



## Efeitos da sertralina na prevenção de hipotensão arterial em pacientes submetidos à hemodiálise


Effects of sertraline in the prevention of low blood pressure in patients undergoing hemodialysis

### Autores

Christine Zomer Zomer Dal Molin<sup>1</sup>

Thiago Mamoru Sakae<sup>1</sup>

Fabiana Schuelter-Trevisol<sup>1</sup>

Daiisson Jose Trevisol<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** A hipotensão intradiálitica (HID) é uma das principais complicações da hemodiálise, com uma prevalência de cerca de 25% durante as sessões de hemodiálise, causando aumento da morbimortalidade. **Objetivo:** Estudar os efeitos da sertralina na prevenção da HID em pacientes em hemodiálise. **Métodos:** Este foi um ensaio clínico duplo-cego, cruzado, comparando o uso de sertralina versus placebo para reduzir a hipotensão intradiálitica. **Resultados:** Dezesesseis pacientes completaram as duas fases do estudo durante um período de 12 semanas. A prevalência de HID foi de 32%. Uma comparação entre intervenções intradiálíticas, sintomas intradiálíticos (ID) e episódios de HID não revelou diferença estatística na redução dos episódios de HID ( $p = 0,207$ ) entre os dois grupos de intervenção. No entanto, o risco de intervenções para HID foi 60% maior no grupo placebo em comparação com o grupo Sertralina, e o risco de sintomas ID foi 40% maior no grupo placebo em comparação com o grupo Sertralina. A análise de sobrevida utilizando o estimador de Kaplan-Meier corroborou os resultados deste estudo. A sertralina apresentou um número necessário para tratar (NNT) de 16,3 pacientes para prevenir um episódio de intervenção de HID e 14,2 pacientes para prevenir um episódio de sintomas intradiálíticos. **Conclusão:** Este estudo sugere que o uso de sertralina pode ser benéfico para reduzir o número de sintomas e intervenções de HID, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa nos níveis pressóricos.

**Palavras-chave:** Diálise Renal; Hipotensão; Sertralina; Insuficiência Renal Crônica.

### ABSTRACT

**Introduction:** Intradialytic hypotension (IDH) is a major complication of hemodialysis, with a prevalence of about 25% during hemodialysis sessions, causing increased morbidity and mortality. **Objective:** To study the effects of sertraline to prevent IDH in hemodialysis patients. **Methods:** This was a double-blind, crossover clinical trial comparing the use of sertraline versus placebo to reduce intradialytic hypotension. **Results:** Sixteen patients completed the two phases of the study during a 12-week period. The IDH prevalence was 32%. A comparison between intradialytic interventions, intradialytic symptoms, and IDH episodes revealed no statistical difference in the reduction of IDH episodes ( $p = 0.207$ ) between the two intervention groups. However, the risk of IDH interventions was 60% higher in the placebo group compared to the sertraline group, and the risk of IDH symptoms was 40% higher in the placebo group compared to the sertraline group. Survival analysis using Kaplan-Meier estimator supported the results of this study. Sertraline presented a number needed to treat (NNT) of 16.3 patients to prevent an episode from IDH intervention and 14.2 patients to prevent an episode from intradialytic symptoms. **Conclusion:** This study suggests that the use of sertraline may be beneficial to reduce the number of symptoms and ID interventions, although there was no statistically significant difference in the blood pressure levels.

**Keywords:** Renal Dialysis; Hypotension; Sertraline; Renal Insufficiency, Chronic.

Data de submissão: 01/09/2018.

Data de aprovação: 17/05/2019.

### Correspondência para:

Thiago Mamoru Sakae.

E-mail: thiagosakae@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0189



## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é atualmente considerada um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência<sup>1-4</sup>. Espera-se que o número de pacientes com doença renal terminal (DRT) aumente ainda mais nos países em desenvolvimento, pois há aumento da população idosa, maior prevalência de doenças cardiovasculares e melhora do tratamento, bem como persistência da doença, assim como altas taxas de hipertensos e de pacientes diabéticos<sup>1,5-7</sup>.

A hemodiálise (HD) é uma terapia alternativa, amplamente utilizada no tratamento de pacientes com DRT<sup>6,8</sup>. A HD impõe uma grande sobrecarga psicossocial aos pacientes e seus familiares, e pode ser agravada pela existência de comorbidades, como diabetes mellitus, doença cardiovascular, neuropatia periférica<sup>3,9</sup>, e pelas complicações durante a hemodiálise, como hipotensão, fadiga, câimbras, cefaleia e outros<sup>10,11</sup>.

A hipotensão intradiálitica (DIH) é a complicação mais frequente entre os pacientes em hemodiálise<sup>10-14</sup>. Estimativas sugerem que até 75% dos pacientes com doença renal terminal apresentem um ou mais episódios de hipotensão durante a hemodiálise no período de 6 meses após o início, com uma prevalência de cerca de 25% durante as sessões de hemodiálise, dependendo da definição usada para descrever a HID<sup>13</sup>.

A fisiopatologia da HID é complexa e multifatorial<sup>15</sup>, envolvendo diferentes sistemas e medidas, como queda da osmolaridade, temperatura do dialisato, biocompatibilidade da membrana, uso de acetato como tampão e entrada de endotoxinas na circulação<sup>10,16,17</sup>.

