

Doença renal crônica e fatores de risco para morte súbita cardíaca – denervação renal simpática: um sopro de esperança?

Chronic kidney disease and risk factors responsible for sudden cardiac death – renal sympathetic denervation: a whiff of hope?

Márcio Galindo Kiuchi¹, Decio Mion Jr.²

Resumo: Vários estudos têm demonstrado forte associação independente entre doença renal crônica e eventos cardiovasculares, incluindo morte, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio. Ensaio clínico recentes estendem essa gama de eventos adversos cardiovasculares, incluindo também arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca. Além disso, outros estudos sugerem remodelação estrutural do coração e alterações eletrofisiológicas nessa população. Esses processos podem explicar o aumento do risco de arritmia na doença renal crônica e ajudam a identificar os pacientes que possuem maior risco de morte súbita cardíaca. A hiperatividade simpática é bem conhecida por aumentar o risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica e é uma marca registrada do estado hipertensivo essencial, que ocorre precocemente no curso clínico da doença. Nessa afecção, a hiperatividade simpática parece ser expressa em sua fase clínica mais precoce, mostrando relação direta com a gravidade do estágio da insuficiência renal, sendo mais acentuada em sua fase terminal. A atividade nervosa simpática eferente e aferente na insuficiência renal é mediadora-chave para manutenção e progressão da doença. O objetivo desta revisão foi mostrar que o circuito fechado de realimentação do ciclo, em decorrência da hiperatividade adrenérgica, também agrava muitos dos fatores de risco responsáveis por causar morte súbita cardíaca, podendo ser um alvo potencial modificável pela denervação renal simpática percutânea. Pouco se sabe, ainda, sobre a viabilidade e a eficácia da denervação renal simpática percutânea na doença renal terminal.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Hipertrofia Ventricular Esquerda; Morte Súbita Cardíaca; Sistema Nervoso Simpático; Remodelação Ventricular; Denervação Simpática.

Abstract: Several studies have shown a strong independent association between chronic kidney disease and cardiovascular events, including death, heart failure, and myocardial infarction. Recent clinical trials extend this array of adverse cardiovascular events, also including ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Furthermore, other studies suggest structural remodeling of the heart and electrophysiological alterations in this population. These processes may explain the increased risk of arrhythmia in kidney disease and help to identify patients who are at increased risk of sudden cardiac death. Sympathetic hyperactivity is well known to increase cardiovascular risk in chronic kidney disease patients and is typical of the essential hypertensive state that occurs early in the clinical course of the disease. In chronic kidney disease, sympathetic hyperactivity seems to be expressed at the earliest clinical stage of the disease, showing a direct relationship with the severity of renal failure, being more pronounced in the end stage of chronic kidney disease. Efferent and afferent sympathetic neural activity in kidney failure is a key mediator for the maintenance and progression of the disease. The aim of this review was to demonstrate that the feedback loop of this cycle, due to adrenergic hyperactivity, also aggravates many of the

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

1. Doutor em Ciências Médicas, médico do Serviço de Cirurgia Cardíaca e Estimulação Cardíaca Artificial do Hospital e Clínica São Gonçalo, São Gonçalo, RJ, Brasil. 2. Doutor, professor livre-docente, médico da Divisão de Clínica Médica I do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Márcio Galindo Kiuchi. Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/nº – Cerqueira César – São Paulo, SP, Brasil – CEP 05403-010

E-mail: marciokiuchi@gmail.com

Artigo submetido em 4/2016 e publicado em 9/2016.

risk factors for sudden cardiac death and may be a potential target modifiable by percutaneous sympathetic renal denervation. Little is known whether it is feasible and effective in end-stage renal disease.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Hypertrophy, Left Ventricular; Death, Sudden, Cardiac; Sympathetic Nervous System; Ventricular Remodeling; Sympathetic Denervation.

Introdução

A doença renal crônica é um dos mais importantes problemas de saúde pública em todo o mundo, e suas principais consequências incluem perda da função renal levando à doença renal terminal, aceleração da doença cardiovascular e morte. Em 2011, o número de pacientes recebendo tratamento para doença renal terminal nos Estados Unidos atingiu um novo marco: 615.899 casos. A prevalência da população em diálise (incluindo diálise peritoneal e outras modalidades) alcançou 430.273 em 31 de dezembro, e a prevalência do número de transplantes renais atingiu 185.626¹.

Análises de países desenvolvidos demonstraram que 2-3% das despesas de saúde são usados para fornecer tratamento para os pacientes com doença renal terminal, embora representando apenas 0,02-0,03% do total da população². As despesas com doença renal terminal foram estimadas em 6,4% de todo o orçamento do sistema de saúde dos Estados Unidos em 2006, 4,1% do total do orçamento de saúde no Japão e 3,24% das despesas do sistema nacional de saúde na Coreia do Sul. Como as despesas do sistema nacional de saúde americano para o tratamento da doença renal terminal atingiram 34,4 bilhões de dólares e os custos para o tratamento da doença renal terminal que não foram provenientes do sistema de saúde atingiram 14,9 bilhões de dólares, o custo total da doença renal terminal alcançou 49,3 bilhões de dólares nos Estados Unidos. O sistema de saúde gasta por pessoa, por ano, uma média de 75 mil dólares, variando de 32.922 dólares para o paciente submetido a transplante a 87.945 dólares para os que recebem hemodiálise¹.

O diabetes é a doença que mais contribui para a doença renal crônica e a doença renal terminal em todo o mundo, sendo responsável por 30-50% de todos os casos³. Uma vez que a nefropatia diabética já é a causa mais frequente de doença renal crônica, pode-se esperar um aumento significativo da carga dessa doença. A hipertensão arterial sistêmica é tanto uma causa comum como uma das principais consequências da doença renal crônica. Em 2000, estimou-se que mais de um quarto da

população adulta do mundo possuía hipertensão, dois terços dos quais em países em desenvolvimento. Projeta-se que esse número aumente em ~60% para 1,56 bilhão em 2025⁴. O controle da hipertensão é fraco na presença de doença renal crônica, como refere o *Kidney Early Evaluation Program* (KEEP), no qual somente 13,2% atingiram bom controle pressórico⁵. O risco elevado de morbidade e mortalidade cardiovascular na população com essas doenças assim como nos idosos e obesos é bem estabelecido e muitas vezes precede a progressão para doença renal terminal e diálise⁶⁻⁹. Historicamente, a morte cardiovascular associada à doença renal crônica havia sido atribuída a complicações da doença aterosclerótica¹⁰. Proporção substancial de mortes por problemas cardíacos, no entanto, não está diretamente ligada a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca, sugerindo a presença de outros processos que contribuem para a mortalidade cardiovascular¹¹⁻¹³. Recentemente, a disfunção renal foi avaliada como fator de risco independente para morte súbita cardíaca, que tem sido considerada um *endpoint* distinto em vários estudos de coorte e ensaios clínicos.

