

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

**CLORIDRATO DE SERTRALINA NÃO PREVINE HIPOTENSÃO
INTRADIALÍTICA: ESTUDO CRUZADO, DUPLO CEGO,
RANDOMIZADO, CONTROLADO COM PLACEBO**

OSVALDO SIMÕES PIRES VON EYE

Porto Alegre
2005

OSVALDO SIMÕES PIRES VON EYE

**CLORIDRATO DE SERTRALINA NÃO PREVINE HIPOTENSÃO
INTRADIALÍTICA: ESTUDO CRUZADO, DUPLO CEGO,
RANDOMIZADO, CONTROLADO COM PLACEBO**

Dissertação apresentada para apreciação e parecer da comissão examinadora, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Nefrologia – pela Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Porto Alegre
2005

Trabalho: Cloridrato de sertralina não previne a Hipotensão Arterial Intradialítica: estudo cruzado, duplo cego, randomizado, controlado com placebo

Aluno: Osvaldo Simões Pires von Eye

Orientador: Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Porto Alegre, 22 de março de 2005

À Isabel, companheira sempre presente e compreensiva; às “crianças”, Sophie, Klaus e Carol, nem tão compreensivos, mas igualmente presentes, agradeço pelo apoio e pela paciência, que tiveram com o marido e pai eventualmente ausente.

AGRADECIMENTOS

Ao Poli, pela amizade e disponibilidade e pelo incentivo.

Aos colegas Dirceu, André, Márcio e Carlos pela compreensão da minha ausência, cooperação e pelas presenças constantes.

Ao Guenther e à Gilca pela colaboração e pelo apoio familiar em Porto Alegre.

Às enfermeiras Raquel, Adriana, Denara, Isabel, Cristina e Rosângela pela colaboração e pelo interesse dedicados à coleta dos dados e pelo acompanhamento dos pacientes.

Ao Deniz pela presteza e disponibilidade dedicados na facilitação de meus objetivos.

À Maribel e à equipe do Microlab pela boa vontade e competência nas determinações laboratoriais.

À farmacêutica Maria Tereza pela disponibilidade e pelo interesse na randomização de meus pacientes.

À farmacêutica Flora Beatriz Muratore Toniolli pela compreensão, gentileza, pelo interesse e pela competência na manipulação das medicações.

Ao professor Dr. Mário Bernardes Wagner pela supervisão estatística competente e dedicada.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo fomento à minha pesquisa.

Aos pacientes, que com interesse e compreensão de serem parte de um grupo a quem dedicamos todo nosso conhecimento para diminuir seu sofrimento, nosso agradecimento, respeito e afeto.

“Quem estuda tem mais sorte!”

(sabedoria popular)

“Low arterial pressure, taking it on the whole, is less definite in its pathological significance than is high arterial pressure. Nevertheless, low arterial pressure is worthy of vastly more attention than has yet been devoted to it, since its presence may point to some underlying functional or organic malady which needs serious considerations. Furthermore, many patients suffer from symptoms directly attributable to their low pressure, and remedial measures are required for their relief.”

John Dally

Low Blood Pressure - Its Causes and Significance,
London, UK, William Heinemann Medical Books, Ltd, 1928.

Resumo

Introdução

A eficácia do cloridrato de sertralina para prevenir Hipotensão Arterial Intradialítica (HID) não está estabelecida.

Métodos

Foi realizado um estudo duplo cego cruzado, randomizado, controlado com placebo em 18 pacientes, que apresentaram mais de 15 episódios de hipotensão nas últimas 25 sessões de hemodiálise. Um grupo recebeu oito semanas de sertralina 50mg/dia seguido de oito semanas de placebo. Outro grupo recebeu placebo seguido de sertralina. Apenas os dados das quatro semanas finais de cada período foram considerados. As seguintes variáveis foram avaliadas: peso, ultrafiltração, pressão arterial, episódios de hipotensão, intervenções de enfermagem, dados laboratoriais e escore depressivo (Inventário de Depressão de Beck). Os dados foram analisados usando o método estatístico usual e modelo que identifica a interferência do efeito de período, e do efeito de interação entre período e tratamento.

Resultados

Antes do estudo, o número de episódios de hipotensão por sessão foi de $0,8 \pm 0,1$ [mediana 0,7 (0,6 – 0,9)], significativamente maior que $0,5 \pm 0,4$ [0,33 (0,08 – 0,83)] usando sertralina ($p = 0,027$) e que $0,3 \pm 0,2$ [0,21 (0,17 – 0,42)] usando placebo ($p = 0,001$). O número de episódios de hipotensão e de intervenções de enfermagem foi similar durante o período de uso de placebo ou sertralina. Efeito de interação entre período e tratamento foi observado para escore depressivo e sucesso de ultrafiltração. Efeito de período foi observado para as variáveis de peso pré e pós-diálise e sucesso de ultrafiltração. Efeito de tratamento foi observado para as variáveis de ganho de peso interdialítico e ultrafiltração, que foram maiores no grupo em uso de placebo e para número de episódios de hipotensão/sessão, que foi menor nesse grupo.

Conclusões

O uso de sertralina não foi efetivo em prevenir os episódios de hipotensão intradialítica no presente estudo.

Palavras-chave: Hipotensão, diálise/complicações, cloridrato de sertralina, síncope.

Abstract

Background

The efficacy of sertraline hydrochloride to prevent intradialytic hypotension has not been established.

Methods

A cross over double-blind, randomized, placebo-controlled study was performed with 18 patients presenting more than 15 hypotension episodes in the last 25 hemodialysis sessions. One group received eight weeks of sertraline hydrochloride 50mg/daily followed by eight weeks of placebo. The second group received eight weeks of placebo followed by eight weeks of sertraline hydrochloride 50mg/daily. Data from the four final weeks of each eight-week period were considered. The following variables were assessed: weight, ultrafiltration, arterial blood pressure, hypotension episodes, nursing interventions, laboratory data and depressive symptoms (Beck Inventory). Data were analyzed using the usual statistical methods and a model which identifies interference by a period (practice) or period-treatment (carry-over) effect.

Results

At baseline, the mean number of hypotensive episodes per session was 0.8 ± 0.1 [median 0.7 (0.6 - 0.9)], vs. 0.5 ± 0.4 [0.33 (0.08 - 0.83)] with sertraline use and 0.3 ± 0.2 [0.21 (0.17 - 0.42)] with placebo. The number of hypotensive episodes before the study was significantly higher than during placebo ($p = 0.001$) and sertraline treatment ($p = 0.027$). The number of hypotension episodes and nursing interventions was similar during placebo and sertraline use. A period-treatment effect was observed for the variables Beck depression score and successful ultrafiltration. A period effect was observed for pre- and post-dialysis weight and successful ultrafiltration. A treatment effect was observed for interdialytic gain and ultrafiltration that were higher in the placebo group, and for number of hypotensive episodes per session, that was lower in this group.

Conclusion

Sertraline was not useful to prevent intradialytic hypotension in the present study.

Index Words: Hypotension, renal dialysis/complications, sertraline hydrochloride, syncope.

Lista de figuras

Figura 1 – Imagem do *software* mostrando janela de alerta por episódio de HID .. 49

Figura 2 – Desenho do estudo 54

Lista de tabelas

Tabela 1 – Características dos pacientes no início do estudo 63

Tabela 2 – Comparação das variáveis analisadas nos grupos em tratamento com placebo ou cloridrato de sertralina 64

Tabela 3 – Análise estatística conforme modelo proposto por Altman 66

Lista de abreviaturas

HD	– Hemodiálise
HID	– Hipotensão Intradialítica
Grupo PS	– Grupo que recebeu placebo na primeira fase e cloridrato de sertralina na segunda fase do estudo cruzado.
Grupo SP	– Grupo que recebeu cloridrato de sertralina na primeira fase e placebo na segunda fase do estudo cruzado.
IDB	– Inventário de Depressão de Beck
PAD	– Pressão Arterial Diastólica
PAS	– Pressão Arterial Sistólica
PCRn	– <i>Protein Catabolic Rate normalized</i>
RR	– Risco relativo
Suc. Ultrafiltração	– Sucesso de ultrafiltração
TAC uréia	– <i>Urea Time Average Concentration</i>
TRU	– Taxa de Retirada de Uréia
UF	– Ultrafiltração

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	Hipotensão em hemodiálise	19
1.1.1	Hipotensão arterial de causa fortuita.....	19
1.1.2	Hipotensão arterial crônica.....	20
1.1.3	Hipotensão arterial intradialítica (HID).....	20
1.2	Respostas fisiológicas à hipovolemia	23
1.2.1	Diminuição da capacidade venosa.....	24
1.2.2	Aumento do débito cardíaco e da contratilidade	25
1.2.3	Aumento da resistência vascular.....	26
1.2.4	Reflexos envolvidos nos mecanismos fisiológicos da resposta à hipovolemia	26
1.2.5	Resposta hemodinâmica ao estresse térmico.....	29
1.2.6	Resposta hemodinâmica à ingestão de alimentos	30
1.3	Fisiopatologia das respostas compensatórias à hipovolemia induzida por diálise.....	30
1.4	Morbidade	31
1.4.1	Morbidade relacionada à hipotensão arterial crônica	31
1.4.2	Morbidade relacionada à hipotensão arterial intradialítica.....	32
1.4.3	Morbidade relacionada ao choque hipotensivo, síndrome vasovagal ou reflexo de Bezold-Jarisch	34
1.5	Fisiopatologia da hipotensão induzida por hemodiálise	34
1.6	Tratamentos disponíveis	36
1.7	Mecanismo de ação dos bloqueadores da recaptção de serotonina..	37
2	OBJETIVOS	40
2.1	Objetivos gerais.....	40
2.2	Objetivos específicos.....	40
3	PACIENTES E MÉTODOS	41
3.1	Delineamento da pesquisa	43
3.2	População e amostra.....	43
3.3	Definições.....	44

3.3.1	Paciente portador de HID freqüente.....	44
3.4	Variáveis do estudo.....	44
3.4.1	Variáveis de peso.....	44
3.4.2	Variáveis de pressão.....	46
3.4.3	Outras variáveis.....	48
3.4.4	Inventário de Depressão de Beck.....	50
3.4.5	Dados laboratoriais.....	51
3.4.6	Dose de Eritropoetina.....	53
3.5	Critérios de inclusão e exclusão.....	53
3.6	Randomização.....	54
3.7	Cruzamento e coleta de dados.....	54
3.8	Análise estatística.....	56
3.8.1	Análise estatística de Altman.....	57
3.9	Ética.....	60
3.10	Considerações sobre a estrutura da Dissertação.....	60
4	RESULTADOS.....	62
5	DISCUSSÃO.....	67
5.1	Limitações do estudo.....	76
6	CONCLUSÕES.....	78
	Referências.....	79

Anexos

Anexo 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo sobre o Efeito da Sertralina sobre a Hipotensão Arterial de Pacientes em Hemodiálise

Anexo 2 Artigo encaminhado para publicação no Nephrology Dialysis and Transplantation

Anexo 3 Cópia do resumo publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia apresentado sob forma de Pôster no XXII Congresso Brasileiro de Nefrologia

Anexo 4 Certificado da análise realizada nas amostras das cápsulas de cloridrato de sertralina no Laboratório de Produção de Padrões Secundários da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

1 INTRODUÇÃO

Zager e colaboradores mostraram, em uma população de cinco mil pacientes em hemodiálise, que a hipertensão arterial sistólica pré-diálise ($>180\text{mmHg}$) não estava associada ao aumento da mortalidade. Entretanto a hipotensão arterial sistólica pré-diálise ($<110\text{mmHg}$) aumentou o risco de óbito. Quando os dados eram ajustados para idade, etnia, tempo em diálise, causa de IRC e outros, o risco de mortalidade aumentou três vezes, usando ou não anti-hipertensivos (1). Port e colaboradores também encontraram dados semelhantes no *United States Renal Data System*: Risco Relativo (RR) de óbito de 2,2 ($P = 0,02$) para óbito por doença arterial coronariana, de 1,8 ($P < 0,01$) para outros óbitos cardíacos e de 2,3 ($P < 0,001$) para outras mortes não cardíacas em pacientes com hipotensão arterial sistólica pré-diálise (2).

Hipotensão arterial pré-diálise foi marcadora de aumento de mortalidade; entretanto, isso pode estar relacionado ao fato de a hipotensão pré-diálise ser marcadora de doença cardíaca preexistente na população em hemodiálise (3).

A hipertensão arterial sistólica ($>180\text{mmHg}$) e a hipertensão arterial diastólica ($>90\text{mmHg}$) pós-diálise estão associadas ao aumento significativo da mortalidade cardiovascular. A administração de anti-hipertensivos está associada à diminuição da mortalidade ajustada para a idade. Hipotensão sistólica pós-diálise ($<110\text{mmHg}$) está relacionada ao aumento da mortalidade cardiovascular (1).

Dados epidemiológicos do *United States Renal Data System* descreveram que pacientes com pressão arterial sistólica pós-diálise, abaixo de 110mmHg , têm risco de óbito 70% maior; aqueles com pressão arterial sistólica pós-diálise maior que 180mmHg

têm risco de óbito 60% maior do que aqueles no intervalo entre 110 e 180mmHg (2). O achado de risco relativo de óbito maior entre pacientes portadores de hipotensão sistólica é comum a outros estudos não relacionados especificamente a pacientes em hemodiálise (4).

A correlação entre a pressão arterial pós-diálise e o risco de mortalidade sugere uma curva em forma de "U". Isso é nítido na pressão arterial sistólica, que é associada a um aumento do risco relativo de morte, tanto na hipertensão como na hipotensão sistólica. Esta última no limite de significância ($p = 0,06$) (1). Port e colaboradores, relatam que os estudos epidemiológicos, deram inicialmente mais atenção aos dados de pressão arterial pré-diálise, entendendo que esses valores refletiam o valor de pressão do período interdialítico (2).

A incidência de Hipotensão Intradialítica (HID) está relacionada à diminuição de sobrevida. Em um estudo acompanhado por mais de dois anos, morreram 58,4% dos pacientes com HID freqüente, 46,5% dos pacientes com HID ocasional e 38,8% dos pacientes que não apresentavam HID. Em uma análise univariada, os pacientes com HID freqüente tinham risco de mortalidade quase duas vezes maior ($RR = 1,77$), quando comparado com os pacientes sem HID. A análise multivariada mostrou ausência de correlação entre HID freqüente e mortalidade, provavelmente pelo fato de a HID estar associada a outros fatores de maior mortalidade, como idade, diabetes e doença coronariana (5).

1.1 Hipotensão em hemodiálise

Dheenán e colaboradores, em 1998, entenderam a HID como sendo a presença de pressão arterial sistólica pré-hemodiálise menor que 100mmHg, queda de 40mmHg na pressão arterial sistólica durante a hemodiálise, qualquer pressão arterial sistólica abaixo de 90mmHg, qualquer pressão arterial diastólica menor que 40mmHg, ou qualquer queda de pressão arterial que cause sintomas ou intervenções médicas e de enfermagem (6).

Urena classificou os eventos hipotensivos que ocorrem em hemodiálise como hipotensão arterial de causa fortuita, hipotensão arterial crônica, HID e choque hipotensivo (7). Do ponto de vista didático, revisaremos o choque hipotensivo que ocorre durante a hemodiálise como sendo HID.

1.1.1 Hipotensão arterial de causa fortuita

A hipotensão arterial de causa fortuita está relacionada a algum evento subjacente, como infarto do miocárdio, embolia pulmonar, ruptura de aneurisma, arritmia cardíaca, hemorragia digestiva, bacteremia ou anafilaxia, e não é foco desta dissertação (7).

1.1.2 Hipotensão arterial crônica

Ocorre em pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 100mmHg de forma permanente, mesmo antes da hemodiálise, ou após final de semana, mesmo com sobrecarga hidrosalina (7). Em torno de 5 a 10% dos pacientes em hemodiálise são hipotensos crônicos, e essa incidência está relacionada a pacientes há mais de 10 anos em hemodiálise ou anéfricos (2;7). Hipotensão arterial pré-diálise é um marcador de mortalidade entre pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise, principalmente entre aqueles com doenças cardiovasculares associadas (2).

1.1.3 Hipotensão arterial intradialítica (HID)

A HID está geralmente relacionada à ultrafiltração como parte do processo dialítico e pode ocorrer em torno de 30 a 40% dos pacientes (7; 8).

Não há consenso em relação à classificação dos pacientes como portadores de HID freqüente. Barnas e colaboradores, em 1999, definiram HID como uma queda de pressão arterial média inferior a 65mmHg em, pelo menos, 25% das sessões de diálise nos dois meses pré-intervenção (9). Begin e colaboradores, em 2002, selecionaram como tendo HID freqüente os pacientes com hipotensão em 30% de sessões de HD (10). Hoeben e colaboradores, em 2002 (11), e Brewster e colaboradores, em 2003 (12), definiram como pacientes com HID aqueles nos quais há a presença de, pelo menos, três episódios de diminuição da pressão arterial sistólica de 20mmHg ou queda da sistólica

abaixo de 100mmHg acompanhada de sintomas como vertigem, visão borrada, náuseas, vômitos, câimbras ou fadiga em 50% das sessões no período de um mês.

Yalcin e colaboradores, em 2003, caracterizaram episódio de HID a queda da pressão arterial sistólica maior que 30mmHg e/ou abaixo de 100mmHg, com sintomas como fraqueza, câimbras, zumbido, escotomas, náuseas ou vômitos e definiram como HID freqüente a presença de mais de 15 episódios nas últimas 25 sessões de hemodiálise (13).

Tisler e colaboradores, em 2003, definiram HID como queda da pressão arterial sistólica inferior a 90mmHg, ou queda de 30mmHg na pressão sistólica, acompanhada de sintomas de hipotensão que não respondem à colocação do paciente em posição de Trendelenburg, e que necessitam do uso de soluções salinas para a estabilização hemodinâmica. Classificou como HID freqüente a presença de mais de 10 episódios no período de 10 meses (5). Atabak (14) questionou esse critério, o que suscitou nova análise dos mesmos dados, com mudança do critério de HID freqüente para mais de 20 episódios em 10 meses de observação. Essa mudança de critério elevou o risco relativo de mortalidade de 1,77 para 2,35 (15).