Os principais mecanismos envolvidos na hipotensão durante uma sessão de hemodiálise incluem o volume plasmático, a preservação do volume durante a ultrafiltração (UF) e a compensação cardiovascular<sup>16</sup>.

Geralmente, quando há uma baixa taxa de UF, a pressão arterial (PA) é mantida durante a HD através de replechimento capilar, resistência vascular periférica e débito cardíaco<sup>15,18,19</sup>. Outros fatores como osmolaridade plasmática, disfunção autonômica e aumento da síntese vasodilatadora também estão relacionados a esta instabilidade hemodinâmica<sup>15</sup>.

Esses eventos podem levar à redução do volume intravascular, aumento da liberação de substâncias vasodilatadoras e redução dos vasoconstritores, além de ativação do complemento e liberação de citocinas. Por sua vez, esses mecanismos levam à redução do débito cardíaco e resistência vascular periférica, com consequente redução da pressão arterial<sup>16</sup>.

Fatores como peso corporal, grau de hidratação do espaço intersticial, osmolaridade e concentração de proteínas plasmáticas e variações na distribuição regional do fluxo sanguíneo durante a diálise também contribuem para o episódio hipotensivo<sup>16</sup>.

Fatores demográficos não modificáveis relacionados ao paciente incluem idade avançada ( $\geq 65$  anos), sexo feminino, origem hispânica e longo tempo em diálise<sup>18</sup>.

As comorbidades associadas ao aumento do risco de HID incluem nefropatia diabética, doença cardiovascular (incluindo hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e disfunção sistólica. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e/ou infarto do miocárdio prévio), alto ganho de peso entre as sessões de diálise ( $> 3\%$  peso corporal), aneurismas e pacientes com disfunção autonômica têm maior risco de desenvolver HID<sup>18,20,21</sup>. Outros fatores que contribuem para a HID são: pressão arterial (PA) baixa antes da sessão de HD (PAS menor que 100 mmHg), hiperfosfatemia, refeições antes da diálise e outras<sup>20,22</sup>.

Pacientes em hemodiálise regular com HID moderada a grave apresentam maior prevalência de eventos cardiovasculares, como isquemia miocárdica e disfunção miocárdica<sup>7</sup>; além disso, existem outros mecanismos envolvidos, incluindo danos neurológicos e translocação bacteriana intestinal. Estudos de imagem, como ressonância magnética do crânio, evidenciam isquemia cerebral, incluindo infartos cerebrais, atrofia e alteração da substância branca, que é um fator de risco para demência e acidente vascular cerebral. A translocação bacteriana ocorre devido a edema e hipoperfusão de órgãos, contribuindo para estímulos pró-inflamatórios e agravando a desnutrição desses pacientes<sup>18</sup>.

O pronto reconhecimento pela equipe de hemodiálise, associado a modificações na terapia dialítica dos pacientes, foi adotado para o manejo e prevenção de episódios hipotensivos. No entanto, apesar dessas medidas, a prevalência de HID permanece alta<sup>13,14,17,18</sup>.

Estudos anteriores indicaram que os inibidores seletivos da recaptção da serotonina têm melhorado os sintomas da hipotensão ortostática e da síncope neurocardiogênica, e têm sido usados como tratamento alternativo em pacientes que desenvolvem hipotensão intradiálitica<sup>23-29</sup>. A ultrafiltração, realizada durante a hemodiálise, parece ser o principal fator para a ativação do reflexo simpático e vasoconstricção, que tem a finalidade de preservar a PA em níveis normais. Entretanto, a inibição paradoxal dessa via ocorre devido ao súbito aumento de serotonina

no sistema nervoso central, que causa hipotensão e vasodilatação<sup>24</sup>.

A sertralina foi avaliada com o objetivo de melhorar a resposta ao aumento súbito de serotonina pela inibição simpática. Além disso, é amplamente utilizado na população dialítica<sup>30,31</sup>, de baixo custo e alta segurança, devido à sua farmacocinética e farmacodinâmica, eficácia, tolerabilidade e pouquíssimas interações medicamentosas<sup>24</sup>. A hipótese deste estudo foi de que o uso de sertralina previne episódios hipotensivos durante a hemodiálise, com impactos positivos na qualidade de vida, diminuição no número de intervenções e interrupções do tratamento dialítico, além de melhorar a adesão do paciente e os resultados dos exames laboratoriais.

Por fim, considerando que relatos prévios sobre o efeito de inibidores de recaptção de serotonina no tratamento de episódios de HID ainda precisam ser confirmados por novos estudos<sup>7,32</sup>, um estudo duplo-cego e cruzado foi realizado para comparar a sertralina e o placebo, e avaliar a eficácia da medicação na prevenção de episódios de HID em pacientes em hemodiálise.

## MÉTODOS

Um estudo clínico duplo-cego e cruzado foi realizado para comparar placebo e sertralina na redução da hipotensão em pacientes submetidos à hemodiálise. Pacientes com insuficiência renal terminal submetidos à hemodiálise por pelo menos 3 meses em uma clínica de hemodiálise do sul de Santa Catarina, Brasil<sup>16,33</sup>, de janeiro a março de 2017 foram selecionados para o estudo.