A doença arterial coronária ou insuficiência cardíaca congestiva aumenta significativamente o risco de morte súbita cardíaca na população em geral^{14,15}. Tanto a disfunção ventricular esquerda como a classe funcional (New York Heart Association) são fatores de risco importantes para morte súbita cardíaca, e foram incorporadas como parâmetros clínicos e diagnósticos que norteiam o implante do cardioversor-desfibrilador automático implantável (CDI) para a prevenção primária de morte súbita cardíaca¹⁶. No entanto, os pacientes que sofrem parada cardíaca, em sua maioria, não apresentam fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) documentada < 35% antes da morte súbita cardíaca, e, portanto, não preencheriam critérios para o implante do CDI^{17,18}.

Morte Súbita Cardíaca, Doença Renal Crônica e Epidemiologia

Estudos iniciais demonstram aumento do risco de morte súbita cardíaca em pacientes com doença

renal a partir de análises de subgrupos de ensaios clínicos destinados a avaliar a eficácia dos CDIs. O *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II* (MADIT-II), que avaliou o benefício da terapia com implante do CDI profilático em pacientes com infarto do miocárdio prévio e FEVE $\leq 35\%$ ¹⁹, investigou o risco de morte súbita cardíaca em pacientes com doença renal crônica. Entre os participantes submetidos somente a terapia medicamentosa otimizada, o risco de morte súbita cardíaca foi 17% maior para cada 10 ml/min/1,73m² de decréscimo na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)²⁰. Da mesma forma, no estudo *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*²¹, que demonstrou o benefício da terapia de ressincronização cardíaca na redução da morte ou hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e doença na condução elétrica cardíaca, a disfunção renal foi associada a risco 67% maior de morte súbita cardíaca durante o período de acompanhamento de 16 meses²². Estudos semelhantes realizados em populações de maior risco intermediário com doença arterial coronária e sem insuficiência cardíaca também demonstram associação independente entre disfunção renal e morte súbita cardíaca^{23,24}. Apesar desses achados, a presença de insuficiência cardíaca, disfunção sistólica e/ou doença arterial coronária, condições necessárias para a entrada em tais estudos, impedia compreender se a disfunção renal foi um marcador de gravidade de doença cardíaca ou um fator de risco independente para morte súbita cardíaca.

Estudos populacionais têm tentado entender o risco de morte súbita cardíaca entre os participantes com doença renal, minimizando os efeitos de confusão de doença cardiovascular prevalente. Entre 4.465 participantes de uma comunidade do *Cardiovascular Health Study*, sem história de insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio, a incidência de morte súbita cardíaca foi 2,5 vezes superior com níveis mais baixos de função renal²². Uma análise mais detalhada desse estudo também utilizou ambas as medidas, creatinina e cistatina C, para identificar um subgrupo com doença renal pré-definida, como taxa de filtração glomerular (TFG) com base em creatinina ≥ 60 ml/min/1,73 m² e cistatina C ≥ 1 mg/l. Após o ajuste multivariado, o risco de morte súbita cardíaca foi 2 vezes maior no grupo com doença renal pré-clínica, em comparação com o grupo que tinha função renal normal (TFGe baseada na creatinina ≥ 60 ml/min/1,73m² e cistatina C < 1 mg/l). Esses resultados sugerem que reduções, ainda que suaves, na função renal aumentaram o risco de morte súbita cardíaca, especialmente em populações suscetíveis, como os idosos²⁵.

A maioria das mortes cardiovasculares relatadas na doença renal terminal é atribuída a eventos de morte súbita cardíaca²⁶. Alguns dados sugerem que mortes arrítmicas e paradas cardíacas em pacientes com doença renal terminal, combinadas, representam 22% de todas as mortes nessa população²⁷. Coortes prospectivas de diálise têm corroborado esses achados. No estudo *Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD*, 658 mortes ocorreram em 1.041 participantes em diálise, durante 8 anos de acompanhamento. Entre essas mortes, 146 foram decorrentes de morte súbita cardíaca (taxa de morte súbita cardíaca de 1,8% ao ano)²⁸. Além disso, alta incidência de morte súbita cardíaca durante 5 anos de acompanhamento longitudinal (taxa de morte súbita cardíaca de 4,9% ao ano) foi observada em um estudo de coorte prospectivo em pacientes chineses submetidos a diálise peritoneal crônica²⁹. Apesar das pequenas variações nas taxas anuais de morte súbita cardíaca, cerca de 20-25% de todas as causas de mortalidade foram atribuídas à morte súbita cardíaca. Esse risco relativo é quase idêntico ao reportado, em 2006, pelo US Renal Data System (USRDS), programa que recebe apoio do National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, no qual 25% de todas as causas de morte entre os pacientes em diálise peritoneal e 27% de todas as causas de morte entre os pacientes em hemodiálise, nos Estados Unidos, foram atribuídas à parada cardíaca.

Por fim, a forte associação entre doença renal terminal e morte súbita cardíaca também se estende à população pediátrica. Em uma análise retrospectiva de quase 1.400 mortes entre pacientes com insuficiência renal terminal na faixa etária de 0-30 anos (dados do USRDS), paradas cardíacas e arritmias compunham a maioria das mortes relacionadas a causas cardíacas, que ocorreram numa taxa $> 2\%$ ao ano³⁰. Esses achados sugerem que outros mecanismos não relacionados à doença arterial coronária e/ou à insuficiência cardíaca são responsáveis por desencadear arritmias fatais na população com doença renal terminal.

Fisiopatologia

A fisiopatologia de morte súbita cardíaca é complexa e acredita-se que requer a interação entre um evento transitório e um substrato preexistente. Esse processo induz instabilidade elétrica e arritmias ventriculares, seguido por colapso hemodinâmico. A compreensão dos mecanismos que incitam esses eventos pode ajudar a esclarecer quando a interação entre um evento desencadeador e um substrato já existente demonstra ser prejudicial. Remodelação estrutural e eletrofisiológica do coração, calcificação vascular e fibrose, desregu-

lação autonômica, e mudanças de volume e eletrólitos são alguns dos mecanismos cogitados para explicar a elevada predisposição para morte súbita cardíaca em portadores de doença renal crônica. Embora alguns dos estudos que apoiam os mecanismos propostos anteriormente tenham sido realizados em portadores de doença renal crônica que não estavam em terapia de substituição renal, a maioria dos dados é proveniente de pacientes com doença renal terminal.

