

Prevenção da hipotensão intradiálitica: seria a sertralina uma abordagem farmacológica eficaz?

Prevention of intradialytic hypotensive episodes: is setraline an effective pharmacological approach?

Autores

Panagiotis I. Georgianos¹ 
Rajiv Agarwal² 

¹ Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, 1st Department of Medicine, Section of Nephrology and Hypertension, Thessaloniki, Greece.

² Indiana University, School of Medicine, Department of Medicine, Division of Nephrology and Richard L. Roudebush Veterans Administration Medical Center, Indianapolis, IN, USA.

A hipotensão intradiálitica (HID) é uma importante complicação clínica da hemodiálise para pacientes, médicos, técnicos de diálise e enfermeiros. Além de causar sintomas desconfortáveis (câimbras, fadiga pós-diálise), a HID está associada a risco aumentado de trombose do acesso vascular,¹ administração inadequada da diálise e morbimortalidade cardiovascular futura.² Ainda não se sabe se esses riscos apresentam relação de causalidade. As Diretrizes Europeias de Melhores Práticas (EBPG) definem HID como queda na pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg ou diminuição de 10 mmHg na pressão arterial média acompanhada por sintomas de isquemia de órgão-alvo e necessidade de intervenções da equipe de enfermagem.³ Embora clinicamente relevante e rigorosa, tal definição é de difícil aplicação, uma vez que vários de seus elementos não constam nos bancos de dados administrativos. Talvez o mais preocupante seja o fato da definição em pauta não ter sido adotada de forma consistente na pesquisa clínica. Por conta da significativa heterogeneidade com que a HID é definida nos estudos, o peso exato dessa complicação permanece desconhecido.⁴ Em uma recente metanálise que avaliou cinco estudos que conjuntamente incluíram 1694 pacientes, a prevalência de sessões de hemodiálise em que foi observada HID segundo o critério da EBPG foi de 10,1% (5,0% a 30,8%). Nos 203.768 pacientes avaliados em outros cinco estudos, nadir de PAS < 90 mmHg teve prevalência de 11,6% (6,7% a 17,2%).⁵ Contudo, a proporção de pacientes com HID frequentemente variou entre os estudos em função da

heterogeneidade das definições de HID.⁵ As definições de HID frequente variaram entre presença de episódios em pelo menos uma sessão em três meses e episódios em 33% das sessões em três meses.

Embora as complicações da HID sejam amplamente reconhecidas, a íntima relação entre HID e hipertensão interdialítica permanece subestimada. Isso porque as estratégias comumente aplicadas para controlar episódios recorrentes de HID (interrupção prematura da diálise, infusão de solução salina hipertônica, aumento das concentrações de sódio no dialisato) agem como barreiras ao ganho de peso seco e predisõem os pacientes aos riscos decorrentes da hipervolemia que levam à hipertensão interdialítica.⁶ Assim, não é raro observar pacientes com episódios recorrentes de HID que concomitantemente apresentam hipervolemia e pressão arterial (PA) não controlada fora da diálise.

Na presente edição do *Brazilian Journal of Nephrology*, Molin C. et al.⁷ relatam um estudo “duplo-cego, placebo-controlado e cruzado” em que foi testada a eficácia da sertralina, um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, na prevenção da HID. O estudo incluiu participantes que apresentaram complicação por HID (definida como queda ≥ 30 mmHg na PAS durante a diálise ou PAS pré-dialítica ≤ 100 mmHg acompanhada de sintomas que necessitassem de intervenções da equipe de enfermagem) em pelo menos 50% das sessões de diálise durante um período de três meses antes do início do estudo. Foram também incluídos pacientes com PAS < 90 mmHg durante a diálise ou PA diastólica < 40 mmHg. E por fim,

Data de submissão: 30/08/2019.
Data de aprovação: 09/09/2019.