O software Open Epi foi usado para calcular o tamanho da amostra. Para o cálculo estatístico, utilizou-se uma prevalência de 50% de sujeitos expostos e 5% de indivíduos não expostos, com poder de estudo de 80%, proporção amostral de 1: 1, que resultou em um total de 30 indivíduos, com base na prevalência mundial de nefropatia, bem como pacientes em hemodiálise com HID<sup>2,15,1618,20,32,34</sup>.

Todos os pacientes foram submetidos a hemodiálise três vezes por semana, com capilares sanguíneos de materiais biocompatíveis (polissulfona ou triacetato de celulose), em máquinas de hemodiálise, utilizando um banho dialisante contendo 35 mEq/L de bicarbonato, 138 mEq/L de sódio, 3,5 mEq/L de cálcio, 2 mEq/L de potássio e 1 mEq/L de magnésio. A temperatura do dialisato foi mantida a 37 graus Celsius, o fluxo do dialisado foi estabelecido em 500 a 600 mL/min e o fluxo sanguíneo entre 250 e 350 mL/min. Volumes de ultrafiltração foram removidos constantemente durante a sessão de hemodiálise.

Os critérios de inclusão foram pacientes em hemodiálise, três vezes por semana, por no mínimo três horas por dia durante pelo menos três meses, com idade igual ou maior que 18 anos, do sexo masculino ou feminino, conforme estudo prévio<sup>35</sup>. Os pacientes deveriam apresentar hipotensão intradialítica, caracterizada de acordo com estudos prévios<sup>25-27,29</sup> pela presença de queda da PAS de pelo menos 30 mmHg ou PAS pré-hemodiálise menor ou igual a 100 mmHg com qualquer um dos sintomas associados: cefaléia, fraqueza cólicas, tonturas, visão embaçada, náusea ou vômito, mal-estar; PAS menor que 90 mmHg e/ou PAD menor que 40 mmHg; ou sintomas previamente mencionados que exigiam intervenção da equipe de enfermagem<sup>25,35</sup>.

Os pacientes elegíveis para o estudo tinham HID definido pelos critérios acima em pelo menos 50% das sessões de hemodiálise dos últimos três meses antes do início do uso da sertralina<sup>26</sup>.

Pacientes com hipersensibilidade conhecida à sertralina, com instabilidade hemodinâmica conhecida, com infecção sistêmica, ou condições clínicas desfavoráveis, como cirrose hepática avançada e insuficiência cardíaca descompensada, foram excluídos.

Pacientes com insuficiência renal aguda ou aqueles que anteriormente tomavam antidepressivos ou bloqueadores de recaptção de serotonina foram excluídos<sup>25,36</sup>.

Todos os pacientes também foram cuidadosamente avaliados quanto ao peso seco, história clínica, comorbidades e, se necessário, exame físico e radiografia de tórax para complementar o exame clínico comum. Eles foram orientados a não tomar os anti-hipertensivos antes das sessões, para manter o ganho de peso interdialítico (GPID) entre as sessões, enfatizando a restrição de sal e líquido, de acordo com a rotina adotada entre todos os pacientes da Clínica de Hemodiálise.

Estudos anteriores relataram ensaios com randomização em dois grupos (placebo versus medicação)<sup>24,28</sup>. Neste estudo, todos os participantes receberam apenas um placebo no início do estudo por um período de 6 semanas. Depois disso, eles receberam sertralina por mais 6 semanas, o que significou que os pacientes eram seus próprios controles (teste cruzado) com uma semana de período de *washout*. Os pacientes e suas famílias, bem como os médicos (não envolvidos na pesquisa), a equipe de enfermagem e outros funcionários-chave diretamente envolvidos no atendimento do paciente, estavam cegos quanto ao uso de sertralina ou placebo. Apenas os investigadores do estudo não foram cegados para placebo ou uso de sertralina.

As cápsulas de sertralina foram obtidas de um laboratório especializado após garantia de qualidade através de um certificado de análise. As cápsulas de placebo foram fabricadas e embaladas de forma semelhante às cápsulas de sertralina pelo mesmo laboratório.

O peso seco pré e pós-dialítico e a necessidade, o número e o tipo de intervenções realizadas durante os episódios de HID foram avaliados. Os exames laboratoriais foram avaliados de acordo com a rotina da clínica de hemodiálise. Durante as sessões de hemodiálise, as medidas da pressão arterial foram realizadas em pelo menos três ocasiões para calcular a pressão arterial média<sup>29</sup>.

## RESULTADOS

Foram selecionados 18 dos 55 pacientes atendidos no Ambulatório de Hemodiálise de Araranguá, estado de Santa Catarina, Brasil, no momento do estudo, representando uma prevalência de HID de 32%. Dois dos 18 pacientes foram excluídos do estudo. Um solicitou sua saída por conselho do seu cardiologista, e o outro

paciente morreu de causas não relacionadas antes de iniciar o uso de placebo.

Os 16 pacientes restantes participaram de ambas as fases do estudo (placebo e sertralina), completando 12 semanas de tratamento. Em relação aos dados demográficos, a amostra foi composta por 8 mulheres e 8 homens; 10 pacientes eram brancos e 6 eram não-brancos. A idade média dos participantes do estudo foi de 61 anos (DP = 15,73). 9 pacientes tinham diabetes mellitus e sete sofriam de hipertensão.

Com relação ao acesso vascular, 15 pacientes realizaram hemodiálise através de fístula arteriovenosa e um foi submetido à hemodiálise por cateter de duplo lúmen.