1.1.3.1 Choque hipotensivo, síndrome vasovagal ou reflexo de Bezold-Jarisch

Um dos eventos hipotensivos que ocorre durante a hemodiálise apresenta-se em consequência de um mecanismo reflexo descrito como síndrome vasovagal ou reflexo de Bezold-Jarish. A resposta típica aos estados hipotensivos é a ativação do reflexo simpático com consequente vasoconstrição. Hipotensão hemorrágica, entretanto, pode

desencadear falência paradoxal do tônus simpático, causando vasodilatação reflexa e bradicardia. Essa reação vasodepressora exacerba a hipotensão volume-dependente (3).

Converse e colaboradores, em 1992, confirmaram a hipótese de que a hipovolemia, induzida durante a ultrafiltração na hemodiálise, poderia desencadear falência do tônus simpático vasoconstritor, causando uma forma aguda de insuficiência autonômica (16). A flutuação do tônus vasomotor, no contexto da hipovolemia, é o fator desencadeante para a falência simpática, vasodilatação e bradicardia relativa. Mas Ligtenberg e colaboradores mostraram, em uma série de experimentos, que a redução do volume sangüíneo é o evento principal no desencadeamento do reflexo de Bezold-Jarisch (17).

Somers e colaboradores descrevem o benefício clínico desse reflexo: a hiperestimulação simpática evolui até o momento em que a frequência elevada impede o enchimento ventricular diastólico. Conseqüentemente, mesmo com o aumento da força de contração ventricular, o débito cardíaco não aumenta, pois o ventrículo contrai sem ser adequadamente preenchido. Para evitar essa situação contraprodutiva, esse reflexo inibitório cardíaco funciona como uma válvula de escape, diminuindo a frequência cardíaca, aumentando o tempo de enchimento ventricular e diminuindo a pós-carga. Em algumas pessoas, entretanto, esse reflexo está exacerbado, ocorrendo síncope mediada por estimulação neuronal relativamente pequena (18).

Os mecanismos bioquímicos periféricos, propostos para o desencadeamento desse reflexo, seriam: a isquemia esplâncnica secundária, a retirada de volume levando à liberação de adenosina, que inibe a ação da epinefrina, ou a elevação dos níveis de óxido nítrico que inibe a atividade simpática (3). Estudos mais recentes mostraram que mediadores como o óxido nítrico e a serotonina, atuando no sistema nervoso central,

podem desencadear síncope neurocardiogênica ou aumentar a sensibilidade ao reflexo cardioinibitório (18).

Grubb e colaboradores descreveram que a síncope neurocardiogênica é precedida pelo aumento súbito da concentração de serotonina no tronco cerebral e na medula ventral, e que o uso de bloqueadores dos receptores serotoninérgicos aboliriam esse reflexo (19-22).

Takata e colaboradores descreveram que o cloridrato de paroxetina provoca diminuição da sensibilidade baroreceptora reflexa em pacientes hígidos, mas não é capaz de diminuir a incidência de síncope neurocardiogênica (23).

1.2 Respostas fisiológicas à hipovolemia

A fisiopatologia da HID foi revisada detalhadamente por Daugirdas (3;8).

O volume sangüíneo de um paciente em hemodiálise é em torno de 4,5L, com parcela plasmática em torno de 3L. Indivíduos com insuficiência renal crônica, submetidos à hemodiálise, tipicamente apresentam um ganho de peso interdialítico em torno de 1,5kg por dia. Durante o período de 4 horas do procedimento, a cada 48 horas, há a necessidade da remoção de um ultrafiltrado do plasma em torno de 3L, ou seja, quase a totalidade do volume plasmático. Os sistemas compensatórios presentes permitem rotineiramente essa grande retirada de volume com mínimas variações da pressão arterial (3). Os sistemas compensatórios são aqueles que diminuem a complacência venosa, o que ajuda a manter a pré-carga; aqueles que aumentam a contratilidade e a frequência cardíacas, otimizando o débito cardíaco em situações de diminuição da pré-carga, e

aqueles que aumentam a resistência vascular, diminuindo a capacidade venosa por mecanismo indireto, e que redistribuem o débito cardíaco entre os vários leitos vasculares, garantindo perfusão a órgãos críticos e aumentando a pressão no sistema arterial (8).

1.2.1 Diminuição da capacidade venosa

Grande parte do volume sangüíneo está localizada no sistema venoso. Como sistema de capacitância, seu volume pode variar marcadamente. Durante uma hemorragia, ou durante a retirada de volume por ultrafiltração na hemodiálise, a diminuição do volume sangüíneo venoso é compensada pela redistribuição de volume e pela passagem de água e eletrólitos do interstício e proteínas do sistema linfático, ajudando a manter o retorno venoso (8).

Existem dois mecanismos pelos quais a capacidade venosa pode ser diminuída durante um episódio de hipovolemia em humanos: um ativo e reflexo, de mediação hormonal ou neurogênica; e outro, passivo, mais importante, de redução do preenchimento do leito venoso por vasoconstrição arteriolar (fenômeno de DeJager-Krogh). Quando uma arteríola perfunde um leito venoso complacente, o volume desse leito aumenta, e, de maneira contrária, diminui durante a vasoconstrição arteriolar, fazendo o volume “seqüestrado” retornar à circulação sistêmica, aumentando a pré-carga (8; 24).

A circulação esplâncnica e cutânea são os principais leitos venosos que diminuem sua capacidade durante a hipovolemia. A contribuição de cada víscera abdominal à

redistribuição da volemia não é bem conhecida, mas é bem estabelecida a contração vascular esplênica durante a posição ortostática e durante o exercício, com retorno à circulação de eritrócitos previamente seqüestrados no baço. As veias esplâncnicas são inervadas por fibras alfa e beta-adrenérgicas. Durante o estresse hipovolêmico, por via reflexa, há aumento da resistência esplâncnica e diminuição do fluxo sanguíneo local e da pressão intra-esplâncnica, o que ajuda a esvaziar o leito venoso esplâncnico, aumentando o retorno venoso (8; 25).

O leito venoso cutâneo é um importante reservatório sanguíneo, e seu volume pode aumentar de forma importante durante o aquecimento corporal e diminuir de forma também significativa durante o estresse hipovolêmico. Sua capacitância é regulada primariamente pela distensão do leito venoso pelos vasos de resistência (8).

1.2.2 Aumento do débito cardíaco e da contratilidade

A resposta cardíaca normal à hipovolemia é o aumento da freqüência e da força de contração miocárdica. A taquicardia que se segue à hipovolemia é temporária e logo há retorno à freqüência cardíaca normal ou até subnormal. Seria de se esperar que, em se mantendo o volume sistólico, o aumento da freqüência cardíaca resultasse em aumento importante do débito cardíaco e da pressão arterial. Isso, entretanto, não é o que se observa; e, durante a hipovolemia, as alterações da freqüência cardíaca são de pouca importância. Já o aumento da contratilidade cardíaca pode aumentar o débito por aumento do volume sistólico, em função de um esvaziamento mais efetivo das cavidades cardíacas. Entretanto, em situações de hipovolemia, também o aumento da contratilidade

cardíaca parece ter pouca importância na manutenção dos parâmetros hemodinâmicos. Nos casos de hipovolemia, o débito cardíaco é determinado principalmente pelo enchimento cardíaco ou pela pré-carga, pois o coração pode ejetar somente o que lhe chega. Em situações de diminuição severa da pré-carga, a otimização do débito por aumento da frequência e da contratilidade tem pouco efeito (3; 8).

1.2.3 Aumento da resistência vascular

O aumento da resistência periférica, durante a hipovolemia, resulta em três efeitos:

- no aumento da resistência esplâncnica e cutânea com esvaziamento parcial desses leitos complacentes e com aumento relativo do retorno venoso;
- na diminuição do fluxo sanguíneo direcionado aos leitos vasculares renal, muscular e ósseo, que consomem parte significativa do débito cardíaco, redirecionando o débito a circulações regionais mais críticas;
- e, em função do resultante aumento global da resistência, a hipotensão arterial causada pela diminuição do débito cardíaco é minimizada (8).

1.2.4 Reflexos envolvidos nos mecanismos fisiológicos da resposta à hipovolemia

Acredita-se que a resposta inicial à hipovolemia seja mediada pelos arco-reflexos que modulam o tônus vascular, com a participação dos receptores cardiopulmonares

(localizados nos átrios e na região das veias pulmonares principais) e dos pressoreceptores (localizados no arco aórtico e na bifurcação carotídea). No repouso, ambos os receptores exercem inibição tônica sobre o influxo simpático aos vasos de resistência músculo-esqueléticos e cutâneos. Alterações da atividade dos receptores cardiopulmonares podem ser documentadas mesmo em graus discretos de hipovolemia, o que não acontece na diminuição da pressão de pulso ou na pressão arterial média. Quando os receptores cardiopulmonares percebem redução na pressão ou no volume de enchimento cardíaco, ocorre sua desativação, ou seja, cessa sua atividade inibitória tônica sobre os vasos de resistência músculo-esqueléticos e cutâneos. Isso causa aumento do tônus arteriolar desses leitos vasculares, diminui o fluxo sanguíneo, aumentando o retorno venoso e recompondo, assim, a pressão de enchimento e o volume cardíaco, para garantir o abrandamento da variação do débito cardíaco. Apesar da mínima variação do débito cardíaco, a pressão de pulso e a pressão arterial média não se modificam em função do aumento da resistência periférica (8). Associado à desativação dos receptores cardiopulmonares, ocorre aumento discreto da norepinefrina plasmática. A menos que a hipovolemia seja prolongada, não há alteração dos níveis de atividade de renina, aldosterona ou vasopressina, nem ocorre aumento da resistência vascular ou redução do fluxo sanguíneo esplâncnico (8; 25).

Durante o estresse hipovolêmico mais severo, com maior redução do retorno venoso, há queda do débito cardíaco com conseqüente diminuição da pressão de pulso e da pressão arterial média. A redução da pressão de pulso ou arterial média, percebida pelos pressoreceptores aórticos, e do corpo carotídeo, da mesma maneira que anteriormente citado, induz a desativação do influxo inibidor tônico da atividade simpática, liberando-a. O aumento da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica soma-se ao

aumento ainda maior na resistência periférica cutânea e músculo-esquelética. A resistência de outros leitos vasculares, não passíveis de inibição tônica do sistema nervoso simpático, como o leito renal e esplâncnico, também aumenta. Níveis séricos de norepinefrina aumentam ainda mais e ocorre também elevação da renina plasmática da aldosterona e da vasopressina. Com queda ainda maior da pressão arterial, a medula adrenal libera mais adrenalina no plasma. O aumento da resistência vascular esplâncnica induz o esvaziamento desse leito vascular, mitigando o decréscimo do retorno venoso. A diminuição do fluxo sangüíneo esplâncnico e renal libera boa porção do débito cardíaco, para garantir a circulação coronariana e cerebral. A vasopressina pode atuar de forma significativa nesse ponto, pois, além de induzir vasoconstrição na maioria dos leitos vasculares periféricos, pode induzir dilatação das artérias cerebrais por mecanismo dependente do endotélio (8; 26; 27).

O reflexo venoarterial evita o acúmulo de sangue no leito venoso, auxiliando a manutenção do retorno venoso, principalmente em situações de ortostatismo. A percepção da distensão do leito venoso por receptores localizados em veias e vênulas provoca vasoconstrição das arteríolas que as nutrem, evitando assim a manutenção do influxo sangüíneo para o leito capilar e venoso. O leito venoso se esvazia de forma passiva, aumentando o volume venoso sangüíneo circulante (24).

A atividade muscular dos membros é de grande importância na manutenção do retorno venoso, por meio de seu suporte perivascular e de sua ação como bomba. Durante a inatividade o lago venoso muscular dos membros pode se tornar um grande reservatório sangüíneo seqüestrado. A atividade muscular evita a formação de tal reservatório aumentando o retorno venoso (8; 24).

1.2.5 Resposta hemodinâmica ao estresse térmico

O fluxo sangüíneo cutâneo pode variar de quase zero no frio extremo a sete ou oito L/min no calor extremo. O aumento do fluxo sangüíneo cutâneo, durante o estresse térmico, exige um aumento importante no débito cardíaco, mas esse aumento do *pool* cutâneo ocorre às expensas de uma diminuição do fluxo sangüíneo esplâncnico e renal. A diminuição da resistência arteriolar cutânea causa aumento do fluxo sangüíneo e seqüestro de sangue nos plexos venoso subpapilares (8).

O reflexo que desencadeia o controle circulatório regional parece ter seu sensor primário localizado no hipotálamo e resulta em vasodilatação cutânea ativa durante o calor. O reflexo que desencadeia vasoconstrição esplâncnica e renal, durante o estresse térmico, não está elucidado (8). É sabido, entretanto, que há resposta adrenal ao uso de dialisato, com temperatura mais baixa que a corporal, com aumento dos níveis séricos de catecolaminas (28).

Existe interação importante entre a temperatura corporal e os baro-reflexos que regulam o fluxo sangüíneo cutâneo. A situação de diminuição do fluxo sangüíneo cutâneo resulta em menor perda de calor e aumento da temperatura corporal. Os baro-reflexos continuam mantendo o tônus vasoconstritor até o momento em que há aumento da temperatura corporal. Então há uma perda progressiva da eficiência vasoconstritora mediada pelos baro-receptores e conseqüentemente vasodilatação. A associação de hipovolemia e aumento da temperatura corporal usualmente resulta em aumento ainda maior da temperatura corporal (8).

1.2.6 Resposta hemodinâmica à ingestão de alimentos

A pressão arterial não varia de forma significativa após a ingestão de alimentos, pois os níveis pressóricos são mantidos estáveis, apesar do aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico e da diminuição do fluxo sanguíneo nos braços, em função do aumento importante do débito cardíaco (8). Hipotensão pós-prandial pode ser observada em indivíduos com desordens severas do sistema nervoso autonômico, por inabilidade de aumentar o débito cardíaco, após uma necessária vasodilatação esplâncnica (8; 29). O mediador responsável pela resposta vasodilatadora esplâncnica parece ser a adenosina, já que bloqueadores de adenosina evitam a hipotensão pós-prandial. A cafeína foi sugerida como tendo a propriedade de atenuar a hipotensão pós-prandial em pacientes em hemodiálise; entretanto, esses resultados não se confirmaram (29).

1.3 Fisiopatologia das respostas compensatórias à hipovolemia induzida por diálise

A resposta hemodinâmica conseqüente à diminuição da volemia está modificada no paciente renal crônico em hemodiálise. Essas respostas inadequadas, relacionadas às patologias dos pacientes, ou à alterações induzidas pelo procedimento dialítico, podem impedir a adequada manifestação dos mecanismos compensatórios à hipovolemia.

Durante uma sessão usual de hemodiálise, em torno de 3 ou 4 litros de ultrafiltrado devem ser removidos. Apesar desse volume ser equivalente à volemia total do paciente, usualmente essa ultrafiltração ocorre sem variações significativas da pressão arterial. Os mecanismos compensatórios descritos anteriormente, e especialmente o

reenchimento plasmático, impedem ou minoram os efeitos da ultrafiltração. Um exemplo citado por Daugirdas em sua revisão refere que a retirada de 3L num período de 3 horas reduz em apenas 17% o volume plasmático (8; 30).

A velocidade de ultrafiltração e a concentração de sódio do dialisato são os maiores determinantes do reenchimento plasmático. Um dialisato com concentração de sódio abaixo da concentração de sódio plasmático possibilita o deslocamento de volume para o extravascular. Da mesma forma, a hiponatremia pré-diálise dificulta a manutenção dos volumes pressóricos, em função de que grande parte da água corporal está no espaço extravascular (8; 31).

1.4 Morbidade

1.4.1 Morbidade relacionada à hipotensão arterial crônica

A fisiopatologia da hipotensão arterial crônica do paciente em hemodiálise, exceto o paciente anéfrico, é pouco entendida. Vários são os mecanismos possivelmente implicados, notadamente a neuropatia autonômica relacionada à uremia, uma diminuição dos efeitos vasopressores das catecolaminas e da angiotensina, hiperprodução de óxido nítrico e aumento da concentração plasmática de adrenomedulina (7).

As manifestações clínicas da hipotensão são clássicas: os pacientes apresentam-se cansados, sem força muscular, depressivos, com dificuldade visual, vertigens, náuseas, cefaléia, confusão mental, hipotensão ortostática, hipotermia das extremidades,

diminuição da libido, entre outros. Biologicamente, os pacientes hipotensos crônicos podem apresentar aumento significativo das catecolaminas séricas e/ou de outros hormônios vasopressores ou vasodilatadores, em relação aos pacientes normotensos, o que sugere a existência de disfunção do sistema nervoso autonômico. Esses pacientes são incapazes de aumentar a resistência periférica e a frequência cardíaca, apesar das taxas elevadas de catecolaminas. A resistência às catecolaminas parece ser um ajuste com diminuição na sensibilidade dos receptores adrenérgicos ou dos receptores de angiotensina II ou, ainda, uma diminuição total dos receptores de angiotensina II.

1.4.2 Morbidade relacionada à hipotensão arterial intradialítica

A HID, geralmente induzida por ultrafiltração durante a hemodiálise, ocorre em torno de 30 a 40% dos pacientes, em 15 a 50% das sessões de hemodiálise e é causa de considerável morbimortalidade (1; 2; 7; 8; 32). Ocorre mais freqüentemente em mulheres (28,2%) do que em homens (8,5%) e ocorre em 21,2% dos pacientes com mais de 55 anos e 8,6% naqueles com menos que 55 anos. É mais comum também em pacientes com superfície corporal menor que 1,6m² (28).

Em diabéticos, idosos ou em pacientes com disfunção autonômica ou com doenças cardiovasculares, episódios de hipotensão sintomática podem ocorrer em mais de 50% das sessões. Durante o procedimento dialítico, é freqüente que alguns pacientes apresentem declínios súbitos e severos da pressão arterial, acompanhados ou não de sintomas como bocejamento, câimbras, náuseas ou vômitos, dor abdominal, zumbidos, fraqueza extrema e cansaço. Eventualmente, situações mais graves podem evoluir com

insuficiência cerebrovascular, instabilidade cardiovascular, levando a convulsões, infarto do miocárdico e a arritmias (1; 8; 33-35).