Correspondência para:
Rajiv Agarwal.
E-mail: ragarwal@iu.edu

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0175



foram igualmente incluídos todos os pacientes que necessitaram de intervenção, independentemente dos critérios de pressão arterial. Após uma fase inicial de seis semanas de tratamento com placebo, os pacientes foram submetidos a tratamento ativo com sertralina por mais seis semanas.⁷ Entre os 55 pacientes selecionados, 18 (32%) satisfizeram os critérios de inclusão/exclusão pré-especificados e 16 concluíram o estudo. A ocorrência de episódios de HID não diferiu significativamente entre as etapas em que foram administrados sertralina e placebo. Contudo, o risco de relatar sintomas intradialíticos adversos foi 42% maior durante o tratamento com placebo [hazard ratio (HR): 1,42; intervalo de confiança de 95% (IC95%): 1,02-2,02].⁷ Tal efeito foi acompanhado por uma probabilidade 59% maior de intervenções intradialíticas por parte da equipe de enfermagem durante a fase placebo (HR: 1,59; IC95%: 1,03-2,48).⁷

Embora estudos intervencionistas sejam importantes e os esforços de Molin et al. dignos de apreciação, várias lições podem ser tiradas deste relato. O estudo não foi duplo-cego, uma vez que os investigadores estavam cientes de qual grupo recebeu o medicamento. Portanto, trata-se de um estudo com tratamento prévio com placebo simples-cego. Em segundo lugar, o delineamento cruzado significa que os pacientes que tomam placebo mudam para o medicamento e aqueles que tomam medicamento mudam para placebo. Não houve cruzamento nesse estudo, o que significa que seu delineamento apenas comparava as situações de antes e depois. Segundo os autores, a estimativa do tamanho da amostra, assumindo uma magnitude de efeito de 90% (redução da HID de 50% para 5%), exigia 30 pacientes, mas apenas 16 foram incluídos. Assim, o estudo carece de poder estatístico, apesar de avaliar uma grande magnitude de efeito. Falta credibilidade aos ICs de 95% relatados para medições intradialíticas da PA, dados os amplos desvios-padrão. Finalmente, as curvas de Kaplan-Meier exibidas não concordam com o valor de *p* dos testes de log-rank relatados. Assim, em muitos aspectos, o estudo é inequivocamente negativo.

A sertralina foi testada como abordagem farmacológica para hipotensão ortostática, síncope neurocardiogênica e HID. O agente exerce ação hemodinâmica favorável principalmente por meio da melhoria da queda na atividade simpática paradoxal induzida pelo aumento repentino da serotonina no sistema nervoso central. De acordo com os resultados do estudo

supra citado de Molin,⁷ estudos intervencionistas anteriores que incluíram pacientes em hemodiálise com HID não conseguiram mostrar melhora na incidência de HID ou débito cardíaco, volume sanguíneo central e resistência vascular periférica em resposta ao tratamento com sertralina.⁸ Outros estudos associaram a administração da sertralina à melhora do nadir de PAS intradialítica ou a menos intervenções de enfermagem por HID.⁹ No entanto, esses estudos sofrem de certas limitações metodológicas e, principalmente, carecem de uma determinação adequada de episódios de hipotensão intradialítica.⁹ Em nossa interpretação, as evidências atualmente disponíveis não demonstram benefício hemodinâmico claro da sertralina na prevenção da HID. O agente, no entanto, parece exercer ação antidepressiva favorável e proporcionar relatos menos frequentes de sintomas intradialíticos desconfortáveis. Estudos maiores com períodos de seguimento mais prolongados são necessários para determinar se tal efeito antidepressivo se traduz em benefícios a longo prazo nos domínios da qualidade de vida relacionada à saúde.

A questão crucial é como evitar a ocorrência da HID e melhorar os desfechos dos pacientes. Um resumo das medidas potencialmente benéficas é exibido na Tabela 1. Em nossa prática, o tratamento de primeira linha da HID inclui uma avaliação cuidadosa do peso seco.^{4,6} Embora o aumento do peso seco seja comumente usado como abordagem inicial para reduzir a necessidade de taxas de ultrafiltração mais agressivas, a decisão deve ser tomada levando-se em conta os riscos potenciais. Uma vez que os registros

TABELA 1 INTERVENÇÕES POTENCIALMENTE BENÉFICAS NA PREVENÇÃO DA HIPOTENSÃO INTRADIALÍTICA

Intervenção
1) Avaliação do peso seco
2) Restrição nutricional de sódio
3) Prescrição individualizada de sódio no dialisato
4) Garantir duração adequada da diálise (no mínimo quatro horas, três vezes por semana)
5) Evitar se alimentar durante a diálise
6) Dialisato resfriado
7) Otimizar regime anti-hipertensivo (interromper uso de medicamentos hipotensivos de curta ação antes da diálise)
8) Modelagem da ultrafiltração
9) Considerar elevação da frequência de diálise (diálise curta diária)