A doença renal induz a remodelação cardíaca, que inclui hipertrofia ventricular esquerda e fibrose cardíaca. Vários estudos clínicos, incluindo aqueles que recrutaram participantes com redução leve a moderada da TFGe, demonstraram associação independente entre doença renal crônica e hipertrofia ventricular esquerda³¹⁻³⁴. Especificamente, há aumento progressivo da prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e massa ventricular esquerda aumentada quando a TFGe diminui. Além disso, entre os participantes com doença renal mais avançada em diálise, a ressonância magnética com contraste demonstra uma imagem de padrão difuso com captação de gadolínio sugestiva de fibrose e cardiomiopatia não isquêmica³⁵. A patogênese dessas condições é considerada multifatorial, e a presença de comorbidades comumente associadas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e anemia, explica apenas parte da remodelação ventricular esquerda³⁶⁻³⁸. A base molecular para essas alterações inclui ativação de fatores de crescimento, proto-oncogenes, noradrenalina plasmática, citocinas, e angiotensina II. Esses fatores regulam processos intracelulares que aceleram a hipertrofia cardíaca, a fibrose do miocárdio, e a apoptose^{39,40}. Tanto a hipertrofia ventricular esquerda como a fibrose cardíaca têm sido relacionadas a aumento do risco de arritmias ventriculares sustentadas e a predisposição para morte súbita cardíaca⁴¹⁻⁴⁵.

A doença renal também está associada a doença vascular, incluindo calcificação e enrijecimento dos vasos sanguíneos⁴⁶⁻⁴⁹. O declínio da TFGe e a disfunção endotelial são processos inter-relacionados, que diminuem a elasticidade vascular e, posteriormente, aumentam os eventos isquêmicos. Estudos em humanos demonstram que uma resposta vasodilatadora endotélio-dependente deficiente está associada a disfunção renal leve^{50,51}. Se não tratadas, essas condições interdependentes progridem e estabelecem uma relação cíclica que resulta em mais dano renal e vascular. A remodelação subsequente e a esclerose dos vasos podem comprometer a reserva de perfusão e aumentar o risco de eventos isquêmicos⁵², que são fatores deflagradores comuns para o início de arritmias.

No cenário da doença renal terminal, a remodelação vascular é ainda mais acentuada porque a deposição de fosfato de cálcio pode agravar ainda mais a integridade vascular⁵³. Elevadas concentrações de fosfato e aumento do produto de fosfato de cálcio contribuem para a calcificação dos vasos e do miocárdio, bem como para a instabilidade da placa, aumentando o risco de morte súbita cardíaca em 20-30%⁵⁴.

As mudanças estruturais podem alterar as propriedades eletrofisiológicas do miocárdio. A fibrose do miocárdio interrompe a arquitetura normal e resulta em diminuição da velocidade de condução através do tecido doente⁵⁵. Essa afecção pode formar zonas heterogêneas de condução e repolarização, que podem sustentar uma arritmia reentrante, como a taquicardia ventricular^{43,45,56}. Essas mudanças estruturais na condução cardíaca atrasam a ativação ventricular e criam potenciais tardios na porção terminal do complexo QRS. Além disso, esses sinais de baixa amplitude, que podem ser detectados utilizando um eletrocardiograma de alta resolução, foram identificados em aproximadamente 25% dos pacientes em diálise⁵⁷. Vários estudos também avaliaram a dispersão do QT, que reflete a recuperação não homogênea da excitabilidade ventricular, calculado como a diferença entre o maior e o menor intervalos QT em um eletrocardiograma padrão de 12 derivações. A dispersão do intervalo QT é maximamente elevada no período pós-diálise⁵⁸⁻⁶⁰ e reflete maior suscetibilidade a arritmias.

Arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca em doentes com doença renal terminal podem estar relacionadas ao tempo de diálise. Uma incapacidade de manter a homeostase predispõe esses pacientes a eventos adversos, especialmente depois de um intervalo interdialítico longo. Arritmias cardíacas e morte súbita cardíaca são mais comuns às segundas-feiras e às terças-feiras, após fins de semana sem hemodiálise, e nas 12 horas após o início de uma sessão de hemodiálise⁶¹⁻⁶⁴. Esses achados sugerem que grandes mudanças na pressão arterial, nos eletrólitos e no volume podem induzir gatilhos que deflagram arritmias.

Além de arritmias reentrantes dependentes da cicatriz que formam zonas heterogêneas de condução, a disfunção renal também aumenta o risco de arritmias automáticas ou deflagradas por outros focos de gatilho⁶⁵. Esses ritmos são sensíveis à atividade adrenérgica. Estudos em humanos demonstram que a doença renal terminal aumenta a taxa de descarga do sistema nervoso simpático, que é mediada por sinais aferentes provenientes de rins doentes⁶⁶. Esse tônus autonômico aumentado no cenário da remodelação eletrofisiológica explica a

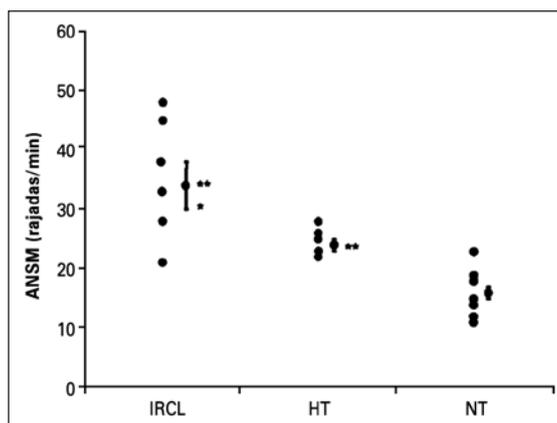
base para o aumento da frequência de complexos ventriculares prematuros que ocorrem em mais de 75% dos pacientes com doença renal terminal, durante e logo após as sessões de diálise⁶⁷. A atividade simpática nesses pacientes reflete, provavelmente, um estado fisiopatológico mais grave, pois se correlaciona com risco aumentado em geral de morte e eventos cardiovasculares⁶⁸.

