

# DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR E DANO RENAL: PAPEL DA INFLAMAÇÃO E DO ESTRESSE OXIDATIVO

## CARDIOVASCULAR AUTONOMIC DYSFUNCTION E RENAL DAMAGE: ROLE OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS

Tânia Plens Shecaira<sup>1</sup> , Antonio Viana do Nascimento Filho<sup>2</sup> , Pietra Petrica Neves<sup>2</sup> , Victor Hugo Martins de Miranda<sup>1</sup> , Guiomar Nascimento Gomes<sup>1</sup> , Kátia De Angelis<sup>1,2</sup> 

### RESUMO

Evidências demonstram que não só a elevação da pressão arterial, mas também o aumento da variabilidade da pressão arterial (VPA) pode contribuir para a piora no dano renal e redução da sobrevida em portadores de doença renal crônica. Este artigo tem como objetivo revisar o impacto da disfunção autonômica cardiovascular (hiperatividade simpática, prejuízo na sensibilidade dos barorreceptores e/ou aumento da VPA) e sua associação com inflamação e estresse oxidativo no desenvolvimento e progressão do dano renal.

**Descritores:** Rim; Inflamação; Estresse Oxidativo.

### ABSTRACT

*Evidence shows that not only the increase in blood pressure, but also the increase in blood pressure variability (BPV) can contribute to worsening kidney damage and reduced survival in patients with chronic kidney disease. This article aims to review the impact of cardiovascular autonomic dysfunction (sympathetic hyperactivity, impaired baroreflex sensitivity and/or increased BPV) and its association with inflammation and oxidative stress on the development and progression of renal damage.*

**Keywords:** Kidney; Inflammation; Oxidative Stress.

## DANO RENAL ASSOCIADO À HIPERTENSÃO ARTERIAL E À VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde crescente e com alto custo para os sistemas de saúde, constituindo um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas.<sup>1</sup> No Brasil é comum as pessoas buscarem os serviços de saúde somente quando a DRC está em estágio avançado, já que no início essa doença não costuma apresentar sinais ou sintomas. Além disto, vale destacar que existe baixa conscientização da população em relação ao impacto da hipertensão arterial sistêmica (HAS), o que provavelmente está associado a um precário controle dos níveis pressóricos, o qual tem sido diretamente ligado à progressão e a gravidade da doença.<sup>2</sup>

A HAS é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo levando ao desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares e lesões em órgãos-alvo como os rins. A HAS

atualmente afeta de 10 a 20% da população adulta, sendo responsável por 5,8% de óbitos na população mundial.<sup>3</sup> Vale destacar que no Brasil, a HAS é a primeira causa de doença renal crônica (DRC), podendo se associar como causa e consequência ao dano renal, além de promover quadros mais graves da DRC.<sup>4</sup>

Embora seja conhecido que a HAS constitui um fator de risco importante para DRC, os mecanismos causais que explicam as lesões de órgãos-alvo, como os rins, ainda não foram completamente mapeados. Neste sentido, a isquemia glomerular e a esclerose glomerular são fatores que podem explicar o desenvolvimento de DRC em virtude, respectivamente, da progressão do estreitamento vascular e da perda da autorregulação e transmissão dos elevados valores de pressão arterial (PA) para o capilar glomerular.<sup>5</sup> Há ainda diversos fatores fisiopatológicos, como a disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a hiperatividade do sistema nervoso simpático, a inflamação e o estresse oxidativo, que podem levar ao comprometimento, remodelamento e dano

1. Laboratório de Fisiologia do Exercício. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade Nove de Julho – Uninove. Laboratório de Fisiologia Translacional. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Kátia De Angelis. Departamento de Fisiologia, 5º andar, Laboratório de Fisiologia do Exercício. Rua Botucatu, nº 862 - Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil. prof.kangelis@yahoo.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300253-8>

tecidual renal, como também à disfunção nos mecanismos envolvidos na homeostase de sódio ( $\text{Na}^+$ ), e consequentemente no controle volêmico.<sup>3,6</sup> (Figura 1)

Estudos experimentais e clínicos vêm sendo desenvolvidos a fim de estabelecer terapias anti-hipertensivas eficazes que apresentem menor risco de desfechos adversos na população hipertensa.<sup>7,8</sup> Neste sentido, é interessante notar que ao longo das últimas décadas, estudos têm demonstrado que além dos valores pressóricos absolutos, o aumento da variabilidade da PA (VPA) também se associa ao desenvolvimento, progressão e gravidade de danos em órgãos-alvo, aumentando o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCVs).<sup>8,9</sup>