rotineiros de pressão arterial realizados na unidade de diálise não conseguem detectar com precisão a presença de hipertensão interdialítica,¹⁰ recomendamos o monitoramento doméstico da pressão arterial para avaliar o controle da pressão arterial no período interdialítico. O aumento do peso seco não é uma solução rápida para o complexo contexto que envolve pacientes com episódios frequentes de HID com PA inadequadamente controlada entre as sessões de diálise ou que manifestem outros sinais de hipervolemia. Nesse cenário bastante comum, a restrição alimentar de sódio, a prevenção do ganho intradialítico de sódio através da prescrição individualizada das concentrações de sódio no dialisato e o prolongamento da duração da diálise para pelo menos quatro horas por sessão são estratégias mais eficazes para limitar o ganho de peso interdialítico, preservar a estabilidade hemodinâmica com ultrafiltração e melhorar o controle pressórico global.^{4,6} Uma análise recente dos dados de 10.250 participantes da fase 4 do Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) corrobora a associação entre essa abordagem terapêutica e melhora de desfechos clínicos.¹¹ A prática de avaliação atempada do peso seco foi associada a redução de 28% no risco de mortalidade cardiovascular (HR: 0,72; IC95%: 0,55-0,95).¹¹ Por outro lado, o uso rotineiro do perfil de sódio como medida contra HID (abordagem que resulta em balanço intradialítico líquido positivo de sódio) foi associado a risco de mortalidade cardiovascular 34% maior (HR: 1,34; IC95%: 1,04-1,73).¹¹ Não obstante, acreditamos que a prescrição de diálise deve ser individualizada.

Em conclusão, a HID é uma complicação comum que limita a adequação da diálise e piora os desfechos dos pacientes. Em nossa prática, fundamentamos o manejo da HID na avaliação adequada do peso seco e da restrição de sódio. Com base nas evidências disponíveis, o uso de sertralina e outros agentes (carnitina, midodrina) parece não agregar valor à prevenção da HID.

AGRADECIMENTOS

R.A. recebe apoio do NIH 5 R01 HL126903 e recursos do VA Merit Review 1-I01CX001753.

Conflito de interesses: RA mantém relações com as seguintes organizações:

Membro dos comitês de monitoramento de segurança: Astra Zeneca, Ironwood Pharmaceuticals;

Membro dos comitês diretores de ensaios clínicos: Akebia, Bayer, Janssen, Glaxo Smith Cline, Relypsa, Sanofi e Genzyme US Companies;

Membro de comitês de avaliação: Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen;

Membro dos conselhos consultivos científicos ou consultor: Celgene, Daiichi Sankyo, Inc, Eli Lilly, Relypsa, Reata, Takeda Pharmaceuticals, USA, ZS Pharma;

PIG não tem conflito de interesses a relatar.

REFERÊNCIAS

1. Chang TI, Paik J, Greene T, Desai M, Bech F, Cheung AK, et al.; Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1526-33.
2. Stefánsson BV, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, et al. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2124-32.
3. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, et al. EBP guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:ii22-ii44.
4. Agarwal R. How can we prevent intradialytic hypotension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:593-9.
5. Kuipers J, Verboom LM, Ipema KJR, Paans W, Krijnen WP, Gaillard CAJM, et al. The Prevalence of Intradialytic Hypotension in Patients on Conventional Hemodialysis: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2019;49:497-506.
6. Georgianos PI, Agarwal R. Epidemiology, diagnosis and management of hypertension among patients on chronic dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:636-47.
7. Dal Molin CZZ, Sakae TM, Schuelter-Trevisol F, Trevisol DJ. Effects of sertraline in the prevention of low blood pressure in patients undergoing hemodialysis. *J Bras Nefrol* 2019;pii: S0101-28002019005022101.
8. Brewster UC, Ciampi MA, Abu-Alfa AK, Perazella MA. Addition of sertraline to other therapies to reduce dialysis-associated hypotension. *Nephrology (Carlton)* 2003;8:296-301.
9. Dheen S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998;31:624-30.
10. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and post-dialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:389-98.
11. Dasgupta I, Thomas GN, Clarke J, Sitch A, Martin J, Bieber B, et al. Associations between Hemodialysis Facility Practices to Manage Fluid Volume and Intradialytic Hypotension and Patient Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:385-93.