

GABRIELA MACHADO PRADO

**Denervação renal no tratamento de arritmias ventriculares:
revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada
da Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à
Residência em Medicina Cardiovascular

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e
Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientadora: Dra. Luciana Vidal Armaganijan

**São Paulo
2021**

GABRIELA MACHADO PRADO

**Denervação renal no tratamento de arritmias ventriculares:
revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada
da Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à
Residência em Medicina Cardiovascular

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e
Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientadora: Dra. Luciana Vidal Armaganijan

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Prado, Gabriela Machado

Denervação renal no tratamento de arritmias ventriculares: revisão sistemática e metanálise / Gabriela Machado Prado – São Paulo, 2021.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luciana Vidal Armaganijan

Descritores: 1. Denervação/métodos. 2. Arritmias Cardíacas. 3. Simpatectomia. 4. Rim/inervação. 5. Taquicardia/terapia.

USP/IDPC/Biblioteca/30/21

AGRADECIMENTOS

À minha família, meu maior alicerce, pelo apoio incondicional, por todo o esforço que foi sempre feito para que eu tivesse acesso à melhor educação e por me ensinarem que, sem ela, nós nunca caminharíamos com as próprias pernas.

Ao meu noivo, Igor, por ter me impulsionado em absolutamente todos os momentos deste trabalho e por sempre acreditar em mim, principalmente nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora, Dra. Luciana Armaganijan, exemplo de médica, pesquisadora e pessoa, pela dedicação de seu tempo e pelas valiosas contribuições durante o processo.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo incentivo a percorrer o caminho da pesquisa científica e pela elevada qualidade do ensino oferecido.

RESUMO

PRADO, GM. **Denervação renal no tratamento de arritmias ventriculares: revisão sistemática e metanálise.** [Dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: As arritmias ventriculares (AV) constituem importante causa de morbidade e mortalidade em portadores de cardiopatia estrutural. Apesar dos avanços terapêuticos, o tratamento das AV ainda é desafiador na prática clínica. A hiperatividade adrenérgica exerce papel fundamental no desenvolvimento e manutenção das AV. Estudos recentes avaliaram os efeitos da denervação simpática renal (DR) no tratamento das AV. **Objetivos e métodos:** O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura e metanálises dos estudos que avaliaram a DR no manejo de AV refratárias ao tratamento convencional, afim de se analisar a eficácia e segurança do método. Artigos de revisão e estudos em animais foram excluídos. Os desfechos primários de eficácia foram redução do número de terapias pelo cardiodesfibrilador implantável (CDI) e redução no número de AV, comparando valores pré e pós DR. Alterações na pressão arterial (PA) e função renal constituíram os desfechos de segurança. **Resultados:** Dez estudos (152 pacientes) foram incluídos nas metanálises. Naqueles submetidos à DR, observou-se redução no número de choques pelo CDI, de ATP (terapia antitaquicardia) e de AV de 2,04 eventos/paciente/mês (IC95% = -2,12 a -1,97), 2,86 eventos/paciente/mês (IC95% = -4,09 a -1,63) e de 3,53 eventos/paciente/mês (IC95% = -5,48 a -1,57), respectivamente. No geral, terapias pelo CDI (ATP e choque) foram reduzidas em 2,68 eventos/paciente/mês (IC95% = -3,58 a -1,78). Eventos adversos periprocedimento ocorreram em apenas 1,23% dos pacientes e não foram observadas alterações significativas na PA ou função renal. **Conclusão:** Em pacientes com AV refratárias ao tratamento clínico otimizado, o emprego da DR reduz a ocorrência de AV e terapias pelo CDI com baixas taxas de complicações.

Palavras-chave: Denervação renal. Arritmias ventriculares. Cardiodesfibrilador implantável. Terapia antitaquicardia. Choque pelo CDI.

ABSTRACT

PRADO, GM. **Renal denervation for the treatment of ventricular arrhythmias: systematic review and metanalysis.** [Dissertation]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2021.

Introduction: Ventricular arrhythmias (VA) are a major cause of morbidity and mortality in patients with heart disease. Despite therapeutic advances, the treatment of VA remains a challenge in clinical practice. Hyperadrenergic activity plays a critical role on the development and maintenance of VA. Recent studies have evaluated the effects of renal denervation (RD) on the occurrence of VA. **Objectives and Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis to determine the efficacy and safety of RD for the treatment of VA. A systematic search of the literature was performed to identify studies that evaluated the use of RD for the management of refractory VA. Review articles and animal studies were excluded. The primary efficacy outcomes were reduction in the number of implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapies and in the number of VA. Primary safety outcomes were changes in blood pressure (BP) and renal function. **Results:** Ten studies (152 patients) were included in the meta-analysis. In patients undergoing RDN, the number of ICD shocks, antitachycardia pacing (ATP) and VA presented with a reduction of 2.04 events/patient/month (95% CI = -2.12 to -1.97), 2.86 events/patient/month (95% CI = -4.09 to -1.63) and 3.53 events/patient/month (95% CI = -5.48 to -1.57), respectively. Overall, ICD therapies were associated with a reduction of 2.68 events/patient/month (95% CI = -3.58 to -1.78). Peri-procedural adverse events were reported in 1.23% of patients and no significant changes were seen in BP or renal function. **Conclusion:** In patients with VA refractory to optimal medical treatment, RD reduced the number of VA and ICD therapies, and was shown to be a safe procedure.

Keywords: Renal denervation. Ventricular arrhythmias. Implantable cardioverter-defibrillator. Antitachycardia pacing. ICD shocks.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS	14
1. INTRODUÇÃO	15
1.1 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	15
1.2 O PAPEL DOS RINS NA MODULAÇÃO DO SNA	16
1.3 NEUROMODULAÇÃO E DENERVAÇÃO RENAL	17
1.4 DENERVAÇÃO RENAL	18
1.5 DENERVAÇÃO RENAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE	18
1.6 DENERVAÇÃO RENAL E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	19
1.7 DENERVAÇÃO RENAL E ARRITMIAS ATRIAIS	19
1.8 AS ARRITMIAS VENTRICULARES	20
1.9 O TRATAMENTO DAS ARRITMIAS VENTRICULARES	21
1.10 DENERVAÇÃO RENAL E ARRITMIAS VENTRICULARES	21
2. OBJETIVOS	23
2.1. PRIMÁRIOS	23
2.2. SECUNDÁRIOS	23
3. MÉTODOS	24
3.1. CASUÍSTICA	24
3.1.1. TIPOS DE ESTUDO	24
3.1.2. TIPOS DE PARTICIPANTE	24
3.1.3. TIPO DE EXPOSIÇÃO	24
3.2. MÉTODOS DE BUSCA DOS ESTUDOS	24
3.3. CONDUÇÃO DO ESTUDO	25
3.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	25
3.5. EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS	25
3.6. TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADO	25
3.6.1. DESFECHOS PRIMÁRIOS	25
3.6.2. DESFECHOS SECUNDÁRIOS	26
3.7. MEDIDAS DO EFEITO DO TRATAMENTO	26

3.7.1.	DESFECHOS DICOTÔMICOS	26
3.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4.	RESULTADOS	27
4.1.	REVISÃO DA LITERATURA E CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS	27
4.2.	ANÁLISE QUALITATIVA	32
4.2.1.	ARRITMIAS VENTRICULARES	32
4.2.2.	TERAPIAS DE CDI	32
4.2.3.	EXTRASSÍSTOLES VENTRICULARES	32
4.2.4.	COMPLICAÇÕES PERIPROCEDIMENTO	34
4.3.	ANÁLISE QUANTITATIVA	35
4.4.	AVALIAÇÃO DA HETEROGENEIDADE	38
4.5.	VIÉS DE PUBLICAÇÃO	39
4.6.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	43
5.	DISCUSSÃO	46
6.	CONCLUSÕES	49
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AE** – Átrio esquerdo
- ATP** – terapia antitaquicardia
- AV** – Arritmias ventriculares
- CDI** – Cardiodesfibrilador implantável
- DM** – Diabete melito
- DR** – Denervação renal
- DVE** – Disfunção ventricular esquerda
- E Cols.** – E colaboradores
- EV** – Ectopia ventricular
- FA** – Fibrilação atrial
- FC** – Frequência cardíaca
- FV** – Fibrilação ventricular
- HAS** – Hipertensão arterial sistêmica
- IC** – Insuficiência cardíaca
- MSC** – Morte súbita cardíaca
- PA** – Pressão arterial
- PAD** – Pressão arterial diastólica
- PAS** – Pressão arterial sistólica
- SAHOS** – Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono
- SNA** – Sistema nervoso autônomo
- SNC** – Sistema nervoso central
- SNS** – Sistema nervoso simpático
- TFG** – Taxa de filtração glomerular
- TV** – Taquicardia ventricular
- VE** – Ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Relação entre sistema nervoso simpático e rins, coração e vasos	16
Figura 2 – Consequências da hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático	17
Figura 3 – Diagrama de fluxo PRISMA	28
Figura 4 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença no número de choques pelo CDI pré e pós denervação renal	35
Figura 5 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença no número de ATP pré e pós denervação renal	35
Figura 6 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença no número de terapias globais pelo CDI pré e pós denervação renal	36
Figura 7 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença no número de AV pré e pós denervação renal	36
Figura 8 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença na PAS pré e pós denervação renal	37
Figura 9 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença na PAD pré e pós denervação renal	37
Figura 10 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença na creatinina sérica pré e pós denervação renal	38
Figura 11 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença na TFG pré e pós denervação renal	38
Figura 12 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a ATP	39

Figura 13 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a choques pelo CDI	40
Figura 14 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a terapias pelo CDI	40
Figura 15 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a AV	41
Figura 16 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos à TFG	41
Figura 17 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a PAS	42
Figura 18 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a PAD	42
Figura 19 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a creatinina sérica	43
Figura 20 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença no número de AV pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes	43
Figura 21 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença no número de ATP pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes	44
Figura 22 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença no número de choques pelo CDI pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes	44
Figura 23 – <i>Forest plot</i> mostrando a diferença no número de terapias pelo CDI pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes	44

Figura 24 – *Forest plot* mostrando a diferença do número de AV pré e pós denervação renal, excluindo a publicação de *Evransos e cols* 45

Figura 25 – *Forest plot* mostrando a diferença de AV pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes, excluindo a publicação de *Evransos e cols* 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Detalhes dos estudos incluídos na metanálise	29
Tabela 2 – Detalhes dos antiarrítmicos utilizados e das técnicas de DR	30
Tabela 3 – Detalhes dos pacientes de cada série de casos incluída nos estudos	31
Tabela 4 – Detalhes dos estudos incluídos apenas na revisão sistemática	33
Tabela 5 – Complicações associadas à denervação renal	34

1. INTRODUÇÃO

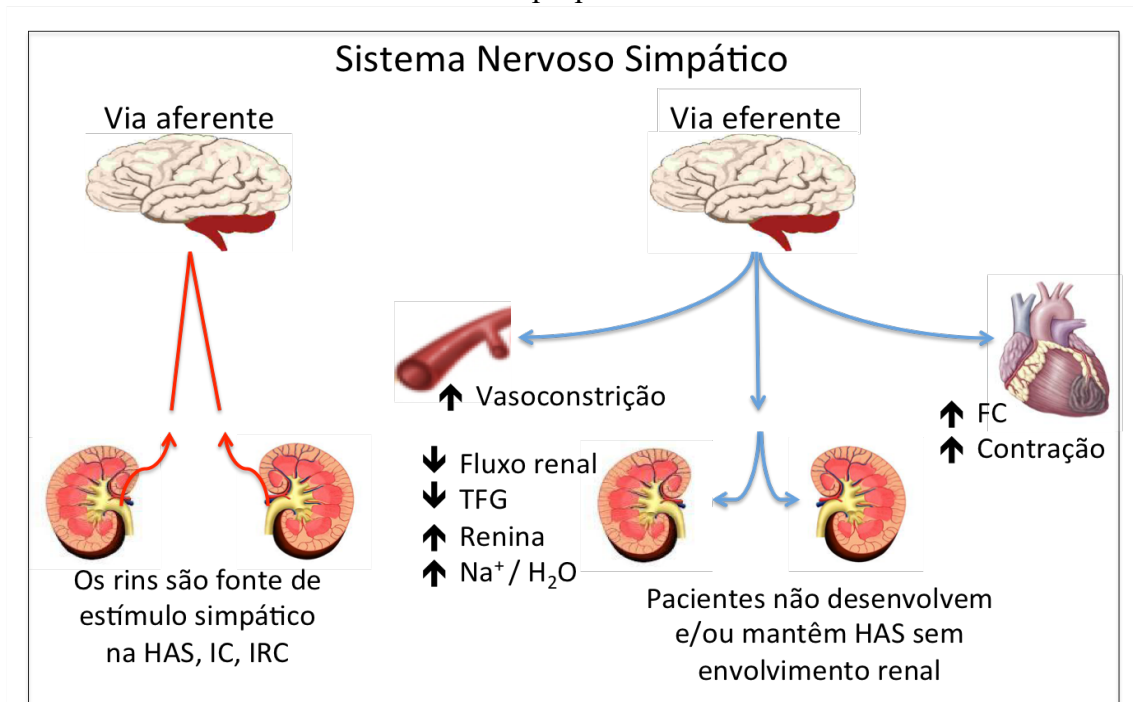
As arritmias ventriculares (AV) constituem importante causa de morbidade e mortalidade em portadores de doenças cardíacas estruturais (1). Seu prognóstico e o risco de morte súbita cardíaca (MSC) estão intimamente relacionados à doença de base e, quando recorrentes, associam-se a pior qualidade de vida e a um prognóstico reservado (2,3). Apesar dos avanços terapêuticos com o uso de antiarrítmicos, dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, ablação por cateter e cirurgia, o tratamento desta condição continua sendo um desafio na prática clínica.

