

Denervação Simpática Renal e Qualidade de Vida

Luciana Armaganijan¹, Rodolfo Staico², Aline Moraes³, Alexandre Abizaid⁴, Dalmo Moreira⁵, Celso Amodeo⁶, Marcelo Katz⁷, J. Eduardo Sousa⁸

RESUMO

Introdução: A denervação simpática renal (DSR) é estratégia promissora no tratamento da hipertensão arterial resistente. Nenhum estudo avaliou o efeito da DSR na qualidade de vida em nosso meio, objetivo deste estudo. **Métodos:** O questionário *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D-5L) foi utilizado para avaliar a qualidade de vida de 10 pacientes submetidos a DSR, sendo aplicado antes e 3 meses após o procedimento. **Resultados:** A média de idade foi de $47,3 \pm 12$ anos e 90% dos pacientes eram do sexo feminino. A pressão arterial basal foi de $187 \pm 37,5/104 \pm 18,5$ mmHg e o número de anti-hipertensivos utilizados foi de $7,6 \pm 1,3$. Antes do procedimento, o valor atribuído ao estado de saúde foi de $37,5 \pm 22,7$, aumentando aos 3 meses para $70,5 \pm 20,9$ ($P = 0,01$). No seguimento, além da diminuição do número de anti-hipertensivos ($7,6 \pm 1,3$ vs. $6 \pm 2,2$; $P = 0,05$), foi observada tendência a queda dos níveis da pressão sistólica (187 ± 36 mmHg vs. 170 ± 44 mmHg; $P = 0,10$) e da pressão diastólica (104 ± 18 mmHg vs. 98 ± 20 mmHg; $P = 0,20$). A melhora do estado de saúde resultou da redução de problemas relacionados a mobilidade, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. A magnitude da redução da pressão arterial não se associou à melhora da qualidade de vida em todos os pacientes. Por outro lado, aqueles que experimentaram redução do número de anti-hipertensivos relataram melhor estado de saúde. **Conclusões:** Hipertensos resistentes apresentam baixos escores de estado de saúde. A DSR apontou melhora da qualidade de vida na maioria dos pacientes. Estudos maiores são necessários para confirmar benefícios consistentes.

DESCRIPTORIOS: Hipertensão. Rins. Simpatectomia. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Renal Sympathetic Denervation and Quality of Life

Background: Renal sympathetic denervation (RSD) is a promising strategy in the treatment of resistant hypertension. No studies have assessed the effect of RSD on quality of life in our country, which was the aim of this study. **Methods:** The EuroQol-5 Dimensions questionnaire (EQ-5D-5L) was chosen to evaluate quality of life in 10 patients undergoing RSD, and it was applied before and 3 months after the procedure. **Results:** Mean age was 47.3 ± 12 years and 90% of the patients were female. Baseline blood pressure was $187 \pm 37.5/104 \pm 18.5$ mmHg and the number of antihypertensive drugs was 7.6 ± 1.3 . Before the procedure, the value assigned to health status was 37.5 ± 22.7 , increasing at 3 months to 70.5 ± 20.9 ($P = 0.01$). In the follow-up, in addition to a decrease in the number of antihypertensive drugs (7.6 ± 1.3 vs. 6 ± 2.2 ; $P = 0.05$), a trend towards reduced levels of systolic blood pressure (187 ± 36 mmHg vs 170 ± 44 mmHg; $P = 0.10$) and diastolic blood pressure (104 ± 18 mmHg vs 98 ± 20 mmHg; $P = 0.20$) was observed. Health status improvement resulted from a reduction of problems related to mobility, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. The magnitude of blood pressure reduction was not associated with improved quality in all of the patients. On the other hand, those who had a decrease in the number of antihypertensive drugs reported a better health status. **Conclusions:** Patients with resistant hypertension have poor health status scores. RSD improved quality of life in most patients. Further studies are required to confirm consistent benefits.

DESCRIPTORS: Hypertension. Kidney. Sympathectomy. Quality of life.

¹ Médica cardiologista da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil. *Fellow* de pesquisa do programa *Masters of Health Sciences in Clinical Research* da Duke University (Durham, Estados Unidos).

² Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

³ Médica cardiologista da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Livre-docente. Diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Doutor. Chefe da Seção Médica de Eletrofisiologia e Arritmias Cardíacas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Doutor. Chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Doutor. Médico do Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica. São Paulo, SP, Brasil. *Fellow* de pesquisa do programa *Masters of Health Sciences in Clinical Research* da Duke University (Durham, Estados Unidos).