A HID é uma complicação dialítica que representa limitação na evolução tecnológica e influencia negativamente no prognóstico dos pacientes renais crônicos, pois impede ultrafiltração de todo o volume adquirido no intervalo interdialítico, ou, eventualmente, obriga a equipe de cuidadores a administrar soluções iso ou hipertônicas em bolo. Estas induzirão, no intervalo interdialítico, a edema periférico ou pulmonar, à hipertensão ou disfunção cardiovascular por excesso de volume intravascular. Causa dificuldade de adequação dialítica, com Kt/V inferiores aos preconizados, em função da redução de fluxo sanguíneo e diminuição do tempo dialítico, impedindo a correção da uremia e eventualmente mantendo inapetência e conseqüente desnutrição progressiva. Para evitar essas limitações de tratamento e as comorbidades relacionadas, vários esforços são feitos individualizando o procedimento pela identificação de pacientes de risco e administração de terapêuticas específicas (36).

Várias abordagens profiláticas e terapêuticas podem ser individualizadas, baseadas no evento fisiopatológico responsável pela hipotensão induzida por diálise de cada paciente. Diferentes componentes da prescrição da hemodiálise (concentração de sódio e temperatura do dialisato, ultrafiltração programada) podem ser adequados ao perfil fisiológico de cada indivíduo. Algumas medicações também estão disponíveis para o manejo da falência fisiológica geradora da HID (37).

1.4.3 Morbidade relacionada ao choque hipotensivo, síndrome vasovagal ou reflexo de Bezold-Jarisch

O choque hipotensivo é um episódio pouco freqüente mas de reconhecida morbidade durante a hemodiálise. Ocorre durante a tentativa de uma redução crítica no volume intravascular do paciente em hemodiálise, geralmente após a ultrafiltração de volume superior a 50ml/kg de peso corporal (7). Manifesta-se inicialmente como uma resposta simpática exacerbada, com sinais clínicos de hiperatividade do sistema nervoso autônomo simpático: vasoconstrição, taquicardia, palidez, transpiração e agitação. Segue-se à falência simpática a descarga vagal caracterizada por bradicardia ou até parada cardíaca, bradipnéia ou até parada ventilatória, dores abdominais, náuseas, vômitos. Não é incomum a evolução com infarto miocárdico ou ictus isquêmico (38). Não há clara definição de sua incidência, mas podem ocorrer entre 1 e 5 episódios a cada 100 sessões de hemodiálise (7).

1.5 Fisiopatologia da hipotensão induzida por hemodiálise

Poder-se-ia se inferir que a hipotensão pré-diálise seria responsável pela instabilidade hemodinâmica intradialítica, estando relacionada a complicações durante o procedimento dialítico e à diminuição da dose de diálise oferecida ao paciente. Também pode significar doença cardíaca subjacente mais severa. Essas explicações ainda necessitam comprovação científica (2). A falta de informações sobre o volume de anti-hipertensivos pré-diálise dificulta a afirmação de que o excesso de anti-hipertensivos possa fazer parte da etiologia da hipotensão intradialítica. Port e colaboradores,

entretanto, sugerem que deve ser evitado o tratamento anti-hipertensivo que reduza a pressão arterial a níveis muito baixos. A associação de mortalidade aumentada em pacientes com hipotensão arterial pré-diálise, com insuficiência cardíaca, pode ser um indicador de que a hipotensão é um indicador de severidade de doença cardíaca. A presença de hipervolemia pré-dialítica não modifica substancialmente esses resultados (2).

O mecanismo causador da HID é multifatorial, e envolve: variação da osmolaridade plasmática (31); redução do volume extracelular (39); neuropatia autonômica (6; 40) e falência do tônus simpático, após a retirada de volume (16; 28); elevação da adenosina sérica e de seus metabólitos (41); variações da atividade do óxido nítrico (32; 42-45) e de outros eletrólitos como cálcio, magnésio e potássio (46).

A combinação entre ultrafiltração e diminuição da osmolaridade plasmática, associada à remoção de solutos, provoca uma diminuição no volume plasmático. No sentido de evitar hipotensão arterial, a depleção de volume intravascular deve ser compensada com uma redução do *pool* sangüíneo venoso, por venoconstrição, associada a um aumento do tônus arteriolar (25). Em alguns pacientes, esse reflexo compensatório à ultrafiltração é alterado por resposta fisiológica inadequada do leito vascular, e esses paciente experimentam episódios de hipotensão (16; 47).

Disfunção autonômica é causa importante da insuficiência vascular vasoconstritora, em resposta à retirada de volume e contribui para a HID. A disfunção autonômica, assim como o comprometimento dos receptores cardiopulmonares e receptores arteriais, é problema freqüente que acomete idosos, diabéticos e pacientes com doença cardiopulmonar, caracteristicamente as populações que mais crescem em

diálise (13; 48; 49). A uremia também contribui para a disfunção autonômica, principalmente em pacientes subdializados (9; 13; 16; 48-50).

A disfunção autonômica tem particular interesse, pois atinge quase 50% dos pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise (47; 51). Os mecanismos relacionados a essa resposta autonômica, que induzem à hipotensão, ou que não a controlam de forma fisiológica, foram bem estudados. O problema, apesar de definido como resposta autonômica inadequada, ainda carece de respostas definitivas. Existem estudos que mostram que há sensibilidade anormal dos baro-receptores e da via autonômica aferente, e consideram a via autonômica eferente intacta (6; 13; 52-54). Outros pesquisadores acreditam que ocorra falência da resposta autonômica efetora reflexa a uma sensibilidade normal dos baro-receptores (9).

1.6 Tratamentos disponíveis

Similaridades patogênicas foram relatadas entre hipotensão induzida por diálise e desordens caracterizadas por instabilidade hemodinâmica, como síncope neurocardiogênica e hipotensão ortostática idiopática (6; 16). Essas desordens são caracterizadas por falência súbita do tônus simpático, com conseqüente síncope por vasodilatação (13). Essa resposta anormal é mediada pelo surgimento de serotonina no sistema nervoso central, principalmente no tronco e na medula ventral, sendo que essa síncope pode ser abolida pelos bloqueadores dos receptores de serotonina (13; 40).

Vários estudos mostram que as vias serotoninérgicas centrais participam dessa resposta anormal, e inibidores da recaptação da serotonina melhoram os sintomas dos

pacientes com síndromes neurocardiogênicas e hipotensão ortostática idiopática (13;54). Dheenan e colaboradores (6) e Yalcin e colaboradores (13;55) mostraram que a serotonina foi associada com melhora dos parâmetros hemodinâmicos de pacientes com HID. Brewster e colaboradores não conseguiram o mesmo resultado quando acrescentaram sertralina a outras terapias para minimizar os episódios de HID (12).

Yalcin e colaboradores (13) avaliaram o efeito da sertralina sobre a função autonômica de pacientes com HID por análise espectral e a variabilidade de frequência cardíaca durante o teste *Tilt*. Os resultados mostraram reduzida variabilidade da frequência cardíaca em pacientes renais crônicos com e sem HID, confirmando estudos prévios (51; 53). A exclusão do estudo de pacientes com diabete, amiloidose e cardiopatias estruturais sugere que a uremia (ou a diálise) seja fator independente para a disfunção autonômica (53).

Dheenan e colaboradores (6), apesar de terem obtido significativa redução dos episódios de HID, sugerem que o controle dos níveis pressóricos pode estar relacionado ao efeito antidepressivo da sertralina e não apenas aos efeitos sobre a disfunção autonômica.

1.7 Mecanismo de ação dos bloqueadores da recaptção de serotonina

Os bloqueadores seletivos da recaptção da serotonina compõem o primeiro grupo de psicofármacos racionalmente desenvolvidos. Atuam inibindo a bomba de recaptção neuronal da serotonina, efeito que dividem com os antidepressivos tricíclicos. Ao mesmo tempo, foram desenvolvidos para evitar as outras múltiplas ações dos antidepressivos tricíclicos: bloqueio dos receptores da histamina, colinérgicos e alfa

adrenérgicos (56). Sertralina teve seu uso aprovado pelo *Food and Drug Administration* (Estados Unidos da América) em 1992, para o tratamento de doença depressiva. Noventa e oito por cento da droga é ligada às proteínas plasmáticas, e a absorção é aumentada na presença de alimentos. É metabolizada pelo sistema do citocromo p450 hepático, e seu metabólito é significativamente menos potente que o composto ativo. Inibe de forma muito suave o citocromo p450. Em função disso, tem pouca interação com outras drogas. Sua meia-vida plasmática é de 26 horas. Produz 80% de inibição na recaptção da serotonina na dose diária de 50mg. Caracteristicamente tem a maior potência de bloqueio dopaminérgico entre os bloqueadores da recaptção de serotonina, mas essa ação ainda é pequena em relação ao seu bloqueio na recaptção de serotonina (57).

Os efeitos indesejáveis iniciais incluem distúrbios gastrintestinais, insônia e disfunção sexual, e alguns podem se tornar persistentes, como zumbidos, insônia, cansaço, sonolência e cefaléia. Entretanto, é livre de efeitos que coloquem o paciente em risco de vida e pode ser aceita como uma droga segura, mesmo em dose elevada (58).

Seu uso em pacientes renais crônicos é demonstrado em vários trabalhos publicados em relação ao combate da depressão. Segundo Schwenk e colaboradores, há um aumento da meia-vida da droga em pacientes renais crônicos anúricos submetidos à hemodiálise de 24 a 36 horas para 42 a 92 horas, sugerindo que doses menores de sertralina devam ser usadas nos pacientes com insuficiência renal crônica (58).

Dheenán e colaboradores relataram que não foram detectados efeitos adversos na dose de 50mg/dia de sertralina, como agente antidepressivo ou como agente estabilizador de pressão arterial transdiálise. Conclui que, como o cloridrato de sertralina é uma droga relativamente segura, é razoável administrá-la a pacientes com hipotensão induzida por diálise (6).

Yalcin e colaboradores utilizaram, em seu estudo inicial para controle de hipotensão entre pacientes renais crônicos em hemodiálise (55), dose maior (100mg/dia) e três dos nove pacientes que iniciaram o estudo foram obrigados a suspender o uso em função de parafefeitos. Em estudo subsequente, para análise de resposta vasomotora ao Teste *Tilt*, fizeram uso de 50mg/dia e nenhum paciente solicitou suspensão do uso da droga ou relatou parafefeitos (13).

Considerando que os relatos do efeito do uso de bloqueadores da recaptação de serotonina, como moduladores dos episódios de HID, precisam ter sua eficácia comprovada (47), optamos por realizar um estudo cruzado, randomizado, duplo cego contra placebo, para avaliar o efeito do cloridrato de sertralina na HID.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Estudar o efeito do cloridrato de sertralina na prevalência de HID.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito do cloridrato de sertralina sobre o número de HID;
- avaliar o efeito do cloridrato de sertralina sobre o nadir de pressão arterial intradialítica;
- avaliar o efeito do cloridrato de sertralina sobre o volume de ultrafiltrado intradialítico;
- avaliar o efeito do cloridrato de sertralina sobre o número de intervenções médicas e de enfermagem durante o processo dialítico;
- avaliar o efeito do cloridrato de sertralina sobre o ganho de peso interdialítico.

3 PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado ensaio clínico cruzado, duplo cego, com seleção aleatória de pacientes submetidos à hemodiálise, para receberem cloridrato de sertralina ou placebo. Foram selecionados pacientes da população de renais crônicos de duas unidades de terapia renal substitutiva de Caxias do Sul (Rio Grande do Sul), submetidos à hemodiálise por um período mínimo de três meses. Todos os pacientes dialisavam por 4 horas, três vezes por semana, com capilares de acetato de celulose ou de polissulfona em máquinas volumétricas Fresenius 4008 B, que utilizam dialisato contendo 35mEq/L de bicarbonato, 138mEq/L de sódio, 2,5mEq/L de cálcio, 1,9mEq/L de potássio, e 1,5mEq/L de magnésio. Não foi trocado o tipo de capilar de cada paciente durante o estudo. A temperatura do banho foi mantida a 37°C. Todo o volume de ganho interdialítico foi programado para ultrafiltração constante durante toda a sessão de hemodiálise. Os pacientes foram emparelhados para a presença de diabetes melito, gênero e fração de ejeção medida por ecocardiograma.

Antes do início do estudo, todos os pacientes foram avaliados cuidadosamente para determinação do peso seco por história clínica, exame físico e radiografia de tórax. O peso ideal ou o peso a ser atingido na ultrafiltração foi calculado como sendo 0,5kg superior ao peso seco, no sentido de evitar excessiva ultrafiltração e impedir sinais e sintomas de sobrecarga de volume interdialítico, conforme sugestão proposta por Yalcin e colaboradores (55). Durante o experimento, não foi modificada a modalidade de diálise, o tipo de capilar, nem o regime terapêutico medicamentoso.

Médicos, outros cuidadores (enfermeiras e auxiliares), os próprios pacientes e seus familiares ficaram cegos quanto ao uso de cloridrato de sertralina ou placebo.

As cápsulas de cloridrato de sertralina e de placebo foram preparadas pelo Laboratório Bellafarma em Caxias do Sul. Amostras de 20 cápsulas de cloridrato de sertralina foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência e por cromatografia em camada delgada na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS, Porto Alegre-Brasil) e receberam aprovação com 98,3% do valor rotulado ou 49,2 g de cloridrato de sertralina. Droga e placebo foram embalados da mesma forma: cápsulas brancas, em número correspondente exato ao período de oito semanas com orientação para serem tomadas à noite. No final do primeiro período de oito semanas, os pacientes devolviam o frasco anterior, para contagem de comprimidos restantes, e avaliação de aderência, e recebiam novo frasco também contendo cápsulas em número correspondente ao período das oito semanas subseqüentes.

Uma comissão não cega, composta pelos Drs. Domingos D'Ávila, Ivan Antonello e David Saitovich foi definida para a análise dos óbitos ou das intercorrências entre os grupos do estudo.

A farmacêutica Flora Beatriz Muratore Toniolli, responsável pela formulação do placebo ou da droga, sorteou os pacientes por números aleatórios, após o emparelhamento por sexo, fração de ejeção e presença de diabete melito feito pela farmacêutica Maria Tereza Tissot. Nenhuma das farmacêuticas atua com os pacientes.

3.1 Delineamento da pesquisa

Ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo cego, controlado com placebo em pacientes renais crônicos que apresentavam hipotensão induzida por hemodiálise, de forma freqüente, no sentido de avaliar o efeito do cloridrato de sertralina 50mg/dia. A dose de 50mg/dia foi escolhida com base nos estudos prévios de Dhennan e colaboradores (6) e no segundo estudo de Yalcyn e colaboradores (13), com excelente tolerância. No primeiro estudo de Yalcyn e colaboradores (55), com 100mg/dia, três dos nove pacientes (25%) foram obrigados a suspender a droga por parafefeitos.

3.2 População e amostra

Os pacientes deste estudo eram de dois centros de terapia renal substitutiva da cidade de Caxias do Sul no Rio Grande do Sul: NefroClínica Clínica de Doenças Renais e Serviço de Terapia Renal Substitutiva do Hospital Nossa Senhora de Pompéia, com um total de 98 pacientes em hemodiálise crônica.

3.3 Definições

3.3.1 Paciente portador de HID freqüente

Paciente portador de hipotensão arterial intradialítica freqüente foi definido como aquele que apresentou, em pelo menos 15 das 25 sessões de diálise anteriores, episódios hipotensivos, independentemente do uso de anti-hipertensivos ou nitratos, de técnicas profiláticas para controle de HID, como perfil de sódio ou de ultrafiltração, ou ainda uso de dialisato de baixa temperatura.

3.4 Variáveis do estudo

3.4.1 Variáveis de peso

Os pacientes foram todos pesados pela enfermeira coordenadora do turno, em balança eletrônica, após desfazerem-se do excesso de roupas ou outras vestimentas que pudessem significar peso extra. A balança é regulada no sistema métrico e foi aferida antes do estudo até décimos de quilograma.

3.4.1.1 Peso pré-diálise

O peso pré-diálise foi medido imediatamente antes do ingresso na sala de hemodiálise. O objetivo da avaliação do peso pré-diálise é avaliar o volume de ultrafiltrado necessário para atingir o peso seco.

3.4.1.2 Peso pós-diálise

Apesar de todos os pacientes terem seu peso pós-diálise aferido após o término da sessão de hemodiálise e antes da vestimenta das roupas extras, o peso registrado e utilizado nos cálculos foi correspondente ao peso inicial subtraído da ultrafiltração realmente obtida e registrada no equipamento de hemodiálise. Idealmente, o peso pós-diálise deverá ser semelhante ao peso seco ou, ainda, semelhante ao peso pré-diálise, após a subtração do volume de ultrafiltrado. Entretanto, os pacientes alimentam-se durante o procedimento, o que pode representar alguma diferença de avaliação.

3.4.1.3 Volume de ultrafiltração

O volume de ultrafiltração pode ser aferido pelo equipamento de hemodiálise Fresenius 40008 B, que o avalia com sistema de câmaras paralelas e o registra em mililitros por sessão, e também pelo cálculo da diferença entre o peso pós-diálise e o peso pré-diálise. Este último tem a interferência relacionada ao volume de ingesta alimentar.

Por este motivo foi escolhido o volume de ultrafiltração aferido e registrado pelo equipamento de hemodiálise de forma automática.

3.4.1.4 Ganho de peso interdialítico

O ganho de peso interdialítico foi calculado avaliando a diferença entre o peso pré-diálise e o peso pós-diálise da sessão imediatamente anterior.

3.4.1.5 Sucesso de ultrafiltração

O sucesso de ultrafiltração foi avaliado calculando a parcela do volume de ultrafiltração atingida com volume de ultrafiltração programado, com base na diferença entre o peso pré-diálise e o peso ideal a ser atingido em cada sessão individual de hemodiálise. Sucesso de ultrafiltração foi considerado como a parcela de ultrafiltração programada, no início da hemodiálise, e que realmente foi atingida. Foi apresentada em forma de percentagem.

3.4.2 Variáveis de pressão

As pressões arteriais foram medidas antes do início, durante e após o procedimento hemodialítico, com esfigmomanômetro automatizado modelo *Fresenius Blood Pressure Monitor 4008 B*, que utiliza o princípio oscilométrico de aferição de

pressão arterial. Durante o procedimento, o esfigmomanômetro foi regulado para intervalo inicial de 30 minutos em todos os pacientes e, após a primeira ocorrência de episódio hipotensivo a cada 10 minutos.