1.1 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso autônomo (SNA) exerce importante papel sobre o sistema cardiovascular, especialmente na fisiopatologia das arritmias cardíacas (3,4). O SNA modula praticamente todas as funções fisiológicas do coração como o cronotropismo, inotropismo, dromotropismo e lusitropismo. Os impulsos transmitidos pelas fibras aferentes dos nervos cardíacos atingem o sistema nervoso central (SNC), sendo processados nos gânglios intratorácicos, medula espinhal, tronco cerebral e encéfalo. A partir destes, impulsos simpáticos e parassimpáticos são transmitidos pelas fibras eferentes até o coração. Tal mecanismo complexo requer um equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, afim de se manter uma homeostase no sistema cardiovascular, incluindo o ritmo cardíaco normal (5,6) (figura 1).

Figura 1 – Relação entre sistema nervoso simpático e rins, coração e vasos: as fibras aferentes simpáticas conectam os rins ao sistema nervoso central, enquanto a ativação simpática eferente resulta em aumento da secreção de renina, reabsorção de sódio e fluidos, vasoconstrição periférica, redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, e aumento da contratilidade e frequência cardíacas

Fonte: próprio autor



FC – Frequência cardíaca
H₂O – Água
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
IC – Insuficiência cardíaca
IRC – Insuficiência renal crônica
Na⁺ – Sódio
TFG – Taxa de filtração glomerular.

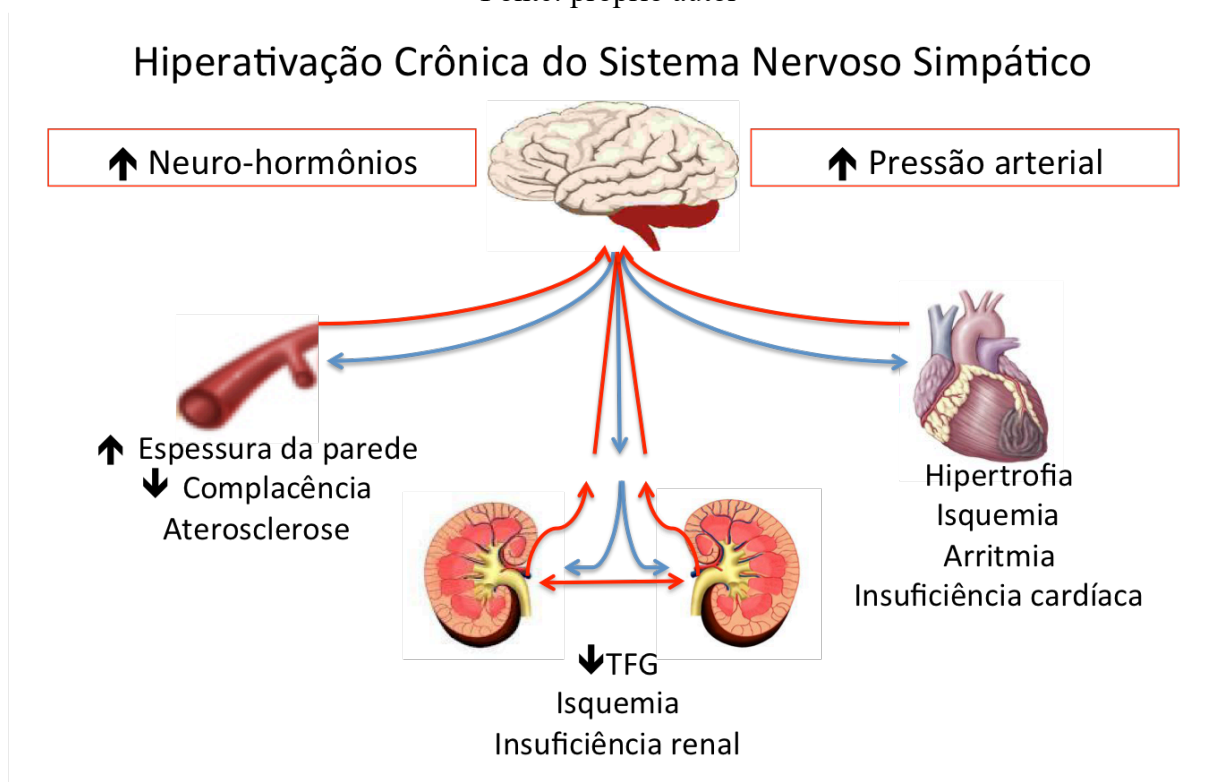
O SNA influencia o cronotropismo e dromotropismo atriais, atuando sobre a frequência cardíaca, a condução atrioventricular e o período refratário atrial. Especialmente em portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e cardiopatias, a elevação do tônus simpático está fortemente associado à prevalência de fibrilação atrial (FA) (7,8). Da mesma forma, a ativação adrenérgica reduz do período refratário efetivo ventricular, aumenta a automaticidade do ventrículo e reduz o limiar para a ocorrência de arritmias ventriculares.

1.2 O PAPEL DOS RINS NA MODULAÇÃO DO SNA

Os rins estão intimamente ligados à ativação do SNA devido à sua inervação exclusivamente simpática. As fibras nervosas aferentes são responsáveis pela comunicação

entre os rins, e entre estes e o SNC (9). Já a ativação das fibras eferentes resulta em liberação de renina pelas células justaglomerulares, levando a um aumento da produção de angiotensina II, à vasoconstrição das artérias renais, à liberação de aldosterona, à retenção de sódio e água e à elevação da pressão arterial (PA). Como consequência final da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da vasoconstrição arterial renal, o fluxo sanguíneo e a taxa de filtração glomerular (TFG) são reduzidos. Insultos renais como, por exemplo, isquemia, ativam as fibras aferentes renais e resultam em ativação do sistema nervoso simpático (SNS) por meio do estímulo na porção posterior do hipotálamo (10). A hiperativação crônica do SNS predispõe, dentre outros efeitos, ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca (IC), isquemia miocárdica e arritmias cardíacas (figura 2).

Figura 2 – Consequências da hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático
Fonte: próprio autor



Legenda:

TFG – Taxa de filtração glomerular

1.3 NEUROMODULAÇÃO E DENERVAÇÃO RENAL

A neuromodulação consiste em um conjunto de técnicas que surgiram como uma alternativa no arsenal terapêutico para o controle de patologias associadas ao aumento do tônus

simpático (11), tais como arritmias cardíacas, HAS e IC (12,13). Tais modalidades, que incluem bloqueio do gânglio estrelado, estimulação dos barorreceptores carotídeos, denervação simpática cardíaca e a denervação renal (DR) (11) têm como objetivo o aumento do tônus parassimpático e redução da atividade simpática.

1.4 DENERVAÇÃO RENAL

A DR constitui um procedimento percutâneo minimamente invasivo que emprega diversos mecanismos como o ultrassom, a injeção de álcool e, principalmente, a radiofrequência, com o objetivo de realizar ablação das fibras simpáticas ao longo das artérias renais (14,15).

O procedimento envolve a inserção de um cateter pela artéria femoral, que é posicionado, sequencialmente, em ambas as artérias renais. Aplica-se, então, a radiofrequência com o objetivo de ablação dos nervos na camada adventícia por meio da realização de uma lesão térmica na parede vascular. Devido à presença de fibras C nos nervos renais, o procedimento geralmente associa-se a dor visceral e difusa, requerendo, usualmente, a administração de opióides e benzodiazepínicos durante a aplicação (9).

A DR foi inicialmente estudada em pacientes com HAS resistente. Estudos iniciais utilizando medidas indiretas do *spillover* de norepinefrina sugeriram que a mesma se encontra aumentada em situações como HAS, IC, diabete melito (DM), arritmias cardíacas e síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), e que a DR pode reduzir o *spillover* desta substância em 42% (16). Experimentos em animais também reportaram associação entre a atividade simpática renal e o aumento da PA (17).

A DR, além de pouco invasiva, apresenta a vantagem de não interferir em quimiorreceptores e mecanorreceptores periféricos cardíacos ou de outros órgãos, sendo capaz de preservar a função autonômica cardíaca. Desta forma, os indivíduos submetidos ao procedimento mantêm a capacidade de adaptação e tolerância ao exercício, com elevação fisiológica da PA e frequência cardíaca (FC) (18).

1.5 DENERVAÇÃO RENAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Estudos preliminares em modelos animais sugeriram forte associação entre a atividade simpática renal e HAS. Estudos em cães mostraram que a estimulação dos nervos renais resulta

em aumento da PA (19), e modelos de ratos hipertensos, quando submetidos à DR, apresentaram retardo na apresentação clínica de HAS e menor severidade do quadro (19).

Em humanos, os estudos Symplicity HTN-1 e Symplicity HTN-2 (14,20) demonstraram resultados promissores em termos de melhor controle pressórico em portadores de HAS resistente. No primeiro, observou-se uma redução da PA de pelo menos 10mmHg em 92% dos pacientes, com baixas taxas de complicações. O segundo reforçou tais achados, com redução significativa da PA nos pacientes submetidos à DR. No entanto, o estudo Symplicity HTN-3 (21), publicado em 2014, contrariou as publicações anteriores e sugeriu não haver diferenças significativas dos valores de PA nos pacientes submetidos a DR. No entanto, tais resultados negativos podem ter sido consequência de inúmeros fatores, tais como a seleção inapropriada de pacientes, o ajuste frequente de medicações anti-hipertensivas durante o estudo, a quantidade de operadores inexperientes e a ausência de um protocolo para realização do procedimento. Por fim, o baixo número de aplicações de radiofrequência nas artérias renais e a não obrigatoriedade de aplicações nos quatro quadrantes de ambas as artérias renais podem ter influenciado negativamente nos achados.

1.6 DENERVAÇÃO RENAL E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Além dos efeitos sobre a HAS, a DR parece exercer efeitos benéficos em outras condições associadas à hiperatividade do SNS, tal como é o caso da IC.

Brandt e cols demonstraram redução na massa ventricular, melhora na função diastólica do ventrículo esquerdo (VE), redução nas pressões de enchimento do VE, redução no tamanho do átrio esquerdo (AE) e melhora da função sistólica do VE em pacientes hipertensos submetidos a DR (22). Em um estudo menor que incluiu portadores de IC, a DR promoveu melhora de sintomas e da performance no teste de caminhada de 6 minutos (23).

1.7 DENERVAÇÃO RENAL E ARRITMIAS ATRIAIS

No campo dos distúrbios do ritmo cardíaco, a DR tem sido estudada no tratamento de arritmias atriais. A FA é a arritmia sustentada mais comum na prática clínica (24,25). O SNA interfere nas propriedades elétricas no átrio por meio do aumento na FC e facilitação da condução atrioventricular com ativação simpática e efeitos opostos em casos de atividade parassimpática (7).

De fato, o que parece ocorrer é que, tanto o aumento do tônus simpático quanto o do parassimpático, podem, dentro de determinadas condições, levar a um aumento da incidência de FA. O aumento do tônus parassimpático reduz o período refratário atrial, criando substrato para reentrada, mecanismo relevante em pacientes sem cardiopatia estrutural, nos quais a FA ocorre predominantemente durante o sono (26,27). Já o aumento do tônus simpático pode desencadear FA por atividade deflagrada, sendo o mecanismo mais comum nos portadores de HAS, doença arterial coronariana e IC (28).

Na prática clínica, além da terapêutica farmacológica, o isolamento das veias pulmonares é um tratamento eficaz para controle da FA, porém, a depender das comorbidades, a taxa de recorrência de arritmias é elevada (29). Neste contexto, a DR poderia, eventualmente, auxiliar no controle da FA por contribuir no controle da HAS (14,20), na redução da hipertrofia ventricular esquerda e na melhora da função diastólica (22), alguns dos fatores responsáveis pelo remodelamento atrial e desenvolvimento e recorrência dessa arritmia.

No estudo pioneiro sobre o assunto, 27 pacientes com FA foram randomicamente selecionados para o isolamento de veias pulmonares *versus* isolamento de veias pulmonares associado a DR. Menor recorrência de arritmia foi reportada em 12 meses no grupo no qual ambas as terapias foram combinadas (30). O estudo ERADICATE-AF, publicado no início de 2020, incluiu 302 pacientes com FA e mostrou superioridade da associação quando comparado com isolamento de veias pulmonares isoladamente em relação à recorrência durante o seguimento de 12 meses (31).

1.8 AS ARRITMIAS VENTRICULARES

As AV se originam de um foco ou circuito elétrico anômalo no miocárdio ventricular, manifestando-se, geralmente, ao eletrocardiograma, como taquicardia com complexos QRS largos, e, clinicamente, desde a ausência de sintomas até MSC (32).

Em corações estruturalmente normais, as AV podem ser idiopáticas ou associadas a condições genéticas (33). No primeiro caso, a manifestação mais comum é a taquicardia ventricular (TV) monomórfica, sugerindo origem em um único foco, enquanto que, no segundo, a taquicardia tende a ser polimórfica (34). Na presença de doença cardíaca estrutural, a TV é, geralmente, monomórfica e envolve um mecanismo de reentrada devido a um circuito elétrico anormal no miocárdio ventricular. Tal circuito elétrico pode ser causado por cicatrizes cirúrgicas, áreas de fibrose decorrentes de infarto prévio ou miocardiopatia (35). Outros fatores

contribuem com a gênese e manutenção das AV, tais como ativação do SNA, dilatação das câmaras cardíacas e alterações moleculares associadas à hipertrofia ventricular e IC (36,33).

1.9 O TRATAMENTO DAS ARRITMIAS VENTRICULARES

O tratamento das AV inclui o uso de medicamentos, dispositivos implantáveis e procedimentos percutâneos e cirúrgicos.

A terapia medicamentosa com betabloqueadores é eficaz em reduzir o número de arritmias sintomáticas, porém, reduz apenas parcialmente as taxas de MSC. A utilização de antiarrítmicos como propafenona e flecainida é, na maior parte das vezes, contraindicada pela presença de cardiopatia estrutural. A amiodarona constitui alternativa para reduzir o número de arritmias e terapias pelo cardiodesfibrilador implantável (CDI), contudo, apresenta um perfil de toxicidade que limita seu emprego de maneira mais ampla (37).