Como o presente estudo utilizou um desenho cruzado, no qual os casos foram seus próprios controles, o tamanho da amostra foi de 32.

Os resultados dos exames laboratoriais para os 16 pacientes estão apresentados na Tabela 1. Os dados representam a média das três medidas dos exames coletados durante o período do estudo.

**TABELA 1** RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

	Score mínimo	Score máximo	Média	Desvio padrão
Kt/V	1,4	1,6	1,54	0,058
TRU	76	84	80,58	2,18
Ur pre	86	216	131,57	29,36
Ur pos	12	48	24,83	8,38
Ca	7,20	10,30	8,76	0,63
K	3,70	5,60	4,92	0,45
P	2,40	8,90	5,54	1,91
Ht	21,10	39,10	31,72	4,37
Hb	7,10	12,80	10,45	1,41
Vol UF	0,00	6,40	2,12	1,29
UF rate	0,00	1633,33	596,42	334,28
IDWG	0,00	7,90	2,14	1,42
Weight pre	48,85	112,60	76,12	15,32
Weight post	48,00	111,70	74,01	15,11

Kt/V

TRU - taxa de redução da uréia (%)

Ur pre - Uréia pré-diálise (mg/dL)

Ur pos - Uréia pós-diálise (mg/dL)

Ca - cálcio (mg/dL)

K - potássio (mEq/L)

P - fósforo (mg/dL)

Ht - hematócrito (%)

Hb - hemoglobina (g/dL)

Vol UF - volume de ultrafiltrado (L)

Taxa UF - taxa de ultrafiltração (mL/H)

GPID - ganho de peso intradialítico (kg)

Peso pré - peso pré-diálise (Kg)

Peso pós - peso pós-diálise (Kg)

A maioria dos pacientes teve exames adequados, e as anormalidades laboratoriais foram as esperadas para pacientes nefropatas em hemodiálise. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados dos testes durante o uso de placebo ou sertralina. Assim, apresentamos os dados dos dois grupos juntos, na Tabela 1.

Uma comparação entre o grupo Placebo e o grupo Sertralina revelou uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre o peso pré- (maior) e pós-diálise (menor). Uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) foi encontrada na PA com queda entre a pré e pós-hemodiálise em todas as medidas de PAS (Tabela 2). Uma diferença significativa foi encontrada ( $p < 0,05$ ) entre a primeira e a segunda medida da PAD, mas não entre a segunda e a terceira ( $p = 0,75$ ), como mostra a Tabela 2.

Comparações entre intervenções intradialíticas, sintomas intradialíticos e episódios de HID não revelaram diferença estatística na redução dos episódios de HID ( $p = 0,207$ ) entre os dois grupos de intervenção. No entanto, o risco de intervenções para HID foi 60% maior no grupo Placebo comparado ao grupo Sertralina (RR = 1,59; IC 95% 1,03 a 2,48,  $p = 0,034$ ). Da mesma forma, o risco de sintomas ID foi 40% maior no grupo Placebo comparado ao grupo Sertralina (RR = 1,42; IC95%: 1,02 a 2,02,  $p = 0,038$ ).

A sertralina apresentou um NNT de 16,3 pacientes para prevenir um episódio de intervenções para HID e 14,2 pacientes para prevenir um episódio de sintomas ID.

Os gráficos 1 e 2 apresentam uma análise de sobrevida, comparando os grupos de estudo com a incidência de intervenções para HID (Gráfico 1) e sintomas ID (Gráfico 2). A análise de sobrevida de Kaplan-Meier (tempo de hemodiálise foi a variável tempo) apresentada nos gráficos 1 e 2 corroborou os

resultados da análise bivariada, mostrando diferenças na incidência de intervenções para HID (log rank 4,38;  $p = 0,037$ ) e sintomas ID (log rank 4,17;  $p = 0,041$ ).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, houve uma prevalência relativamente alta de pacientes com HID (32%) em comparação com os achados de vários estudos, em que a prevalência foi de aproximadamente 20%<sup>2,10,13,15,16,18,20,32</sup>. A alta prevalência de HID pode ser devido à sua seleção durante o verão no hemisfério sul (janeiro a março de 2017), época em que os pacientes ingerem maiores quantidades de líquidos, levando a um aumento do peso seco e GPID, contribuindo assim para uma eventual necessidade maior de UF durante o processo de HD. Sabe-se que uma UF de 10 a 13 mL/kg/h não está associada a um aumento da mortalidade na maioria dos pacientes, exceto naqueles com insuficiência cardíaca<sup>37</sup>. Portanto, GPID elevados geram maiores taxas de UF, com maior probabilidade de HID<sup>14,15</sup>. Além disso, a média de idade dos pacientes foi de 61 anos e estudos mostraram maior probabilidade de HID (até 50%) entre a população idosa<sup>10,32</sup>.