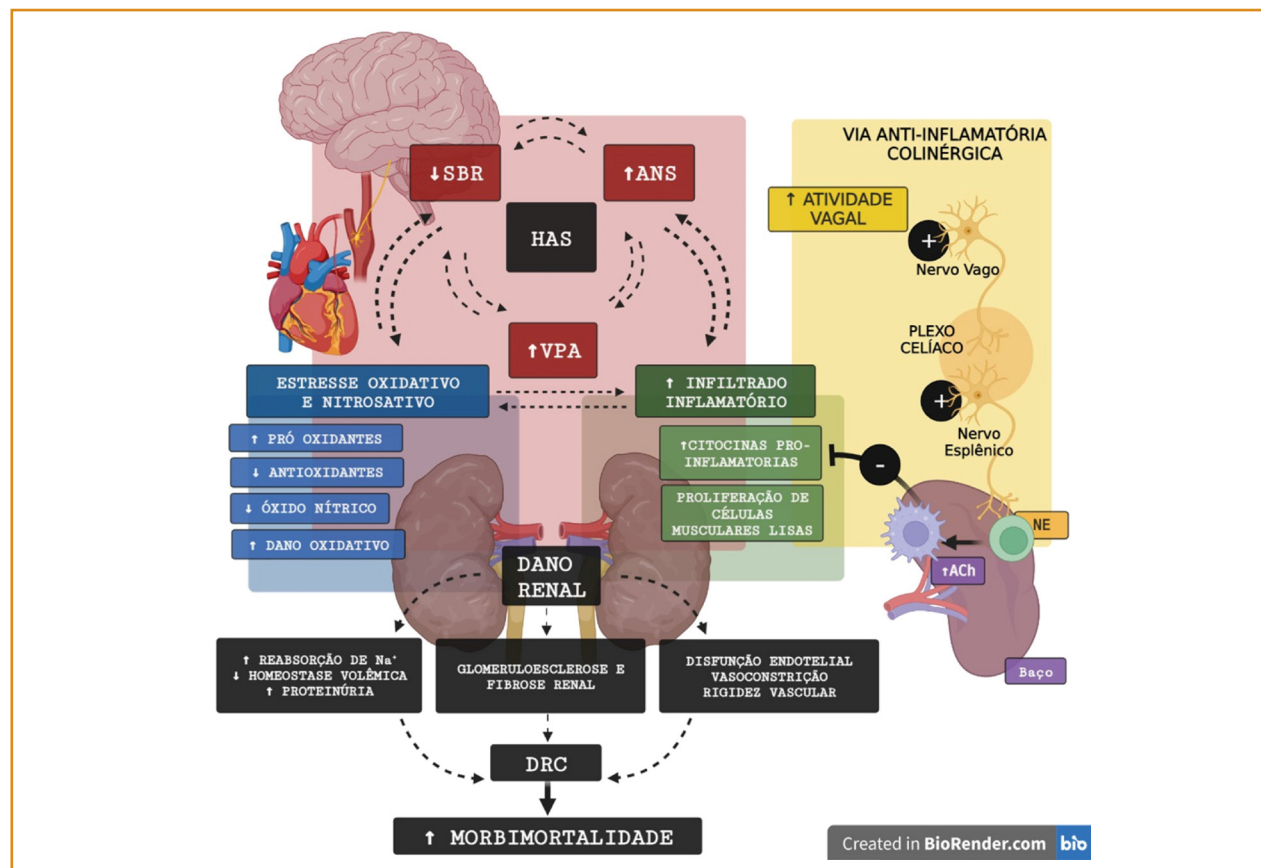
Além disso, é importante destacar que quando indivíduos com alto risco cardiovascular são comparados aos de risco baixo-moderado, os valores aumentados de VPA parecem ter um maior valor prognóstico do que os valores pressóricos isolados.<sup>10</sup> Portanto, compreender a VPA e seu impacto sobre o dano renal, parece eminente no contexto do manejo da DRC.