O implante de CDI reduz significativamente as taxas de mortalidade em recuperados de MSC e em pacientes sob risco de MSC devido a cardiopatia estrutural (38,39,40). Seu implante, entretanto, apresenta risco de complicações (41,42) e choques durante o seguimento, com efeitos negativos na qualidade de vida e aumento da mortalidade (43).

A ablação por cateter constitui a terapia de primeira linha nos casos de AV idiopáticas, com elevadas taxas de sucesso (44). Nas AV associadas a cardiopatia estrutural, a ablação reduz a frequência de episódios sintomáticos, o número de choques pelo CDI e controla as taquicardias incessantes ou muito frequentes (44,45,46). No entanto, associa-se a taxas não desprezíveis de complicações incluindo óbito em uma pequena parcela dos casos (44,46).

1.10 DENERVAÇÃO RENAL E ARRITMIAS VENTRICULARES

O impacto da DR nas AV foi inicialmente demonstrado em modelos animais (47,48). Em um estudo experimental no contexto de isquemia miocárdica, 10 cães foram submetidos à DR e 10 foram submetidos ao procedimento simulado (*sham procedure*). Naqueles submetidos à DR, a monitorização eletrocardiográfica pelo período de uma hora mostrou redução do número de ectopias ventriculares (EV), de TV e de fibrilação ventricular (FV), além de menor duração dos episódios de TV (47). Resultados semelhantes foram observados em modelos experimentais com porcos (48).

Ukena e cols. (49) reportaram a primeira experiência com DR no tratamento de AV em humanos em 2012. O procedimento se deu no contexto de tempestade elétrica em dois pacientes: um portador de cardiomiopatia hipertrófica com TV monomórfica recorrente a despeito de diversos antiarrítmicos e múltiplas tentativas de ablação endocárdica e epicárdica sem sucesso e outro portador de cardiomiopatia dilatada idiopática com episódios frequentes de FV e TV polimórfica, que recusou o tratamento por meio da ablação cardíaca. Os autores relataram redução significativa da carga de AV após a DR, sem comprometimento da PA durante e após o procedimento. Em nenhum dos casos foram observadas complicações periprocedimento.

Relatos de casos, séries de casos, coortes e ensaios clínicos foram realizados nesse mesmo contexto desde então. Ainda há, contudo, poucos estudos na literatura que favoreçam o emprego rotineiro da DR no tratamento das AV, sendo a maior parte deles estudos observacionais.

Atualmente, três ensaios clínicos randomizados estão em andamento para melhor avaliar o impacto da DR no tratamento de AV: o RESCUE-VT (www.clinicaltrials.gov – NCT01747837), o RESET-VT (www.clinicaltrials.gov – NCT01858194) e o REDRESS-VT (www.clinicaltrials.gov – NCT02856373), com os quais espera-se obter evidência científica de maior robustez para fundamentar o emprego deste procedimento no tratamento das AV.

2. OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIOS

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura assim como uma metanálise dos estudos que avaliaram a DR no contexto de arritmias ventriculares, visando a análise primariamente da eficácia do procedimento [representada pela redução no número de terapias apropriadas pelo CDI, assim como ATP (terapia antitaquicardia) e choques pelo dispositivo, e pela redução do número de AV sustentadas].

2.2 SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários do estudo contemplaram a avaliação da segurança do método, por meio da obtenção de dados quanto à ocorrência de complicações diretamente relacionadas ao procedimento (tais como hipotensão, complicações mecânicas relacionadas à manipulação da artéria renal), e alterações hemodinâmicas ou renais no pós-procedimento (como medidas da PA e da função renal).

3. MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA

3.1.1. TIPOS DE ESTUDOS

Relatos de casos, séries de casos, coortes, ensaios clínicos e revisões sistemáticas foram incluídos. Não houve restrições de data, revista ou publicação.

Artigos de revisão, estudos realizados em animais e publicações que não contemplaram o tema estudado ou que não estavam disponíveis na íntegra para leitura foram excluídos. Aqueles que não forneciam dados suficientes para avaliação dos desfechos foram excluídos das metanálises.

3.1.2. TIPOS DE PARTICIPANTES

Foram incluídos estudos com pacientes:

- De ambos os gêneros;
- Portadores ou não de doença estrutural cardíaca (miocardiopatias isquêmica, dilatada, chagásica, hipertrófica, entre outras)
- Portadores ou não de CDI;
- Que apresentavam AV, diagnosticadas em eletrocardiograma, monitorização eletrocardiográfica ou telemetria do CDI, refratárias ao tratamento com antiarrítmicos e/ou ablação por cateter

3.1.3. TIPO DE EXPOSIÇÃO

Foi considerada como exposição a denervação renal percutânea por cateter.

3.2 MÉTODOS DE BUSCA DOS ESTUDOS

Os estudos foram obtidos por meio de pesquisa na base de dados Pubmed utilizando-se os seguintes discriminadores: renal denervation AND (arrhythmia OR ventricular OR tachycardia).

3.3 CONDUÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. O método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para publicação de revisões sistemáticas e estudos de metanálise foi estritamente seguido nesta revisão.

3.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Um pesquisador selecionou os títulos e resumos para identificação dos estudos potencialmente relevantes. Aqueles elegíveis para inclusão na revisão foram selecionados para leitura completa e avaliados rigorosamente de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, sendo considerados válidos ou inválidos para os objetivos da revisão sistemática.

3.5 EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Dois pesquisadores, independentemente, extraíram os dados e resolveram quaisquer discrepâncias após discussão com um terceiro autor.

Um formulário padrão foi utilizado para extração de dados. As seguintes informações foram coletadas: dados sobre a publicação (último nome do autor principal, ano de publicação, nome da revista), características do estudo (tipo, tempo de seguimento e perda de seguimento) e características da população (número de participantes, média de idade, proporção de gênero, presença de doença cardíaca estrutural, tipo de cardiomiopatia, tipo de intervenção e desfechos).

3.6 TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADO

3.6.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS

Os desfechos primários foram eficácia da DR na redução do número de terapias pelo CDI (choques e ATP) e de arritmias ventriculares (TV e FV), comparando o mesmo grupo de pacientes antes e após o procedimento.

3.6.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Os desfechos secundários de segurança foram alterações na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e função renal (mensurada pela creatinina sérica ou TFG) comparando o mesmo grupo de pacientes antes e após o procedimento.

3.7 MEDIDAS DO EFEITO DO TRATAMENTO

3.7.1 DESFECHOS DICOTÔMICOS

Foi utilizada como medida a redução em valor absoluto do número de terapias de CDI e de AV comparando o mesmo grupo de pacientes antes e após a realização da DR. O intervalo de confiança de 95% foi adotado.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatísticas para contagens de terapias pelo CDI e AV foram apresentadas de formas diferentes entre os estudos avaliados. Relatos por médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartis foram os apresentados em maior frequência. Além disso, alguns estudos apresentaram o total de eventos em diferentes intervalos de tempo e alguns relataram taxas mensais. Optou-se por transformar todas as estatísticas em taxas mensais para realizar as metanálises.

Todas as metanálises foram realizadas para as diferenças médias (pós-pré). Usou-se o desvio padrão da diferença quando foi possível estimar (como em Jiang e cols. e Armaganijan e cols.) (50,51). Para as publicações que apresentaram estatísticas para as avaliações pré e pós tratamento separadamente, o desvio padrão da diferença foi estimado assumindo que a correlação entre os grupos foi de 0,5, com base no valor médio obtido nos artigos em que foi possível medir esta dependência (pós-pré). Adicionalmente, realizaram-se análises de sensibilidade assumindo que as medidas pré e pós eram grupos não correlacionados, apresentando uma estimativa conservadora.

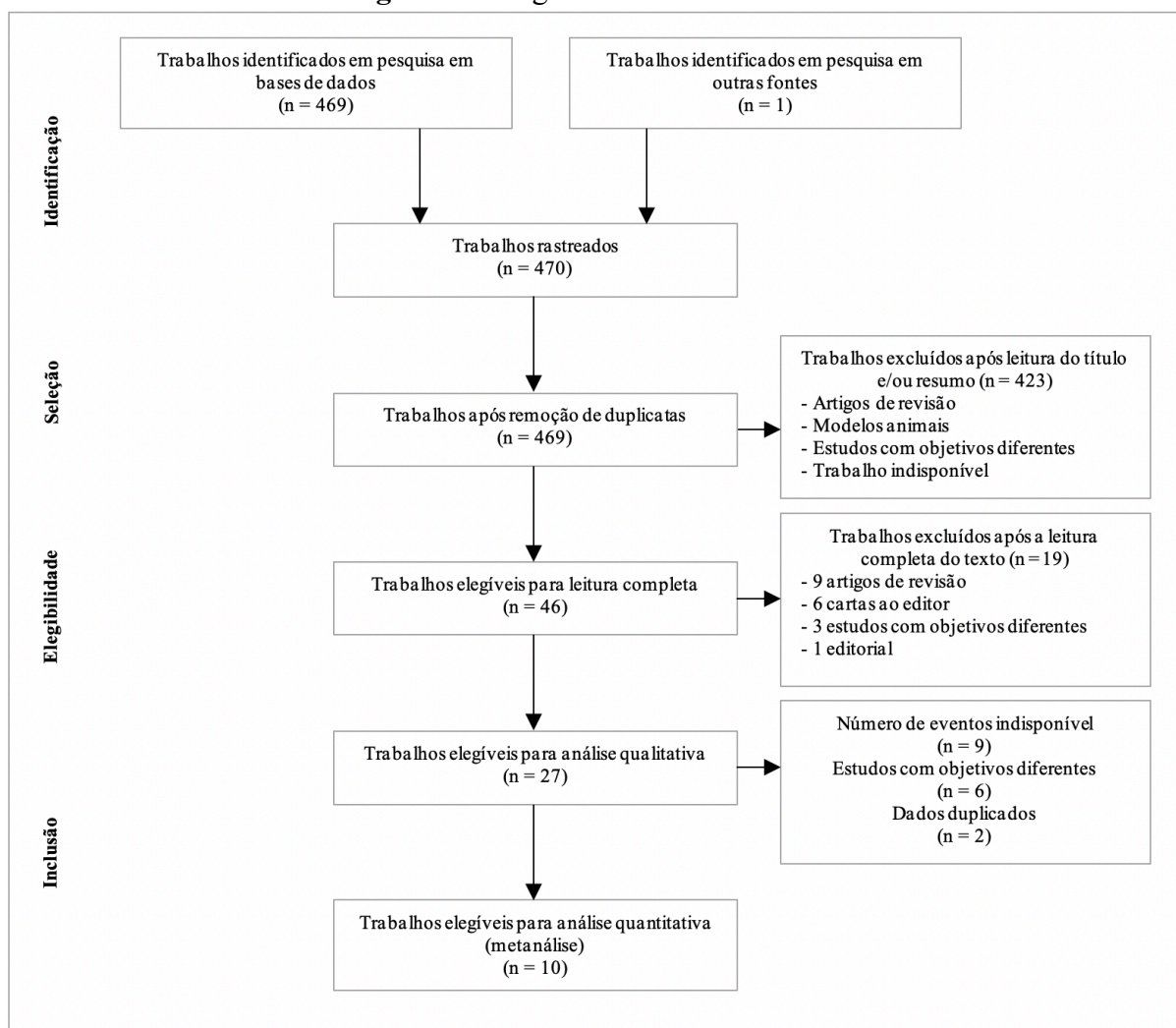
Os pesos das metanálises foram estimados pelo método inverso da variância, denominado estimador DerSimonian-Laird. As análises foram realizadas com o software R 3.6.3, com auxílio do pacote meta (52,53).

4. RESULTADOS

4.1 REVISÃO DA LITERATURA E CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Foram identificados 469 estudos na base de dados *online* e um estudo na lista de referências de uma publicação; 424 estudos foram excluídos após a leitura do título e/ou do resumo, a maior parte devido à presença de artigos duplicados, artigos de revisão, estudos em animais ou estudos não relacionados ao tópico de interesse. No total, 27 estudos foram considerados elegíveis para a revisão sistemática e, destes, 10 foram incluídos nas metanálises. Os demais foram excluídos devido a dados insuficientes ou à inclusão de casos já relatados em outros estudos. Um dos estudos avaliou a DR associada à denervação cardíaca e, após discussão entre os autores, o mesmo foi excluído das metanálises (54). Outro incluiu o relato de dois casos, porém em um deles o número de eventos arrítmicos foi reportado como número de choques pelo desfibrilador externo, uma vez que o paciente não possuía CDI (55). Desta forma, optou-se por não incluir os dados referentes a este relato nas metanálises (figura 3).

Figura 3 – diagrama de fluxo PRISMA



Legenda:
n = número

Os estudos incluídos nas metanálises foram publicados entre 2012 e 2018 e avaliaram um total de 152 pacientes, dos quais 76 foram submetidos à DR, e apenas um não era portador de CDI. A média de idade foi de 58 ± 13 anos e 74,4% da população era do sexo masculino. Todos os pacientes incluídos eram portadores de miocardiopatias, sendo as principais etiologias isquêmica, dilatada, hipertrófica e chagásica; nove entre os dez estudos avaliaram o número de terapias pelo CDI como evento principal, e oito dos dez estudos relataram o número de AV como desfecho principal. A média de seguimento dos pacientes foi de $9,7 \pm 4$ meses (tabela 1).