⁸ Livre-docente. Diretor do Centro de Intervenções em Doenças Estruturais do Coração do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Luciana Armaganijan. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-180
E-mail: luciana_va@hotmail.com

Recebido em: 15/1/2013 • Aceito em: 5/3/2013

A prevalência de hipertensão arterial resistente varia de 10% a 15%, dependendo da população estudada e das definições aplicadas. Cifras ainda mais elevadas são observadas em condições associadas à hiperatividade simpática, tais como obesidade, apneia obstrutiva do sono, diabetes e disfunção renal. A hipertensão arterial crônica associa-se a risco substancial de acidente vascular cerebral, doença arterial coronária e vasculopatias. Em pacientes com idades entre 40 anos e 70 anos, cada incremento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou 10 mmHg na pressão arterial diastólica duplica o risco de doença cardiovascular na faixa de valores de pressão arterial entre 115/75 mmHg e 185/115 mmHg.¹ Estudos indicam que a hipertensão arterial associa-se a pior qualidade de vida.^{2,3}

Recentemente, o estudo Symplicity HTN-2 demonstrou redução significativa dos níveis pressóricos em pacientes hipertensos resistentes à terapia farmacológica submetidos a denervação simpática renal.⁴ Entretanto, dados quanto a segurança e eficácia a longo prazo, redução do número de anti-hipertensivos, relação custo-efetividade e efeitos sobre a qualidade de vida não foram avaliados, sobretudo na população brasileira. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da experiência com a denervação simpática renal na qualidade de vida em portadores de hipertensão arterial resistente em um centro terciário.

MÉTODOS

População

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos a denervação simpática renal que apresentavam como critérios de inclusão: idade entre 18 anos e 80 anos; pressão arterial sistólica aferida em consultório > 160 mmHg a despeito do tratamento com pelo menos 3 fármacos anti-hipertensivos; pressão arterial controlada com pelo menos 4 anti-hipertensivos; e anatomia favorável à denervação simpática renal determinada pela angiografia renal. Eram critérios de exclusão: hipertensão arterial secundária; depuração de creatinina < 45 ml/minuto; hepatopatia grave; insuficiência cardíaca classe funcional III/IV da New York Heart Association (NYHA) ou fração de ejeção < 35%; anomalias de artéria renal, como estenose > 50%, presença de stent ou angioplastia prévia; diâmetro < 4 mm e/ou comprimento da artéria renal < 20 mm; gestação; expectativa de vida < 1 ano ou incapacidade de completar os requisitos de seguimento. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido em todos os casos e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

Questionário EuroQol-5 Dimensions

O EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D-5L), um questionário desenvolvido pelo grupo EuroQol, tem como objetivo medir, de maneira simples e genérica, o estado de saúde e, assim, auxiliar na avaliação clínica e na

implementação de medidas econômicas.⁵ Aplicável a uma ampla variedade de condições de saúde, o EQ-5D-5L não exige elevado grau cognitivo e é realizado em poucos minutos.

O instrumento considera cada domínio de forma independente e não admite um escore total de qualidade de vida, considerando a premissa de que a qualidade de vida é um construto multidimensional. É composto por duas páginas e inclui dois componentes principais: um sistema descritivo, que define a qualidade de vida relativa à saúde (HR-QoL) em 5 dimensões (mobilidade, cuidados pessoais, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão), cada uma com 5 níveis de gravidade (1 - nenhum problema; 2 - algum problema; 3 - problema moderado; 4 - problema grave; e 5 - problema extremo); e uma escala visual (*Visual Analogue Scale* – VAS), na qual o paciente assinala como se sente, numa escala de 0 a 100, em que 0 representa o pior estado de saúde imaginável e 100, o melhor, sendo o valor assinalado escrito numa caixa disposta ao lado da escala (Figura 1). Os pacientes são então classificados em códigos de saúde distintos de 5 dígitos.⁵ Por exemplo, o estado 11111 indica ausência de problemas em todas as dimensões, o estado 55555 representa problemas extremos nas 5 dimensões, enquanto o estado 12345 representa nenhum problema na mobilidade, algum problema nos cuidados pessoais, problema moderado relacionado às atividades usuais, problema grave de dor/desconforto e problema extremo de ansiedade/depressão.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas, como frequências absolutas e relativas. A comparação entre as variáveis contínuas foi realizada pelo teste *t* de Student pareado, considerando os valores pré e pós-procedimento. Valores de *P* < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. O programa STATA 11 SE foi utilizado para as análises estatísticas e para a representação gráfica.