Sistema Nervoso Simpático e Denervação Renal

A hiperatividade simpática é bem conhecida por aumentar o risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica, além de ser uma característica marcante do estado hipertensivo essencial que ocorre no início do curso clínico da doença⁶⁹⁻⁷¹. Em ambas as condições, hipertensão e insuficiência renal, os mecanismos do estado hiperadrenérgico são variados e incluem vias reflexas e neuro-humorais^{69,70,72}. Na doença renal crônica, a hiperatividade simpática parece ser manifestada na fase clínica mais precoce da doença, mostrando relação direta com a gravidade do estado de insuficiência renal⁷²⁻⁷⁵. O aumento do tônus simpático altera a função renal em decorrência de retenção de volume, reabsorção de sódio, redução do fluxo sanguíneo renal e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁷⁶. As meta-análises têm demonstrado que a função renal comprometida é um fator de risco cardiovascular independente⁷⁷ e outros estudos relataram que a ativação adrenérgica exerce impacto adverso sobre a morbidade cardiovascular e, no caso de insuficiência renal, também sobre a mortalidade cardiovascular^{68-70,75}. Conseqüentemente, evitar mais danos da função renal é um alvo terapêutico, por si só⁷⁸. Tinucci et al.⁷⁹ avaliaram a atividade nervosa simpática muscular basal e os mecanismos de hiperatividade simpática na insuficiência renal crônica leve de causa hipertensiva. A atividade nervosa simpática muscular basal foi significativamente maior em hipertensos com insuficiência renal leve (34 rajadas/minuto), em comparação com hipertensos com função renal normal (24 rajadas/minuto; $P < 0,05$) e com normotensos (16 rajadas/minuto; $P < 0,05$) (Figura 1). Essa descoberta demonstrou que a atividade simpática elevada pode ser detectada precocemente na insuficiência renal⁷⁹. Recentemente, Hering et al.⁸⁰ publicaram que a denervação renal simpática em pacientes hipertensos refratários promoveu redução significativa da pressão arterial associada a substancial e rápida diminuição das propriedades de disparo individuais das fibras vasoconstritoras simpáticas, usando o método da atividade nervosa simpática muscular, em comparação com pacientes hiperten-

sos resistentes que não foram submetidos a denervação renal simpática, após 3 meses de acompanhamento⁸⁰ (Figura 2). A interrupção dessa hiperatividade simpática e do ciclo de realimentação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode, pelo menos em parte, ser benéfica para essa população. A denervação renal simpática, além de segura, pode ser considerada uma nova estratégia terapêutica promissora para pacientes com hipertensão e doença renal crônica⁸¹⁻⁸⁴ (Figura 3), reduzindo o nível da atividade da renina, da angiotensina II e da aldosterona em seres humanos⁸⁵. Outro estudo recente⁸⁶, que incluiu portadores de doença renal terminal e pressão arterial não controlada, demonstrou que a denervação renal simpática é factível nesses pacientes, além de promover redução sustentada da pressão arterial sistólica ao longo de 12 meses e diminuição significativa da atividade nervosa simpática muscular.

Em 2012, Brandt et al.⁸⁷ demonstraram, pela primeira vez, que, além do conhecido efeito redutor sobre a pressão arterial, a denervação renal simpática reduziu significativamente a massa do ventrículo esquerdo e melhorou a função diastólica avaliadas pelo ecocardiograma, o que pode ter implicações importantes para o prognóstico em pacientes com hipertensão resistente com alto risco cardiovascular⁸⁷. Posteriormente, Mahfoud et al.⁸⁸ submeteram 72 pacientes hipertensos refratários a ressonância nuclear magnética cardíaca (55 pacientes foram submetidos a denervação renal simpática e 17 serviram como controle) antes e 6 meses após o procedimento. Os dados clínicos e os resultados da ressonância nuclear magnética cardíaca foram analisados cegamente. A denervação renal simpática reduziu significativamente as



* $P < 0,05$ vs. HT; ** $P < 0,05$ vs. NT.

Figura 1: Atividade nervosa simpática muscular em pacientes com insuficiência renal crônica leve, hipertensos e normotensos. Valores expressos como média \pm desvio padrão⁷⁹. ANSM = atividade nervosa simpática muscular; HT = hipertensos; IRCL = insuficiência renal crônica leve; NT = normotensos.

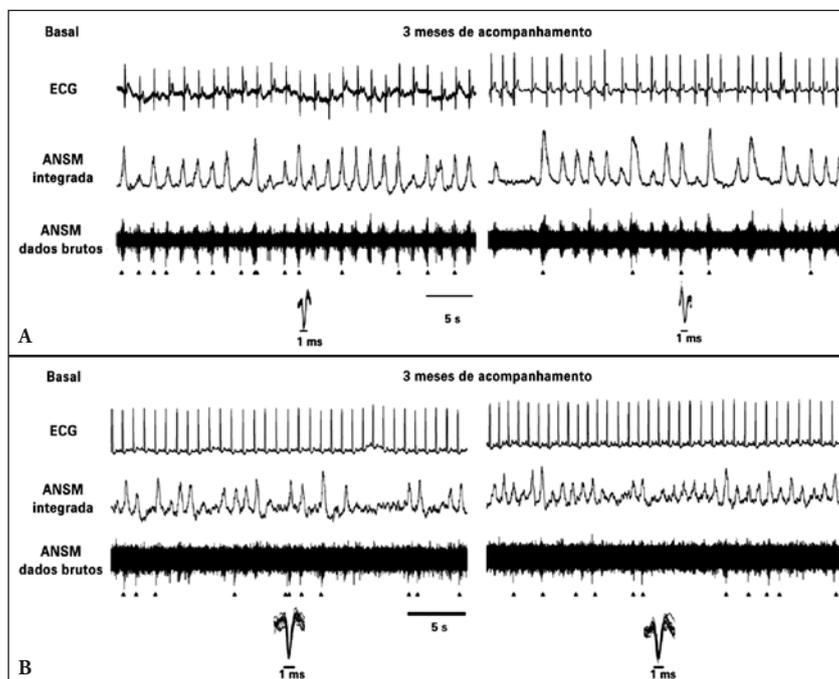
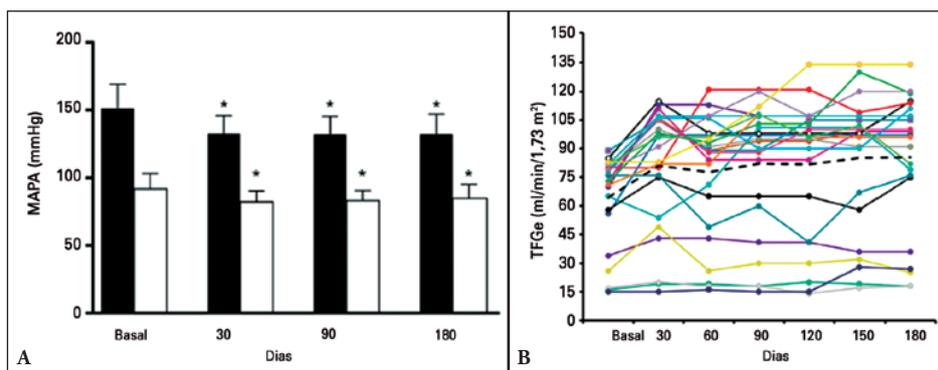


Figura 2: Registros representativos de eletrocardiograma, fibra única (ANSM integrada) e múltiplas unidades (ANSM dados brutos) da atividade nervosa simpática muscular de um paciente hipertenso resistente antes e 3 meses após ser submetido a denervação renal simpática (A) e de outro paciente hipertenso resistente antes e após 3 meses de acompanhamento sem ser submetido a denervação renal (B)⁸⁰. ANSM = atividade nervosa simpática muscular; ECG = eletrocardiograma.