A VPA caracteriza-se como um fenômeno complexo resultante de interações entre fatores comportamentais, ambientais, humorais e neurais, bem como outros potenciais fatores interferentes da PA. Evidências mostram que flutuações da PA a curto e longo prazo estão relacionadas ao desenvolvimento, progressão e severidade de danos cardíacos,

vasculares e renais.<sup>10</sup> De fato, um estudo em pacientes com DRC (estágios 2 – 5) mostrou que o aumento da VPA (acima do valor médio de 9,7 mmHg) foi associado ao maior risco de morte e eventos cardiovasculares independentemente de outros fatores, como o valor absoluto da PA, a redução da taxa de filtração glomerular estimada, a proteinúria, a anemia e a hipoalbuminemia.<sup>11</sup>

Um dos modelos experimentais mais utilizados para estudar o impacto do aumento da VPA é o da desnervação sinoaórtica (SAD). O modelo de SAD é caracterizado pela interrupção dos aferentes dos barorreceptores carotídeos e aórticos, resultando em disfunção barorreflexa, com aumento marcante da VPA, porém com PA dentro da faixa de normalidade 24 horas após este procedimento.<sup>12,13</sup>

Estudos em animais com SAD sugerem que o aumento do VPA parece estar associado a deficiências funcionais, neuro-humorais, celulares e moleculares nos tecidos vascular, cardíaco e renal, independentemente do aumento sustentado dos níveis de PA ou de outro risco CV associado.<sup>14-19</sup> Mais especificamente em relação às lesões renais, verificou-se que o escore de lesão glomerular estava acentuadamente aumentado (duas vezes), e associado a níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (EROs), em ratos SAD.<sup>18</sup> Também foi demonstrado que a SAD crônica induziu lesões



**Figura 1.** Mecanismos autonômicos (redução da sensibilidade barorreflexa (SBR), aumento da atividade nervosa simpática (ANS) e da variabilidade da pressão arterial (VPA) associados ao aumento de inflamação e de estresse oxidativo que podem levar a alterações morfofuncionais renais e doença renal crônica (DRC). A ativação da via anti-inflamatória colinérgica está associada a aumento da atividade vagal e inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias, podendo atenuar o dano renal.

escleróticas focais acompanhadas de fibrose intersticial e alterações isquêmicas em glomérulos e túbulos corticais. Adicionalmente, as arteríolas pré-glomerulares adjacentes às lesões escleróticas apresentaram alterações arterioscleróticas associadas à proliferação de células do músculo liso vascular e deposição de matriz extracelular, levando a estreitamento e oclusão luminal. Esses achados sugerem que o aumento da VPA agrava a arteriosclerose renal, o que leva a alterações fibróticas isquêmicas na área perfundida.<sup>19</sup>

Na prática clínica, há diferentes métodos e intervalos de tempo para avaliação da VPA, como a monitorização ambulatorial da pressão arterial em 24h (MAPA) (curto prazo), variações entre consultas de medidas convencionais de PA e monitoramento domiciliar da PA (longo prazo).<sup>7,20</sup> É importante ressaltar que o aumento das flutuações da PA pode prever o desenvolvimento e progressão de lesões em órgãos-alvo.<sup>7</sup> De fato, estudos têm demonstrado que o aumento das flutuações da PA de curto e longo prazo estão relacionadas ao desenvolvimento e progressão de disfunções renais.<sup>9,21,22</sup>

Neste sentido, estudos clínicos demonstraram que o aumento da VPA pode estar positivamente correlacionado com a função renal comprometida, avaliada pela microalbuminúria ou por estimativa de taxa de filtração glomerular.<sup>7,23</sup> Além disso, estudos longitudinais demonstraram que o aumento da VPA, avaliada ao longo de 24h pelo MAPA, é preditora de um pior prognóstico renal, avaliado por diferentes marcadores clínicos de função renal, tais como creatinina sérica, excreção urinária de albumina e taxa de filtração glomerular.<sup>24,25</sup> Parati et al. avaliaram a VPA a curto prazo em indivíduos com hipertensão essencial, demonstrando que a maior VPA de 24h, independente dos valores de PA absolutos, foi relacionada com a prevalência e maior gravidade de lesões em órgãos-alvo, inclusive nos rins.<sup>9</sup> Esses achados evidenciaram que a VPA de 24h se correlacionava de forma mais importante com a gravidade da HAS do que o valor absoluto da PA. Outro estudo, desenvolvido por Gosmanova et al. evidenciou que a VPA entre consultas, classificada como a longo prazo, pode prever o risco de insuficiência renal terminal e mortalidade, independente dos valores de PA aferidos de forma individual.<sup>26</sup>

Embora as contribuições independentes da VPA ainda não estejam totalmente documentadas na literatura, as evidências atuais enfatizam a importância da avaliação da VPA, uma vez que o aumento exacerbado das flutuações está intimamente associado ao desenvolvimento, progressão e gravidade de danos cardíacos e renais, além de ser um importante preditor de mortalidade por DCVs.

## DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E DANO RENAL: PAPEL DA INFLAMAÇÃO E DO ESTRESSE OXIDATIVO

O rim é um órgão importante para controle da PA a longo prazo. Os sinais gerados por receptores sensoriais renais conduzidos pelas vias aferentes e modificam a atividade simpática eferente com consequente regulação da PA. A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) a nível renal promove um aumento da reabsorção tubular de Na<sup>+</sup>, secreção de renina e resistência vascular renal que contribui para aumento da PA.<sup>27</sup> Embora os mecanismos fisiopatológicos que envolvam

o aumento da VPA ainda careçam de maior elucidação na literatura, há evidências de que a disfunção da sensibilidade barorreflexa e o aumento da atividade do SNS estão associados ao aumento da VPA.<sup>28</sup> Cabe também destacar que a hiperatividade simpática per se também desempenha um importante papel tanto nas disfunções hemodinâmicas quanto em lesões de órgãos-alvo.<sup>29</sup> Nesse contexto, a atividade nervosa simpática renal contribui para o desenvolvimento e progressão da HAS, interagindo com a liberação de renina, com o fluxo sanguíneo renal e com a reabsorção tubular de Na<sup>+</sup>.<sup>30</sup> Nosso grupo evidenciou correlações positivas entre PA, VPA e o componente de baixa frequência da PA (representativo de modulação simpática vascular) com a excreção urinária de proteína, além de vacuolização do epitélio do túbulo contorcido proximal em camundongos submetidos a ingesta crônica de frutose, um modelo de desenvolvimento de síndrome metabólica.<sup>31</sup>

Protocolos experimentais com SAD crônica têm evidenciado elevações na flutuação de frequência e amplitude das descargas simpáticas renais determinando vasoconstrição e antinatriurese.<sup>32,33</sup> Neste contexto, entre os fatores relacionados ao aumento do tônus simpático em pacientes com DRC estão a redução da atividade barorreflexa, a ativação neuro-hormonal, o aumento da rigidez e calcificação vasculares devido a toxinas urêmicas e o prejuízo no controle volêmico e de excreção de Na<sup>+</sup>.<sup>7,34</sup>

Adicionalmente, o aumento do tônus simpático é capaz de alterar a hemodinâmica renal levando a danos teciduais que levam à infiltração inflamatória que, por meio da secreção de citocinas e de EROs, contribui para a manutenção da HAS por aumentar a absorção renal de Na<sup>+</sup> e a resistência vascular renal.<sup>29</sup> De fato, estudos têm fortalecido o conceito de que a HAS é também uma doença de base imunológica.<sup>30</sup> O processo inflamatório sistêmico ou local é capaz de desencadear vasoconstrição renal, isquemia e danos que sustentam os valores pressóricos previamente elevados.<sup>35</sup> Em biópsias de tecido renal de pacientes hipertensos observa-se a infiltração de linfócitos no espaço intersticial renal adjacente aos glomérulos e túbulos danificados, seguido da infiltração de células do sistema imune ao redor de artérias e arteríolas renais e maiores níveis séricos de imunoglobulinas.<sup>29</sup> Comparados a indivíduos normotensos, os pacientes hipertensos apresentam maior grau de glomerulosclerose e fibrose renal, seguido do maior número de macrófagos (CD68<sup>+</sup>) e linfócitos T (CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>) no interstício renal.<sup>36</sup> Nesta condição as células imunes adquirem perfil pró-inflamatório e secretam quimiocinas e mediadores tóxicos como proteases e EROs capazes de retroalimentar o dano renal através da inflamação tubulointersticial e proliferação de células musculares lisas.<sup>37</sup> (Figura 1)

Além disto, indivíduos com DRC apresentam aumento de citocinas pró-inflamatórias e proteína C reativa (PCR) plasmáticas capazes de induzir mais dano endotelial e secretar fatores quimiotáticos e moléculas de adesão, promovendo inflamação a nível vascular.<sup>38-41</sup> Adicionalmente, evidências têm demonstrado aumento da infiltração de células mononucleares em diferentes compartimentos do tecido renal em pacientes com HAS e em diferentes modelos experimentais de HAS.<sup>29</sup>