A maioria dos pacientes deste estudo apresentou diabetes mellitus como uma doença de base, que foi semelhante aos achados de Razeghi<sup>24</sup>, que descobriu que 5 de 12 pacientes tinham diabetes. Essa comorbidade está relacionada a um maior número de complicações cardiovasculares<sup>3,9</sup>, e a maioria dos estudos que realizaram intervenções excluíram pacientes diabéticos, conforme relatado no estudo de Yalcin e cols.<sup>27</sup>, cuja incidência foi de 11% (12 de 108 pacientes). Os doentes com doença renal crônica tinham HID, mas os doentes com diabetes mellitus ou neuropatia autonômica foram excluídos da amostra. Brewster<sup>26</sup> encontrou uma incidência de 26% de HID

**TABELA 2** DESCRIÇÃO DE MEDIDAS DA PRESSÃO ARTERIAL NO PERÍODO INTERDIALÍTICO

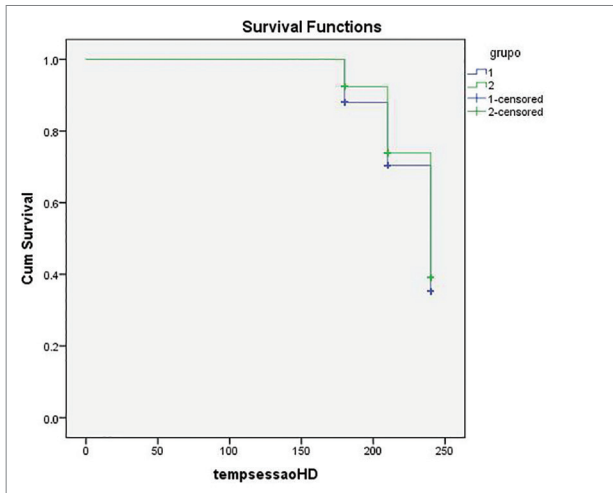
Medidas da PA intradialítica	Média (DP)	Intervalo de confiança	Valor de $p$
PAS 1 X PAS 2	9,58 (23,72)	7,64 a 11,56	< 0,05
PAS 1 X PAS 3	7,74 (25,21)	5,65 a 9,84	< 0,05
PAS 2 X PAD 2	-1,82 (20,04)	-3,46 a -1,57	< 0,05
PAD 1 X PAD 2	4,08 (14,01)	2,91 a 5,24	< 0,05
PAD 1 X PAD 3	4,24 (14,05)	3,07 a 5,41	< 0,05
PAD 2 X PAD 3	0,14 (12,41)	-0,85 a 1,18	0,77

PAS - Pressão Arterial Sistólica

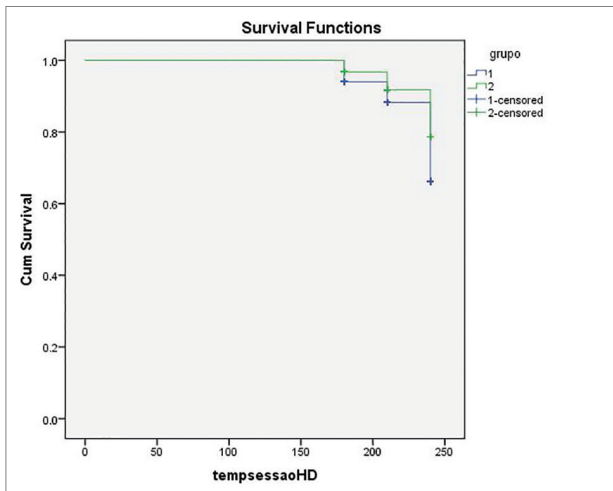
PAD - Pressão Arterial Diastólica



**Gráfico 1.** Análise da sobrevida na incidência de episódios de intervenções e hipotensão intradiálíticas.



**Gráfico 2.** Análise da sobrevida na incidência de intervenções e sintomas durante hemodiálise.



usando critérios diagnósticos semelhantes ao nosso estudo. Em um estudo de Tislér e colaboradores<sup>38</sup>, os pacientes que melhoraram a PAS na posição de Trendelenburg não foram incluídos como indivíduos com HID frequente, tendo assim uma incidência reduzida de cerca de 10%.

No presente estudo, um maior número de pacientes brancos apresentou HID em relação aos não brancos, o que corroborou a maioria dos estudos que encontraram maiores taxas de hipertensão em pacientes não brancos<sup>39-41</sup>.

Um paciente teve acesso ao cateter de duplo lúmen e não foi excluído do presente estudo, uma vez que não houve evidência de infecção por cateter ou outras alterações que pudessem contribuir como viés. Além disso, o paciente apresentava insuficiência de acesso vascular, um caso em que a hemodiálise pela FAV é difícil.

Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os exames laboratoriais realizados em três ocasiões, durante o período de estudo de 12 semanas. No entanto, quando os exames laboratoriais foram avaliados individualmente, constatou-se melhora nos parâmetros, principalmente nos testes de controle da anemia, relatados como razão hemoglobina/hematócrito (Hb/Ht). A melhora desses parâmetros pode ser atribuída à adequação da diálise associada aos ajustes da dose de medicação, como eritropoietina e ferro intravenoso.

No presente estudo, houve diferença estatística ( $p < 0,05$ ) entre a correlação de peso pré e pós-diálise, provavelmente devido ao fato de os pacientes apresentarem adequada UF durante a sessão de hemodiálise. A PAS declinou do primeiro para o segundo e do segundo para o terceiro (Tabela 2). Esse achado corrobora a presença de HID entre os participantes do estudo, o que está de acordo com os achados de vários estudos que utilizam a PAS para avaliar o HID<sup>15,18,24-27,29</sup>.