3.4.2.1 Pressão arterial pré-diálise

Pressão arterial pré-dialítica foi considerada a pressão arterial mensurada com o paciente sentado em sua poltrona imediatamente antes da punção da fístula artério-venosa. Foram computados os resultados de pressão arterial pré-diálise sistólica e diastólica.

3.4.2.2 Pressão arterial pós-diálise

Pressão arterial pós-diálise foi definida como a pressão arterial medida após o encerramento da sessão dialítica e após a devolução do volume de *priming* sangüíneo com o paciente em ortostatismo. Se, por eventualidade de hipotensão postural ou sintomatologia hipotensiva ao final da sessão, houvesse a necessidade de reposição de solução salina, a pressão arterial era novamente mensurada. Entretanto, para fins de análise, foi considerada a primeira medida de pressão arterial registrada após o término da sessão, como pressão arterial pós-diálise. Foram computados os resultados das pressões arteriais pós-diálise sistólica e diastólica.

3.4.2.3 Nadir de pressão arterial

Nadir de pressão arterial foi considerado como o valor mais baixo de pressão arterial medido durante o procedimento dialítico. Nadir sistólico e diastólico foram os valores mais baixos que ocorreram nas pressões sistólica e diastólica respectivamente, durante cada sessão individual de hemodiálise.

3.4.3 Outras variáveis

Foram consideradas, como outras variáveis, o número de episódios de hipotensão e o número de intervenções de enfermagem em cada sessão individual de hemodiálise.

3.4.3.1 Episódios hipotensivos

Episódios hipotensivos foram definidos como a queda da pressão arterial sistólica de pelo menos 30mmHg, ou a presença de pressão arterial sistólica menor que 100mmHg, necessariamente associadas à câimbras, fraqueza, zumbido, escotomas, náuseas, vômitos, ou, ainda, hipotensão postural sintomática ao final da hemodiálise. Hipotensão postural sintomática foi definida como a queda de mais de 30mmHg na pressão arterial sistólica, seguida de sintomas como tonturas, mal-estar, visão borrada ou escotomas.

3.4.3.2 Intervenções terapêuticas

Foram consideradas intervenções terapêuticas o posicionamento em Trendelemburg, a redução da temperatura do dialisato, a infusão de solução salina iso ou hipertônica, a suspensão da ultrafiltração ou da diálise por motivos relacionados à pressão arterial ou a sintomas intradialíticos.

3.4.3.3 Registro das variáveis

Para a identificação sistemática dessas ocorrências, foi incrementado, no programa de registro e gerenciamento das sessões de hemodiálise, um modelo protocolar interativo de registro das ocorrências e de sugestões de conduta médica e de enfermagem.

Imediatamente após o registro de pressão arterial no sistema de gerenciamento de hemodiálise, pelo funcionário responsável, e sendo este um registro que configure episódio hipotensivo, conforme as definições anteriores, o programa questiona a equipe de cuidadores se há sintomatologia associada. No caso desse episódio configurar uma HID, é então registrado. Na seqüência é feita uma sugestão terapêutica seguindo o protocolo de tratamento de HID com condutas a serem implantadas, dependendo da severidade do episódio: posicionamento em Trendelemburg, seguido de redução da temperatura do dialisato, infusão de solução salina, diminuição seguida de suspensão do volume de ultrafiltração previsto e interrupção do procedimento dialítico. Cada conduta escolhida configurou uma intervenção e foi registrada como tal.

Figura 1 – Imagem do *software* mostrando janela de alerta por episódio de HID

The screenshot shows the 'Sessões de Hemodiálise' window in the C-NefroSoft software. The patient's name is ELENICE GAZOLLA, dialysis number is 289, and the date is 12/05/2004. The alert window is titled 'Hipotensão- QUEDA >30mmHg - ELENICE GAZOLLA' and shows symptoms of 'Mal estar, Tonturas' and treatment with 'Soro Fisiológico, Trendelemburg'. The main window also displays vital signs, dialysis parameters, and a table of blood pressure and heart rate readings over time.

Hora	P.A.	F.C.	Tem
07:25	191/93	71	3
07:55	183/89	68	
08:25	178/90	67	
08:55	163/91	65	0,0
09:25	211/100	75	0,0
09:55	204/97	73	0,0
10:25	185/93	88	0,0
10:55	150/81	75	0,0
11:25	80/43	80	0,0

3.4.4 Inventário de Depressão de Beck

O Inventário de Depressão de Beck (IDB) é uma escala auto-aplicável construída por Aaron Beck e que objetiva quantificar os sintomas depressivos dos pacientes. É uma escala que consta de 21 itens os quais abordam os três constructos da depressão: somático, cognitivo e comportamental. Cada pergunta tem quatro opções de respostas numeradas de zero a três, sendo que zero é normal e três é o resultado mais severo da pergunta. O resultado máximo é, portanto, 63. Sendo assim, quanto maior for o resultado, maior será o grau de depressão. Segundo Beck e Steer (59), os escores de zero a nove mostram um grau mínimo de depressão; de 10 a 16, médio; de 17 a 29, moderado e de

30 a 63, severo. Considerando uma população qualquer, um resultado superior a 15 já sugere depressão. Essa escala foi validada no Brasil por Gorenstein e colaboradores (60).

Segundo Kimmel e colaboradores (61), níveis elevados de depressão em pacientes submetidos à hemodiálise estão associados ao aumento de mortalidade, e o efeito da depressão é da mesma magnitude dos outros fatores de risco. Entretanto, os mecanismos da relação entre depressão e sobrevida e as intervenções que possivelmente possam intervir nessa evolução, não estão estabelecidos.

3.4.5 Dados laboratoriais

3.4.5.1 PCRn (Protein Catabolic Rate Normalizado)

O PCRn foi calculado a partir da fórmula (62):

$$\text{PCRn: } (9.35G + 0.294V1)/(V1/0.58)$$

Onde G é a taxa de geração de uréia e V1 é o volume de distribuição de uréia no início da HD.

$$G: (C3 \cdot V2 - C2 \cdot V1)/Tid.$$

Onde C3 é a uréia sérica antes da próxima HD, V2 é o volume de distribuição de uréia após HD, C2 é a uréia sérica pós HD, V1 é o volume de distribuição da uréia antes da HD e Tid é o tempo de intervalo entre o final de uma sessão e o início da sessão seguinte de HD.

3.4.5.2 TAC uréia

O TAC uréia foi calculado a partir da fórmula (62):

$$\text{TAC uréia: } ((C1 + C2)T_d + (C2 + C3)T_{id})/[2(T_d + T_{id})]$$

Onde C1 é a uréia sérica antes da HD, C2 é a uréia sérica após a HD, e C3 é a uréia sérica antes da HD seguinte. T_d é o tempo de duração da HD e T_{id} é o tempo interdialítico.

3.4.5.3 Taxa de Retirada da Uréia (TRU)

A taxa de redução da uréia foi calculada conforme preconiza Daugirdas (62) na fórmula:

$$\text{TRU} = 100 \times (1 - C_2/C_1).$$

3.4.5.4 Kt/V

O Kt/V foi calculado conforme preconizado por Daugirdas (62) na fórmula:

$$\text{Kt/V} = -\text{Ln} (R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times \text{UF/P}.$$

Onde Ln é o logarítmo natural, R é a taxa de redução da uréia sérica calculada dividindo o valor da uréia sérica após diálise pela uréia sérica no início da HD, t é o tempo de duração da sessão dialítica, UF é o volume de ultrafiltração e P é o peso do paciente em Kg.

3.4.6 Dose de Eritropoetina

Foi registrada a dose de Eritropoetina em uso pelos pacientes em todos os meses de análise.

3.5 Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados pacientes portadores de insuficiência renal crônica há pelo menos três meses em hemodiálise. O critério para inclusão no estudo foi a presença de hipotensões freqüentes, conforme descrito em estudos realizados anteriormente (6; 12; 13; 55) por outros pesquisadores, ou seja, ingressaram no estudo apenas os pacientes que apresentavam mais do que 15 episódios de hipotensão induzida por hemodiálise, nas últimas 25 sessões. Foram critérios de exclusão pacientes em hemodiálise há menos de três meses; portadores de insuficiência renal aguda, ou em uso de cateter como acesso dialítico; pacientes com processo infeccioso reconhecido no momento da seleção; pacientes já em uso de antidepressivos ou bloqueadores da recaptação da serotonina. Em nosso estudo não foram excluídos pacientes diabéticos, ou com neuropatia autonômica manifesta ou em uso de anti-hipertensivos ou nitratos, como fizeram outros autores (13; 55).

Como o estudo previa resposta ao Inventário de Depressão de Beck, os pacientes foram submetidos à testagem com a Escala Mini Mental, com o objetivo de excluir os pacientes sem condições de resposta a um questionário auto-aplicável.

Foram excluídos os pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de sertralina, ou em uso de cateteres como acesso dialítico, ou com quadro de instabilidade hemodinâmica de causa conhecida, como, por exemplo, infecção sistêmica.

3.6 Randomização

Apesar de em estudo cruzado o paciente ser seu próprio controle e, portanto, não haver necessidade teórica de realizar o emparelhamento (63), esse tipo de estudo está sujeito a interferências relacionadas aos efeitos de prática e de interação período tratamento, que podem tirar poder de identificação de efeito de tratamento (64). O motivo do emparelhamento dos grupos foi o de preparar o estudo para também poder ser analisado como um ensaio clínico prospectivo controlado com placebo (63; 64).

Os pacientes foram emparelhados para sexo, presença de diabetes melito, uso de anti-hipertensivos e/ou nitratos e função miocárdica mensurada por fração de ejeção em ecodoplercardiograma com ponto de corte de 55%.

Os pacientes foram selecionados e divididos por sorteio de números aleatórios em dois grupos, conforme a ordem de recebimento de droga ou placebo: Grupo Placebo-Sertralina (PS) e Grupo Sertralina-Placebo (SP).

3.7 Cruzamento e coleta de dados

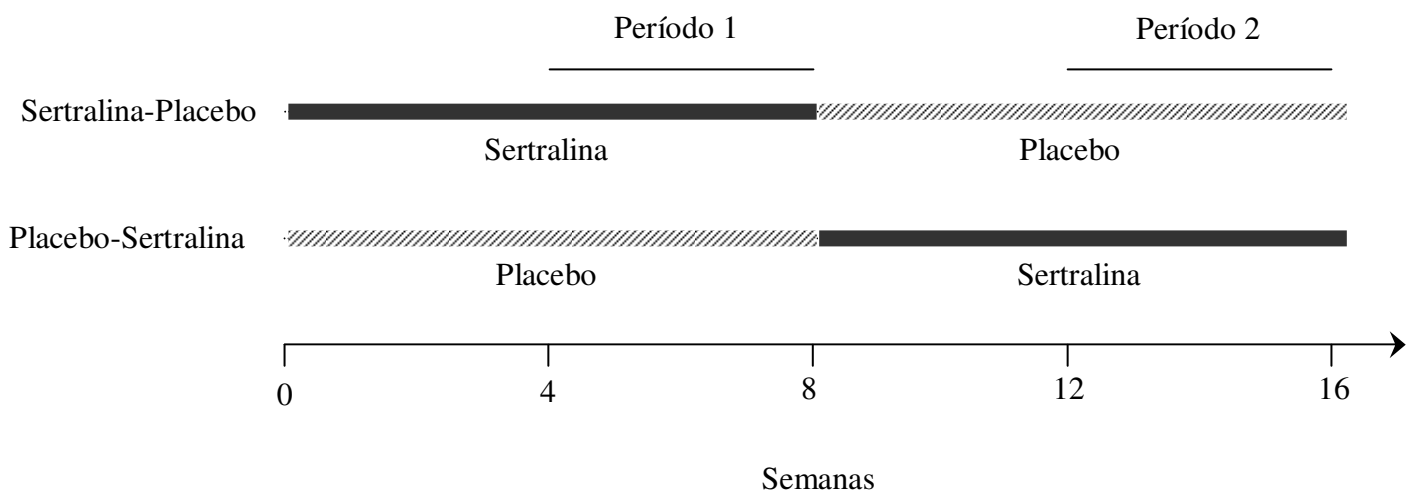
Os pacientes arrolados nos grupos PS e SP receberam placebo ou cloridrato de sertralina 50mg/dia de forma duplo cego, por um período de oito semanas. Após oito

semanas, os grupos foram trocados, e os pacientes que recebiam cloridrato de sertralina passaram a receber placebo e os pacientes que recebiam placebo passaram a receber cloridrato de sertralina, por um segundo período de mais oito semanas. Somente os dados das quatro semanas finais dos dois períodos foram analisados, já que os efeitos ideais da sertralina necessitam de quatro a seis semanas para estabelecimento completo (*run in*), da mesma forma que o desaparecimento completo de seu efeito após suspensão (*washout*) (57).

Durante o estudo foram analisados pesos pré e pós-diálise, pressões arteriais pré e pós-diálise, nadir de pressão arterial, número de episódios hipotensivos e número de intervenções terapêuticas intra-dialíticas de cada sessão de hemodiálise do período de coleta de dados. A cada quatro semanas os dados laboratoriais de rotina dos procedimentos dialíticos (Hemoglobina, Albumina, PCRn, TAC uréia, TRU% e Kt/V) foram coletados. No início do estudo, no final do primeiro e do segundo períodos, os pacientes foram solicitados a responder o Inventário de Depressão de Beck.

O desenho do projeto está ilustrado na figura 2.

Figura 2 – Desenho do estudo



3.8 Análise estatística

Os dados são apresentados como média (desvio-padrão), mediana (intervalo interquartil) ou percentagens.

Foram inicialmente analisados utilizando o método estatístico usual, ou seja, os dados dos dois grupos nos períodos em uso de cloridrato de sertralina foram somados e comparados com a soma dos dados dos dois grupos nos dois períodos em uso de placebo. Esse método foi utilizado por ser a forma usual de apresentação de dados em artigos publicados anteriormente (6; 12; 13; 55). O teste t emparelhado ou o teste de Wilcoxon foram utilizados para os dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. O valor de P de 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

Esse método de análise apresenta restrições de uso em estudos cruzados (*crossover*), pois tende a mascarar os efeitos relacionados ao período (efeito de prática) e o efeito da interação de período e tratamento (efeito de *carry-over*). Para avaliar a presença dessa interferência, os mesmos dados foram analisados pelo método proposto por Altman, para análise de estudos cruzados (64). Dessa forma, antes de comparar os tratamentos foi avaliada a presença dos efeitos de prática e dos efeitos de interação entre período e tratamento para cada variável. Para isso, foi realizado um teste t de duas amostras comparando os dois grupos (SP e PS) para identificar diferenças entre os períodos de tratamento. A possibilidade do efeito da interação entre período e tratamento foi avaliada para cada variável por outro teste t de duas variáveis independentes, comparando a média dos resultados nos dois períodos para os grupos SP e PS. Quando

ambas as interferências estavam ausentes, foi avaliada a presença de efeito de tratamento por um teste t para cada variável, comparando os períodos de tratamento de todos os pacientes.

Como a alternativa de análise para estudos cruzados (*crossover*), onde ocorrem efeitos de prática e de *carry-over* deve considerar a comparação dos dois grupos apenas no primeiro período (63; 64), realizamos também esta análise, comparando os dados dos grupos PS e SP apenas nas primeiras oito semanas do primeiro período.

3.8.1 Análise estatística de Altman

Em um estudo cruzado simples, metade dos sujeitos recebem tratamento-controle seguido de tratamento experimental, enquanto que a outra metade dos sujeitos recebe tratamento experimental seguido de tratamento-controle. Normalmente, os dados são analisados com um teste t emparelhado, o que significa que se subtrai o efeito controle do efeito do experimento em cada indivíduo, sem se importar com a ordem do tratamento (63).

Os sujeitos são divididos em dois grupos, e os tratamentos trocados na metade do período. Se todos os sujeitos receberem o tratamento-controle e experimental na mesma ordem, não ficará claro se qualquer alteração encontrada é efeito do tratamento ou efeito causado por estar sendo testado na segunda etapa do ensaio, ou seja, um efeito do aprendizado no reconhecimento, na interpretação ou na identificação dos achados, um efeito na prática da realização do experimento (63) ou efeito do período, segundo Altman (64). O grupo que recebe tratamento-controle primeiro tem o efeito da prática adicionado

ao tratamento experimental no segundo período. E o grupo que recebe tratamento experimental, no primeiro período, tem o efeito da prática incorporado ao tratamento-controle no segundo período. Então, quando analisamos a diferença das médias, o efeito da prática deveria desaparecer, pois ambos os grupos têm o mesmo efeito da prática, e ficamos apenas com o efeito do tratamento (63). Entretanto, se o efeito da prática é semelhante ao tamanho do efeito do tratamento, parte da diferença entre as médias será próxima de zero, enquanto a outra tende a ser o dobro. O grupo que receber o tratamento-controle no primeiro período terá o efeito da prática somado ao efeito do tratamento experimental no segundo período, enquanto que o grupo que receber o tratamento experimental, no primeiro período, terá no segundo período apenas o efeito da prática, que, se for semelhante ao efeito do tratamento, terá diferença próxima de zero. Apesar da média resultar semelhante, os efeitos aparecem com maior variabilidade entre os sujeitos do ensaio, resultando em um intervalo de confiança maior para o efeito do tratamento, ou um valor de P também maior, ou ainda com menos poder de detectar o efeito do tratamento (63).

A possibilidade de existir o efeito da prática, ou do aprendizado, é feita pelo teste t de duas amostras para comparar as diferenças entre os períodos dos dois grupos. Se não existe tendência para os pacientes de um grupo evoluírem diferentemente do outro grupo, é esperado que a média das diferenças entre os grupos seja semelhante, mas com sinais diferentes (+/-). Portanto, o teste para avaliar o efeito da prática é feito com o teste t que compara a diferença entre os grupos nos dois períodos (64).