O aumento da presença de mediadores inflamatórios no tecido renal na HAS, como já foi mencionado, também

pode revelar a interação do sistema nervoso central (SNC) e autonômico no controle do sistema imunológico.<sup>42</sup> Ao contrário da ativação do SNS, que contribui para o aumento da inflamação,<sup>29</sup> num modelo de HAS foi demonstrado que após o tratamento de fármacos agonistas colinérgicos foi observada redução de inflamação no tecido renal.<sup>43</sup> O estudo evidenciou que o aumento da atividade vagal foi essencial para a redução do dano e da expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ ) no tecido renal, além de reduzir a PA e a atividade simpática.<sup>43</sup> Em outros modelos de lesão renal aguda, também foi demonstrado que o uso de fármacos agonistas colinérgicos ou a estimulação elétrica do nervo vago (NV) reduziu a inflamação no tecido renal.<sup>44,45</sup>

Vale destacar que o papel do NV na modulação do processo inflamatório foi evidenciado por Tracey et al, e denominado de via reflexa anti-inflamatória colinérgica (VAC).<sup>46,47</sup> O grupo de pesquisadores liderados por Tracey demonstrou em modelos experimentais de inflamação sistêmica que a ativação das fibras vagais aferentes que se conectam com o núcleo do trato solitário (NTS) e se interconectam com o núcleo motor dorsal (NMD), local onde se originam as fibras vagais eferentes, propicia a transmissão do sinal para gânglios e órgãos periféricos, como o baço. No baço, a ativação da VAC induz a síntese e liberação de acetilcolina (ACh) por um subconjunto de linfócitos específicos. A ACh interage com a subunidade  $\alpha 7$  do receptor nicotínico (nAChR $\alpha 7$ ), presente em macrófagos, ocasionando a diminuição da síntese de citocinas pró-inflamatórias.<sup>43,47,48</sup> (Figura 1)

Considerando o exposto e de acordo com os estudos da literatura o desbalanço autonômico entre o SNS e o parassimpático na HAS, bem como o aumento da VPA, poderiam estar associados com a disfunção no controle do sistema imunológico, o qual favorecia o aumento da inflamação nesta condição.<sup>28,49</sup> De fato, a VAC foi testada em outros modelos de lesão tecidual, desordens inflamatórias, HAS e lesão renal aguda.<sup>38,45-48</sup> No entanto, futuros estudos clínicos e experimentais poderiam esclarecer melhor a interação da VAC na modulação da inflamação na DRC.

Em relação às EROs, o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e a hidroxila ( $OH^-$ ) são naturalmente originadas na respiração celular ou por meio de enzimas como Nicotinamida Dinucleotídeo Fosfato (NADPH) Oxidase, Xantina Oxidoreductase (XOR), algumas oxigenases do ácido araquidônico e Óxido Nítrico Sintase (NOS). O excesso de produção ou a redução de eliminação de EROs estão associadas ao aumento de estresse oxidativo, o qual é responsável por alterar o estado redox tecidual bem como vias de sinalização, levando ao dano de biomoléculas e à disfunção celular.<sup>49</sup> O desbalanço redox pode se originar também no endotélio mediante o desacoplamento da enzima Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS) por ação das EROs geradas pela NADPH oxidase endotelial, com maior produção de  $O_2^-$  em relação ao NO, com conseqüente produção de peroxinitrito (ONOO $^-$ ), o qual induz dano vascular.<sup>50</sup> Neste sentido, considerando que as EROs e o óxido nítrico (NO) são moduladores da PA, a manutenção do balanço EROs/NO é estritamente necessária para o controle da PA.<sup>50</sup> Vale destacar que o estresse oxidativo no tecido renal é entendido como um fator potencializador da HAS. Adicionalmente, o aumento de EROs no rim tem sido

implicado na vasoconstrição renal, na liberação de renina, na ativação de nervos aferentes renais, na contração aumentada das arteríolas aferentes frente à elevação da pressão de perfusão renal, no aumento do feedback tubuloglomerular, na disfunção das células glomerulares e na proteinúria.<sup>49</sup>

É importante salientar que o aumento vascular de  $O_2^-$  prejudica a ação do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF) e do NO e aumenta a contração e proliferação de células musculares lisas levando ao recrutamento de células inflamatórias.<sup>51,52</sup> Em segmentos distais do néfron, a geração de  $O_2^-$ , por meio da enzima NADPH oxidase, associada a expressão de componente do SRA, aumenta a reabsorção tubular de  $Na^+$ . Já na mácula densa, a geração de  $O_2^-$  diminui a sinalização local mediada pelo NO, aumentando o feedback tubuloglomerular, levando a respostas vasoconstritoras e a redução da taxa de filtração glomerular.<sup>53-55</sup> Neste sentido, o  $O_2^-$  tem sido identificado como a principal ERO implicada na disfunção vascular e tubular, porém o  $H_2O_2$  tem sido implicado na diminuição da reatividade vascular pré-glomerular, induzindo natriurese em animais hipertensos.<sup>49</sup>