No entanto, a comparação entre os grupos Placebo e Sertralina quanto aos níveis de PAD, revelou uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) da primeira para a segunda medida da PAD, e da primeira para a terceira medida da PAD, enquanto não houve diferença estatisticamente significante ( $= 0,75$ ) da segunda para a terceira medida de PAD. Isso indicou que o diagnóstico de HID deve ser feito por meio do nível de PAS e queda, bem como pela análise do declínio da pressão arterial média utilizando a PAD como um fator<sup>14,37</sup>.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as medidas da frequência cardíaca e da frequência respiratória no período pré e pós-hemodiálise. Nenhum achado relatado indicou correlação entre os sinais vitais e a HID, mas observamos uma diferença significativa que poderia ser explicada pela resposta hemodinâmica à queda da PA usando a fórmula  $PA = DC \times RVP$ , em que DC é o débito cardíaco e a RVP é a resistência vascular periférica<sup>42</sup>. No entanto, a frequência respiratória (FR) e a frequência cardíaca (FC) não foram avaliadas durante o episódio hipotensivo em si, mas nos períodos pré e pós-hemodiálise. Consequentemente, a presença de uma resposta hemodinâmica compensatória à queda da PA ou à ausência de bradicardia não pôde ser verificada naqueles pacientes com inibição do reflexo simpático paradoxal<sup>10,14,15,43</sup>.

A sertralina apresentou um NNT de 16,3 pacientes para prevenir um episódio de intervenções para HID,

e 14,2 pacientes para prevenir um episódio de sintomas ID. De acordo com uma metanálise de Cipriani e colegas<sup>44</sup> na qual uma comparação entre ISRSs (sertralina vs. fluoxetina) foi feita para o tratamento do transtorno depressivo maior, a sertralina foi superior à fluoxetina, com um NNT de 12. Esse resultado pode ser atribuído ao efeito antidepressivo da medicação, conforme relatado no estudo de Dheenan<sup>29</sup>. Com base nesse estudo e no NNT deste estudo, o uso clínico da sertralina é corroborado.

Yalcin<sup>25,27</sup>, Dheenan<sup>29</sup> e Razeghi<sup>24</sup>, que descreveram um efeito significativo no controle da HID, apoiam o uso da sertralina como uma alternativa a outras medicações ou técnicas para o tratamento de pacientes com insuficiência renal terminal, principalmente devido à sua baixa toxicidade, embora o seu uso ainda não esteja estabelecido como uma alternativa terapêutica para minimizar o transtorno da HID.

O presente estudo mostrou que o bloqueio da recaptção da serotonina não é eficiente para minimizar os episódios de hipotensão durante a hemodiálise; no entanto, diminuiu a incidência de intervenções em HID e sintomas ID, corroborando outros estudos, como o de Razeghi<sup>24</sup>, em que o número de intervenções foi reduzido.

O uso de doses mais altas de sertralina, como demonstrado em estudo de Yalcin<sup>25</sup> em que a dose diária foi de 100 mg, revelou achados diferentes dos nossos, o que pode ser explicado pelas seguintes diferenças amostrais: pacientes selecionados para doenças psiquiátricas e antidepressivos<sup>38</sup> e exclusão de pacientes com neuropatia autonômica ou diabetes mellitus<sup>25,27,29</sup>.

Dheenan e colaboradores<sup>29</sup> relataram que o efeito antidepressivo poderia causar diminuição das queixas e demanda por intervenções de enfermagem. Talvez o efeito antidepressivo da sertralina melhore a qualidade de vida, o bem-estar, a sintomatologia e a tolerância dos pacientes e, conseqüentemente, reduza as queixas no período intradialítico. Alguns pacientes pesquisados relataram melhoras domiciliares no período pós-diálise, apesar dos níveis inalterados de pressão arterial.

Dados da literatura indicam que a sertralina leva de quatro a seis semanas para atingir o efeito máximo<sup>24,45</sup>. A maioria dos estudos analisou um período de 4 semanas de uso de sertralina<sup>24-27</sup>, e fez sugestões para usá-la por um período mais longo para obter melhores resultados e melhorar os níveis de pressão

arterial. Dheenan<sup>29</sup> usou a sertralina durante 6 a 12 semanas, com um período de monitoramento de 6 semanas; no entanto, em nosso estudo, optamos por usar cada droga por um período de 6 semanas. Além disso, houve relatos de estudos sendo afetados pelo período de washout (eliminação da droga pelo organismo), o que foi evitado em nosso estudo, uma vez que administramos placebo a todos os pacientes como o primeiro medicamento. No entanto, apesar das precauções tomadas em outros estudos, não houve melhora nos níveis de PA durante o período de seis semanas de uso de sertralina em comparação ao placebo.

A principal limitação do presente estudo (e outros estudos anteriores) é o pequeno número de pacientes em cada grupo. No entanto, o tamanho da amostra foi adequado, com base em estudos anteriores, para a validade dos resultados.

Utilizamos um desenho de estudo cruzado por causa da vantagem de permitir o uso de amostras menores, já que os casos são seus próprios controles.

## CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que o número de episódios de HID por sessão foi semelhante para os pacientes que usaram sertralina ou placebo. Mostrou também que os dados demográficos, testes laboratoriais, GPID e peso pré e pós-diálise não apresentaram uma diferença significativa entre os grupos Placebo e Sertralina, com apenas uma ligeira melhoria no controle da anemia no grupo da sertralina.