Tabela 1 – Detalhes dos estudos incluídos na metanálise

Autor	Periódico	Ano	Tipo de Estudo	N	Tipo de Cardiomiopatia	Idade	% Mulheres	Desfechos	Seguimento
Jiang et al (50)	<i>International Heart Journal</i>	2018	Série de casos	8	Dilatada, isquêmica, hipertrófica, idiopática	51,4±14,3	12,5	AV, ATP, choque pelo CDI	Mediana: 15 meses (6-30)
Vander et al (55)	<i>Journal of Geriatric Cardiology</i>	2017	Série de casos	1	Dilatada	36	0	ATP, choque pelo CDI	5 meses
Kiuchi et al (65)	<i>Oncotarget</i>	2017	Ensaio clínico	20	Isquêmica e não isquêmica; DRC estágio IV	70±13	35	ATP, choque pelo CDI	18 meses
Evransos et al (64)	<i>The American Journal of Cardiology</i>	2016	Coorte retrospectiva	16	Dilatada, isquêmica, displasia arritmogênica de VD	66±15	25	AV, ATP, choque pelo CDI	Mediana: 15 meses (6-20)
Ukena et al (56)	<i>Clinical Research in Cardiology</i>	2016	Série de casos	13	Dilatada, isquêmica	59,2±14,4	0	AV, choque pelo CDI	12 meses
Armaganijan et al (51)	<i>JACC: Cardiovascular Interventions</i>	2015	Coorte prospectiva	10	Chagas, dilatada e isquêmica	64,5±6,3	50	AV, ATP, choque pelo CDI	Mediana: 180 dias (18 dias-6 meses)
Remo et al (63)	<i>Heart Rhythm</i>	2014	Série de casos	4	Isquêmica e não isquêmica	68,83,63,60	25	AV, choque pelo CDI	8,8 ± 2,6 meses (5-11 meses)
Chen et al (77)	<i>Chinese Medical Journal</i>	2013	Relato de caso	1	Taquicardiomiopatia	42	0	AV	6 meses
Staico et al (74)	<i>EuroIntervention</i>	2014	Relato de caso	1	Dilatada	62	0	AV, ATP, choque pelo CDI	5 meses
Ukena et al (49)	<i>Clinical Research in Cardiology</i>	2012	Série de casos	2	Hipertrófica e dilatada	67,57	0	AV, ATP	5-6 meses

Legenda:

N – Número de pacientes

AV – Arritmias Ventriculares

ATP – Terapia antitaquicardia

CDI – Cardiodesfibrilador implantável

DRC – Doença Renal Crônica

VD – Ventrículo Direito

Em relação à DR, a maioria dos estudos utilizou cateter de eletrofisiologia cardíaca com ponta irrigada ou cateteres dedicados para DR. Alguns procedimentos foram realizados concomitantemente à ablação cardíaca e alguns utilizaram sistema de mapeamento eletroanatômico. A grande maioria dos pacientes estava em uso de medicações antiarrítmicas, sendo as principais amiodarona e beta-bloqueadores. Os detalhes estão expostos na tabela 2.

Tabela 2 – Detalhes dos antiarrítmicos utilizados e das técnicas de DR

Autor	Medicações antiarrítmicas	Sistema utilizado/tipo de cateter	Mapeamento	Número de aplicações	Energia	Duração de cada aplicação	Aplicação bilateral	Ablação cardíaca simultânea
			eletroanatômico					
<i>Jiang et al (50)</i>	BB (8/8), A (3/8), P (1/8)	ND	Não	4-10	10W	10s	Sim	Não
<i>Vander et al (55)</i>	ND (TMO para IC)	NaviStar ThermoCool (Biosense Webster)	Carto3 (Biosense Webster)	6	10W	120s	Não	Não
<i>Kiuchi et al (65)</i>	BB (20/20), A (20/20)	AlCath Flux eXtra Gold (Biotronik), Therapy Cool Path (St. Jude)	EnSite Velocity (St. Jude)	No mínimo 4	8W	60s	Sim	Não
<i>Evrans et al (64)</i>	BB (16/16), A (10/16), S (3/16)	Thermocool (Biosense Webster)	Carto3 (Biosense Webster)	No mínimo 6	Até 12W	30s	Sim	Sim
<i>Ukena et al (56)</i>	BB (11/13), A (8/13), O (4/13)	Symplivity Flex (Medtronic), EnlighTn (St. Jude) ou cateter irrigado	ND	12.5 ± 3.5	ND	ND	Sim	Não
<i>Armaganjian et al (51)</i>	BB (9/10), A (10/10), P (1/10), L (2/10)	Therapy Cool Path (St. Jude), EnlighTn (St. Jude)	Não	6.3 ± 1.5 (ARD); 5.2 ± 1.7 (ARE)	ND	ND	Sim	Não
<i>Remo et al (63)</i>	BB (2/4), A (3/4), L (1/4), S (1/4), Pr (1/4)	Blazer II (Boston Scientific)	Não	ND	6W	60s	Sim	Sim
<i>Chen et al (77)</i>	BB, A, P (1/1)	ThermoCool (Biosense Webster)	Não	4 (ARD); 5 (ARE)	Até 12W	60s	Sim	Não
<i>Staico et al (74)</i>	BB, A, L, Mg (1/1)	ThermoCool (Biosense Webster)	Navx (St. Jude)	ND	Até 10W	60s	Sim	Não
<i>Ukena et al (49)</i>	BB (1/2), A (2/2), L (1/2), M (1/2), Mg (1/2)	ThermoCool (Biosense Webster)	Não	ND	Até 10W	30s	Sim	Sim

Legenda:

BB – Beta-bloqueador

A – Amiodarona

P – Propafenona

ND – Não disponível

TMO – Tratamento médico otimizado

IC – Insuficiência cardíaca

S – Sotalol

O – Outros antiarrítmicos

L – Lidocaína

ARD – Artéria renal direita

ARE – Artéria renal esquerda

Pr – Procainamida

S - Segundos

Mg – Magnésio

M – Mexiletina

Uma vez que a maior parte dos estudos se tratava de relatos ou séries de casos, realizou-se uma avaliação das características individuais dos pacientes, incluindo desfechos e tempo de seguimento, afim de se obter dados mais detalhados (tabela 3).

A maior parte das perdas de seguimento ocorreu por morte dentro do período de avaliação. As principais causas de óbito foram IC e sepse (56,51). Nenhum dos casos de óbito foi relacionado diretamente à ocorrência de AV.

Tabela 3 – Detalhes dos pacientes de cada série de casos incluída nos estudos

Autor	Periódico	Ano	Tipo de Série de casos	N	População	Idade	%Mulheres	Defeito	AV Pré	AV Pós	ATP Pré	ATP Pós	Choque Pré	Choque Pós	Terapias CDI Pré	Terapias CDI Pós					
Jiang et al (50)	International Heart Journal	2018	Séries de casos	1	Miocardiopatia dilatada	19	NA	AV, ATP, choque pelo CDI (mediana por mês)	1.33	0.11	1.33	0.17	0.0	0.0	0.0	ND	ND				
				1	Miocardiopatia dilatada	61	NA	AV, ATP, choque pelo CDI (mediana por mês)	1.67	0.17	5.67	0.33	1.33	0.08	0.08	ND	ND				
				1	Miocardiopatia dilatada	50	NA	AV, ATP, choque pelo CDI (mediana por mês)	4.67	0.06	5.33	0.06	1.0	0.0	0.0	ND	ND				
				1	Miocardiopatia isquêmica	65	NA	AV, ATP, choque pelo CDI (mediana por mês)	15.33	2.13	2.67	2.23	9.0	0.33	0.0	ND	ND				
				1	Miocardiopatia dilatada	52	NA	AV, ATP, choque pelo CDI (mediana por mês)	0.33	0.1	0.0	0.0	0.33	0.1	0.0	ND	ND				
				1	Miocardiopatia hipertrofica	52	NA	AV, ATP, choque pelo CDI (mediana por mês)	7.33	0.0	14.33	0.0	11.67	0.0	0.0	ND	ND				
				1	Miocardiopatia idiopática	61	NA	AV, ATP, choque pelo CDI (mediana por mês)	13.67	5.83	28.0	10.5	8.0	3.33	0.0	ND	ND				
				1	Miocardiopatia dilatada	51	NA	AV, ATP, choque pelo CDI (mediana por mês)	0.67	0.0	0.67	0.0	0.0	0.0	0.0	ND	ND				
				Armaganjian et al (51)	JACC: Cardiovascular Interventions	2015	Séries de casos	1	Miocardiopatia chagásica	70	0	AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	16.0	1.0	2.0	0.0	1.0	1.0	1.0	3.0	1.0
								1	Miocardiopatia dilatada	62	0	AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	50.0	11.0	85.0	3.0	8.0	1.0	93.0	4.0	
1	Miocardiopatia chagásica	61	100					AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	26.0	9.0	12.0	7.0	5.0	0.0	17.0	7.0					
1	Miocardiopatia isquêmica	62	0					AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	9.0	0.0	27.0	0.0	8.0	0.0	35.0	0.0					
1	Miocardiopatia chagásica	56	100					AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	2.0	0.0	4.0	0.0	2.0	0.0	6.0	0.0					
1	Miocardiopatia dilatada	78	0					AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	26.0	0.0	11.0	0.0	8.0	0.0	19.0	0.0					
1	Miocardiopatia chagásica	69	100					AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	22.0	8.0	17.0	0.0	6.0	3.0	23.0	3.0					
1	Miocardiopatia chagásica	60	100					AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	106.0	0.0	1.0	0.0	31.0	0.0	32.0	0.0					
1	Miocardiopatia isquêmica	64	0					AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0					
1	Miocardiopatia chagásica	63	100					AV, ATP, choque pelo CDI (número total)	58.0	1.0	32.0	0.0	88.0	0.0	120.0	0.0					
Remo et al (63)	Heart Rhythm	2014	Séries de casos	1	Miocardiopatia não isquêmica	68	0	AV (número total)	14.0	2.0	ND	ND	14.0	2.0	2.0	ND	NA				
				1	Miocardiopatia não isquêmica	83	0	AV (número total)	11.0	2.0	ND	ND	11.0	2.0	2.0	ND	NA				
				1	Miocardiopatia isquêmica	63	100	AV (número total)	5.0	4.0	ND	ND	5.0	4.0	4.0	ND	NA				
				1	Miocardiopatia isquêmica	60	0	AV (número total)	14.0	2.0	ND	ND	14.0	2.0	2.0	ND	NA				
				1	Miocardiopatia hipertrofica	67	0	ATP (número total)	ND	ND	594.0	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND			
Ukena et al (49)	Clinical Research in Cardiology	2012	Séries de casos	1	Miocardiopatia hipertrofica	57	0	AV (número total)	28.0	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND				
				1	Miocardiopatia dilatada	57	0	AV (número total)	28.0	0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND				

Legenda:

N – Número de pacientes

AV – Arritmias Ventriculares

ATP – Terapia antitaquicardia

CDI – Cardiodesfibrilador implantável

ND – Não Disponível

4.2 ANÁLISE QUALITATIVA

4.2.1 ARRITMIAS VENTRICULARES

Dentre os 27 estudos incluídos na revisão sistemática, 17 avaliaram o impacto da DR no tratamento das AV. Oito destes foram considerados elegíveis para inclusão nas metanálises, e os demais somente para revisão da literatura. Os detalhes dos estudos estão representados nas tabelas 1 e 3.

4.2.2 TERAPIAS DE CDI

Um total de 13 estudos analisaram a redução do número de terapias pelo CDI, sendo que nove foram incluídos nas metanálises. Os detalhes dos mesmos estão ilustrados nas tabelas 1 e 3.

4.2.3 EXTRASSÍSTOLES VENTRICULARES

A quantidade de EV também foi avaliada por alguns autores no contexto de DR. Seis estudos avaliaram o impacto do procedimento neste tipo de arritmias, sendo que três deles ocorreram no contexto de HAS resistente (57,58,59), um avaliou um paciente com síndrome do QT longo congênito (60) e dois analisaram pacientes sem comorbidades (61,62). Os detalhes dos estudos estão expostos na tabela 4.

Tabela 4 – Detalhes dos estudos incluídos apenas na revisão sistemática

Autor	Periférico	Ano	Tipo de Estudo	N	População	Idade	%Mulher	Destrecho	AV/ATP pré	AV/ATP pós	CHOCQUE CDI pré	CHOCQUE CDI pós	TERAPIA CDI pré	TERAPIA CDI pós	EV pré (24h)	EV pós (24h)	Complicações	Seguimento	Perda de seguimento	
Uzun et al(67)	Clinical Research in Cardiology	2020	Casos prospectiva	105	Ausência de cardiomiopatia, HAS Resistente	65.5±10	33	EV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.3 (0.1-13.9)/H	0.9 (0.1-10.5) H (em 6M, p=0.619)	ND	6 M	0	
Bradfield et al(54)	Heart Rhythm	2019	Coorte retrospectiva	10	Cardiomiopatia isquêmica subclínica a DSC e ARF	59.8±10.4	10	ATP, bloqueio pelo CDI	ND	ND	1.7±2.5 (em 6M, p=0.012)	29.5±25.2	7.1±10.1 (em 6M, p=0.038)	ND	ND	ND	ND	1	Mediana 24 M	0
Mingawng et al(60)	Europace	2019	Relato de caso	1	SQTL congênita	14	100	AV, EV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5 M	0	
Bradfield et al(78)	Heart Rhythm	2018	Relato de caso	1	Cardiomiopatia secundária a síndrome	55	0	AV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8 M	0	
Prochman et al(79)	Journal of Electrocardiology	2018	Relato de caso	1	Cardiomiopatia isquêmica	82	ND	AV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6 M	0	
Akan et al(80)	Archives of the Turkish Society of Cardiology	2017	Relato de caso	1	TVPC	44	0	AV, EV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	9 M	0	
Peng et al(81)	Netherlands Heart Journal	2017	Relato de caso	1	Ausência de cardiomiopatia	52	0	AV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12 M	ND	
Akan et al(82)	Journal of Arrhythmia	2017	Relato de caso	1	TVPC	46	0	AV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Kızıliç et al(61)	Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	2016	Casos prospectiva	20	Ausência de cardiomiopatia	52±11.5	25	EV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	35.00±3.927	174.7±469 (em 6 M, p<0.0001)	0	6 M	0	
Bonaké et al(63)	International Journal of Cardiology	2016	Revisão sistemática	48	Humanos e animais	N	ND	AV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
Kinosh et al(62)	Medicine	2015	Relato de caso	1	Ausência de cardiomiopatia	32	0	EV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	14.286	854 (em 3 M)	0	3 M	0	
Kozlak et al(84)	Journal of Cardiovascular Electrophysiology	2015	Relato de caso	1	Cardiomiopatia isquêmica	23	0	Tempo pelo CDI	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	10 M	0	
McLellan et al(58)	Heart Rhythm	2015	Coorte prospectiva	14	Ausência de cardiomiopatia, HAS resistente	64±9	33	EV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	41±64	18±28 (em 6 M, p=0.22)	ND	6 M	0	
Schwarz et al(76)	Clinical Research in Cardiology	2015	Relato de caso	1	Cardiomiopatia dilatada	57	ND	Tempo pelo CDI	*	ND	*	ND	ND	ND	ND	ND	0	5 M	0	
Hilbert et al(85)	Clinical Research in Cardiology	2015	Relato de caso	1	Cardiomiopatia isquêmica	60	0	AV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	12 M	ND	
Tanaka et al(59)	Journal of Human Hypertension	2014	Série de casos	14	Ausência de cardiomiopatia, HAS Resistente	55.6±8.9	35	EV	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.23H	0.40H (em 6 M, p=0.001)	ND	6 M	0	
Bluffman et al(75)	Journal of Cardiovascular Electrophysiology	2013	Relato de caso	1	Cardiomiopatia isquêmica	63	0	AV	30 (AV)	6 (AV)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	160 D	0	