Outro problema potencial é o *carry-over* (63) ou efeito de interação entre período e tratamento (64), ou sobrecarregamento. Para o grupo que recebe tratamento experimental na primeira etapa, é importante garantir que qualquer efeito do tratamento

desapareça até o início do período do tratamento-controle; de outra forma, a diferença entre os grupos experimental e controle será reduzida. O resultado será um efeito de tratamento aparentemente menor como um todo, e o efeito da prática aparente mais pronunciado, ou seja, o resquício de efeito do tratamento que se mantiver atuante sobre o período de controle será avaliado como efeito da prática de segundo período. Portanto, para realizar um estudo de *crossover* devemos ter a certeza de que as adaptações produzidas pelo efeito do tratamento experimental decaiam completamente antes do início do segundo período. Pode-se minimizar ou eliminar o efeito de *carry-over* aumentando o intervalo entre os dois períodos de análise (63).

Uma maneira de resolver o problema do efeito da prática e do *carry-over* é apenas comparar os dois grupos no primeiro período e transformar o ensaio de *crossover* em um estudo sem cruzamento, dividindo a população em dois grupos, aplicando a ambos um pré-teste, e, então, administrando o tratamento-controle a um grupo e o experimental a outro grupo e, finalmente reavaliando as variáveis no final (pós-teste). Os efeitos da prática serão os mesmos nos dois grupos e portanto desaparecerão no momento do cálculo da diferença entre os grupos (63).

Em um estudo cruzado, o mesmo grupo de pacientes recebe ambos os tratamentos de interesse em seqüência. Nesse caso, o emparelhamento ou a randomização é feita no sentido de determinar a ordem na qual o tratamento será fornecido. O estudo de *crossover* tem alguns atrativos, entre os quais o fato de que os tratamentos são comparados dentro do próprio sujeito e não entre sujeitos diferentes; portanto, o tamanho da amostra necessária é menor (64).

Os pacientes podem sair após o primeiro período de tratamento e, portanto, não recebem o segundo tratamento. A saída pode estar relacionada a efeitos colaterais, e o

período de tratamento deve ser curto para minimizar o risco de abandono por outros motivos (64).

3.9 Ética

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão Científica e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Os pacientes incluídos foram orientados e concordaram em participar do estudo. Receberam e assinaram o Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Foi constituída uma comissão não cega para analisar os resultados preliminares se houvesse desistências, intercorrências ou óbitos entre os pacientes submetidos ao ensaio clínico. Como estas não ocorreram, não houve necessidade de convocação de tal comissão.

3.10 Considerações sobre a estrutura da Dissertação

O Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde não tem recomendação sobre um formato específico para a apresentação da tese. Seguiram-se recomendações da ABNT, sendo as referências bibliográficas apresentadas conforme as normas de Vancouver e as citações pelo sistema numérico, seguindo a ordem de citação. Foi utilizado o programa *Reference Manager Professional Edition* Versão 1.0 para elaboração do referencial bibliográfico.

Este estudo foi encaminhado para publicação no *Nephrology, Dialysis and Transplantation* e cópia do artigo em avaliação está no Anexo 2.

Este trabalho foi realizado pelo autor. Na coleta dos dados, o autor teve a colaboração de seus colegas médicos Dirceu Reis da Silva e André Gomes, e das enfermeiras Raquel Camargo, Adriana Michelin e Isabel Cristina Corso.

O autor e o Sr. Deniz Carnellos foram responsáveis pela confecção do programa de gerenciamento e controle de terapia renal substitutiva e do anexo para identificação, registro e tratamento protocolar de tratamento de HID.

A randomização dos pacientes foi realizada pelas farmacêuticas Maria Tereza Tissot e Flora Beatriz Muratore Tonioli.

A análise estatística foi supervisionada pelo Dr. Mário Bernardes Wagner.

4 RESULTADOS

A incidência de pacientes com HID em nosso meio foi de 20% numa população de 98 pacientes.

Dezoito dos vinte pacientes selecionados completaram as 16 semanas de análise. Dois pacientes foram excluídos do estudo, um no grupo PS e outro no grupo SP por motivos que entendemos não relacionados ao uso da medicação: uma paciente feminina perdeu acesso vascular e foi transferida para diálise peritoneal antes do final do estudo; e o outro, um paciente masculino, foi submetido à revascularização miocárdica de urgência. Nenhum dos pacientes referiu efeitos adversos relacionados ao uso da sertralina ou do placebo.

As características clínicas de ambos os grupos estão descritas na tabela 1. Exceto por uma diferença limítrofe em termos de gênero não havia diferenças significativas entre os grupos PS e SP.

Tabela 1 – Características dos pacientes no início do estudo*

<i>Variáveis</i>	Sertralina-Placebo SP (n=9)	Placebo-Sertralina PS (n=9)	P**
Idade (anos)	59 ± 16	54 ± 20	0,58
Gênero (M/F)	3/6	8/1	0,05
Índice de massa corporal	27 ± 6	24 ± 4	0,30
Presença de diabetes melito (n, %)	3 (33%)	3 (33%)	1,00
Uso de anti-hipertensivos (n, %)	5 (56%)	3 (33%)	0,64
Fração de ejeção (%)	62 ± 11	60 ± 16	0,79
Kt/V	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,97
Hemoglobina (g/dL)	12 ± 2,8	10,4 ± 1,5	0,15
Dose eritropoetina (x 1000U/sem)	3 (1,5 – 3,0)	1 (0 – 4)	0,93
Albumina sérica (g/dL)	3,8 ± 0,6	3,7 ± 0,4	0,61

*Resultados são apresentados como média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil) ou percentagem (%).

**Teste t, Mann Whitney/Wilcoxon ou qui-quadrado (Fisher).

M: Masculino, F: Feminino.

A tabela 2 mostra os resultados da análise estatística usual para as variáveis de peso, ultrafiltração, pressões arteriais, episódios de hipotensões, intervenções médicas e de enfermagem e dados clínicos durante os tratamentos com placebo ou sertralina em ambos os grupos (PS ou SP). Não houve diferença entre os pacientes que receberam placebo ou cloridrato de sertralina. O número de episódios de HID, de intervenções médicas ou de enfermagem foi similar em uso de cloridrato de sertralina ou placebo.

Tabela 2 – Comparação das variáveis analisadas nos grupos em tratamento com placebo ou cloridrato de sertralina*

Variáveis	Placebo (n=18)	Sertralina (n=18)	P**
Escore depressão	15 (7,8 – 29)	9 (3 – 24,3)	0,26
Peso médio pré-diálise (kg)	69,5 ± 15,2	68,7 ± 15,6	0,86
Peso médio pós-diálise (kg)	67,6 ± 15,0	67,0 ± 15,5	0,91
Ganho de peso interdialítico (L)	2,1 ± 1,0	1,9 ± 1,0	0,42
Ultrafiltração média (L)	2,7 ± 1,0	2,5 ± 1,0	0,53
Sucesso de ultrafiltração (%)	97 ± 7	98 ± 5	0,58
Pressão arterial sistólica pré-diálise (mmHg)	163 ± 23	166 ± 23	0,69
Pressão arterial diastólica pré-diálise (mmHg)	86 ± 16	86 ± 16	0,93
Pressão arterial sistólica pós-diálise (mmHg)	147 ± 15	144 ± 24	0,64
Pressão arterial diastólica pós-diálise (mmHg)	77 ± 13	75 ± 14	0,58
Nadir de pressão arterial sistólica (mmHg)	128 ± 14	126 ± 14	0,71
Nadir de pressão arterial diastólica (mmHg)	65 ± 11	63 ± 9	0,70
Número de episódios de hipotensão/sessão	0,21 (0,17 – 0,42)	0,33 (0,08 – 0,83)	0,37
Número de intervenções/sessão	0,33 (0,17 – 0,52)	0,46 (0,06 – 0,94)	0,56
Hemoglobina sérica (g/dL)	10,6 ± 1,4	11,5 ± 2,3	0,18
Eritropoetina (x 1000 U/sem)	3 (0 – 4)	3 (0 – 3,3)	0,97
PCRn (g/dia)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,91
TAC Urea (mg/dL)	47 ± 15	48 ± 13	0,70
TRU (%)	68 ± 4	66 ± 3	0,11
Kt/V	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,2	0,13

*Resultados são apresentados como média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil).

**Teste t ou Teste de Wilcoxon.

PCRn: *Protein catabolic rate*; TAC: *Time average concentration*; TRU: Taxa de redução da uréia.

A incidência média de HID nas quatro semanas antes do início da intervenção nos pacientes selecionados pelo critério de inclusão foi de $0,8 \pm 0,1$ episódio de HID por sessão, com uma mediana de 0,7 (0,6 – 0,9) episódios de HID por sessão. A incidência média de HID nos pacientes durante o uso de cloridrato de sertralina foi de $0,5 \pm 0,4$ eventos de HID por sessão, com mediana de 0,33 (0,08 – 0,83), e, durante o período em uso de placebo, foi de $0,3 \pm 0,2$ eventos de HID por sessão, com mediana de 0,21 (0,17 – 0,42). A incidência de HID, antes do estudo, foi significativamente maior do que enquanto

em uso de placebo ou cloridrato de sertralina ($p=0,001$ e $p=0,027$, respectivamente). A diferença no número de episódios hipotensivos, durante o uso de placebo ou cloridrato de sertralina, não foi estaticamente significativa. O número de intervenções médicas e de enfermagem, durante os dois tratamentos, também foi semelhante.

O acesso aos sintomas depressivos, usando o questionário de Beck (BDI), também não mostrou diferença estatística, apesar de haver uma redução no escore mediano dos pacientes em uso de cloridrato de sertralina. Os dados dos exames laboratoriais não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

A análise dos dados, baseada no modelo estatístico de Altman (64), está apresentada na tabela 3. No primeiro período, nenhuma diferença foi observada entre os pacientes em uso de placebo ou sertralina para qualquer das variáveis estudadas. No segundo período, foi identificada diferença significativa entre os pacientes em uso de placebo ou sertralina para o Inventário de Depressão de Beck. Essa observação, entretanto, teve interferência de efeito *carry-over* ou período/tratamento.

Tabela 3 – Análise estatística conforme modelo proposto por Altman

Variável	Período 1			Período 2			Ef. Prát.	Ef. Per tto	Ef. Tto
	Sertralina	Placebo	P	Placebo	Sertralina	P	P	P	P
Escala de Beck	22 ± 13	12 ± 11	0,36	23 ± 14	6 ± 7	0,004	0,24	0,02	0,05
Peso pré-diálise(kg)	68,4 ± 16,7	70,6 ± 14,8	0,77	68,4 ± 16,5	68,9 ± 15,5	0,95	0,01	0,86	0,01
Peso pós-diálise(kg)	66,7 ± 16,6	68,8 ± 14,4	0,78	66,4 ± 16,3	67,3 ± 15,2	0,90	0,01	0,84	0,10
Ganho interdialítico(L)	1,7 ± 0,5	2,2 ± 1,2	0,28	2,0 ± 0,6	2,0 ± 1,4	0,92	0,77	0,65	0,02
Ultrafiltração Média(L)	2,4 ± 0,4	2,9 ± 1,2	0,23	2,6 ± 0,7	2,7 ± 1,4	0,85	0,73	0,51	0,05
Suc. ultrafiltração (%)	0,99 ± 0,04	1,02 ± 0,03	0,15	0,92 ± 0,07	0,98 ± 0,07	0,14	0,02	0,04	0,56
PAS PréHD(mmHg)	166 ± 20	162 ± 27	0,76	164 ± 21	167 ± 27	0,82	0,62	0,97	0,28
PAD PréHD(mmHg)	86 ± 14	88 ± 20	0,77	84 ± 13	87 ± 19	0,66	0,49	0,71	0,79
PAS PósHD(mmHg)	142 ± 25	147 ± 8	0,59	146 ± 21	145 ± 24	0,89	0,83	0,85	0,49
PAD PósHD(mmHg)	76 ± 15	78 ± 8	0,68	76 ± 17	73 ± 13	0,72	0,32	0,98	0,36
Nadir PAS(mmHg)	125 ± 14	129 ± 7	0,42	126 ± 18	127 ± 14	0,90	0,86	0,64	0,62
Nadir PAD(mmHg)	63 ± 12	66 ± 5	0,44	63 ± 14	64 ± 6	0,88	0,69	0,64	0,49
Nadir PAM(mmHg)	94 ± 12	98 ± 7	0,40	95 ± 16	96 ± 10	0,87	0,80	0,61	0,58
Hipotensões/sessão	0,5 ± 0,4	0,3 ± 0,2	0,25	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,5	0,39	0,55	0,93	0,02
Intervenções/sessão	0,6 ± 0,6	0,3 ± 0,3	0,25	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,79	0,48	0,64	0,07

*Resultados são apresentados como média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil).

**Teste t ou Teste de Wilcoxon.

PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; Suc. Ultrafiltração: Sucesso de Ultrafiltração.

Interferência de efeito de período ocorreu também para as variáveis de peso pré e pós-diálise e sucesso de ultrafiltração. A variável sucesso de ultrafiltração também teve interferência de efeito de período/tratamento. Na presença de qualquer desses efeitos, a análise das variáveis e conseqüentemente a avaliação do efeito do tratamento fica prejudicada e deve ser baseada apenas nos dados do primeiro período.

Diferença significativa entre os dois grupos, nos dois períodos (efeito do tratamento), ocorreu apenas para as variáveis de ganho de peso interdialítico e ultrafiltração média, que foram menores no grupo em uso de cloridrato de sertralina, e o número de episódios de HID por sessão foi maior no grupo em uso de cloridrato de sertralina.

5 DISCUSSÃO

A prevalência de HID em nosso meio foi de 20%, semelhante à de outros grupos que utilizaram o mesmo critério para selecionar pacientes com HID freqüente. No estudo de Yalcin e colaboradores (55), a incidência foi de 11% – doze pacientes de uma população de 108 –, mas foram excluídos pacientes com diabetes melito ou neuropatia autonômica. Brewster (12) apresentou uma incidência de 26% de pacientes com HID freqüente, mas tem critério mais abrangente, pois usou uma queda de 20mmHg com sintomatologia, enquanto que estudos anteriores e o nosso usaram o critério de queda de 30 (13; 55) ou 40mmHg (6) na pressão arterial sistólica, com sintomatologia. Já Tisler e colaboradores são mais rígidos e, por não incluírem como HID freqüente os pacientes que respondem ao posicionamento em Trendelenburg, têm uma incidência reduzida para em torno de 10% (5).

Dispomos de técnicas para o controle das HID freqüentes como variação da concentração de sódio no dialisato, ultrafiltração seqüencial ou variação da temperatura do banho. Segundo Perazella (47), as alternativas medicamentosas eficazes, bem toleráveis, seguras e de fácil administração incluem a carnitina, o cloridrato de sertralina e midodrine. Carnitina mostrou resultados favoráveis apenas em uso endovenoso (65). Midodrine é referida como tendo adequado efeito na prevenção de HID (66), mas não é disponível em nosso meio. Cloridrato de sertralina tem sido usada para prevenir ou modular a resposta hipotensiva transdiálise, com origem em hipótese aventada por Dheenán e colaboradores, que entendem a síncope relacionada à diálise como uma forma de neuropatia autonômica causada pela intoxicação urêmica dos baro-receptores

(6). Segundo alguns autores (6; 16), haveria similaridades entre a síncope relacionada à hemodiálise e outras disfunções autonômicas, como síncope neurocardiogênica, hipotensão ortostática idiopática e hipersensibilidade de seio carotídeo (19; 20; 67). Grubb e colaboradores, baseados em observações pessoais, testaram a hipótese de que o bloqueio da recaptção de serotonina por cloridrato de fluoxetina poderia reduzir a incidência de hipotensão ortostática refratária severa, e obtiveram resposta em 80% dos pacientes testados (19).

Baseados em artigos de Yalcyn (55) e Dheenan (6) e seus colaboradores, que descreveram resposta significativa no controle da HID, com uso de cloridrato de sertralina, alguns artigos de revisão argumentam que, apesar do cloridrato de sertralina ainda não estar estabelecido como alternativa terapêutica para minimizar o problema da HID, seu uso é justificado como alternativa a outras medicações ou técnicas, principalmente em função de sua baixa toxicidade (47).

Brewster e colaboradores analisaram o acréscimo do cloridrato de sertralina a outras terapias para evitar a HID, como redução da temperatura do dialisato e uso de midodrine, e não encontraram diferenças na variação do débito cardíaco, na resistência vascular periférica ou na pressão arterial durante o uso de placebo ou cloridrato de sertralina (12).

Nosso estudo mostra que o bloqueio da recaptção da serotonina não é eficiente para minimizar os episódios de hipotensão transdiálise, ao contrário do descrito em alguns estudos anteriores (6; 13; 55).

O uso de doses maiores de cloridrato de sertralina (55), pacientes selecionados por necessidade psiquiátrica (6), exclusão de pacientes em uso de anti-hipertensivos, com

neuropatia autonômica ou com diabetes melito, podem ser argumentos para as diferenças encontradas entre os estudos já publicados e o nosso.

Yalcin e colaboradores utilizaram 100mg de cloridrato de sertralina e obtiveram uma redução de 80% no número de intervenções de enfermagem; entretanto, 25% dos pacientes foram obrigados a abandonar o tratamento por sintomas indesejáveis. O estudo não incluiu pacientes com fração de ejeção menor que 55%, ou em uso de anti-hipertensivos e nitratos (55). Em seu segundo estudo, utilizou dose menor de cloridrato de sertralina e não houve parafeitos, mas continuou selecionando pacientes sem cardiopatias ou sem uso de anti-hipertensivos (13). Em nosso estudo, utilizamos dose menor e incluímos pacientes com fração de ejeção inferior a 55% e em uso de anti-hipertensivos; portanto, pacientes de maior gravidade, o que poderia justificar a ausência de resposta de nossos pacientes ao uso do cloridrato de sertralina.

Dheenan e colaboradores (6), em seu estudo, também utilizaram doses de sertralina variáveis entre 50 e 100mg/dia, mas foram selecionados para o uso da droga pela presença de depressão e não optaram por não excluir aqueles em uso de anti-hipertensivos ou com miocardiopatias. Portanto, seu estudo teve o viés de modificar o comportamento psiquiátrico dos pacientes, o que pode ter ocasionado a redução de 84% nas solicitações de cuidados de enfermagem durante o período do estudo. Diferentemente de nossos resultados que, em pacientes não selecionados por depressão, não houve modificação na necessidade de intervenções de enfermagem.