* $P < 0,0001$ vs. valores basais correspondentes ($n = 24$).

Figura 3: Em A, média das medidas das pressões arteriais sistólica (barras fechadas) e diastólica (barras abertas) na monitorização ambulatória da pressão arterial de 24 horas, antes e nos dias 30, 90 e 180 após a denervação renal em pacientes hipertensos refratários e portadores de doença renal crônica⁸¹. Em B, valores individuais para taxa de filtração glomerular estimada antes e nos dias 30, 60, 90, 120, 150 e 180 após denervação renal em pacientes hipertensos refratários e portadores de doença renal crônica ($n = 24$). A média dos valores está demonstrada como a linha preta tracejada⁸¹. MAPA = medida ambulatória da pressão arterial; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

pressões arteriais sistólica e diastólica em cerca de 22/8 mmHg e a massa ventricular esquerda indexada em cerca de 7,1% ($46,3 \pm 13,6 \text{ g/m}^{1,7}$ vs. $43 \pm 12,6 \text{ g/m}^{1,7}$; $P < 0,001$), sem mudanças no grupo controle ($41,9 \pm 10,8 \text{ g/m}^{1,7}$ vs. $42 \pm 9,7 \text{ g/m}^{1,7}$; $P = 0,653$). Nos pacientes em que se encontrava reduzida antes do procedimento ($< 50\%$), a FEVE aumentou significativamente após a denervação renal simpática (43% vs. 50%; $P < 0,001$). A tensão circunferencial ventricular esquerda avaliada como

um substituto da função diastólica no subgrupo de pacientes com tensão reduzida na linha de base aumentou 21% no grupo submetido a denervação renal simpática (214,8 vs. 217,9; $P < 0,001$) e não apresentou aumento nos pacientes do grupo controle (215,5 vs. 216,4; $P = 0,508$). Em 15 dos 18 (83%) não respondedores à denervação renal simpática (a responsividade à denervação renal simpática foi definida como queda da pressão arterial sistólica ≥ 10 mmHg), a massa ventricular esquerda

indexada foi significativamente reduzida ($52,1 \pm 14,9$ g/m² para $47,8 \pm 14,4$ g/m²; $P = 0,001$). Curiosamente, as alterações cardíacas estruturais e funcionais ocorreram, em parte, independentemente da pressão arterial, apontando para uma interferência direta da modulação da atividade do sistema nervoso simpático.

Em 2014, Doltra et al.⁸⁹ submeteram 23 pacientes hipertensos refratários a denervação renal simpática e 5 pacientes serviram como controle, avaliados prospectivamente. A ressonância nuclear magnética cardíaca, de 1,5 tesla, foi realizada em todos os pacientes antes e 6 meses após o procedimento. A massa ventricular esquerda indexada, a fração do volume extracelular septal e o volume extracelular absoluto indexado (uma medida quantitativa da matriz extracelular) foram quantificados. A denervação renal simpática diminuiu significativamente a massa ventricular esquerda, enquanto o volume extracelular permaneceu estável. Os resultados sugerem que a diminuição observada na massa ventricular esquerda não decorreu exclusivamente da reversão da hipertrofia dos miócitos, mas também da redução adicional do conteúdo de colágeno, indicando fibrose miocárdica intersticial. Em 2015, McLellan et al.⁹⁰ submeteram 14 pacientes hipertensos refratários a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas, ecocardiograma, ressonância nuclear magnética cardíaca e estudo eletrofisiológico, antes e 6 meses após a denervação renal simpática. O estudo eletrofisiológico incluiu medidas de duração da onda P, períodos refratários efetivos, e os tempos de condução. O mapeamento eletroanatômico do átrio direito foi completo para determinar a velocidade de condução tanto local como regional, além da voltagem do tecido. Após o procedimento, a média da pressão arterial na MAPA de 24 horas reduziu, a velocidade de condução global aumentou significativamente e o tempo de condução encurtou. As mudanças na velocidade de condução apresentaram correlação positiva com as mudanças da média da pressão arterial sistólica da MAPA de 24 horas. Também houve redução significativa da massa ventricular esquerda e fibrose ventricular difusa à ressonância nuclear magnética cardíaca. Mais recentemente, Dörr et al.⁹¹ estudaram 100 pacientes hipertensos refratários consecutivamente, os quais foram submetidos a denervação renal simpática. A resposta terapêutica foi definida como redução da pressão arterial sistólica do consultório > 10 mmHg (pacientes considerados respondedores), 6 meses após o procedimento. Amostras de sangue venoso foram coletadas para a mensuração de pró-peptídeos amino-terminais (PINP, PIIINP) e um pró-peptídeo terminal carboxilo (PICP), antes e 6 meses após a

denervação renal simpática. Esse estudo avaliou o efeito da denervação renal no aumento da absorção do colágeno, refletido por esses biomarcadores específicos para reabsorção da matriz extracelular cardíaca e fibrose cardiovascular. Redução significativa da pressão arterial sistólica do consultório de 24,3 mmHg foi documentada 6 meses após a denervação renal simpática, assim como os níveis séricos de PICP, PINP e PIIINP foram significativamente inferiores aos valores basais nos pacientes com maior reabsorção de colágeno, demonstrando diferenças significativas comparativamente aos respondedores e não respondedores em relação à queda da pressão arterial. Esses resultados sugerem efeito benéfico da denervação renal simpática na fibrose cardiovascular, na doença cardíaca hipertensiva e na lesão de órgão-alvo em pacientes de alto risco.