Vale lembrar que a adequada perfusão renal é essencial para a filtração glomerular normal e demais funções dos rins, como a regulação do balanço de sódio e dos líquidos corporais, e sua redução tem sido relacionada ao desenvolvimento e manutenção da HAS.<sup>56,57</sup> Neste sentido, o aumento da resistência vascular renal e conseqüentemente a redução de fluxo sanguíneo renal, tem sido atribuído ao aumento de EROs e da expressão renal de angiotensina II.<sup>57-59</sup> Portanto, a hemodinâmica renal depende da interação de elementos relacionados ao balanço redox que participam da regulação do tônus das arteríolas aferentes e eferentes.<sup>49</sup>

Adicionalmente, o SRAA também sofre influência das EROs e de citocinas inflamatórias. Classicamente a secreção de renina é estimulada pela ativação de receptores  $\beta 1$ -adrenérgicos nas células justaglomerulares, redução do estímulo da arteríola aferente, redução na disponibilidade de  $Na^+$  na mácula densa e hormônios específicos, sendo também modulada por citocinas pró-inflamatórias e EROs.<sup>60,61</sup> De uma forma geral, a ativação do SRAA promove aumento sistêmico de EROs via NADPH oxidase, disfunção mitocondrial, redução da biodisponibilidade de NO e redução de enzimas antioxidantes.<sup>49</sup> Em camundongos *obob*, um modelo experimental de obesidade, observamos disfunção barorreflexa associada ao aumento de angiotensina II e de marcadores de estresse oxidativo em tecido renal, apesar de valores de normais PA.<sup>62</sup>

Além de seu notório papel no tecido renal, as EROs também atuam em outros sistemas reguladores da PA. No SNC as EROs podem ativar neurônios da região do bulbo ventrolateral rostral e aumentar o tônus simpático vascular.<sup>63</sup> Cabe ressaltar que a ativação simpática renal, responsável por aumentar a PA, além de reduzir o fluxo sanguíneo renal, tem papel importante na regulação da reabsorção de  $Na^+$  e na secreção de renina, podendo ser influenciada pela presença de EROs, como, por exemplo, quando há redução da biodisponibilidade de NO no SNC.<sup>52,64</sup>

Considerando o exposto, vale destacar que estudos de nosso grupo têm evidenciado em modelos experimentais de menopausa, associados ou não a HAS, que o treinamento físico parece atenuar o dano oxidativo, aumentar a

atividades de enzimas antioxidantes e reduzir mediadores pró-inflamatórios em tecido cardíaco e renal, alterações estas acompanhadas de marcante melhora da regulação autonômica cardiovascular.<sup>65,66</sup> Mais recentemente (dados não publicados) demonstramos que o tratamento farmacológico com inibidores do SRA, mais especificamente com enalapril, associado ao treinamento físico em ratos espontaneamente hipertensos adultos machos e fêmeas menopausadas induziu atenuação da disfunção autonômica cardiovascular e das alterações morfofuncionais, de estresse oxidativo e pró-inflamatórias em tecido renal, com benefícios adicionais em relação ao tratamento farmacológico isoladamente. Em conjunto, esses resultados sugerem que o treinamento físico, ou uma vida fisicamente ativa, possa representar uma importante alternativa terapêutica complementar ao tratamento farmacológico no manejo do dano renal.