Legenda:

N – Número de pacientes

AV – Arritmias Ventriculares

ATP – Terapia antitaquicardia

CDI – Cardiodesfibrilador implantável

EV – Extrassístole Ventricular

H – Hora

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

ND – Não Disponível

M – Meses

DSC – Denervação Simpática Cardíaca

ARF – Ablação por Radiofrequência

SQTL – Síndrome do QT longo

TVPC – Taquicardia Ventricular Polimórfica

Catecolaminérgica

D – Dias

* – Disponível em gráficos

4.2.4 COMPLICAÇÕES PERIPROCEDIMENTO

Houve poucos relatos de complicações – quatro eventos dentre 325 procedimentos. As complicações reportadas foram: bradicardia severa com necessidade de infusão de adrenalina (51), discreta dissecação na artéria renal direita sem comprometimento do fluxo, fluxo lento transitório em artéria renal com resolução após infusão de nitroglicerina e inibidor da glicoproteína IIb/IIIa (63), e fluxo lento transitório na artéria renal esquerda sem necessidade de intervenção (54) (tabela 5).

Tabela 5 – Complicações associadas à denervação renal

Autor	N	Complicação
Incluídos na Metanálise		
<i>Jiang et al (50)</i>	8	0
<i>Vander et al (55)</i>	2	ND
<i>Kiuchi et al (65)</i>	20	ND
<i>Evranos et al (64)</i>	16	0
<i>Ukena et al (56)</i>	13	0
<i>Armaganjian et al (51)</i>	10	1 (bradicardia severa com necessidade de infusão de adrenalina)
<i>Remo et al (63)</i>	4	2 (discreta dissecação sem comprometimento do fluxo; fluxo lento transitório com rápida melhora após infusão de nitroglicerina e IGIIb/IIIa)
<i>Chen et al (77)</i>	1	0
<i>Staico et al (74)</i>	1	0
<i>Ukena et al (49)</i>	2	0
Incluídos Somente na Análise Qualitativa		
<i>Ukena et al (57)</i>	105	ND
<i>Bradfield et al (54)</i>	10	1 (fluxo lento transitório resolvido sem sequelas)
<i>Mingyang et al (60)</i>	1	ND
<i>Bradfield et al (78)</i>	1	ND
<i>Prochnau et al (79)</i>	1	ND
<i>Aksu et al (80)</i>	1	ND
<i>Feyz et al (81)</i>	1	ND
<i>Aksu et al (82)</i>	1	ND
<i>Kiuchi et al (61)</i>	20	0
<i>Bazoukis et al (83)</i>	48	ND (duplicado)
<i>Kiuchi et al (62)</i>	1	0
<i>Kosiuk et al (84)</i>	1	ND
<i>McLellan et al (58)</i>	14	ND
<i>Scholz et al (76)</i>	1	0 (duplicado)
<i>Hilbert et al (85)</i>	1	ND
<i>Tsioufis et al (59)</i>	14	ND
<i>Hoffmann et al (75)</i>	1	ND (duplicado)

Legenda:

N – Número de pacientes

ND – Não Disponível

IGIIb/IIIa – Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa

4.3 ANÁLISE QUANTITATIVA

O número global de terapias pelo CDI e de AV foi significativamente reduzido após a DR. Observou-se redução de 2,04 choques pelo CDI/paciente/mês (IC 95% = -2,12 a -1,97). Da mesma forma, houve uma redução de 2,86 ATP/paciente/mês (IC 95% = -4,09 a -1,63) (figuras 4 e 5, respectivamente).

Figura 4 – *Forest plot* mostrando a diferença no número de choques pelo CDI pré e pós denervação renal

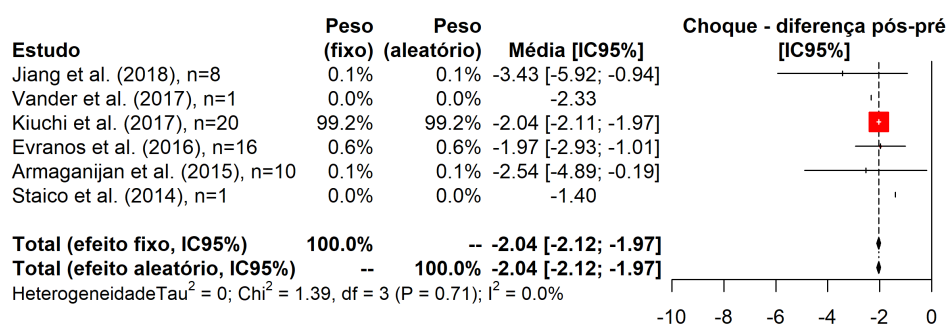
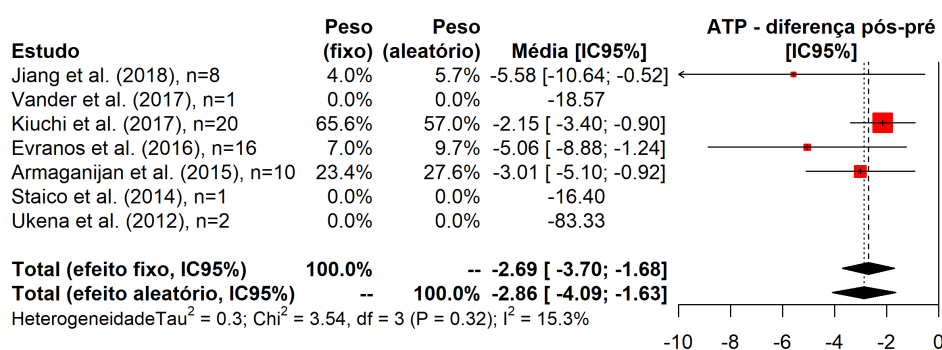
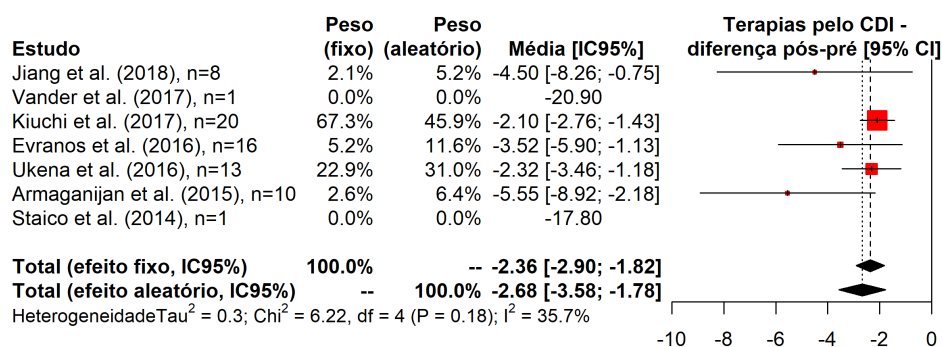


Figura 5 – *Forest plot* mostrando a diferença no número de ATP pré e pós denervação renal



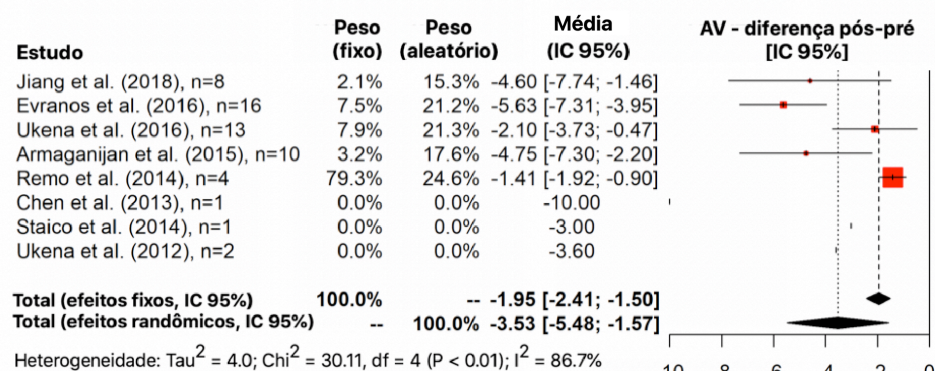
O número total de terapias globais pelo CDI também sofreu uma redução significativa após o procedimento, com uma queda de 2,68 terapias/paciente/mês (IC 95% = -3,58 a -1,78) (figura 6).

Figura 6 – *Forest plot* mostrando a diferença no número de terapias globais pelo CDI pré e pós denervação renal



Quanto ao número de AV, observou-se uma redução de 3,53 AV/paciente/mês (IC 95% = -5,48 a -1,57) nos primeiros seis meses de seguimento, em comparação com os seis meses que antecederam o procedimento (figura 7).

Figura 7 – *Forest plot* mostrando a diferença no número de AV pré e pós denervação renal



Analisando-se os desfechos secundários de segurança, não foram observadas alterações hemodinâmicas ou renais significativas no período de seguimento após a DR.

Não se constatarem alterações relevantes na PAS (redução de 3,3mmHg, IC 95% = -7,1 a 0,4) ou na PAD (redução de 0,2mmHg, IC 95% = -3,6 a 4,1) após a DR (figuras 8 e 9, respectivamente).

Figura 8 – *Forest plot* mostrando a diferença na PAS pré e pós denervação renal

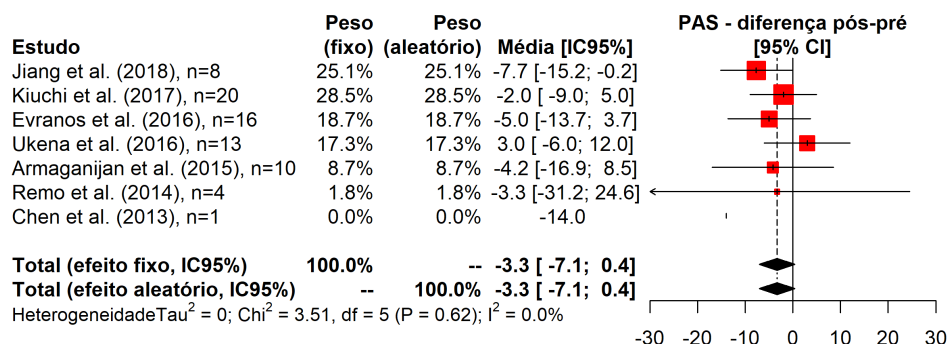
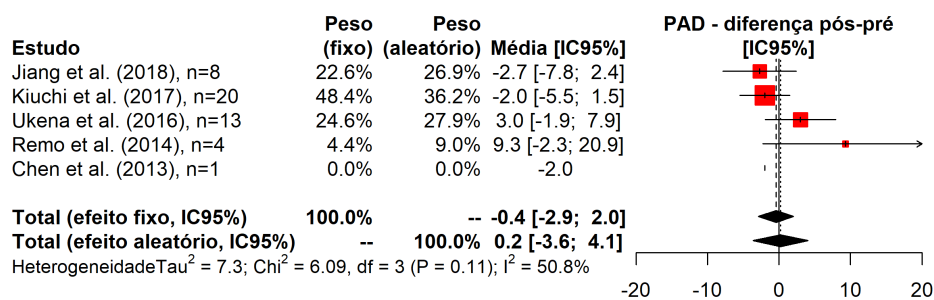
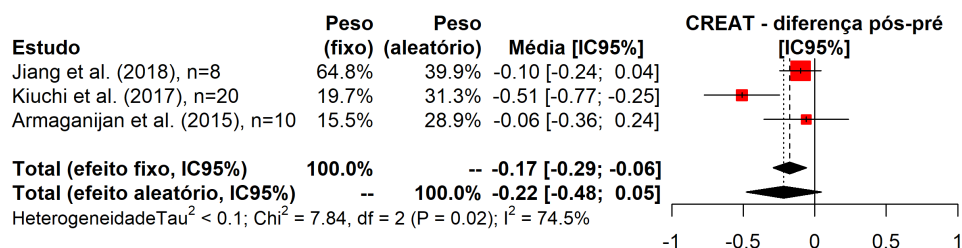


Figura 9 – *Forest plot* mostrando a diferença na PAD pré e pós denervação renal



Os pacientes submetidos à DR não apresentaram alterações significativas na função renal após o procedimento. Tais medidas foram avaliadas tanto pelos valores de creatinina sérica (redução de 0,22mg/dL, IC 95% = -0,48 a 0,05) quanto pela TFG (aumento de 2,37 mL/min/1.73m², IC 95% = -9,98 a 14,71) (figuras 10 e 11, respectivamente).