Sabe-se, há anos, que o controle da pressão arterial reduz a taxa de progressão da doença renal crônica. No entanto, só recentemente a denervação renal simpática emergiu como uma ferramenta poderosa para o controle da hipertensão resistente^{92,93}. Esse procedimento também já se mostrou eficaz no controle da hipertensão refratária, mesmo em pacientes com doença renal crônica. Em dois estudos com um período de acompanhamento curto, a denervação renal simpática foi associada a aumento da TFG^{81,94,95} e redução da albuminúria^{81,94,96}. Recentemente, Kiuchi et al.⁹⁷ relataram pela primeira vez redução da massa ventricular esquerda e do diâmetro, melhora da função sistólica (Figura 4), e correlação entre aumento da TFG e redução da massa ventricular esquerda 6 meses após a denervação renal simpática em pacientes hipertensos resistentes portadores de doença renal crônica e com hipertrofia ventricular esquerda (Figura 5).

Em relação às arritmias atriais, sabe-se que a fibrilação atrial frequentemente complica a doença renal crônica e está associada a resultados adversos. A progressão para doença renal terminal é uma das principais complicações da doença renal crônica, sendo a incidência de fibrilação atrial associada a maior risco de evolução para o estágio terminal da doença renal crônica⁹⁸. A estratégia ideal para o tratamento da fibrilação atrial é o controle do ritmo, mas às vezes isso é muito difícil de ser alcançado⁹⁹. Recentemente, Pokushalov et al.¹⁰⁰ reportaram que a denervação renal simpática reduz as pressões arteriais sistólica e diastólica em pacientes com hipertensão resistente, além de diminuir a recorrência de fibrilação atrial paroxística e persistente, quando combinada ao isolamento das veias pulmonares¹⁰⁰. O isolamento das veias pulmonares e/ou o antro destas são a pedra angular para a maioria dos procedimentos de ablação de fibrila-

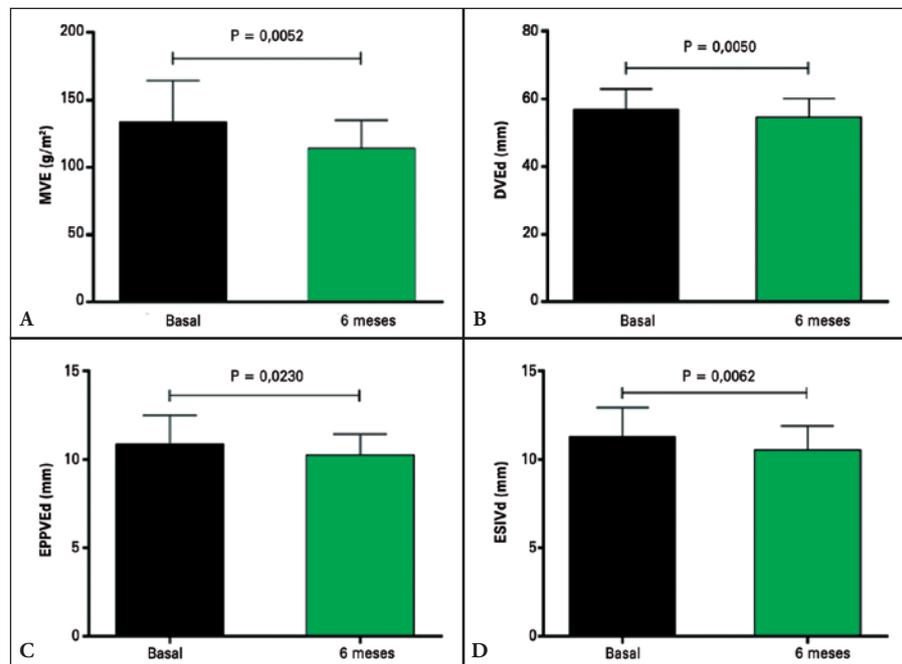


Figura 4: Massa ventricular esquerda (A), dimensão interna do ventrículo esquerdo no final da diástole (B), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole (C), e espessura do septo interventricular no final da diástole (D) antes e 6 meses após denervação renal em pacientes portadores de hipertrofia ventricular esquerda, doença renal crônica e hipertensão refratária (n = 15). Valores expressos como média \pm DP⁹⁷. DVEd = dimensão interna do ventrículo esquerdo no final da diástole; EPPVEd = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole; ESIVd = espessura do septo interventricular no final da diástole; MVE = massa ventricular esquerda.

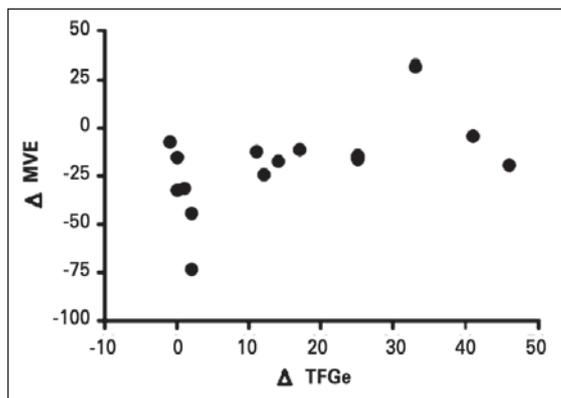


Figura 5: Correlação entre variação do aumento da taxa de filtração glomerular estimada e variação da redução da massa ventricular esquerda 6 meses após denervação renal em pacientes hipertensos resistentes portadores de doença renal crônica e hipertrofia ventricular esquerda (n = 15)⁹⁷. Δ = variação; MVE = massa ventricular esquerda; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

ção atrial. Se os potenciais dessas veias são atingidos, completar o isolamento elétrico dessas estruturas deve ser o objetivo do procedimento. Para esses procedimentos, o isolamento completo de todos os potenciais venosos pulmonares é atualmente o melhor e mais aceito objetivo. Particularmente, nosso grupo pensa que a denervação renal simpática pode reduzir a recorrência de fibrilação

atrial em pacientes com doença renal crônica pela modulação da hiperatividade simpática presente nessa doença, suprimindo focos arritmogênicos por ela deflagrados. Já em doentes hipertensos com fibrilação atrial permanente, as terapias farmacológica e não farmacológica para o controle da frequência cardíaca em vários pacientes com frequência ventricular elevada continuam a ser insatisfatórias. Recentemente, reportamos o resultado de um estudo em 20 pacientes hipertensos com fibrilação atrial permanente e frequência cardíaca elevada submetidos a uso de betabloqueador (n = 10) ou denervação renal simpática (n = 10) e acompanhados durante 6 meses¹⁰¹. Os pacientes incluídos foram submetidos a Holter de 24 horas, MAPA de 24 horas e ecocardiograma no início do estudo e depois de 1 mês e de 6 meses de acompanhamento. Nossos resultados demonstraram que, nos 20 pacientes hipertensos controlados com fibrilação atrial permanente, houve diminuição das frequências cardíacas máxima, média e mínima medidas pelo Holter de 24 horas durante os 6 meses de acompanhamento, tanto para o grupo usando bisoprolol (n = 10) como para o grupo submetido a denervação renal simpática (n = 10). No entanto, pôde-se observar que 6 meses após a denervação renal simpática a diminuição da frequência cardíaca foi mais intensa