Embora não tenha sido encontrada diferença entre os grupos Placebo e Sertralina nos níveis pressóricos, houve melhora dos sintomas dos pacientes (mesmo naqueles com HID), bem como do número de intervenções médicas e de enfermagem durante o período intradialítico, com risco de intervenções para HID 60% maior no grupo Placebo. O risco de sintomas ID, que foi 40% maior no grupo Placebo comparado ao grupo Sertralina, também foi significativamente diferente. Seriam necessários 16,3 pacientes usando a sertralina para prevenir um episódio de intervenção para HID, e 14,2 pacientes para prevenir um episódio de sintomas ID. Esse achado indicou que o tamanho da amostra foi adequado para testar a eficácia da sertralina utilizada na prática clínica.

Em conclusão, a sertralina pode ser benéfica na diminuição do número de sintomas e intervenções no período ID. Mais estudos devem ser realizados para

examinar o seu efeito antidepressivo e eficácia para o tratamento da HID. Estudos futuros devem considerar um período mais longo de monitorização do paciente após o início do uso da sertralina, por exemplo, doze semanas em vez de seis, e um número maior de participantes para uma melhor análise dos episódios hipotensivos.

## LISTA DE SIGLAS

HID - hipotensão intradialítica  
 SSRIs - inibidores seletivos da receptação da serotonina  
 PA - pressão arterial  
 PAS - pressão arterial sistólica  
 PAD - pressão arterial diastólica  
 PAM - pressão arterial média  
 ID - intradialítico  
 NNT - número necessário para tratar  
 DRT - doença renal terminal  
 HD - hemodiálise  
 UF - ultrafiltração  
 GPID - Ganho de peso interdialítico  
 DP - desvio padrão  
 DM - diabetes mellitus  
 FAV - fistula arteriovenosa  
 Hb - hemoglobina  
 Ht - hematócrito  
 DC - débito cardíaco  
 RVP - resistência vascular periférica  
 FR - frequência respiratória  
 FC - frequência cardíaca

## REFERÊNCIAS

- Menezes FG, Barreto DV, Abreu RM, Roveda F, Pecoits Filho RF. Overview of hemodialysis treatment funded by the Brazilian Unified Health System--An economic perspective. *J Bras Nefrol* 2015;37:367-78.
- Romão Junior JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol* 2004;26:1-3.
- Ramos EC, Santos Ida S, Zanini Rde V, Ramos JM. Quality of life of chronic renal patients in peritoneal dialysis and hemodialysis. *J Bras Nefrol* 2015;37:297-305.
- Koh TJK, Chan CT. Adrenal insufficiency presenting as unexplained hypotension in nocturnal home hemodialysis. *Hemodial Int* [Internet]. 2016 Jul; [cited 2017 Nov 26];20:E10-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028788>
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260-72.
- Jin DC, Yun SR, Lee SW, Han SW, Kim W, Park J, et al. Lessons from 30 years' data of Korean end-stage renal disease registry, 1985-2015. *Kidney Res Clin Pract* 2015;34:132-9.
- Khan AH, Adnan AS, Syed Sulaiman SA, Gan SH, Khan I. Management of Patient Care in Hemodialysis While Focusing on Cardiovascular Disease Events and the Atypical Role of Hyper- and/or Hypotension: A Systematic Review. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016 Oct 19; [cited 2017 Nov 26];2016:9710965. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/9710965/>
- Prabhakar, Singh RG, Singh S, Rathore SS, Choudhary TA. Spectrum of intradialytic complications during hemodialysis and its management: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2015 Jan; [cited 2017 Nov 26];26:168-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579743>
- Morsch C, Gonçalves LF, Barros E. Índice de gravidade da doença renal, indicadores assistenciais e mortalidade em pacientes em hemodiálise. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51:296-300.
- Sulowicz W, Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney Int* [Internet]. 2006; [cited 2017 Nov 26];70:S36-9. Available from: [http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)51855-3/pdf](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)51855-3/pdf)
- Saxena A, Sharma R, Gupta A, John M. Non-invasive method for preventing intradialytic hypotension: A pilot study. *Saudi J Kidney Dis Transplant* [Internet]. 2015; Sep [cited 2017 Nov 26];26:896-905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354560>
- Kim SY, Hong YA, Yoon HE, Chang YK, Yang CW, Kim SY, et al. Vascular calcification and intradialytic hypotension in hemodialysis patients: Clinical relevance and impact on morbidity and mortality. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Aug 15; [cited 2017 Nov 26];217:156-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27183451>
- Larkin JW, Reviriego-Mendoza MM, Usvyat LA, Kotanko P, Maddux FW. To cool, or too cool: Is reducing dialysate temperature the optimal approach to preventing intradialytic hypotension? *Semin Dial* [Internet]. 2017 Nov; [cited 2017 Nov 26];30:501-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666073>
- Chou JA, Kalantar-Zadeh K, Mathew AT. A brief review of intradialytic hypotension with a focus on survival. *Semin Dial* [Internet]. 2017 Nov; [cited 2017 Nov 26];30:473-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28661565>
- Tsai MY, Su YJ, Ng HY, Chen SY, Huang YC, Wu CH, et al. Study protocol for a single-blind, placebo-controlled randomised trial of Tianjiu effects in patients with intradialytic hypotension. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Mar 10; [cited 2017 Nov 26];6:e009976. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26966058>
- Castro MCM. Atualização em diálise: Complicações agudas em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2001;108-13.
- Zucchelli P, Santoro A. Dialysis-induced hypotension: a fresh look at pathophysiology. *Blood Purif* [Internet]. 1993; [cited 2017 Nov 26];11:85-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274245>
- Chou JA, Streja E, Nguyen DV, Rhee CM, Obi Y, Inrig JK, et al. Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2017 Apr 21; [cited 2017 Nov 26];33:149-59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28444336>
- Pirkle JL Jr, Comeau ME, Langefeld CD, Russell GB, Balderston SS, Freedman BI, et al. Effects of weight-based ultrafiltration rate limits on intradialytic hypotension in hemodialysis. *Hemodial Int* [Internet]. 2017 Jun 23 [cited 2017 Nov 26];22:270-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28643378>