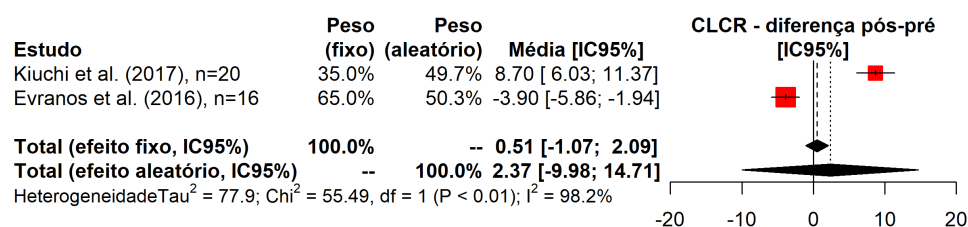
Figura 10 – *Forest plot* mostrando a diferença na creatinina sérica pré e pós denervação renal



Legenda:

CREAT – Creatinina

Figura 11 – *Forest plot* mostrando a diferença na TFG pré e pós denervação renal



4.4 AVALIAÇÃO DA HETEROGENEIDADE

No que tange à avaliação da redução do número de choques pelo CDI, encontramos estudos essencialmente homogêneos entre si ($I^2=0,0\%$, $P_{heterogeneidade}=0,71$ – figura 4). Nas publicações incluídas nas metanálises que avaliaram redução do número de ATP, encontrou-se uma discreta heterogeneidade entre tais estudos ($I^2=15,3\%$, $P_{heterogeneidade}=0,32$ – figura 5). Os estudos que incluíram como desfechos a avaliação do número terapias pelo CDI apresentaram-se moderadamente heterogêneos entre eles ($I^2=35,7\%$, $P_{heterogeneidade}=0,18$ – figura 6). Entretanto, quando se avaliaram as publicações incluídas na análise do número de AV,

encontrou-se elevada heterogeneidade entre as mesmas ($I^2=86,7\%$, $P_{\text{heterogeneidade}}<0,01$ – figura 7).

4.5. VIÉS DE PUBLICAÇÃO

A avaliação do viés de publicação dos estudos incluídos nas metanálises foi feita por meio da inspeção visual dos gráficos de funil.

Em relação aos desfechos primários, não houve evidência de viés de publicação para os estudos incluídos na análise de redução do número de ATP, de choques pelo CDI e de terapias pelo CDI (figuras 12, 13 e 14, respectivamente)

Figura 12 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a ATP

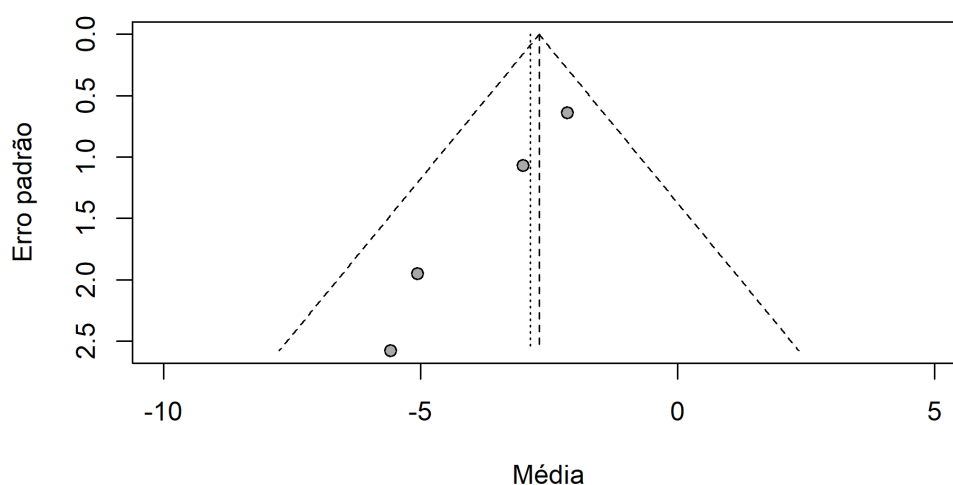


Figura 13 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a choques pelo CDI

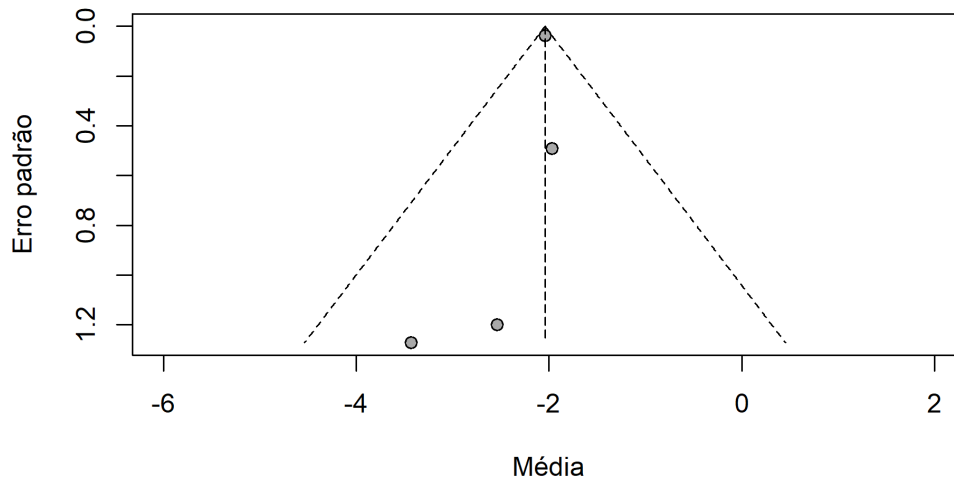
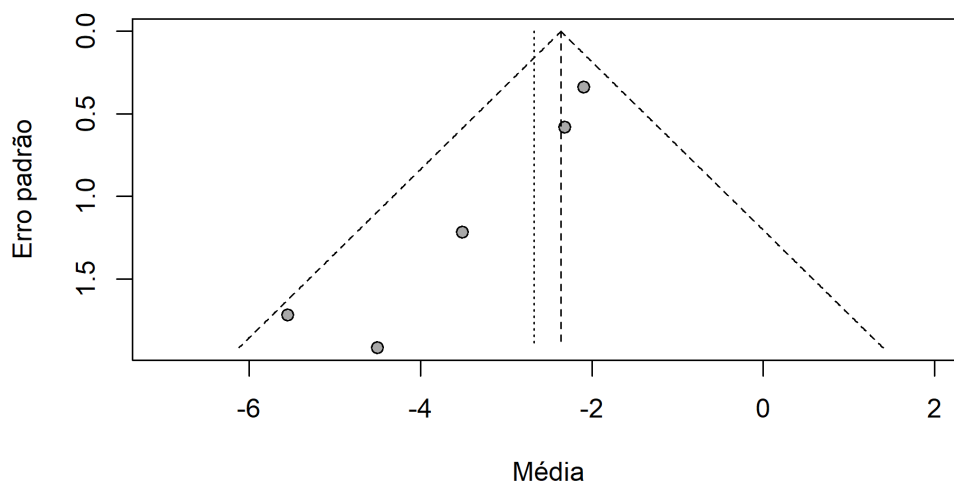
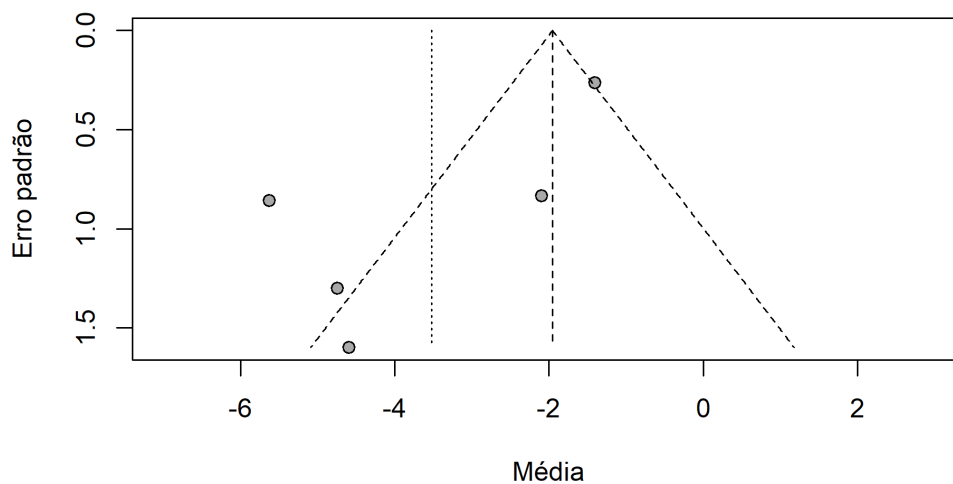


Figura 14 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a terapias pelo CDI



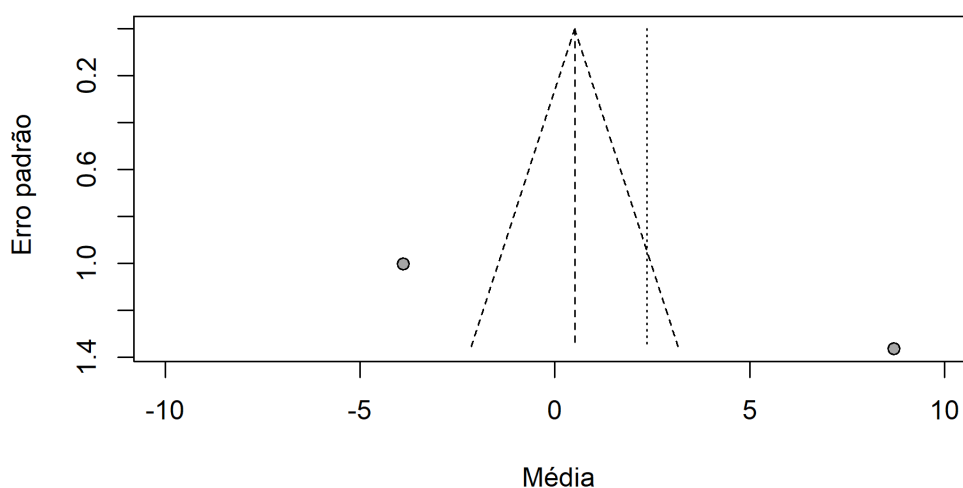
O gráfico de funil dos estudos incluídos na análise de AV evidenciou assimetria significativa (figura 15), sugerindo possível viés de publicação gerado por um dos estudos (36).

Figura 15 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a AV



O mesmo ocorreu com o gráfico de funil com os estudos incluídos na análise da TFG (figura 16). No entanto, somente dois estudos foram incluídos para este desfecho (64,65).

Figura 16 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a TFG



Quanto aos estudos incluídos nas avaliações dos desfechos secundários (PAS, PAD e nível sérico de creatinina), as análises visuais dos gráficos de funil não foram sugestivas da presença de viés de publicação (figuras, 17 a 19, respectivamente).

Figura 17 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a PAS

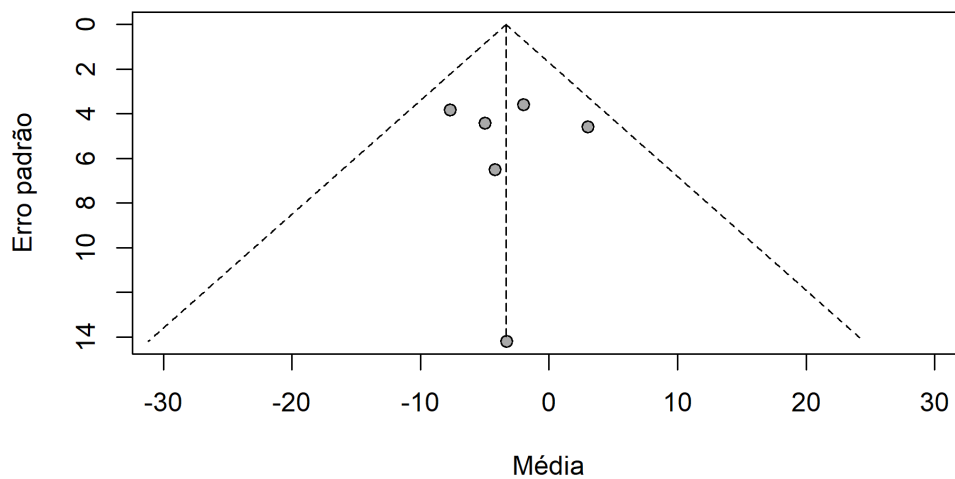


Figura 18 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos a PAD

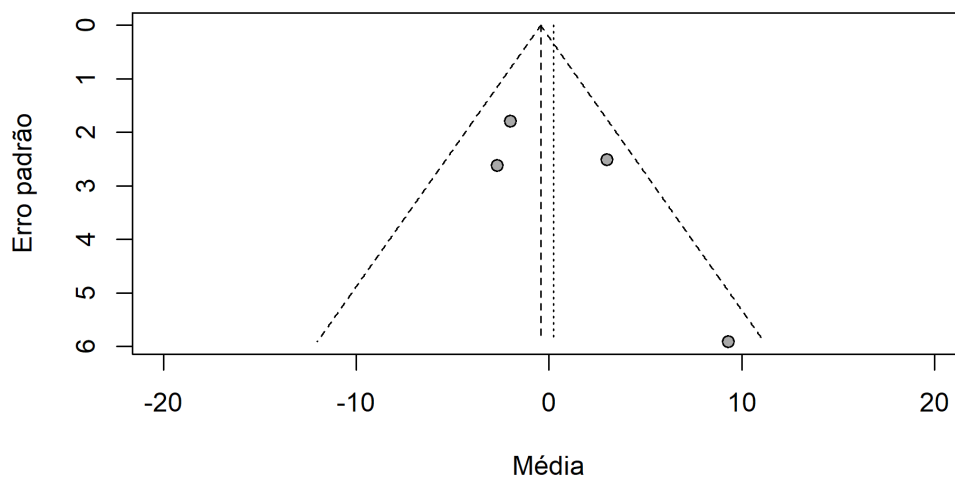
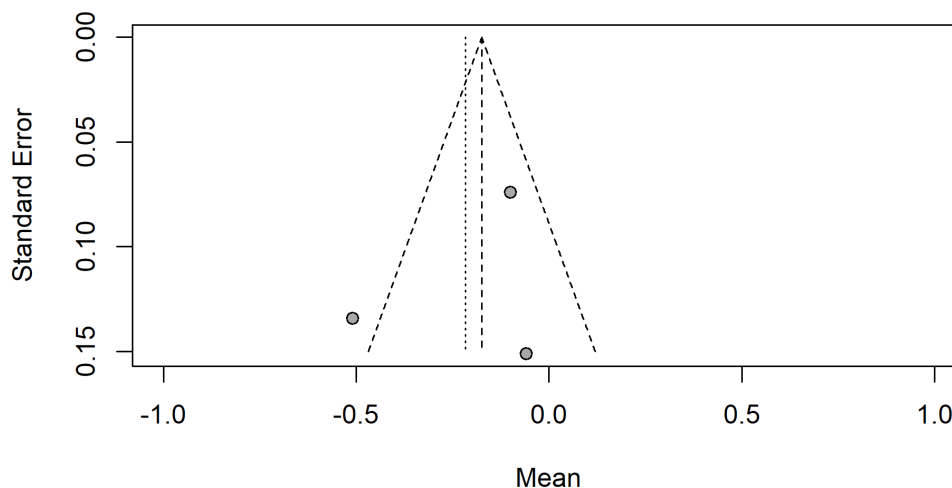


Figura 19 – Gráfico de funil avaliando viés de publicação entre os estudos relativos à creatinina sérica



4.6 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A análise de sensibilidade foi realizada levando em consideração dois cenários diferentes. Primeiramente, consideraram-se os grupos pré e pós DR como independentes. Os resultados obtidos foram similares, sendo encontradas, após a DR, uma redução de 3,4 AV/paciente/mês (IC 95% = -5,4 a -1,4), de 2,5 ATP/paciente/mês (IC 95% = -3,5 a -1,5), de 2,0 choques pelo CDI/paciente/mês (IC 95% = -2,1 a -2,0) e, finalmente, de 2,3 terapias pelo CDI/paciente/mês (IC 95% = -3,0 a -1,7) (figuras 20 a 23, respectivamente).