Brewster e colaboradores (12) selecionaram pacientes com critérios mais abrangentes como já discutido anteriormente, mas excluíram pacientes em tratamento psiquiátrico. Adicionaram a outras terapias profiláticas para HID o cloridrato de sertralina

em dose semelhante a que usamos em nosso estudo, e da mesma forma não obtiveram nenhuma resposta hemodinâmica significativa no período estudado.

Os estudos anteriores, além do desenho diferente do nosso, selecionaram pacientes também com critérios diversos; entretanto, identificaram efeito significativo do cloridrato de sertralina sob a HID. O estudo de Brewster e colaboradores (12), a semelhança do nosso é um estudo cruzado e também não identificou efeito do cloridrato de sertralina sobre a HID. Perazella emitiu comentário em sua revisão (47) de que o estudo de Dheenan e colaboradores (6) ficava enfraquecido em função de ser um estudo retrospectivo. Entendendo que seria importante identificar os vieses peculiares aos estudos cruzados optamos por realizar análise estatística conforme preconiza Altman (64), pois esse modelo permite a identificação dos efeitos de aprendizado (ou de período), e do efeito da interação entre o tratamento e o período.

Apesar do efeito antidepressivo do cloridrato de sertralina ter se manifestado em nosso estudo, na análise conforme Altman há efeito de interação entre período e tratamento; na análise apenas do primeiro período os resultados de placebo e cloridrato de sertralina são semelhantes. O motivo dessa falta de resposta terapêutica pode estar relacionado ao fato de que nosso estudo e os estudos anteriores utilizaram a droga com o objetivo de evitar HID e não de tratar o *status* depressivo, exceto Dheenan e colaboradores (6), que selecionaram os pacientes por *status* depressivo e utilizaram a droga por período de *run in* variável de seis a doze semanas, maior que todos os outros estudos inclusive o nosso. Nenhum estudo aferiu o efeito antidepressivo da droga. Fica sugerido entretanto, no estudo de Dhennan e colaboradores (6), que é possível que o efeito antidepressivo possa ser o responsável pelos resultados.

A análise dos resultados do Inventário de Depressão de Beck, no primeiro período entre os dois grupos em nosso estudo, não mostrou diferença, mas há significativa disparidade no segundo período, quando ocorre interferência do efeito da interação entre período e tratamento.

O período em que os grupos recebem a medicação dificulta a análise do resultado, pois o grupo que recebeu cloridrato de sertralina no primeiro período não apresentou diferença quando comparado com o grupo que recebeu placebo no primeiro período. Entretanto, o grupo que recebeu cloridrato de sertralina no segundo período tem resposta nitidamente superior ao grupo que recebeu placebo no segundo período. O efeito do período de estudo tende a melhorar os resultados no segundo período, independentemente da intervenção (placebo ou cloridrato de sertralina). O acréscimo de efeito do cloridrato de sertralina tende a ficar maximizado no segundo período, pois soma-se ao efeito do período. Os estudos de Yalcyn (13; 55) e Dheenani (6) e seus colaboradores podem ter apresentado resultados significativos, pois o mesmo grupo de pacientes passa de um período de não uso para uso de sertralina. Portanto, ao efeito do tratamento somou-se o efeito do aprendizado ou período, maximizando-o. Em nosso estudo, analisado pelo método de Altman (64), o efeito de período é identificado e impede a análise do efeito de tratamento.

O desenho cruzado do nosso estudo e o de Brewster e colaboradores (12) não foi capaz de identificar o efeito de tratamento, já que a interferência do efeito período esteve presente. O período de *run in* de apenas quatro semanas não parece ser suficiente para obter resposta antidepressiva, conforme revela a análise apenas do primeiro período do nosso estudo.

Da mesma forma, a variação de peso pré e pós-diálise tem a interferência do efeito de período em nosso experimento. O período em que os pacientes entram no estudo determina diferença e não o fato de usarem de placebo ou sertralina. Essa interferência de análise pode ter provocado uma interpretação equivocada de efeito relacionado ao cloridrato de sertralina no estudo de Dheenan e colaboradores (6), pois, apesar de não significativa, há uma queda de peso pré-diálise do primeiro para o segundo período, sem o uso do cloridrato de sertralina.

O ganho de peso interdialítico e a ultrafiltração média apresentaram diferença significativa em nosso estudo, não relacionada ao efeito de período nem à interação entre período e tratamento. O ganho de peso interdialítico em uso de cloridrato de sertralina foi em média 0,5L menor que o grupo em uso de placebo; da mesma forma, o volume de ultrafiltração média foi 0,4L menor no grupo em uso de sertralina do que em uso de placebo. Entretanto, esse efeito tem pouco significado clínico. O estudo de Yalcyn (55) e colaboradores não encontrou diferença no volume médio de ultrafiltração, mas Dheenan e colaboradores (6) descreveram ultrafiltração de 0,44L a mais enquanto em uso de cloridrato de sertralina apesar de não significativo, resultado inverso ao nosso.

O efeito do cloridrato de sertralina modulando a pressão arterial transdiálise mostrou-se ausente mesmo quando avaliado no modelo de Altman (64). As pressões arteriais nadir ou pré e pós-diálise são semelhantes. Tanto no modelo de análise estatística usual de soma dos grupos, como no modelo de Altman (64), não foi possível identificar diferença. Não foi identificado efeito de período nem efeito de período-tratamento. Brewster e colaboradores (12) também não encontraram diferença entre as pressões arteriais nadir, pré e pós-diálise dos grupos em uso de placebo ou cloridrato de sertralina. Utilizaram monitor de parâmetros hemodinâmicos e não encontraram

diferenças na resistência periférica nem no débito cardíaco dos pacientes em uso de cloridrato de sertralina ou placebo.

Dheenan e colaboradores (6) também não identificaram diferença significativa na pressão arterial média entre o período pré e pós sertralina, mas relatam diferença significativa entre a pressão arterial média pré e pós-diálise no período pré-sertralina de 7,9mmHg, enquanto não identificam diferença entre a PAM pré e pós-diálise no período de uso de cloridrato de sertralina (5mmHg). Entretanto, a diferença de 3mmHg na variação média de PAM, entre o período pré e pós-sertralina tem pouco ou nenhum significado clínico. A descrição desse pequeno efeito por Dheenan e colaboradores encontra amparo por também ter sido identificada maior ultrafiltração nos pacientes em uso de cloridrato de sertralina, o que não foi o caso de nosso estudo (6).

Yalcyn e colaboradores encontraram diferença significativa na pressão arterial diastólica pós-diálise (10mmHg) e nos nadires de pressão arterial sistólica e diastólica (10mmHg e 7mmHg) entre o período pré e pós-uso de cloridrato de sertralina, mas fizeram uso de 100mg/dia (55). Em um segundo estudo semelhante, usaram dose de 50mg/dia de cloridrato de sertralina, e novamente encontraram diferença em torno de 10mmHg no nadir de pressão arterial média e na pressão arterial média pós-hemodiálise. Analisaram a resposta ao Teste *Tilt* no período pré e pós-sertralina e identificaram diferenças significativas com seu uso na modulação simpática, parassimpática e no balanço simpaticovagal, o que argumentam justificaria o efeito sobre a pressão arterial pós-diálise (13).

O efeito do cloridrato de sertralina sobre a incidência de episódios de HID, avaliados pelo nosso estudo foi diferente do encontrado por outros pesquisadores. Não encontramos efeito de período nem efeito de período-tratamento, mas, inversamente a

outros pesquisadores, os pacientes em uso de cloridrato de sertralina apresentaram no período 0,4 episódios de hipotensão por sessão a mais do que os pacientes em uso de placebo, ou seja, dois episódios a mais a cada cinco sessões. A diferença na incidência de intervenções de enfermagem não foi significativa em nosso estudo, mas seguiu a tendência de maior ocorrência em pacientes em uso de cloridrato de sertralina do que em uso de placebo.

Outros estudos mostraram efeito muito importante do cloridrato de sertralina sobre os episódios de hipotensão. Dheenan e colaboradores encontraram diferença em torno de 50% na incidência de HID (6). Yalcyn e colaboradores (55), da mesma forma, mostraram em nove pacientes, desta vez não selecionados por depressão, uma diminuição na incidência média de intervenções terapêuticas por HID em torno de 70%. Entretanto, fizeram uso do dobro da dose de cloridrato de sertralina que fizemos e que também foram feitos em outros estudos (6; 55). Em um segundo estudo (13), fizeram uso de sertralina 50mg, e obtiveram uma diminuição de 88% na incidência de intervenções terapêuticas no período pós-sertralina em relação ao período pré-sertralina, também em um grupo não selecionado por *status* depressivo. Entendemos que, como todos esses estudos têm desenho semelhante, comparando o mesmo grupo antes e após o uso de cloridrato de sertralina, é muito provável que a interação período-tratamento tenha ocorrido e maximizado o efeito do uso da droga.

É possível que, nos estudos cruzados como o nosso e o de Brewster e colaboradores (12), o período de *wash out* tenha sido curto e que o efeito residual de sertralina nos pacientes em uso de placebo, no segundo período, tenha sido maximizado pelo efeito de período, ocultando a diferença entre os grupos. Em função disso, acreditamos que seria interessante analisar os estudos já publicados, com análise sob a

ótica de Altman (64), para identificar possíveis interferências e relatá-las para auxílio a novos pesquisadores.

A idéia aventada por Dheenán e colaboradores (6), de que o efeito antidepressivo poderia ser o motivador da diminuição das queixas e da solicitação de intervenções de enfermagem é possível, já que, em nosso estudo, há nítido efeito de período-tratamento na avaliação das diferenças entre os pacientes em uso de cloridrato de sertralina e placebo. Entendemos que o pareamento dos pacientes pela escala de Beck para depressão possa auxiliar na identificação do real efeito do cloridrato de sertralina sobre os eventos hipotensivos e de intervenções de enfermagem. Entendemos que é possível que o efeito antidepressivo do cloridrato de sertralina melhore o bem-estar e a tolerância dos pacientes e, conseqüentemente, minore a sintomatologia transdiálise. Nosso estudo não conseguiu mostrar diferença na resposta ao inquérito de depressão de Beck, apenas no período inicial do estudo, e a análise do efeito do tratamento por *crossover*, apesar de significativa, fica prejudicada pela presença do efeito de período/tratamento. A análise da correlação entre o *status* depressivo medido pela escala de Beck e o número de episódios de hipotensão transdiálise fica prejudicado pelo pequeno número de pacientes em cada grupo. Um dos motivos que podem ter provocado a falta de resposta significativa ao cloridrato de sertralina, em relação ao *status* depressivo avaliado pelo inquérito de Beck, é o período de *run in*. É descrito que o período de efeito máximo da sertralina leva de quatro a seis semanas (57). A maioria dos estudos fez período de *run in* de quatro semanas (12; 13; 55), da mesma forma que usamos em nosso estudo. Dheenán (6) utilizou período de *run in* variável (seis a doze semanas) e seu período de observação foi de seis semanas, o que também pode justificar a diferença dos seus resultados em relação ao nosso e de Brewster (12). Dheenán e colaboradores (6) aventaram em sua discussão, e nosso

estudo sugere, que o efeito antidepressivo pode ser a motivação para as diferenças encontradas, se a população for selecionada por escalas de depressão. Portanto, acreditamos que os próximos estudos que busquem interpretar o efeito de bloqueadores da recaptação da serotonina, devem atentar para a questão do período de *run in* e *wash out*, que entendemos devam ser aumentados, para que não se repitam as interferências que ocorreram em nosso estudo e nos estudos já publicados. O efeito sustentado do cloridrato de sertralina, no segundo período de um estudo cruzado com *wash out* de apenas quatro semanas, impede a visualização das diferenças. Da mesma forma, estudos não cegados ou não pareados podem ter o efeito do aprendizado, maximizando o efeito do cloridrato de sertralina.

5.1 Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo e dos estudos anteriores é o reduzido número de pacientes em cada grupo. O número de pacientes para o estudo foi baseado nos dados de Dheenan e colaboradores (6) e nos dados dos dois estudos publicados por Yalcyn (13; 55) e colaboradores, que apresentaram redução de 84%, 66% e 80% na prevalência de intervenções médicas e de enfermagem, respectivamente.

O número de intervenções de enfermagem foi de $11 \pm 2,5$ pré-sertralina para $1,7 \pm 0,8$ pós-sertralina (84%), de $1,30 \pm 0,05$ para $0,44 \pm 0,12$ (66%) e de $0,93 \pm 0,46$ para $0,20 \pm 0,28$ (80%) (55, 6;13). Utilizando o programa da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (<http://stat.med.up.pt/calculadora/variancias.html>), o tamanho mínimo necessário para a amostra de cada grupo foi de cinco pacientes, considerando o

desvio-padrão de um grupo como 0,05 (55) e o desvio-padrão do outro grupo de 0,12 (55), potência de 0,80 e nível de significância de 0,05.

Portanto, o tamanho amostral do presente estudo é adequado. Além disso, um estudo com delineamento cruzado (*crossover*) tem a vantagem de possibilitar o emprego de amostras menores. Os três estudos acima apresentaram número de pacientes com HID semelhante ao presente estudo.

Outro aspecto interessante é que houve redução de 50% na incidência de HID no grupo placebo após a inclusão no estudo. O que nos permite inferir que, possivelmente, o efeito da prática no presente estudo é semelhante ao efeito da sertralina nos estudos descritos anteriormente.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo mostrou que o número de episódios de HID por sessão foi significativamente maior no grupo de pacientes usando cloridrato de sertralina. Mostrou também que, tanto a ultrafiltração média como o ganho de peso interdialítico foram menores no grupo em uso de cloridrato de sertralina, e que não ocorreram diferenças significativas no nadir de pressão arterial intradialítica e no número de intervenções médicas e de enfermagem durante o período dialítico.

O presente estudo mostra também que o efeito da prática é relevante no estudo da prevalência de HID e no número de intervenções de enfermagem, e que atenção deve ser dada à sua prevenção em futuros estudos.

Permite sugerir, como auxílio a novos pesquisadores, que o período de *run in* ou de *wash out* para o cloridrato de sertralina deve ser maior que seis semanas, no mínimo.

O uso de cloridrato de sertralina na prevenção da HID não está indicado.

Referências

- (1) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2):561-9.
- (2) Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(3):507-17.
- (3) Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 4):S11-S17.
- (4) Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991; 265(4):489-95.
- (5) Tisler A, Akocsi K, Borbas B, Fazakas L, Ferenczi S, Gorogh S et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(12):2601-5.
- (6) Dheenan S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4):624-30.
- (7) Urena P. Hypotension artérielle chez le dialyse. *Nephrologie* 2001; 22:105-13.
- (8) Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int* 1991; (39):233-46.
- (9) Barnas MGW, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12):2577.
- (10) Begin V, Deziel C, Madore F. Biofeedback regulation of ultrafiltration and dialysate conductivity for the prevention of hypotension during hemodialysis. *ASAIO J* 2002; 48:312-5.
- (11) Hoeben H, Abu-Alfa A, Mahnensmith R, Perazella M. Hemodynamics in patients with intradialytic hypotension treated with cool dialysate or midodrine. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39(1):102-7.
- (12) Brewster UC, Ciampi MA, Abu-Alfa AK, Perazella MA. Addition of sertraline to other therapies to reduce dialysis-associated hypotension. *Nephrology* 2003; 8(6):296-301.

- (13) Yalcin AU, Kudaiberdieva 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* 2003; 93(1):21-8.
- (14) Atabak S. Change in definition could change results. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(10):2676.
- (15) Tisler A. Reply. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(10):2676-7.
- (16) Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Jost CM, Toto RD, Grayburn PA, Obregon TM et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90(5):1657-65.
- (17) Ligtenberg G. Regulation of blood pressure in chronic renal failure: determinants of hypertension and dialysis-related hypotension. *Neth J Med* 1999; 55(1):13-8.
- (18) Somers VK, Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *Adv Intern Med* 1996; 41:399-435.
- (19) Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolfe D, Lorton M, Madu E. Fluoxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension. *Am J Med* 1994; 97(4):366-8.
- (20) Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(2):490-4.
- (21) Grubb BP, Karas BJ. The potential role of serotonin in the pathogenesis of neurocardiogenic syncope and related autonomic disturbances. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2(4):325-32.
- (22) Samoil D, Grubb BP. Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors. *Clin Auton Res* 1995; 5(5):251-5.
- (23) Takata TS, Wasmund SL, Smith ML, Li JM, Joglar JA, Banks K et al. Serotonin reuptake inhibitor (Paxil) does not prevent the vasovagal reaction associated with carotid sinus massage and/or lower body negative pressure in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106(12):1500-04.
- (24) Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 1983; 63(4):1281-1342.
- (25) Yu AW, Nawab ZM, Barnes WE, Lai KN, Ing TS, Daugirdas JT. Splanchnic erythrocyte content decreases during hemodialysis: a new compensatory mechanism for hypovolemia. *Kidney Int* 1997; (51):1986-90.

- (26) Abboud FM, Eckberg DL, Johannsen UJ, Mark AL. Carotid and cardiopulmonary baroreceptor control of splanchnic and forearm vascular resistance during venous pooling in man. *J Physiol* 1979; 286:173-84.
- (27) Trimarco B, De Luca N, De Simone A, Volpe M, Ricciardelli B, Lembo G et al. Impaired control of vasopressin release in hypertensive subjects with cardiac hypertrophy. *Hypertension* 1987; 10(6):595-02.
- (28) Orofino L, Marcén R, Quereda C, Villefruela JJ, Sabater J, Matesanz R et al. Epidemiology of symptomatic hypotension in hemodialysis: is cool dialysate beneficial for all patients? *American Journal of Nephrology* 1990; (10):177-80.
- (29) Barakat MM, Nawab ZM, Yu AW, Lau AH, Ing TS, Daugirdas JT. Hemodynamic effects of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3(11):1813-18.
- (30) Stiller S, Thommes A, Konigs F, Schallenberg U, Mann H. Characteristic profiles of circulating blood volume during dialysis therapy. *ASAIO Trans* 1989; 35(3):530-2.
- (31) Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; (30):605-12.
- (32) Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993; 44:445-50.
- (33) Daugirdas JT. Preventing and managing hypotension. *Seminars In Dialysis* 1994; (7):276-83.
- (34) Sherman RA. The pathophysiologic basis for hemodialysis related hypotension. *Seminars In Dialysis* 1988; (1):136-42.
- (35) Perazella MA. Approach to patients with intradialytic hypotension: a focus on therapeutic options. *Seminars In Dialysis* 1991; (12):175-81.
- (36) Schreiber MJ. Clinical dilemmas in dialysis: managing hypotensive patients. Setting the stage. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 4):S1-S10.
- (37) Schreiber MJ. Clinical case-based approach to understanding intradialytic hypotension. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38(4):S37-S47.
- (38) Ligtenberg G, Barnas MG, Koomans HA. Intradialytic hypotension: new insights into the mechanism of vasovagal syncope. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(11):2745-47.