na frequência cardíaca média ($\Delta = -12 \pm 2$ bpm; $P < 0,0001$) e na frequência cardíaca máxima ($\Delta = -21 \pm 6$ bpm; $P = 0,0050$) no grupo submetido a denervação renal simpática, quando comparado ao grupo usando betabloqueador. Além disso, não houve nenhuma alteração significativa na média da MAPA de 24 horas, e houve redução do diâmetro do átrio esquerdo ($\Delta = -2,7 \pm 1,2$ mm; $P = 0,0391$) no grupo submetido a denervação renal simpática, em comparação com o grupo usando betabloqueador, aos 6 meses de acompanhamento.

A hiperatividade simpática desempenha papel crítico no desenvolvimento, na manutenção e no agravamento das arritmias ventriculares¹⁰². Recentemente, Armaganijian et al.¹⁰³ relataram a importância da ativação simpática em pacientes com arritmias ventriculares e sugeriram um papel potencial para a denervação renal simpática na redução da carga arritmica, pois em 10 pacientes com CDI e arritmias ventriculares refratárias a qualquer tratamento prévio a denervação renal simpática foi associada a redução significativa dessas arritmias, sem complicações relacionadas ao procedimento. Recentemente, nosso grupo relatou um caso de redução de ectopias ventriculares polimórficas refratárias ao uso de sotalol e bisoprolol, detectadas ao Holter de 24 horas, em paciente de 32 anos, masculino, hipertenso e com sinais e sintomas de baixo débito, havendo diminuição de 28.983 ectopias ventriculares polimórficas e 8 episódios de taquicardia ventricular não sustentada para 854 ectopias ventriculares polimórficas sem episódios de taquicardia ventricular não sustentada, sem sintomas e sem uso de qualquer antiarrítmico ou betabloqueador, 3 meses após o paciente ter sido submetido a denervação renal simpática¹⁰⁴.

Conclusão

Nos portadores de doença renal terminal, provavelmente, não haverá recuperação da função renal, visto que esses pacientes apresentam TFGe < 45 ml/min/1,73m². A redução da massa ventricular esquerda e do diâmetro diastólico cardíaco, a melhora da função sistólica, a correlação entre aumento da TFG e redução da massa ventricular esquerda após a denervação renal simpática em pacientes hipertensos resistentes portadores de doença renal crônica e com hipertrofia ventricular esquerda, e a redução de ectopias ventriculares polimórficas e de arritmias ventriculares refratárias nos fazem acreditar que a denervação renal simpática parece ser eficaz na redução de lesões de órgãos-alvo, tais como o coração e os rins. No entanto, muitos dos fatores aqui discutidos, que levam à morte súbita cardíaca em portadores de doença renal terminal, parecem ser modificáveis pela denervação renal simpática, de acordo com

os estudos mencionados. Isso tornaria essa nova ferramenta útil na modificação de tais fatores de risco, até agora não modificáveis.

Referências

1. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):e1-e478.
2. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247-59.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217-23.
5. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, Collins AJ, Brown WW, Klag MJ, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2008;121(4):332-40.
6. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659-63.
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;12(9 Suppl):S16-S23.
8. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(7):1606-15.
9. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(3):745-53.
10. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290(13):697-701.
11. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2049-60.
12. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cardiovascular Health Study: Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):497-505.
13. Deo R, Fyr CL, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, et al. Health ABC study: Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease—an association independent of atherosclerotic events: Results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J.* 2008; 155(1):62-8.
14. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Sudden death risk in overt coronary heart disease: The Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113(3):799-804.
15. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation.* 1993;88(6):2953-61.
16. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al.; American College of Cardio-

- logy/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;117(21):e350-e408.
17. Myerberg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden death. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 742-79.
 18. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: Two year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1161-6.
 19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
 20. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):485-90.
 21. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
 22. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*. 2006;114(25):2766-72.
 23. Deo R, Lin F, Vittinghoff E, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Kidney dysfunction and sudden cardiac death among women with coronary heart disease. *Hypertension*. 2008;51(6):1578-82.
 24. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int*. 2009;76(6):652-8.
 25. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Chonchol M, et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(2):159-64.
 26. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):853-906.
 27. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int*. 2005;68(2):818-25.
 28. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, Meoni LA, Jaar BG, Fink NE, et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int*. 2008;74(10):1335-42.
 29. Wang AY, Lam CW, Chan IH, Wang M, Lui SF, Sanderson JE. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: A 5-year prospective analysis. *Hypertension*. 2010;56(2):210-6.
 30. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*. 2002;141(2):191-7.
 31. Cerasola G, Nardi E, Mulè G, Palermo A, Cusimano P, Guarneri M, et al. Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(2):203-10.
 32. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(1):125-34.
 33. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(2):320-7.
 34. Moran A, Katz R, Jenny NS, Astor B, Bluemke DA, Lima JA, et al. Left ventricular hypertrophy in mild and moderate reduction in kidney function determined using cardiac magnetic resonance imaging and cystatin C: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):839-48.
 35. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int*. 2006;69(10):1839-45.
 36. Cioffi G, Tarantini L, Frizzi R, Stefenelli C, Russo TE, Selmi A, et al. Chronic kidney disease elicits excessive increase in left ventricular mass growth in patients at increased risk for cardiovascular events. *J Hypertens*. 2011;29(3):565-73.
 37. Schroeder AP, Kristensen BO, Nielsen CB, Pedersen EB. Heart function in patients with chronic glomerulonephritis and mildly to moderately impaired renal function. An echocardiographic study. *Blood Press*. 1997;6(5):286-93.
 38. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1276-83.
 39. Amann K, Kronenberg G, Gehlen F, Wessels S, Orth S, Münter K, et al. Cardiac remodelling in experimental renal failure-an immunohistochemical study. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(8):1958-66.
 40. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(1):39-44.
 41. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1454-9.
 42. Reinier K, Dervan C, Singh T, Uy-Evanado A, Lai S, Gunson K, et al. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1177-82.

43. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of postmyocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006;114(1):32-9.
44. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568):1208-19.
45. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, Westenberg JJ, Marsan NA, Kaandorp TA, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):183-90.
46. Pai AS, Giachelli CM. Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1637-40.
47. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, et al. Nephrotest Study Group. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(5):967-74.
48. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):124-36.
49. Shroff R, Shanahan CM. Klotho: An elixir of youth for the vasculature? *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):5-7.
50. Perticone F, Maio R, Tripepi G, Zoccali C. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation*. 2004;110(7):821-5.
51. Perticone F, Maio R, Perticone M, Sciacqua A, Shehaj E, Naccarato P, et al. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation*. 2010;122(4):379-84.
52. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):773-9.
53. Schlieper G, Aretz A, Verberckmoes SC, Krüger T, Behets GJ, Ghadimi R, et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):689-96.
54. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port F. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2131-8.
55. Waldo AL, Plumb VJ, Arciniegas JG, MacLean WA, Cooper TB, Priest MF, et al. Transient entrainment and interruption of the atrioventricular bypass pathway type of paroxysmal atrial tachycardia. A model for understanding and identifying reentrant arrhythmias. *Circulation*. 1983;67(1):73-83.
56. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115(15):2006-14.
57. Morales MA, Gremigni C, Dattolo P, Piacenti M, Cerrai T, Fazi A, et al. Signal-averaged ECG abnormalities in haemodialysis patients. Role of dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(3):668-73.
58. Patel RK, Mark PB, Halliday C, Steedman T, Dargie HJ, Cobbe SM, et al. Microvolt T-wave alternans in end-stage renal disease patients—associations with uremic cardiomyopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):519-27.
59. Morris ST, Galiatsou E, Stewart GA, Rodger RS, Jardine AG. QT dispersion before and after hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(1):160-3.
60. Lorincz I, Mátyus J, Zilahi Z, Kun C, Karányi Z, Kakuk G. QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(6):1297-302.
61. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;55(4):1553-9.
62. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(12):2268-73.
63. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1099-107.
64. Perl J, Chan CT. Timing of sudden death relative to the hemodialysis procedure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(12):668-9.
65. Brotman DJ, Bash LD, Qayyum R, Crews D, Whitsell EA, Astor BC, et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1560-70.
66. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cozzolino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1912-8.
67. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. *Lancet*. 1988;2(8606):305-9.
68. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;105(11):1354-9.
69. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens*. 2010;23(10):1052-60.
70. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009;54(4):690-7.
71. Paton JF, Raizada MK. Neurogenic hypertension. *Exp Physiol*. 2010;95(5):569-71.
72. McGrath BP, Ledingham JG, Benedict CR. Catecholamines in peripheral venous plasma in patients on chronic haemodialysis. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55(1):89-96.
73. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):933-9.
74. Neumann J, Ligtgenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int*. 2004;65(5):1568-76.
75. Grassi G, Bertolli S, Seravalle G. Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):46-51.
76. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197.
77. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with

- and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380(9854):1649-61.
78. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al.; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1952-61.
79. Tinucci T, Abrahão SB, Santello JL, Mion D Jr. Mild chronic renal insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Hum Hypertens*. 2001;15(6):401-6.
80. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61(2):457-64.
81. Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz Carreira MA, Kiuchi T, Chen S, Andrea BR, et al. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2114-21.
82. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1250-7.
83. Schlaich MP, Bart B, Hering D, Walton A, Marusic P, Mahfoud F, et al. Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2214-20.
84. Luo D, Zhang X, Lu CZ. Renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension with chronic renal failure: first-in man experience. *Chin Med J*. 2013;126(7):1392-3.
85. Wang L, Lu CZ, Zhang X, Luo D, Zhao B, Yu X, et al. The effect of catheter based renal sympathetic denervation on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with resistant hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013;41(1):3-7.
86. Schlaich MP, Bart B, Hering D, Walton A, Marusic P, Mahfoud F, et al. Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2214-20.
87. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(10):901-9.
88. Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, 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):2224-31b.
89. Doltra A, Messroghli D, Stawowy P, Hassel JH, Gebker R, Leppänen O, et al. Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(6):e001353.
90. McLellan AJ, Schlaich MP, Taylor AJ, Prabhu S, Hering D, Hammond L, et al. Reverse cardiac remodeling after renal denervation: Atrial electrophysiologic and structural changes associated with blood pressure lowering. *Heart Rhythm*. 2015;12(5):982-90.
91. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Gaede L, Troidl C, Morzeck K, et al. Influence of Renal Sympathetic Denervation on Cardiac Extracellular Matrix Turnover and Cardiac Fibrosis. *Am J Hypertens*. 2015;28(10):1285-92.
92. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, 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):622-9.
93. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
94. Kiuchi MG, Chen S, Andrea BR, Kiuchi T, Carreira MA, Graciano ML, et al. Renal sympathetic denervation in patients with hypertension and chronic kidney disease: does improvement in renal function follow blood pressure control? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(11):794-800.
95. Delacroix S. 18099 - Renal Sympathetic Denervation Increases Renal Artery Blood Flow: a Serial MRI Study in Resistant Hypertension. Data from ADELAIDE-ENLIGHTN AND RENAL BLOOD FLOW. AHA Scientific Sessions (AHA) - 2014. Date: 2014/11/16.
96. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Ewen S, et al. Improvement of albuminuria after renal denervation. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):311-5.
97. Kiuchi MG, Graciano ML, de Queiroz Carreira MA, Kiuchi T, Chen S, Andrea BR, et al. Effects of renal sympathetic denervation in left ventricular hypertrophy in CKD refractory hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2015;202:121-3.
98. Bansal N, Xie D, Tao K, Chen J, Deo R, Horwitz E, et al; CRIC Study. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1189-96. Epub 2016 Apr 12.
99. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
100. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1163-70.
101. Kiuchi MG, Chen S, Silva GR, Paz LMR, Souto GLL. Effects of renal sympathetic denervation in comparison to β -blocker on heart rate control in hypertensive patients with permanent atrial fibrillation. *J Clin Exp Cardiol*. 2016;7:439.
102. Leenen FH. Cardiovascular consequences of sympathetic hyperactivity. *Can J Cardiol*. 1999;15 Suppl A:2A-7A.
103. Armaganijan LV, Staico R, Moreira DA, Lopes RD, Medeiros PT, Habib R, et al. 6-month outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillators undergoing renal sympathetic denervation for the treatment of refractory ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):984-90.
104. Kiuchi MG, Vitorio FP, da Silva GR, Paz LM, Souto GL. A Case Report of Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Polymorphic Ventricular Premature Complexes: Expanding Horizons. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(50):e2287.