## REFERÊNCIAS

- Goro KK, Kumela K, Wolide AD, Dibaba FK, Gashe F, Fufa FG, et al. Patient Awareness, Prevalence, and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Diabetes Mellitus and Hypertensive Patients at Jimma University Medical Center, Ethiopia. *BioMed Res Int* [Internet]. 2019; 2383508 [citado 26 de setembro de 2022]; Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/2383508>
- Udani S, Lazich I, Bakris GL. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(1):11–21.
- Kućmierz J, Frąk W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Molecular Interactions of Arterial Hypertension in Its Target Organs. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9669.
- Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis survey 2019. *J Bras Nefrol*. 2021;43(2):217–27.
- Caetano ERSP, Praxedes JN. Lesão renal na hipertensão essencial. *Rev Bras Hipertens*. 1998;4:234–41.
- Pinheiro LC, Oliveira-Paula GH. Sources and Effects of Oxidative Stress in Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(3):166–80.
- Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(5):421–31.
- Ojha U, Ruddaraju S, Sabapathy N, Ravindran V, Worapongsatitaya P, Haq J, et al. Current and Emerging Classes of Pharmacological Agents for the Management of Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(3):271–85.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(1):93–8.
- Irigoyen MC, De Angelis K, Dos Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(4):31.
- Mallamaci F, Tripepi G. Blood pressure variability in chronic kidney disease patients. *Blood Purif*. 2013;36(1):58–62.
- Irigoyen MC, Moreira ED, Ida F, Pires M, Cestari IA, Krieger EM. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 2):1111–6.
- Cowley AW, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res*. 1973;32(5):564–76.
- Miao CY, Tao X, Gong K, Zhang SH, Chu ZX, Su DF. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37(1):6–15.
- Moraes-Silva IC, De La Fuente RN, Mostarda C, Rosa K, Flues K, Damaceno-Rodrigues NR, et al. Baroreflex deficit blunts exercise training-induced cardiovascular and autonomic adaptations in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(3):e114–120.
- Flues K, Moraes-Silva IC, Mostarda C, Souza PRM, Diniz GP, Moreira ED, et al. Cardiac and pulmonary arterial remodeling after sinoaortic denervation in normotensive rats. *Auton Neurosci*. 2012;166(1–2):47–53.
- Mostarda C, Rodrigues B, Vane M, Moreira ED, Rosa K, Moraes-Silva IC, et al. Autonomic impairment after myocardial infarction: Role in cardiac remodeling and mortality. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(4):447–52.
- Zhang C, Chen H, Xie HH, Shu H, Yuan WJ, Su DF. Inflammation is involved in the organ damage induced by sinoaortic denervation in rats. *J Hypertens*. 2003;21(11):2141–8.
- Aoki Y, Kai H, Kajimoto H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, et al. Large blood pressure variability aggravates arteriolosclerosis and cortical sclerotic changes in the kidney in hypertensive rats. *Circ J*. 2014;78(9):2284–91.
- de la Sierra A. [Blood pressure variability - research or clinical applicability?]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2021;38(3):105–8.
- Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study - Hypertension [Internet]. 2008;52(6):1045–50. [citado 26 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18981332/>
- Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50(2):325–32.
- Manios E, Tsagalis G, Tsvigoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27(11):2244–8.
- Jacob P, Hartung R, Bohlender J, Stein G. Utility of 24-h ambulatory blood pressure measurement in a routine clinical setting of patients with chronic renal disease. *J Hum Hypertens*. 2004;18(10):745–51.
- Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Petras D, Manolis A, Stefanadis C. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes. *Am J Nephrol*. 2011;33(3):277–88.
- Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1375–86.
- Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61(2):238–46.
- Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension*. 1998;31(1):64–7.
- Mattson DL. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):290–300.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132–40.
- Cunha TS, Farah V, Paulini J, Pazzino M, Elased KM, Marcondes FK, et al. Relationship between renal and cardiovascular changes in a murine model of glucose intolerance. *Regul Pept*. 2007;139(1–3):1–4.
- Dibona GF, Sawin LL. Functional significance of the pattern of renal sympathetic nerve activation. *Am J Physiol*. agosto de 1999;277(2):R346–353.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. janeiro de 1998;31(1):68–72.