RESULTADOS

No total, 10 pacientes (idade de 47,3 ± 12 anos, 90% mulheres) foram submetidos a denervação simpática renal no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo, SP, Brasil) entre julho e novembro de 2012. A pressão arterial basal foi de 187 ± 37,5/104 ± 18,5 mmHg e o número médio de anti-hipertensivos foi de 7,6 ± 1,3 (variando de 5 a 9). A média de tempo do diagnóstico de hipertensão arterial foi de 18,3 ± 10,6 anos. Todos os pacientes preencheram o questionário antes do procedimento e aos 3 meses de seguimento. O questionário foi aplicado de forma presencial por especialista na área de hipertensão arterial. Aos 3 meses, observou-se tendência de redução dos níveis tensioniais: pressão arterial sistólica pré vs. pós (187 ±

<p>Para cada um dos tópicos abaixo, marque apenas UMA alternativa que melhor descreve sua saúde HOJE</p>	
<p>MOBILIDADE</p> <p>Não tenho problemas para caminhar <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho algum problema para caminhar <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas moderados para caminhar <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas graves para caminhar <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas extremos para caminhar <input type="checkbox"/></p>	
<p>CUIDADOS PESSOAIS</p> <p>Não tenho problemas para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho algum problema para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas moderados para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas graves para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas extremos para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/></p>	
<p>ATIVIDADES USUAIS (trabalho, estudo, atividades domiciliares, familiares, lazer)</p> <p>Não tenho problemas para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho algum problema para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas moderados para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas graves para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho problemas extremos para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/></p>	
<p>DOR/DESCONFORTO</p> <p>Não tenho dor ou desconforto <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho algumas dores ou desconforto <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho dores ou desconforto moderados <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho dores ou desconforto graves <input type="checkbox"/></p> <p>Tenho dores ou desconforto extremos <input type="checkbox"/></p>	
<p>ANSIEDADE/DEPRESSÃO</p> <p>Não sou ansioso/deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Sou um pouco ansioso/deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Sou moderadamente ansioso/deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Sou muito ansioso/deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Sou extremamente ansioso/deprimido <input type="checkbox"/></p>	
<p>SUA SAÚDE HOJE = <input type="text"/></p>	
<p>1. Nós gostaríamos de saber como está sua saúde HOJE.</p> <p>2. Esta escala está marcada de 0 a 100.</p> <p>3. 100 significa a <u>melhor</u> saúde que você pode imaginar.</p> <p>0 significa a <u>pior</u> saúde que você pode imaginar.</p> <p>4. Marque um X na escala para indicar como está sua saúde HOJE.</p> <p>5. Agora, por favor, anote o número que você marcou na escala na caixa abaixo.</p>	
<p>A melhor saúde que você pode imaginar</p> <p>100</p> <p>95</p> <p>90</p> <p>85</p> <p>80</p> <p>75</p> <p>70</p> <p>65</p> <p>60</p> <p>55</p> <p>50</p> <p>45</p> <p>40</p> <p>35</p> <p>30</p> <p>25</p> <p>20</p> <p>15</p> <p>10</p> <p>5</p> <p>0</p> <p>A pior saúde que você pode imaginar</p>	

Figura 1 - Score EuroQOL. À esquerda, sistema descritivo que define a qualidade de vida relativa à saúde em 5 dimensões (HR-QoL); à direita, escala visual na qual o paciente assinala a percepção de seu estado de saúde (*Visual Analogue Scale* – VAS).

36 mmHg vs. 170 ± 44 mmHg; $P = 0,10$) e pressão arterial diastólica pré vs. pós (104 ± 18 mmHg vs. 98 ± 20 mmHg; $P = 0,20$) e diminuição significativa do número de anti-hipertensivos pré vs. pós ($7,6 \pm 1,3$ fármacos vs. $6 \pm 2,2$ fármacos; $P = 0,05$).

Antes e após o procedimento foram obtidas 20 combinações diferentes de valores atribuídos às dimensões. Nenhum paciente apontou ausência de problemas em todas as dimensões nem problemas extremos com cuidados pessoais, realização de atividades usuais ou dor/desconforto. Das 5 dimensões em análise, mobilidade e ansiedade/depressão constituíram as únicas geradoras de problemas extremos, enquanto os cuidados pessoais foram citados pela maioria dos pacientes como não causadores de problemas. Dois pacientes referiram ansiedade ou depressão extrema antes do procedimento, e em um deles não houve melhora durante o seguimento clínico. Houve melhora do grau de ansiedade/depressão em 4 pacientes, em 4 essa dimensão permaneceu inalterada e em 2 ocorreu piora (Tabela).

