prevents Heart Failure Progression Via Inhibition of the Renin-Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2609-2621.

109. Liao SY, Zhen Z, Liu Y, et al. Improvement of Myocardial Function Following Catheter-Based Renal Denervation in Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(3):270-281.
110. Bohm M, Ewen S, Wolf M. Renal Denervation Halts Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in Heart Failure: New Shores Ahead. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2622-2624.
111. Merejo Pena CM, Reis MS, Pereira BB, Nascimento EMD, Pedrosa RC. Dysautonomy in different death risk groups (Rassi score) in patients with Chagas heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(3):238-245.
112. Kumar V. Ventricular arrhythmias in chronic Chagas cardiomyopathy: Can studying myocardial sympathetic denervation provide the answers? *J Nucl Cardiol.* 2018;25(1):84-85.
113. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):975-981.
114. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy : Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(1):75-83.
115. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2011;52(4):504-510.
116. Narula J, Gerson M, Thomas GS, Cerqueira MD, Jacobson AF. (1)(2)(3)I-MIBG Imaging for Prediction of Mortality and Potentially Fatal Events in Heart Failure: The ADMIRE-HFX Study. *J Nucl Med.* 2015;56(7):1011-1018.
117. Machado CR, Camargos ER, Guerra LB, Moreira MC. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 2000;31(1):3-10.
118. Fallavollita JA, Dare JD, Carter RL, Baldwa S, Canty JM, Jr. Denervated Myocardium Is Preferentially Associated With Sudden Cardiac Arrest in Ischemic Cardiomyopathy: A Pilot Competing Risks Analysis of Cause-Specific Mortality. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(8).
119. Marin-Neto JA, Simoes MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(5):536-541.
120. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(7):635-643.
121. Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(8):593-598.
122. Vink EE, Goldschmeding R, Vink A, Weggemans C, Bleijs RL, Blankestijn PJ. Limited destruction of renal nerves after catheter-based renal denervation: results of a human case study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1608-1610.

123. Sakaoka A, Rousselle SD, Hagiwara H, Tellez A, Hubbard B, Sakakura K. Safety of catheter-based radiofrequency renal denervation on branch renal arteries in a porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018.
124. Henegar JR, Zhang Y, Hata C, Narciso I, Hall ME, Hall JE. Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation: Location Effects on Renal Norepinephrine. *Am J Hypertens.* 2015;28(7):909-914.
125. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(16):1766-1775.
126. Fengler K, Ewen S, Hollriegel R, et al. Blood Pressure Response to Main Renal Artery and Combined Main Renal Artery Plus Branch Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8).
127. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(2):369-375.
128. Petrov I, Tasheva I, Garvanski I, Stankov Z, Simova I. Comparison of standard renal denervation procedure versus novel distal and branch vessel procedure with brachial arterial access. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(1):38-42.
129. VonAchen P, Hamann J, Houghland T, et al. Accessory renal arteries: Prevalence in resistant hypertension and an important role in nonresponse to radiofrequency renal denervation. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(7):470-473.
130. Id D, Kaltenbach B, Bertog SC, et al. Does the presence of accessory renal arteries affect the efficacy of renal denervation? *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(10):1085-1091.
131. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2016;171(1):82-91.
132. Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P. Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol.* 1984;247(1 Pt 1):E21-28.
133. Mahfoud F, Edelman ER, Bohm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(7):644-646.
134. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 2014;114(11):1815-1826.
135. van Brussel PM, Eeftinck Schattenkerk DW, Dobrowolski LC, et al. Effects of renal sympathetic denervation on cardiac sympathetic activity and function in patients with therapy resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2016;202:609-614.
136. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;61(2):457-464.

137. Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, et al. Sympathetic and baroreflex alterations in congestive heart failure with preserved, midrange and reduced ejection fraction. *J Hypertens*. 2019;37(2):443-448.
138. Negrao CE, Santos AC, Rondon MU, et al. Muscle sympathetic nerve activity in patients with Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2009;137(3):252-259.
139. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;135(3):302-307.
140. Wallin BG, Thompson JM, Jennings GL, Esler MD. Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in humans. *J Physiol*. 1996;491 (Pt 3):881-887.
141. Lambert EA, Schlaich MP, Dawood T, et al. Single-unit muscle sympathetic nervous activity and its relation to cardiac noradrenaline spillover. *J Physiol*. 2011;589(Pt 10):2597-2605.
142. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-934.
143. Antunes-Correa LM, Ueno-Pardi LM, Trevizan PF, et al. The influence of aetiology on the benefits of exercise training in patients with heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(4):365-372.
144. Cruz ASO. *Efeito do treinamento físico na modulação autonômica cardiovascular e no tecido muscular esquelético em pacientes com cardiopatia chagásica e função sistólica preservada*[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.
145. Chen W, Du H, Lu J, et al. Renal Artery Vasodilation May Be An Indicator of Successful Sympathetic Nerve Damage During Renal Denervation Procedure. *Sci Rep*. 2016;6:37218.
146. Mahfoud F, Bhatt DL. Catheter-based renal denervation: the black box procedure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(10):1092-1094.
147. Ammar S, Ladich E, Steigerwald K, Deisenhofer I, Joner M. Pathophysiology of renal denervation procedures: from renal nerve anatomy to procedural parameters. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R:R89-95.
148. Patel HC, Dhillon PS, Mahfoud F, et al. The biophysics of renal sympathetic denervation using radiofrequency energy. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(5):337-344.
149. Fengler K, Hollriegel R, Okon T, et al. Ultrasound-based renal sympathetic denervation for the treatment of therapy-resistant hypertension: a single-center experience. *J Hypertens*. 2017;35(6):1310-1317.
150. Ram CVS. Status of Renal Denervation Therapy for Hypertension. *Circulation*. 2019;139(5):601-603.
151. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIOSOUND-HTN). *Circulation*. 2019;139(5):590-600.

152. Sakakura K, Roth A, Ladich E, et al. Controlled circumferential renal sympathetic denervation with preservation of the renal arterial wall using intraluminal ultrasound: a next-generation approach for treating sympathetic overactivity. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1230-1238.
153. Stiermaier T, Okon T, Fengler K, et al. Endovascular ultrasound for renal sympathetic denervation in patients with therapy-resistant hypertension not responding to radiofrequency renal sympathetic denervation. *EuroIntervention*. 2016;12(2):e282-289.
154. Al Raisi SI, Pouliopoulos J, Qian P, et al. Comparison of two different radiofrequency ablation systems for renal artery denervation: Evaluation of short-term and long-term follow up. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018.
155. Mahfoud F, Pipenhagen CA, Boyce Moon L, et al. Comparison of branch and distally focused main renal artery denervation using two different radio-frequency systems in a porcine model. *Int J Cardiol*. 2017;241:373-378.
156. Wolf M, Hubbard B, Sakaoka A, et al. Procedural and anatomical predictors of renal denervation efficacy using two radiofrequency renal denervation catheters in a porcine model. *J Hypertens*. 2018;36(12):2453-2459.