34. Bilo G, Parati G. Blood pressure variability and kidney disease: another vicious circle? *J Hypertens*. 2018;36(5):1019–21.
35. Montecucco F, Pende A, Quercioli A, Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. *J Nephrol*. 2011;24(1):23–34.
36. Hughson MD, Gobe GC, Hoy WE, Manning RD, Douglas-Denton R, Bertram JF. Associations of glomerular number and birth weight with clinicopathological features of African Americans and whites. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):18–28.
37. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Role of immunocompetent cells in nonimmune renal diseases. *Kidney Int*. 2001;59(5):1626–40.
38. Abboud FM, Harwani SC, Chappleau MW. Autonomic neural regulation of the immune system: implications for hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2012;59(4):755–62.
39. Nam JH, Park JJ, Kim BJ, Kim HT, Lee JH, Lee CH, et al. Clinical impact of blood pressure variability in patients with COVID-19 and hypertension. *Blood Press Monit*. 2021;26(5):348–56.
40. Neumann J, Ligtenberg C, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int*. 2004;65(5):1568–76.
41. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1–3):84–92.
42. Noh MR, Jang HS, Kim J, Padanilam BJ. Renal Sympathetic Nerve-Derived Signaling in Acute and Chronic kidney Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):E1647.
43. Wu S-J, Shi Z-W, Wang X, Ren F-F, Xie Z-V, Lei L, et al. Activation of the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway Attenuated Angiotensin II-Dependent Hypertension and Renal Injury. *Front Pharmacol [Internet]*. 2021;12:593682 [citado 18 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.593682>
44. Inoue T, Abe C, Sung SS, Moscalu S, Jankowski J, Huang L, et al. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through  $\alpha 7$ nAChR+ splenocytes. *J Clin Invest*. 2016;126(5):1939–52.
45. Yeboah MM, Xue X, Duan B, Ochani M, Tracey KJ, Susin M, et al. Cholinergic agonists attenuate renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Kidney Int*. 2008;74(1):62–9.
46. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):156–66.
47. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):743–54.
48. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(31):11008–13.
49. Araujo M, Wilcox CS. Oxidative Stress in Hypertension: Role of the Kidney. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):74–101.
50. Tain YL, Hsu CN. Oxidative Stress-Induced Hypertension of Developmental Origins: Preventive Aspects of Antioxidant Therapy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(3):511.
51. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Griendling KK, Harrison DG. Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. *Circ Res*. 1999;85(1):23–8.
52. Wang D, Chen Y, Chabrashvili T, Aslam S, Borrego Conde LJ, Umans JC, et al. Role of oxidative stress in endothelial dysfunction and enhanced responses to angiotensin II of afferent arterioles from rabbits infused with angiotensin II. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2783–9.
53. Mamenko M, Zaika O, Ilatovskaya DV, Staruschenko A, Pochynyuk O. Angiotensin II Increases Activity of the Epithelial Na<sup>+</sup> Channel (ENaC) in Distal Nephron Additively to Aldosterone. *J Biol Chem*. 2012;287(1):660–71.
54. Sun P, Yue P, Wang WH. Angiotensin II stimulates epithelial sodium channels in the cortical collecting duct of the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(6):F679–87.
55. Welch WJ, Wilcox CS. AT1 receptor antagonist combats oxidative stress and restores nitric oxide signaling in the SHR. *Kidney Int*. 2001;59(4):1257–63.
56. Ren Y, D'Ambrosio MA, Liu R, Pagano PJ, Garvin JL, Carretero OA. Enhanced myogenic response in the afferent arteriole of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(6):H1769–75.
57. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(4):R913–935.
58. Harrison DG, Cai H, Landmesser U, Griendling KK. The Pickering Lecture British Hypertension Society, 10th September 2002: Interactions of angiotensin II with NAD(P)H oxidase, oxidant stress and cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003;4(2):51–61.
59. Kawada N, Dennehy K, Solis G, Modlinger P, Hamel R, Kawada JT, et al. TP receptors regulate renal hemodynamics during angiotensin II slow pressor response. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(4):F753–759.
60. Kurtz A. Control of renin synthesis and secretion. *Am J Hypertens*. 2012;25(8):839–47.
61. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1093–6.
62. Sartori M, Conti FF, Dias D da S, Dos Santos F, Machi JF, Palomino Z, et al. Association between Diastolic Dysfunction with Inflammation and Oxidative Stress in Females ob/ob Mice. *Front Physiol*. 2017;8:572.
63. Demchenko IT, Oury TD, Crapo JD, Piantadosi CA. Regulation of the brain's vascular responses to oxygen. *Circ Res*. 2002;91(11):1031–7.
64. Chan SHH, Tai MH, Li CY, Chan JYH. Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxide dismutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(11):2028–39.
65. Shimojo GL, da Silva Dias D, Malfitano C, Sanches IC, Llesuy S, Ulloa L, et al. Combined Aerobic and Resistance Exercise Training Improve Hypertension Associated With Menopause. *Front Physiol*. 2018;9:1471.
66. da Silva Dias D, Moraes-Silva IC, Bernardes N, de Oliveira Brito-Monzani J, Stoyell-Conti FF, Machi JF, et al. Exercise training initiated at old stage of lifespan attenuates aging- and ovariectomy-induced cardiac and renal oxidative stress: Role of baroreflex. *Exp Gerontol*. 2019;124:110635.