- (39) Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(2):392-403.
- (40) Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis induced hypotension. *N Eng J Med* 1974; 290:650-53.
- (41) Shinzato T, Miwa M, Nakai S, Morita H, Odani H, Inoue I et al. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(12):1987-94.
- (42) Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG, Kohno M, Yasunari K, Minami M et al. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:35-7.
- (43) Yokokawa K, Kohno M, Yoshikawa J, 4. Nitric oxide mediates the cardiovascular instability of haemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5:359-63.
- (44) Komeno M, Akimoto A, Fujita T, Aramaki T, Aoki M, Shimada T et al. Role of nitric oxide in hemodialysis-related hypotension in an experimental renal dysfunction dog model. *J Vet Med Sci* 2004; 66(1):53-7.
- (45) Borgdorff P, Fekkes D, Tangelder GJ. Hypotension caused by extracorporeal circulation: serotonin from pump-activated platelets triggers nitric oxide release. *Circulation* 2002; 106(20):2588-93.
- (46) Sherman RA. Modifying the dialysis prescription to reduce intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 4):S18-S25.
- (47) Perazella MA. Pharmacologic options available to treat symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 4):S26-S36.
- (48) Sato M, Horigome I, Chiba S, Furuta T, Miyazaki M, Hotta O et al. Autonomic insufficiency as a factor contributing to dialysis-induced hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(8):1657.
- (49) Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis induced hypotension. *N Eng J Med* 1974; 290:650-3.
- (50) Hathaway DK, Cashion AK, Milstead EJ, Winsett RP, Cowan PA, Wicks MN et al. Autonomic dysregulation in in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998; (32):221-9.

- (51) Giuseppe V, Guido B, Antonella T, Giuseppe C, Domenico S, Francesco M et al. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 1999; 56(1):232-7.
- (52) Savica V, Musolino R, Leo R, Santoro D, Vita G, Bellinghieri G. Autonomic dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4):S118-S121.
- (53) Kurata C, Uehara A, Sugi T, Ishikawa A, Fujita K, Yonemura K et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron* 2000; 84(4):312-9.
- (54) Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20(2 Pt 2):572-84.
- (55) Yalcin AU, Sahin G, Erol M, Bal C. Sertraline hydrochloride treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Blood Purif* 2002; 20(2):150-3.
- (56) Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 Suppl 1:1-21.
- (57) Rickels K, Schweizer E. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl B:9-12.
- (58) Schwenk MH, Verga MA, Wagner JD. Hemodialyzability of sertraline. *Clin Nephrol* 1995; 44(2):121-4.
- (59) Beck AT, Steer RA. Beck Depression inventory (BDI). San Antonio: Psychological Corporation, 1987.
- (60) Gorenstein C, Andrade L. Validation of a portuguese version of the Beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29(4):453-7.
- (61) Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 57(5):2093-98.
- (62) Daugirdas JT, Ing TS. Handbook of Dialysis. Second Edition ed. Library of Congress, 1994.
- (63) Hopkins WG. A new view of statystics repeated measures models [eletronic citation]. <http://www.sportsci.org/resource/stats/index.html>. 23-12-2004. Electronic Citation

- (64) Altman DG. Clinical Trials. In: Altman DG, editor. Practical statistics for medical research. New York: Chapman & Hall/CRC, 2004: 446-75.
- (65) Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, Wolfson M, Kurtin P, Katz LA et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 1990; 38(5):912-8.
- (66) Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine is effective and safe therapy for intradialytic hypotension over 8 months of follow-up. *Clin Nephrol* 1998; 50(2):101-7.
- (67) Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18(4 Pt 1):716-24.

Anexos

Anexo 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo sobre o Efeito da Sertralina sobre a Hipotensão Arterial de Pacientes em Hemodiálise

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estudo sobre o Efeito da Sertralina sobre a Hipotensão Arterial de Pacientes em Hemodiálise

Você atualmente está fazendo sessões de hemodiálise em função de ser portador de Insuficiência Renal Crônica. Uma das complicações que freqüentemente ocorrem, durante a sessão de hemodiálise, é a queda da sua pressão arterial. Sua pressão cai durante a sessão de hemodiálise porque a equipe necessita retirar o excesso de líquidos que se acumularam em seu corpo em função do mau funcionamento de seus rins. A equipe que cuida de você está sempre atenta para as variações de sua pressão arterial e, sempre que necessário, intervém, aplicando-lhe soro, ou modificando os parâmetros da diálise, para que sua pressão não caia e para que sua diálise não seja sintomática. Freqüentemente, em função da queda de sua pressão, a equipe não consegue realizar o tratamento como previsto e tem a necessidade de intervir, baixando a cabeceira de sua cadeira, administrando-lhe soro e eventualmente até suspendendo a sua sessão. Os mecanismos pelos quais a pressão cai são muitos e normalmente são previsíveis e manejáveis pela equipe que cuida de você, mas, eventualmente, e apesar de todos os esforços, isso não é conseguido e sua diálise torna-se muito sofrida, com tonturas, câimbras e pressão muito baixa.

Você foi escolhido porque, apesar de todos os esforços que a equipe faz, no sentido de impedir que sua pressão caia, freqüentemente seu tratamento não atinge os objetivos propostos no começo da sessão, devido à queda de sua pressão arterial na retirada de líquido que normalmente é realizada durante a hemodiálise.

Várias são as formas de controlar a pressão durante a hemodiálise e durante a retirada de líquido de seu corpo. Repor soro, deitar ou suspender a sessão são algumas delas; entretanto, elas não permitem que o seu tratamento seja realizado da melhor forma possível e com menores riscos. Uma das maneiras que também pode ser proposta é a utilização de uma medicação chamada sertralina, que mostrou ter o efeito de impedir que sua pressão caia tanto durante a sessão de hemodiálise e permitir que seu tratamento seja realizado de forma mais tranquila, menos sintomática e mais segura.

Nossa proposta é lhe oferecer essa medicação de forma regular durante 16 semanas e avaliar seu efeito sobre várias questões de seu tratamento, entre elas seu bem-estar e sua disposição; sua qualidade de vida; sua pressão arterial antes e após a hemodiálise; sua capacidade de manter a pressão estável durante o procedimento, apesar da retirada de líquido e alguns dos parâmetros de exames que normalmente são realizados mensalmente para controlar o efeito da diálise sobre seu organismo.

Todos esses dados serão posteriormente avaliados por nós, no sentido de estabelecer a real eficácia dessa medicação, com o objetivo de impedir que sua pressão caia e que sua diálise seja mais efetiva e menos sintomática.

Essa medicação já é utilizada de forma regular por vários pacientes com outros objetivos que não o controle da pressão durante a hemodiálise. Muito poucos são os efeitos colaterais descritos pelos pacientes que já fizeram uso dela: náusea, insônia e disfunção sexual podem ocorrer. Eventualmente zumbidos, cansaço, sonolência e dores de cabeça. Mas é livre de efeitos que coloquem sua vida em risco, e é uma droga de uso seguro, mesmo em pacientes com insuficiência renal.

Ao fazer uso dessa medicação, esperamos que você não note nenhuma alteração em sua vida, exceto que, durante a hemodiálise, sua pressão fique mais estável, não caindo tanto e permitindo uma retirada de líquido dentro do esperado para o seu caso.

Você poderá fazer qualquer pergunta sobre seu tratamento em qualquer momento, sobre os efeitos benéficos ou sobre efeitos colaterais que, porventura, você esteja sentindo.

Em qualquer momento do tratamento, você poderá solicitar a suspensão do uso da medicação. O fato de você usar essa medicação não implica qualquer outra modificação no seu tratamento, ou seja, você manterá o mesmo tratamento e apenas receberá essa medicação a mais.

A concordância em participar desse tratamento não implica, em nenhum momento em uso de seu nome em qualquer material ou registro diferente daqueles de uso médico exclusivo. E qualquer custo adicional, que por acaso vier a ocorrer em função do uso da medicação, será assumido pelo orçamento da pesquisa.

Eu, _____ (nome do paciente ou do responsável), fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima, de maneira clara e detalhada. Recebi todas as informações a respeito do tratamento e esclareci todas as minhas dúvidas. Sei que, em qualquer momento, poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de fazer ou não uso da medicação proposta, se assim o desejar. O Dr. Osvaldo certificou-me de que todos os dados deste tratamento serão confidenciais, bem como me deu a garantia de que meu tratamento anterior não será modificado, em função do uso dessa nova medicação. Sei que tenho a liberdade de retirar meu consentimento de participação nesse tratamento em qualquer momento.

Fui também informado(a) de que, caso ocorra algum dano a minha saúde, em função do uso dessa medicação, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que caso ocorra algum gasto adicional em função desse tratamento, este será arcado pelo orçamento da pesquisa. Caso tiver qualquer preocupação ou nova dúvida sobre o tratamento, sei que posso chamar o Dr. Osvaldo pelo telefone (054) 223 3022. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos, como participante deste estudo, ou se penso que, de alguma forma fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. _____ .

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	_____
Ass. do paciente	Nome	Data

_____	_____	_____
Ass. do pesquisador	Nome	Data

Este formulário foi lido para o Sr.(a) _____ (nome do paciente e/ou seu responsável) em ___/___/___ pelo Dr. Osvaldo von Eye, enquanto eu estava presente.

_____	_____	_____
Ass. da testemunha	Nome	Data

Anexo 2

Artigo encaminhado para publicação no *Nephrology Dialysis and Transplantation*

Professor T. B. Drüeke,
Inserm U507 Hôpital Necker,
161 Rue de Sevres,
F-75743 Paris, Cedex 15, France.
Tel: +33 1 4438 1602
Fax: +33 1 4566 5133
<http://ndt.manuscriptcentral.com>
March 21, 2005

Dear Professor Drüeke,

Attached please find the original article entitled "Sertraline hydrochloride does not prevent intradialytic hypotension: a double-blind, randomized, placebo-controlled study," which we would like you to consider for publication in *Nephrology Dialysis Transplantation*. The entire manuscript has 4740 words. The contribution of each author is detailed below: Osvaldo Simões Pires von Eye: Conception or design and analysis and interpretation of data; drafting the article; final approval of the submitted version. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo: Conception or design and analysis and interpretation of data; drafting the article; final approval of the submitted version. The authors agree to transfer copyright to *Nephrology Dialysis Transplantation* or its publisher in case the article is accepted for publication. The authors have NO conflict of interest regarding the present study. We look forward to hearing from you concerning the status of our manuscript. In the meantime, please feel free to contact us if you require any additional information. Sincerely,

Carlos E. Poli de Figueiredo
Corresponding author
Centro Clínico PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 - Conj. 411
90610-000 Porto Alegre, RS, Brazil
Fax/phone: + 55-51-3336-7700 - Home: + 55-51-3334-8151
E-mail: cepolif@pucrs.br

Osvaldo Simões Pires von Eye

Sertraline hydrochloride does not prevent intradialytic hypotension: a double-blind, randomized, placebo-controlled study

Oswaldo Simões Pires von Eye, MD¹ and Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, MD, DPhil²

¹Nephrologist, NefroClínica and Hospital Pompéia, Caxias do Sul, RS, Brazil.

²Associate Professor, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Hospital São Lucas, and Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

This work was carried out at the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; and at NefroClínica and Hospital Pompéia, Caxias do Sul, Brazil.

Research support: Oswaldo S. P. von Eye was the recipient of a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Corresponding author: Poli de Figueiredo, Carlos E.

Centro Clínico PUCRS

Av. Ipiranga, 6690 - Conj. 411

90610-000 Porto Alegre, RS, Brazil

Fax/phone: + 55-51-3336-7700 - Home: + 55-51-3334-8151

E-mail: cepolif@puers.br

Abstract

BACKGROUND: The efficacy of sertraline hydrochloride to prevent intradialytic hypotension has not been established. **METHODS:** A double-blind, randomized, placebo-controlled study was performed with 18 patients presenting more than 15 hypotension episodes in the last 25 hemodialysis sessions. One group received eight weeks of sertraline 50mg followed by eight weeks of placebo. The second group received eight weeks of placebo followed by eight weeks of sertraline 50mg. Data from the four final weeks of each eight-week period were considered. The following variables were assessed: weight, ultrafiltration, arterial blood pressure, hypotension episodes, nursing interventions, laboratory data and depressive symptoms (Beck Inventory). Data were analyzed using the usual statistical methods and a model which identifies interference by a period (practice) or period-treatment (carry-over) effect. **RESULTS:** At baseline, the mean number of hypotension episodes per session was 0.8 ± 0.1 [median 0.7 (0.6-0.9)], vs. 0.45 ± 0.4 [0.33 (0.08-0.83)] with sertraline use and 0.3 ± 0.2 [0.21 (0.17-0.42)] with placebo. The incidence of hypotension before the study was significantly higher than during placebo ($p=0.001$) and sertraline treatment ($p=0.027$). The number of hypotension episodes and nursing interventions was similar during placebo and sertraline use. A period-treatment effect was observed for the variables Beck depression score and successful ultrafiltration. A period effect was observed for pre- and post-dialysis weight and successful ultrafiltration. A treatment effect was observed for intradialytic gain and ultrafiltration and number of hypotension episodes per session. **CONCLUSION:** Sertraline was not useful to prevent intradialytic hypotension in the present study.

Keywords: Hypotension, renal dialysis/complications, sertraline hydrochloride, syncope

Additional Keywords: Bezold Jarich reflex, blood pressure, crossover, depression, hemodialysis, renal failure, renal replacement therapy, serotonin uptake inhibitors, uremia, ultrafiltration.

Introduction

Symptomatic intradialytic hypotension (IDH) is a sudden and severe drop in blood pressure which occurs during hemodialysis sessions and may be associated with symptoms such as cramps, nausea, vomiting, dizziness, extreme weakness and tiredness. IDH is a multifactorial disorder, involving variations in plasma osmolarity (1), reduction in extra cellular volume (2), autonomic neuropathy (3), decrease in sympathetic activity following dialysis-induced hypovolemia (4), increase in serum adenosine and its metabolites (5), and variations in the activity of nitric oxide (6) and other electrolytes, such as calcium, magnesium and potassium (7). IDH may lead to cerebrovascular insufficiency and cardiovascular instability, finally causing myocardial infarction and arrhythmia (8;9).

Despite a high prevalence – hypotensive events usually occur in 15 to 50% of hemodialysis sessions (10;11), or in more than 50% of sessions in prone patients (especially elderly individuals or those with diabetes, autonomic dysfunction or cardiovascular disorders) – and the extreme discomfort caused by IDH to patients, a standard treatment approach has not yet been established. Treatment with serotonin-receptor inhibitors, such as sertraline, has been suggested based on the pathogenic similarities between IDH and disorders associated with hemodynamic instability, such as neurocardiogenic syncope and idiopathic orthostatic hypotension. These are characterized by a sudden failure in sympathetic tone, causing vasodilation-related syncope (4). This abnormal response is mediated by the release of serotonin at the central nervous system level, especially trunk and ventral medulla (12). These disorders have been successfully treated using serotonin uptake inhibitors (13;14).

Dheenan et al. (15) [n =9] and Yalcin et al. (16;17) [n = 9 and n = 30] have shown that the use of sertraline hydrochloride is associated with improvement in hemodynamic parameters and with a 60% reduction in the number of nursing interventions in patients with dialysis-induced

hypotension. On the other hand, Brewster et al. (18) [n = 18] did not observe any improvement following sertraline therapy associated with other treatments to reduce the number of hemodialysis-induced hypotension episodes. Despite the controversy, sertraline has been used as an alternative to other drugs (midodrine, caffeine) or methods (dialysate sodium profiling, lowering of dialysate temperature) to prevent IDH, especially because of its low toxicity (8). Taking into account the need to establish the efficacy of this treatment, we carried out a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study to evaluate the effect of sertraline on intradialytic hypotension. An alternative method of statistical analysis (19) was employed to compensate for the methodological drawbacks associated with the crossover design.

Subjects and methods

A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study was performed to evaluate the effect of sertraline on intradialytic hypotension. Twenty patients who presented more than 15 hypotension episodes in the last 25 hemodialysis sessions were selected, from a total of 98 patients on hemodialysis treatment for at least three months.

The patients were paired for gender, presence of diabetes, use of antihypertensive drugs and normal or impaired cardiac function (ejection fraction \geq or $<$ 55% by Doppler echocardiography). Then, they were separated by simple random sampling into two groups (Figure 1): one group received 50mg of sertraline daily during eight weeks followed by eight weeks of placebo (Sertraline-Placebo Group, SP). The second group (Placebo-Sertraline Group, PS) received eight weeks of placebo followed by eight weeks receiving 50mg of sertraline daily. The 50 mg/day dose was chosen based on the reported high dropout rate with a higher dose (16). Data from the four final weeks of each eight-week period of treatment with sertraline or placebo were considered for analysis. Two patients dropped out, one in each group (one was started on continuous ambulatory

peritoneal dialysis and one was submitted to cardiac revascularization). Thus, 18 patients were included in the study.

An intradialytic hypotension episode was defined as a decrease of at least 30mmHg in systolic blood pressure and/or by systolic blood pressure below 100mmHg during a dialysis session, with symptoms including cramps, weakness, dizziness, fainting, yawning, scotomas, visual disturbances, nausea or vomiting and symptomatic post-dialysis postural hypotension.

Patients were thoroughly evaluated at the beginning of the study and every four weeks, with determination of dry weight by clinical history, physical examination and chest x-ray. The ideal weight to be reached after ultrafiltration was defined as 0,5L higher than the dry weight to prevent excess ultrafiltration, as suggested by Yalcin et al (16).