Antes do procedimento, o estado de saúde subjetivo médio foi de $37,5 \pm 22,7$, com melhora significativa aos 3 meses ($70,5 \pm 20,9$; $P = 0,01$) (Figuras 2 e 3). A melhora do estado de saúde foi resultado da redução dos problemas relacionados às dimensões de mobilidade, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/

depressão. A magnitude da redução da pressão arterial não se associou à melhora da qualidade de vida em todos os pacientes. Por outro lado, aqueles que experimentaram redução do número de anti-hipertensivos relataram melhora do estado de saúde após a denervação simpática renal.

DISCUSSÃO

A denervação simpática renal foi inicialmente empregada no tratamento da hipertensão arterial resistente no final da década de 1930. O procedimento consistia na esplanicectomia com simpatectomia tanto torácica como lombar associada a gangliectomia celiaca. Apesar dos resultados promissores, eventos adversos frequentes e incapacitantes, como hipotensão arterial ortostática, incontinência esfinteriana, disfunção sexual e sudorese paroxística excessiva, constituíam as principais limitações dessa estratégia. Hoobler et al.⁶ e Smithwick e Thompson⁷ demonstraram reduções significativas dos níveis pressóricos em até 45% dos pacientes entre o primeiro e o quinto anos pós-simpatectomia. Hoobler et al.⁶ relataram melhora de sintomas como cefaleia, tonturas, irritabilidade e nervosismo de forma desproporcional à redução da pressão arterial e satisfação de 95% dos pacientes submetidos à cirurgia. Crile⁸ demonstrou que, adicionalmente aos efeitos na pressão arterial, a gangliectomia celiaca se associa à redução de nervosismo, fadiga e irritabilidade em 78% dos casos.

TABELA
Proporção de pacientes, antes e após denervação simpática renal, para cada dimensão do questionário EQ-5D-5L

	Mobilidade (%)		Cuidados pessoais (%)		Atividades habituais (%)		Dor/desconforto (%)		Ansiedade/depressão (%)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Nenhum problema	0	20	70	70	20	40	20	20	10	10
Alguns problemas	20	30	30	30	30	30	40	40	20	40
Problemas moderados	50	20	0	0	40	10	10	30	30	10
Problemas graves	20	20	0	0	10	20	30	10	20	30
Problemas extremos	10	10	0	0	0	0	0	0	20	10



Figura 2 - Comparação do estado de saúde antes e após denervação simpática renal. As linhas pretas correspondem ao estado de saúde de cada paciente e a linha vermelha representa a média dos valores.

Os resultados do presente estudo indicam que pacientes portadores de hipertensão arterial resistente apresentam redução substancial da qualidade de vida. Nesta pequena série de casos, diversos aspectos melhoraram após a denervação simpática renal, tais como redução dos problemas relacionados às dimensões de mobilidade, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão.

Digno de nota é o fato de a melhora da qualidade de vida não ter sido associada ao grau de melhora dos níveis pressóricos em todos os pacientes. Por outro lado, aqueles que experimentaram redução do número de anti-hipertensivos relataram melhor estado de saúde. Apesar da pequena amostra populacional, demonstramos ausência de resposta à denervação simpática renal em 20% dos casos, compatível com dados da literatura.² Os 2 pacientes que não tiveram redução dos níveis tensionais ou do número de medicações foram os únicos que mantiveram seu estado de saúde inalterado após a denervação simpática renal. Um paciente relatou piora do estado de saúde decorrente de piora do grau de ansiedade consequente a problemas pessoais. Nossos resultados são semelhantes àqueles apresentados no estudo de Lambert et al.⁹, no qual 40 pacientes submetidos a