Figura 20 – *Forest plot* mostrando a diferença no número de AV pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes

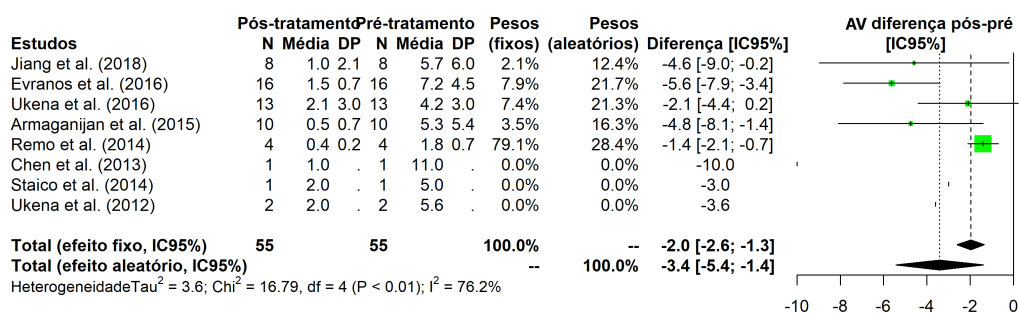


Figura 21 – *Forest plot* mostrando a diferença no número de ATP pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes

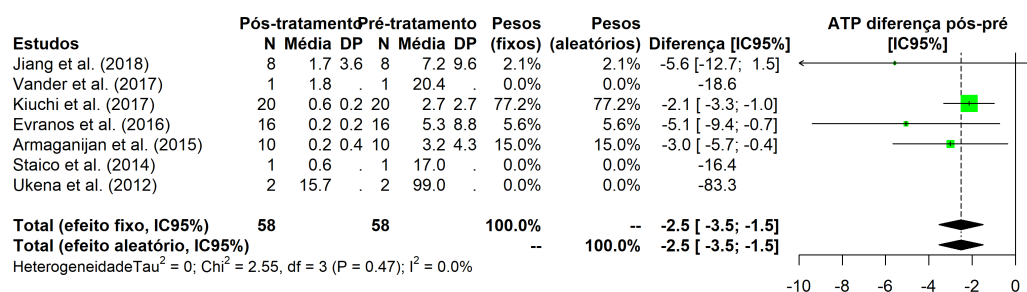


Figura 22 – *Forest plot* mostrando a diferença no número de choques pelo CDI pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes

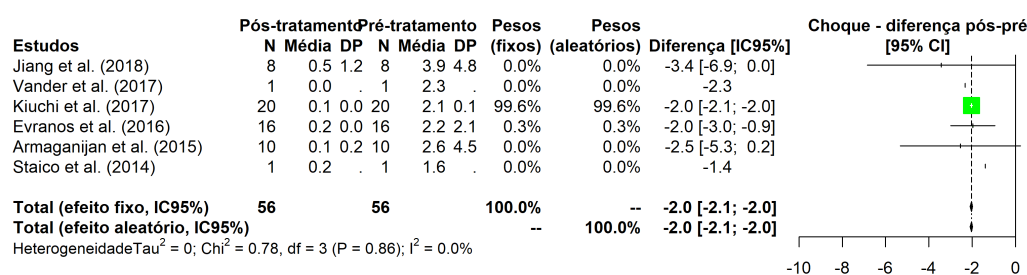
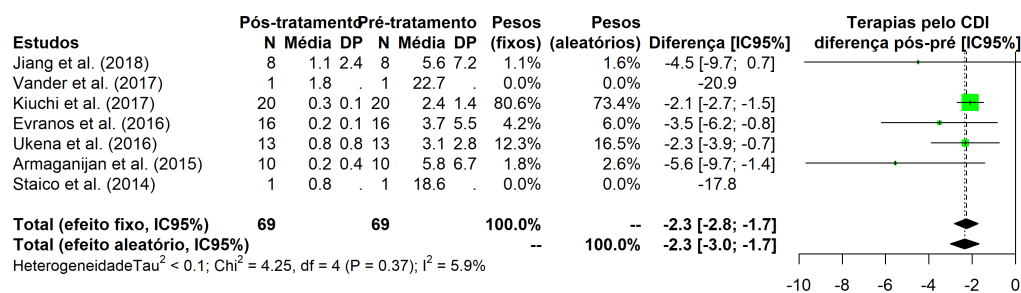
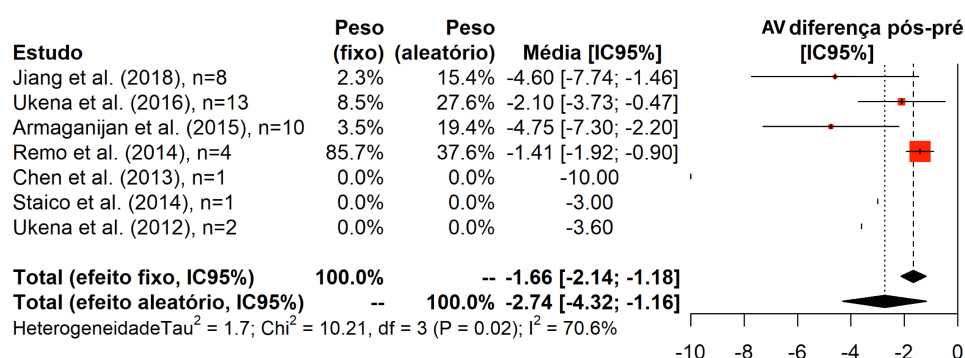


Figura 23 – *Forest plot* mostrando a diferença no número de terapias pelo CDI pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes



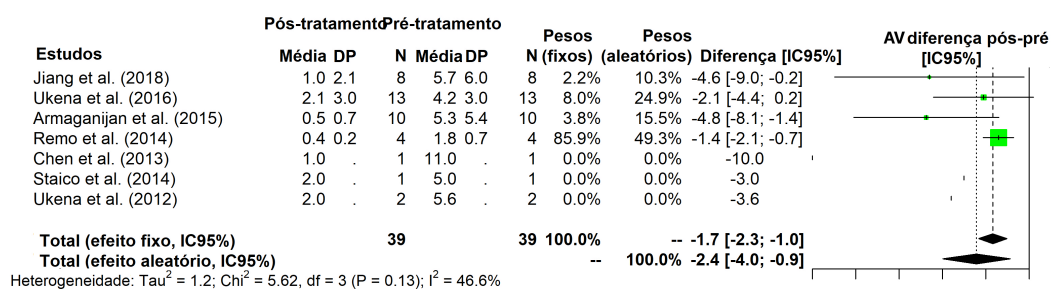
Considerando-se que houve viés de publicação gerado por Evranos e cols. (64), análises de sensibilidade foram realizadas excluindo este estudo. Tais análises não evidenciaram alteração significativa nos resultados: a redução de AV após a DR foi de 2,74 AV/paciente/mês (IC 95% = -4,32 a -1,16) (figura 24).

Figura 24 – *Forest plot* mostrando a diferença do número de AV pré e pós denervação renal, excluindo a publicação de *Evranos e cols*



Ao se considerar os grupos independentes, tampouco a diferença dos resultados foi significativa (-2,4 AV/paciente/mês, IC 95% = -4,0 a -0,9) (figura 25).

Figura 25 – *Forest plot* mostrando a diferença de AV pré e pós denervação renal, considerando os grupos independentes, excluindo a publicação de *Evranos e cols*



O gráfico de funil com os estudos incluídos na análise da TFG também mostrou assimetria (figura 13). No entanto, uma vez que somente dois estudos foram analisados para este desfecho, não foi possível a realização de análise de sensibilidade.

5. DISCUSSÃO

O SNA tem um papel fundamental na gênese e manutenção das AV (36,66). O desenvolvimento destas arritmias está geralmente associado a um aumento do tônus simpático, sendo inibido pela ativação parassimpática. Há uma íntima relação entre a hiperinervação que ocorre após a injúria miocárdica e as AV, incluindo o crescimento de nervos, *upregulation* de fatores de crescimento neurais e regiões de heterogeneidade elétrica com áreas de denervação (67,68). Em última análise, todos estes fatores resultam em ativação elétrica heterogênea, encurtamento do período refratário ventricular e aumento da automaticidade ventricular, predispondo o surgimento de AV (9,68,69).

Apesar dos avanços nas terapias farmacológica e intervencionista, as AV continuam sendo uma das principais causas de mortalidade em pacientes com doença cardíaca estrutural (1). Terapias baseadas no conceito de neuromodulação surgiram como uma alternativa ao tratamento convencional de condições associadas a hiperativação simpática, tais como HAS e IC. Estas modalidades se baseiam em métodos que reduzem o tônus simpático e elevam o parassimpático (70). A DR atua notadamente sobre os rins, que são intimamente ligados à ativação do SNA, especialmente o SNS, uma vez que são ricamente inervados por fibras simpáticas e não possuem inervação parassimpática (11).

A DR é um procedimento de neuromodulação percutânea que emprega usualmente a técnica de radiofrequência para realizar ablação das fibras simpáticas ao longo das artérias renais (14). O procedimento foi inicialmente descrito para o tratamento de HAS resistente nos estudos Symplicity HTN-1 (14) e Symplicity HTN-2 (20), com resultados promissores. Já o Symplicity HTN-3 (21) foi um estudo maior, randomizado e controlado com *sham procedure*, que mostrou resultados negativos. No entanto, diversos fatores que influenciaram os achados tais como a seleção inapropriada de pacientes, a alta taxa de profissionais pouco experientes que realizaram o procedimento, o ajuste frequente de medicamentos anti-hipertensivos e, principalmente, a qualidade do procedimento, que envolveu um baixo número de aplicações de radiofrequência e ausência de protocolos que exigissem aplicações nos quatro quadrantes de ambas as artérias renais.

O impacto da DR nas AV foi inicialmente estudado em animais, em um modelo de isquemia miocárdica (47). A primeira experiência humana ocorreu em dois pacientes com IC e AV refratárias ao tratamento convencional (49). Em ambos os casos, o número de arritmias foi

significativamente reduzido nos primeiros dias após procedimento e, finalmente, desapareceram após seis meses.

O principal mecanismo pelo qual a DR reduz a atividade simpática cardíaca envolve interrupção dos impulsos simpáticos aferentes dos rins para o SNC, o qual, por sua vez, reduz a geração de impulsos simpáticos eferentes para o coração e vasos. A redução do tônus simpático cardíaco resulta em redução da vulnerabilidade ventricular à ocorrência de arritmias malignas e eleva o limiar para o desenvolvimento de fibrilação ventricular (71).

Os resultados encontrados em nosso estudo sugerem que, em pacientes com AV refratárias ao tratamento convencional com antiarrítmicos, CDI e ablação por cateter, a DR associa-se a uma redução significativa no número de AV e terapias pelo CDI, em comparação com o status pré procedimento. Tal efeito pode ser verificado já nos primeiros dias após o procedimento, com números de eventos próximos a zero nos seis meses que se seguem à intervenção. Os benefícios do procedimento também ocorreram no contexto de EV frequentes.

A DR, além de eficaz, mostrou-se ser um procedimento seguro, com poucas complicações e eventos adversos. Na maior parte dos estudos, a PA se manteve inalterada após o procedimento, bem como a creatinina sérica e a TFG.

O achado de que a DR tem pouco ou nenhum efeito sobre a PA e a função renal favorece o uso desta técnica em pacientes nos quais a frequência de arritmias malignas é maior, ou seja, naqueles com disfunção ventricular esquerda (DVE) e comprometimento hemodinâmico, com valores de PA já limítrofes. Nestes casos, uma redução adicional da PA poderia levar a progressiva deterioração clínica e hemodinâmica. Desta forma, os achados deste trabalho sugerem que o emprego da DR em pacientes com DVE é seguro e não se associa a uma piora hemodinâmica - ao contrário de alternativas terapêuticas usuais, como a própria otimização da dose de antiarrítmicos, por exemplo.