20. Chao CT, Huang JW, Yen CJ. Intradialytic hypotension and cardiac remodeling: a vicious cycle. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 Jan 14; [cited 2017 Nov 26];2015:724147. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/724147/>
21. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
22. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int* [Internet]. 1991 Feb; [cited 2017 Nov 26];39:233-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2002637>
23. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 158-77.
24. Razeghi E, Dashti-Khavidaki S, Nassiri S, Abolghassemi R, Khalili H, Hashemi Nazari SS, et al. A randomized crossover clinical trial of sertraline for intradialytic hypotension. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2015 Jul; [cited 2017 Nov 26];9:323-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26174461>
25. Yalcin AU, Sahin G, Erol M, Bal C. Sertraline hydrochloride treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Blood Purif* [Internet]. 2002; [cited 2017 Nov 26];20:150-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818677>
26. Brewster UC, Ciampi MA, Abu-Alfa AK, Perazella MA. Addition of sertraline to other therapies to reduce dialysis-associated hypotension. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2003 Dec; [cited 2017 Nov 26];8:296-301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15012700>
27. Yalcin AU, Kudaidberdieva G, Sahin G, Gorenek B, Akcar N, Kuskus S, et al. Effect of sertraline hydrochloride on cardiac autonomic dysfunction in patients with hemodialysis-induced hypotension. *Nephron Physiol* [Internet]. 2003 Jan; [cited 2017 Nov 26];93:P21-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411727>
28. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1999 Apr; [cited 2017 Nov 26];33:1227-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193720>
29. Dheenan S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1998 Apr; [cited 2017 Nov 26];31:624-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531178>
30. Zahed NS, Sharifi M, Karimi M, Nikbakht H. Impact of sertraline on serum concentration of CRP in hemodialysis patients with depression. *J Ren Inj Prev* [Internet]. 2016 Aug 26 [cited 2017 Nov 26];6:65-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487875>
31. Taraz M, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S, Akhonzadeh S, Noorbala AA, Ghaeli P, et al. Sertraline decreases serum level of interleukin-6 (IL-6) in hemodialysis patients with depression: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2013 Nov; [cited 2017 Nov 26];17:917-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24121064>
32. Perazella MA. Pharmacologic options available to treat symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001 Oct; [cited 2017 Nov 26];38:S26-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602458>
33. Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidro-eletrolíticos. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
34. Cintra Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT, Para C. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. [cited 2017 Nov 26]. Available from: [http://www.scielo.br/pdf/jbn/v39n3/pt\\_0101-2800-jbn-39-03-0261.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbn/v39n3/pt_0101-2800-jbn-39-03-0261.pdf)
35. Vannorsdall MD, Hariachar S, Hewitt LA. A randomized, placebo-controlled, phase 2 study of the efficacy and safety of droxidopa in patients with intradialytic hypotension. *Postgrad Med* [Internet]. 2015 Mar 4; [cited 2017 Nov 26];127:133-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25708022>
36. Weng CH, Hu CC, Yen TH, Huang WH. Association between environmental particulate matter and arterial stiffness in patients undergoing hemodialysis. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2015 Dec 6; [cited 2017 Nov 26];15:115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26445316>
37. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 2011;79:250-7.
38. Tislér A, Akócsi K, Borbás B, Fazakas L, Ferenczi S, Görögh S, et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2003 Dec; [cited 2017 Nov 26];18:2601-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14605284>
39. Ishfaq S, Ilyas U, Naz S, Altaf R, Afzaal H, Muhammad SA, et al. Assessment of the risk factors of hypertension among adult & elderly group in twin cities of Pakistan. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2017 Nov; [cited 2017 Nov 26];67:1664-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29171556>
40. Ferdinand KC, Seman L, Salsali A. Design of a 24-week trial of empagliflozin once daily in hypertensive black/African American patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017 Nov 15; [cited 2017 Nov 26];4:361-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29139301>
41. Musemwa N, Gadegbeku CA. Hypertension in African Americans. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2017 Dec 28; [cited 2017 Nov 26];19:129. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29081008>
42. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Saunders; 2015.
43. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001 Oct; [cited 2017 Nov 26];38:S11-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602456>
44. Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, McGuire H, et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008 Nov; [cited 2017 Dec 1];69:1732-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026250>
45. Hedayati SS, Gregg LP, Carmody T, Jain N, Toups M, Rush AJ, et al. Effect of Sertraline on Depressive Symptoms in Patients With Chronic Kidney Disease Without Dialysis Dependence: The CAST Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 Nov 21; [cited 2017 Nov 26];318:1876-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101402>