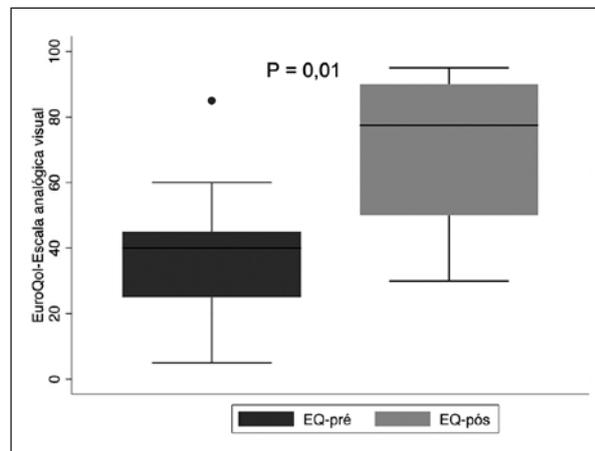


Figura 3. Box plot demonstrando diferença estatisticamente significativa no estado de saúde antes e após denervação simpática renal. EQ = EuroQol.

denervação simpática renal foram avaliados quanto à qualidade de vida por meio dos questionários SF-36 e Beck Depression Inventory-II após 3 meses de seguimento. Esses autores demonstraram reduções de 16 ± 4 mmHg e 6 ± 2 mmHg nas pressões arteriais sistólica e diastólica, respectivamente, e melhora da qualidade de vida à custa de aumento da vitalidade, função social, emoção e saúde mental, além de redução de sintomas de tristeza e cansaço e melhora da libido. A magnitude da redução dos níveis pressóricos também não esteve associada às mudanças de qualidade de vida.⁹

Em ratos com insuficiência renal crônica, a denervação simpática renal aferente previne o desenvolvimento de hipertensão e a elevação de norepinefrina nos núcleos hipotalâmicos posterior e lateral e no locus ceruleus.¹⁰ A maior concentração de norepinefrina localiza-se no locus ceruleus, que, juntamente com o hipotálamo, influencia as respostas de comportamento.^{11,12} Os efeitos biológicos da denervação simpática renal na qualidade de vida, entretanto, ainda são incertos e merecem maiores estudos clínicos.

Apesar de não atingir significância estatística, provavelmente em decorrência do pequeno número de

pacientes e/ou redução menos pronunciada dos níveis tensionais em decorrência da diminuição concomitante do número de anti-hipertensivos, observamos melhora significativa do estado de saúde, apontando que os benefícios da denervação simpática renal podem se estender além do controle pressórico.

Limitações do estudo

Algumas limitações devem ser apontadas. Primeiro, a avaliação da qualidade de vida é subjetiva e pode indicar opiniões individuais e não o verdadeiro estado de saúde do indivíduo. Ademais, pode variar com o tempo em um mesmo paciente, dependendo das prioridades e circunstâncias em questão, o que se constitui em limitação dos questionários aplicados para avaliação de qualidade de vida. Segundo, variáveis como nível socioeconômico, escolaridade e idade não foram correlacionadas aos achados e poderiam exercer algum efeito nos resultados observados. Terceiro, o possível efeito placebo do procedimento pode confundir a interpretação dos resultados. Finalmente, o pequeno tamanho da amostra constitui importante limitação desta série de casos.

CONCLUSÕES

Nesta pequena série de casos, observamos que adultos portadores de hipertensão arterial resistente apresentam baixos escores de estado de saúde e qualidade de vida pouco satisfatória para a maioria dos domínios do questionário EQ-5D-5L. A comparação dos resultados após a denervação simpática renal apontou melhora da qualidade de vida na maioria dos pacientes avaliados. Estudos maiores são necessários para confirmar benefícios consistentes.

CONFLITO DE INTERESSES

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

REFERÊNCIAS

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
2. Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, Carretero-Ares JL, Arzuza-Mouronte D, Herreros-Fernandez V. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Horteiga study. *J Hypertens*. 2003;21(7):1283-9.
3. Hayes DK, Denny CH, Keenan NL, Croft JB, Greenlund KJ. Health-related quality of life and hypertension status, awareness, treatment, and control: National Health and Nutrition Examination Survey, 2001--2004. *J Hypertension*. 2008;26(4):641-7.
4. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm 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.
5. The EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
6. Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, McClellan SG, Helcher PO, Renfert H Jr, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension: a controlled study. *Circulation*. 1951;4(2):173-83.
7. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953;152(16):1501-4.
8. Crile G. The clinical results of celiac ganglionectomy in the treatment of essential hypertension. *Ann Surg*. 1938;107(6):909-16.
9. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK, et al. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(6):1479-84.
10. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 2):878-82.
11. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev*. 1983;63(3):844-914.
12. Svensson TH. Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in brain: putative implications for psychiatry and psychopharmacology. *Psychopharmacology*. 1987;92(1):1-7.