Os resultados aqui expostos sugerem que, na prática clínica, este procedimento poderia ser considerado em pacientes com AV de difícil controle, ou naqueles com terapias frequentes pelo CDI sem resposta satisfatória ao tratamento medicamentoso e à ablação por cateter. Apesar dos achados promissores, ensaios clínicos com maior número de pacientes são necessários para se estabelecer uma recomendação ou protocolos a favor do seu emprego rotineiro. Ensaios clínicos randomizados neste cenário estão em andamento.

É importante salientar, ainda, que as técnicas de DR vem evoluindo nos últimos anos, com novos protocolos que envolvem maior número de ablações em sítios específicos dentro das artérias renais. Análises post-hoc do estudo Symplicity HTN-3 (21) demonstraram que, nos

pacientes nos quais realizou-se maior número de aplicações de radiofrequência com envolvimento de todos os quadrantes das duas artérias renais, houve redução ainda mais significativa dos níveis pressóricos. Baseado nestes achados, recentemente houve mudanças nas técnicas de denervação renal, e a efetividade do procedimento foi evidenciada no estudo SPYRAL-HTN-OFF MED (72). Nos protocolos mais atuais, as ablações são realizadas tanto nas artérias renais principais, quanto em seus ramos com pelo menos 3mm de diâmetro que estejam fora do parênquima renal. Atinge-se, assim, um maior número de ramos dos nervos renais, que se concentram mais e ficam mais próximos do lúmen arterial nos segmentos mais distais das artérias (73). Sendo assim, é provável que os resultados encontrados com o emprego da técnica atual de DR traga resultados ainda melhores no tratamento das AV.

Algumas limitações do presente estudo devem ser pontuadas. Trata-se de uma metanálise de estudos predominantemente observacionais, portanto, de qualidade inferior e mais heterogêneos. Apesar das metanálises realizadas mostrarem que a DR se associa positivamente com um melhor controle de AV e redução de terapias pelo CDI com valores estatisticamente significantes, os intervalos de confiança permanecem com valores amplos, especialmente em se tratando das AV (redução de 3,53 AV/paciente/mês, IC 95% = -5,48 a -1,57). Tal efeito pode estar relacionado à própria heterogeneidade entre os estudos, como já mencionado, mas também à heterogeneidade entre os desenhos dos trabalhos incluídos, entre os indivíduos da população estudada e entre as técnicas utilizadas. Não houve, por exemplo, uniformidade entre os tipos de cateteres empregados, número de aplicações de radiofrequência, sítios de ablação, energia utilizada e experiência dos profissionais ou dos centros participantes.

Além disso, o relato dos dados também variou amplamente entre os estudos, o que resultou em necessidade de se assumir que o número de eventos (arritmias e/ou terapias pelo CDI) ao longo de seis meses era igualmente distribuída entre cada mês – o que, na prática, sabe-se não ser necessariamente verdadeiro. Apesar dessa aproximação ser razoável, ela pode também ter influenciado a direção dos resultados encontrados.

Apesar das limitações citadas, este trabalho tem como maior contribuição para a prática clínica a evidência de que a DR é um procedimento, antes de tudo, seguro – inclusive em pacientes portadores de DVE. Além de seguro, os achados sugerem que a DR reduz o número de terapias de CDI e de AV, o que é de extrema valia no manejo de AV nos pacientes graves, intolerantes e/ou refratários a medicações e intervenções de ablação. Na prática clínica, é sabido que evitar um único choque de CDI tem grande importância para o médico assistente e, principalmente, para o paciente.

6. CONCLUSÕES

Em pacientes com AV refratárias ao tratamento clínico otimizado com medicamentos antiarrítmicos e ablação por cateter, a DR associa-se a uma redução significativa no número de terapias pelo CDI e de AV, quando comparadas ao status pré procedimento. Os resultados também sugerem que a DR é um procedimento seguro, com poucas complicações periprocedimento e eventos adversos, e sem alterações significativas na PA e função renal. Ensaio clínico randomizado são necessários para validar tais achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang B, Scherlag BJ, Yu L, Lu Z, He B, Jiang H. Renal sympathetic denervation for treatment of ventricular arrhythmias: a review on current experimental and clinical findings. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(7):535-543.
2. Dunbar SB, Dougherty CM, Sears SF, Carroll DL, Goldstein NE, Mark DB, et al. Educational and psychological interventions to improve outcomes for recipients of implantable cardioverter defibrillators and their families: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(17):2146-2172.
3. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1009-1017.
4. Schwartz PJ. Cardiac sympathetic denervation to prevent life-threatening arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(6):346-353.
5. Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. *Circ Res.* 1987;60(6):942-951.
6. Rosenblueth A, Simeone FA. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *Am J Physiol.* 1934; 110(1):42-55
7. Levy MN, Zieske H. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J Appl Physiol.* 1969;27(4):465-470.
8. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58(1):59-70.
9. Froeschl M, Hadziomerovic A, Ruzicka M. Percutaneous renal sympathetic denervation: 2013 and beyond. *Can J Cardiol.* 2014;30(1):64-74.
10. DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension.* 2003;41(3 Pt 2):621-624.
11. Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):584-592.
12. Bradfield JS, Vaseghi M, Shivkumar K. Renal denervation for refractory ventricular arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(5):206-213.
13. Tsioufis KP, Tsiachris V, Dimitriadis D, Thomopoulos K, Kefala C, Antonakis A, et al. Renal sympathetic denervation significantly reduces mean heart rate and exerts a favorable effect on atrial and ventricular arrhythmias in resistant hypertensives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10):E1376.

14. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-917.
15. Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, Pathak A, Ukena C, Blankestijn P, et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1588-1599.
16. 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.
17. Abramczyk P, Zwolińska A, Oficjalski P, Przybylski J. Kidney denervation combined with elimination of adrenal-renal portal circulation prevents the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26(1):32-34.
18. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Barth C, Lenski M, Kindermann M, et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1176-1182.
19. Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB. The production of arterial hypertension by chronic renal artery-nerve stimulation. *Am J Physiol* 1945;145:38-47.
20. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-1909.
21. Bhatt DL, Kandzari DE, O'neill WW, D'agostino R, Flack JM, Katzen BT. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-1401.
22. 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):901-909.
23. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013;162(3):189-192.
24. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-1119.
25. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, 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):2369-2429.
26. Berg MP, Hassink RJ, Baljé-Volkers C, Crijns HJ. Role of the autonomic nervous system in vagal atrial fibrillation. *Heart*. 2003;89(3):333-335.

27. Scherlag BJ, Patterson E, Po SS. The neural basis of atrial fibrillation. *J Electrocardiol.* 2006;39(4 Suppl):S180-S183.
28. Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. *Cardiol Rev.* 2010;18(6):275-284.
29. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14(4):528-606.
30. 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):1163-1170.
31. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, et al. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(3):248-255.
32. Shivkumar K. Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1555-1564.
33. Stevenson WG. Current treatment of ventricular arrhythmias: state of the art. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1919-1926.
34. Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. The diagnosis and management of ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(6):311-321.
35. Rutherford SL, Trew ML, Sands GB, LeGrice IJ, Smaill BH. High-resolution 3-dimensional reconstruction of the infarct border zone: impact of structural remodeling on electrical activation. *Circ Res.* 2012;111(3):301-311.
36. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50(6):404-419.
37. John RM, Tedrow UB, Koplán BA, Albert CM, Epstein LM, Sweeney MO, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet.* 2012;380(9852):1520-1529.
38. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. 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 [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 21;53(16):1473] [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 6;53(1):147]. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):e1-e62.

39. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8(9):746-837.
40. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010;12(11):1564-1570.
41. Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, Marcus GM, Keung E, Varosy PD. Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1007-1013.
42. Haines DE, Wang Y, Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications or death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation*. 2011;123(19):2069-2076.
43. Sweeney MO. The contradiction of appropriate shocks in primary prevention ICDs: increasing and decreasing the risk of death. *Circulation*. 2010;122(25):2638-2641.
44. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace*. 2009;11(6):771-817.
45. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*. 2008;117(4):462-469.
46. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation*. 2008;118(25):2773-2782.
47. Huang B, Yu L, He B, Lu Z, Wang S, He W, et al. Renal sympathetic denervation modulates ventricular electrophysiology and has a protective effect on ischaemia-induced ventricular arrhythmia. *Exp Physiol*. 2014;99(11):1467-1477.

48. Linz D, Wirth K, Ukena C, Mahfoud F, Pöss J, Linz B, et al. Renal denervation suppresses ventricular arrhythmias during acute ventricular ischemia in pigs. *Heart Rhythm*. 2013;10(10):1525-1530.
49. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuberger HR, Eick C, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(1):63-67.
50. J Jiang Z, Zhou X, Chen C, Wang Y, Fang P, Geng J, et al. Renal Denervation for Ventricular Arrhythmia in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators. *Int Heart J*. 2018;59(2):328-332.
51. 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):984-990.
52. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>. 2019.
53. Schwarzer, G. meta: Meta-Analysis with R. R package version 3.0-1. URL <http://CRAN.R-project.org/package=meta>, 2013.
54. Bradfield JS, Hayase J, Liu K, Moriarty J, Kee ST, Do D, et al. Renal denervation as adjunctive therapy to cardiac sympathetic denervation for ablation refractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2020;17(2):220-227.
55. Vander MA, Fedotov PA, Lyubimtseva TA, Bortsov MA, Sitnikova MY, Lebedev DS, et al. Renal artery denervation suppresses intractable ventricular arrhythmia in patients with left heart thrombosis. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(9):587-589.
56. Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, Bollman A, Hindricks G, Hoffmann BA, et al. Renal denervation for treatment of ventricular arrhythmias: data from an International Multicenter Registry. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(10):873-879.
57. Ukena C, Seidel T, Rizas K, Scarsi D, Millenaar D, Ewen S, et al. Effects of renal denervation on 24-h heart rate and heart rate variability in resistant hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):581-588.
58. 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):982-990.
59. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Drug-resistant hypertensive patients responding to multielectrode renal denervation exhibit improved heart rate dynamics and reduced arrhythmia burden. *J Hum Hypertens*. 2014;28(10):587-593.

60. Mingyang X, Weijie C, Yuehui Y. Congenital long QT syndrome treated by renal sympathetic denervation. *Europace*. 2019;21(11):1741.
61. Kiuchi MG, E Silva GR, Paz LM, Chen S, Souto GL. Proof of concept study: renal sympathetic denervation for treatment of polymorphic premature ventricular complexes. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47(2):221-229.
62. 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.
63. Remo BF, Preminger M, Bradfield J, Mittal S, Boyle N, Gupta A, et al. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment of ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):541-546.
64. Evranos B, Canpolat U, Kocyigit D, Coteli C, Yorgun H, Aytemir K. Role of Adjuvant Renal Sympathetic Denervation in the Treatment of Ventricular Arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2016;118(8):1207-1210.
65. Kiuchi MG, Chen S, Paz LMR, Pürerfellner H. Renal sympathetic denervation guided by renal nerve stimulation to treat ventricular arrhythmia in CKD patients with ICD. *Oncotarget*. 2017;8(23):37296-37307.
66. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure?. *Circ Res*. 2004;95(8):754-763.
67. Cao JM, Fishbein MC, Han JB, et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation*. 2000;101(16):1960-1969.
68. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 Suppl 2:S94-S96.
69. Dorian P. Antiarrhythmic action of beta-blockers: potential mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10 Suppl 1:S15-S22.
70. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-1281.
71. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116(12):2005-2019.
72. SPYRAL HTN-OFF MED Investigators. 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.

73. Tzafiri AR, Mahfoud F, Keating JH, Markham PM, Spognardi A, Wong G, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1079-1087.
74. Staico R, Armaganijan L, Moreira D, Medeiros P, Melo J, Lopes R, et al. Renal sympathetic denervation and ventricular arrhythmias: a case of electrical storm with multiple renal arteries. *EuroIntervention*. 2014;10(1):166.
75. Hoffmann BA, Steven D, Willems S, Sydow K. Renal sympathetic denervation as an adjunct to catheter ablation for the treatment of ventricular electrical storm in the setting of acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(10):1175-1178.
76. Scholz EP, Raake P, Thomas D, Vogel B, Katus HA, Blessing E. Rescue renal sympathetic denervation in a patient with ventricular electrical storm refractory to endo- and epicardial catheter ablation. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(1):79-84.
77. Chen SJ, Chen WJ, Su L, Ling ZY, Liu ZZ, Yin YH. Renal denervation for "resistant ventricular tachycardia": a potential treatment option?. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(21):4199-4200.
78. Bradfield JS, Ajjola OA, Vaseghi M, Shivkumar K. Mechanisms and management of refractory ventricular arrhythmias in the age of autonomic modulation. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1252-1260.
79. Prochnau D, Hoyme M. Renal denervation as a second-line option in a patient with electrical storm resistant to medical treatment and conventional radiofrequency catheter ablation. *J Electrocardiol*. 2018;51(3):475-478.
80. Aksu T, Güler TE, Özcan KS, Bozyel S, Yalın K. Renal sympathetic denervation assisted treatment of electrical storm due to polymorphic ventricular tachycardia in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(5):441-449.
81. Feyz L, Wijchers S, Daemen J. Renal denervation as a treatment strategy for vasospastic angina induced ventricular tachycardia. *Neth Heart J*. 2017;25(10):596-597.
82. Aksu T, Guler E. Percutaneous renal sympathetic denervation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm*. 2017;33(3):245.
83. Bazoukis G, Korantzopoulos P, Tsioufis C. The impact of renal sympathetic denervation on cardiac electrophysiology and arrhythmias: A systematic review of the literature. *Int J Cardiol*. 2016;220:87-101.
84. Kosiuk J, Hilbert S, Pokushalov E, Hindricks G, Steinberg JS, Bollmann A. Renal denervation for treatment of cardiac arrhythmias: state of the art and future directions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(2):233-238.
85. Hilbert S, Rogge C, Papageorgiou P, Hindricks G, Bollmann A. Successful single-sided renal denervation in drug-resistant hypertension and ventricular tachycardia. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(3):279-281.