Dialytic treatment or antihypertensive drugs were not discontinued during the study period. All patients underwent four-hour hemodialysis sessions three times per week. Cellulose acetate or polysulfone dialyzers and 4008 Fresenius B equipment were employed, and the prescribed dialyzer membrane option was not altered throughout the study for each patient. Dialysate composition was bicarbonate 35mEq/L, sodium 138mEq/L, calcium 2.5mEq/L, potassium 1.9mEq/L, and magnesium 1.5mEq/L. Dialysate temperature was kept at 37°C. Constant ultrafiltration was used during the session. We systematically added 0.6L saline solution as priming volume to the ultrafiltered volume.

The study variables were weight and pre and post-dialysis weight, interdialytic weight gain, ultrafiltration volume, successful ultrafiltration (achievement of predicted ultrafiltration volume), pre and post-dialysis blood pressure, nadir of blood pressure, number of hypotensive episodes per session and number of therapeutic interventions per session. Laboratory data included hemoglobin, Kt/V, timed-averaged urea concentration (TAC urea) and PCRn, all calculated following DOKI guidelines (20).

The Beck Depression Inventory (BDI) was completed at the end of the two eight-week periods. Physicians, nurses, assistants, secretaries, patients and their families were blind regarding the use of sertraline or placebo. An independent commission was constituted to follow the study and regulate safety matters. All patients received identical white capsules, identically packaged, to be taken at night. Drugs and placebo were prepared by the Bellafarma Laboratory (Caxias do Sul, Brazil). Samples of sertraline and placebo were blindly analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) and thin layer chromatography at the Federal University of Rio Grande do Sul Pharmacy School (UFRGS, Porto Alegre, Brazil).

All treatment interventions were systematically recorded. In the presence of hypotension episodes, the following measures were sequentially taken, depending on the severity of each case: Trendelenburg positioning, lowering of dialysate temperature, infusion of saline 0.9% or 20%, decrease in the rate of ultrafiltration and interruption of dialytic procedure.

Data were initially analyzed using the usual statistical method: sertraline results referring to the first and second treatment periods were added and compared with placebo results from the two periods for both groups. The paired *t* test or Wilcoxon's signed-rank test were employed for parametric and non-parametric data, respectively. A P value of 0.05 was considered to be statistically significant. This approach is similar to that employed in previous studies (15-18).

However, as recently proposed, the usual statistical approach may mask the occurrence of either a period (or practice) or a period-treatment (or carry-over) effect (19). To avoid this pitfall, the same results described above were analyzed following the method proposed by Altman (19). Briefly, before comparing the treatments, the possibility of a period effect was tested for each variable. For that, a two sample *t* test comparing the two groups (SP and PS) was performed so as to identify any differences between treatment periods. The possibility of a period-treatment effect was then evaluated for each variable by a two sample independent *t* test comparing the mean results

from the two periods for the SP and PS groups. If both these effects were ruled out, we tested the occurrence of a treatment effect; a one sample T test was performed for all variables for which differences were recorded between treatment periods in any of the 18 subjects (19).

The study was approved by the University Scientific and Ethics Committees, and all the patients signed an informed consent form.

Results

All 18 patients completed the study. None of these patients complained of relevant side effects associated with the use of placebo or sertraline during the experiment. The clinical characteristics of both groups are described in Table 1. Except for a borderline difference in terms of gender, no significant differences were observed between the groups.

Table 2 shows the results of the usual statistical analysis concerning weight, ultrafiltration, arterial blood pressure, hypotension episodes, interventions and clinical data following treatment with placebo or sertraline, regardless of treatment group (SP or PS). There were no differences between the patients receiving placebo or sertraline. The number of IDH episodes and of medical or nursing interventions was also similar in the two groups.

The mean incidence of IDH in the four weeks before the beginning of the intervention in the patients selected for the study (inclusion criterion) was 0.8 ± 0.1 , with a median of 0.7 (0.6-0.9) episodes per session. The mean incidence of IDH in patients using sertraline during the study was 0.45 ± 0.4 /session [median 0.33 (0.08-0.83)], and in patients using placebo, 0.3 ± 0.2 /session [median 0.21 (0.17-0.42)]. The incidence of IDH before the study was significantly higher than during placebo and sertraline treatment ($p=0.001$ and $p=0.027$, respectively). The difference in the number of hypotension episodes during placebo and sertraline use was not statistically significant.

The number of medical and nursing interventions was also similar during placebo and sertraline use.

The assessment of depressive symptoms using the BDI was also similar for both groups, although a decrease in the median score was observed for patients using sertraline. Laboratory data did not differ significantly.

The analysis of data based on Altman's recommendations (19) is presented in Table 3. In the first period, no difference was observed between the patients taking placebo or sertraline for any of the variables studied. In the second period, a significant difference was observed between the patients taking placebo and sertraline in terms of BDI. This observation, however, was affected by a period-treatment (carry-over) effect. In addition, a period effect occurred for the variables pre and post-dialysis weight and successful ultrafiltration. For the variable successful ultrafiltration a period-treatment effect also occurred. In the presence of any of these effects, the analysis of variables should be based on data from the first period only.

A significant difference was observed between the two periods (treatment effect) concerning interdialytic gain and ultrafiltration, which were lower in the sertraline group, and hypotension episodes per session, which were more frequent in the same group (Table 3).

Discussion

The use of sertraline to prevent transdialysis hypotension is based on the hypothesis proposed by Dheenan et al. (15), and on the study by Converse et al. (4), which states that there are similarities between hemodialysis-related syncope and other autonomic dysfunctions such as neurocardiogenic syncope, idiopathic orthostatic hypotension and carotid sinus hypersensitivity, all of which have been successfully treated with serotonin reuptake inhibitors, as previously described (13;14).

Yalcyn et al. (16) and Dhennan et al. (15) have described a significant response in the control of IDH with sertraline use. On the other hand, Brewster et al. analyzed the use of sertraline in association with other therapies to prevent IDH (such as lowering dialysate temperature and treatment with midodrine) and did not observe differences in terms of cardiac output, peripheral vascular resistance or blood pressure when comparing patients receiving placebo or sertraline (18).

We identified a significant decrease in the prevalence of IDH at the beginning of the study in both groups during the first period regardless of treatment (placebo and sertraline), as previously described for sertraline (15-17). We interpret this finding as resulting from a practice (period) effect.

Differently from earlier reports (15-17), the present study shows that sertraline is not efficient to minimize IDH episodes. The use of different sertraline doses and the exclusion of patients using antidepressive drugs and of carriers of autonomic neuropathy or diabetes in previous studies may explain the disagreement. Also, an important limitation of previous studies designed to evaluate the effect of sertraline in hemodialysis patients with IDH is that they were not placebo-controlled.

In addition, the present study is the first to employ the statistical model recommended by Altman (19). This model is useful to reveal three sources of bias that may influence the observations in crossover studies: the period (practice) effect, the period-treatment (carry-over) effect and the treatment effect. The analysis of BDI scores in our study provides an example of carry-over effect. In the first period analyzed, the sertraline group did not differ from the placebo group. However, in the second period, the group receiving sertraline had a significantly lower BDI score than the group receiving placebo. This is so because the period effect tends to magnify treatment results in the second period. Thus, the observed effect of sertraline in the second period may have been exaggerated. In fact, the significant results reported by Yalcyn et al. (16;17) and

Dhennan et al. (15) could be reflecting a magnification of the effect of sertraline by a period (or practice) effect, resulting from the transition of patients from a period without sertraline to a period with sertraline. However, it is possible that significance was not reached in the present study and in the study by Brewster et al. (18) because of their crossover design.

In this study, a period effect was also observed for the variation in pre- and post-dialysis weight. This means that it is the order of treatment administration (sertraline or placebo first), and not the use of placebo or sertraline per se, that determines the difference. This interference may have resulted in an inaccurate interpretation of sertraline effects in the other study (15). In that study, a mean decrease (non-significant) of 1.7% in pre-dialysis weight is recorded in the period before the use of sertraline, vs. more than 2.3% after treatment with sertraline.

The difference we observed in interdialytic weight gain and mean ultrafiltration was not related to period or period-treatment effects. Interdialytic weight gain during sertraline use was on average 0.5L less than with placebo ($p = 0.02$). Similarly, the mean ultrafiltration volume was 0.4L lower with sertraline than with placebo ($p = 0.05$). Possible explanations for this fact could be the higher compliance of sertraline patients with the diet or salt ingestion, or the reduction in appetite associated with sertraline. Indeed, this might explain the reduction in the prevalence of IDH reported by previous studies, since lower ultrafiltration means less IDH. In the study by Yalcyn et al. (16) no difference was observed in terms of mean ultrafiltration volume, but Dhennan et al. (15) made the opposite observation: they describe a 0.44L (non-significant) increase in ultrafiltration with sertraline.

Sertraline modulation of intradialysis blood pressure was absent. Nadir and pre- and post-dialysis blood pressure were similar with sertraline and placebo, and no period or carry-over effects were identified. Brewster et al. (18) have also reported similar nadir and pre- and post-dialysis blood pressure levels with sertraline and placebo. That observation was corroborated by the absence

of difference between sertraline and placebo patients in terms of peripheral resistance and cardiac output (18).

In the study by Dheenan et al. (15), pre- and post-dialysis mean arterial blood pressure (MAP) were similar before and after sertraline use. Those authors report a significant difference between pre-and post-dialysis MAP before sertraline use (7.9 ± 3.1 mmHg, $p=0.02$), and a marginally significant difference after sertraline use (5.1 ± 2.3 mmHg, $p=0.05$). Although this 3-mmHg variation in MAP does not have clinical significance, the meaningfulness of this small effect is warranted by the observed increase in ultrafiltration associated with sertraline, which did not occur in our study.

Yalcyn et al. (16) have described a significant difference in post-dialysis diastolic blood pressure (10 mmHg) and in the systolic and diastolic pressure nadir (10 mmHg e 7 mmHg) when comparing the pre- and post-sertraline periods. However, those authors used a 100mg dose of sertraline. Another study (17) employing 50mg of sertraline showed that the difference between blood pressure nadir and post-dialysis nadir remained around 10mmHg. In that study, the tilt-test response was evaluated in the pre- and post-sertraline periods, revealing significant differences in sympathetic and parasympathetic modulation and in sympathovagal balance, which would justify the effect on post-dialysis blood pressure levels.

The effect of sertraline on the incidence of IDH episodes in the present study was different than that described by other investigators (15-17). Although no period or carry-over effects were observed influencing this variable, our sertraline patients presented 0.4 hypotension episodes per session more than placebo patients ($p=0.02$). The difference in the incidence of nursing interventions was not significant ($p=0.07$), but there was a trend for more frequent interventions in sertraline patients. Dheenan et al. (15) found a 50% reduction in the incidence of IDH and of 81% in the incidence of nursing interventions with the use of sertraline. However, in that study patients

were selected based on the presence of depression, which may explain the difference. In patients selected by criteria other than depression, Yalcyn et al. (16) showed a 70% decrease in the mean incidence of nursing interventions with a 100 mg dose of sertraline. Using 50 mg of sertraline in patients selected by criteria other than depression, the same authors observed an 88% decrease in the incidence of nursing intervention during sertraline use. We believe that the design of those studies probably explains such expressive results; looking at the present data concerning period, carry-over and treatment effects, it is not unreasonable to expect that such interference might have occurred in the studies by Yalcin et al, magnifying the effect of sertraline.

However, it is also possible that the wash-out period in crossover studies such as the present study and that by Brewster et al. is short, and that the period effect is magnified by the residual effect of sertraline in patients using placebo during the second cycle, canceling the difference between the groups. Thus, the evidence provided by previous studies concerning a therapeutic effect of sertraline may be questionable, since the practice effect maximizes the effect of sertraline. It would be interesting to apply Altman's model to the data reported by Brewster et al., and also to reanalyze the results of other studies and to plan a trial focused on investigating the practice effect.

In conclusion, based on the present results, the use of sertraline to prevent IDH is not warranted.

Acknowledgments

Osvaldo S.P. von Eye was the recipient of a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). We thank Bellafarma Laboratory for preparing drugs and placebo, Dr. Mário Bernardes Wagner for supervising the statistical analysis, and Claudia Buchweitz for providing editorial support. The Nephrology Laboratory at Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) is supported by CNPq, Coordenação de Aperfeiçoamento

de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Secretaria de Ciência e Tecnologia do Estado do Rio Grande do Sul and by PUCRS.

References

Reference List

- (1) Henrich WL. Hemodynamic Instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986;(30):605-612.
- (2) Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An Overview. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(2):392-403.
- (3) Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis induced hypotension. *N Eng J Med* 1974; 290:650-653.
- (4) Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Jost CM, Toto RD, Grayburn PA, Obregon TM et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90(5):1657-1665.
- (5) Shinzato T, Miwa M, Nakai S, Morita H, Odani H, Inoue I et al. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(12):1987-1994.
- (6) Yokokawa K, Kohno M, Yoshikawa J, 4. Nitric oxide mediates the cardiovascular instability of haemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5:359-63.
- (7) Sherman RA. Modifying the dialysis prescription to reduce intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 4):S18-S25.
- (8) Perazella MA. Approach to patients with intradialytic hypotension: A focus on therapeutic options. *Seminars In Dialysis* 1991;(12):175-181.
- (9) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2):561-569.
- (10) Tisler A, Akocsi K, Borbas B, Fazakas L, Ferenczi S, Gorogh S et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(12):2601-2605.
- (11) Orofino L, Marcén R, Quereda C, Villefruela JJ, Sabater J, Matesanz R et al. Epidemiology of Symptomatic Hypotension in Hemodialysis: Is Cool Dialysate Beneficial for All Patients? *American Journal of Nephrology* 1990;(10):177-180.
- (12) Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20(2 Pt 2):572-584.
- (13) Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolfe D, Lorton M, Madu E. Fluoxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension. *Am J Med* 1994; 97(4):366-368.

- (14) Theodorakis GN, Markianos M, Livanis EG, Zarvalis E, Flevari P, Kremastinos DT. Central Serotonergic Responsiveness in Neurocardiogenic Syncope : A Clomipramine Test Challenge. *Circulation* 1998; 98(24):2724-2730.
- (15) Dheenan S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4):624-630.
- (16) Yalcin AU, Sahin G, Erol M, Bal C. Sertraline hydrochloride treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Blood Purif* 2002; 20(2):150-153.
- (17) Yalcin AU, Kudaiberdieva 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* 2003; 93(1):21-28.
- (18) Brewster UC, Ciampi MA, Abu-Alfa AK, Perazella MA. Addition of sertraline to other therapies to reduce dialysis-associated hypotension. *Nephrology* 2003; 8(6):296-301.
- (19) Altman DG. Clinical Trials. In: Altman DG, editor. *Practical Statistics for Medical Research*. New York: Chapman & Hall/CRC, 2004: 446-475.
- (20) National Kidney Foundation. I. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 1):S7-S64.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients*

<i>Variable</i>	Sertraline-Placebo SP (n=9)	Placebo-Sertraline PS (n=9)	P**
Age (years)	59 ± 16	54 ± 20	0.58
Sex (M/F)	3/6	8/1	0.05
Body mass index	27 ± 6	24 ± 4	0.30
Diabetes	3 (33%)	3 (33%)	1.00
Antihypertensive use (Y/N)	5 (56%)	3 (33%)	0.64
Ejection fraction (%)	62 ± 11	60 ± 16	0.79
Kt/V	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.97
Hemoglobin (g/dL)	12 ± 2.8	10.4 ± 1.5	0.15
Erythropoietin dose (1,000U/wk)	3 (1.5 – 3.0)	1 (0 – 4)	0.93
Serum albumin (g/dL)	3.8 ± 0.6	3.7 ± 0.4	0.61

*Results are given as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or frequency (%).

**T test, Mann Whitney/Wilcoxon or chi-square (Fisher).

Table 2. Weight, ultrafiltration, blood pressure, hypotension episodes, nursing interventions and clinical data after treatment with placebo or sertraline*

Variables	Placebo (n=18)	Sertraline (n=18)	P**
Depression score	15 (7.75 – 29)	9 (3 – 24.3)	0.26
Mean pre-dialysis weight (kg)	69.5 ± 15.2	68.7 ± 15.6	0.86
Mean post-dialysis weight (kg)	67.6 ± 15.0	67.0 ± 15.5	0.91
Interdialytic gain (L)	2.1 ± 1.0	1.9 ± 1.0	0.42
Mean ultrafiltration (L)	2.7 ± 1.0	2.5 ± 1.0	0.53
Successful ultrafiltration (%)	97 ± 7	98 ± 5	0.58
Pre-dialysis systolic blood pressure (mmHg)	163 ± 23	166 ± 23	0.69
Pre-dialysis diastolic blood pressure (mmHg)	86 ± 16	86 ± 16	0.93
Post-dialysis systolic blood pressure (mmHg)	147 ± 15	144 ± 24	0.64
Post-dialysis diastolic blood pressure (mmHg)	77 ± 13	75 ± 14	0.58
Systolic blood pressure nadir (mmHg)	128 ± 14	126 ± 14	0.71
Diastolic blood pressure nadir (mmHg)	65 ± 11	63 ± 9	0.70
Total hypotension episodes/ session	0.21 (0.17 - 0.42)	0.33 (0.08 - 0.83)	0.37
Total interventions/session	0.33 (0.17 – 0.52)	0.46 (0.06 – 0.94)	0.56
Serum hemoglobin (g/dL)	10.6 ± 1.4	11.5 ± 2.3	0.18
Erythropoietin (1000 U/sem)	3 (0 - 4)	3 (0 - 3.3)	0.97
Normalized protein catabolic rate (nPCR) (g/day)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	0.91
Time average concentration (TAC) Urea (mg/dL)	47 ± 15	48 ± 13	0.70
Urea reduction rate (URR) (%)	68 ± 4	66 ± 3	0.11
Kt/V	1.4 + 0.1	1.3 + 0.2	0.13

*Results are given as median ± standard deviation or median (interquartile range).

**T test or Wilcoxon's test.

Table 3. Altman analysis of weight, variations in volume, blood pressure and incidence of hypotension episodes or nursing interventions*

Variable**	Period 1			Period 2			Period effect	Period-treatment effect	Treatment effect
	Sertraline	Placebo	P	Placebo	Sertraline	P	P	P	P
Beck depression score	22 ± 13	12 ± 11	0.36	23 ± 14	6 ± 7	0.004	0.24	0.02	0.05†
Pre-dialysis weight (kg)	68.4 ± 16.7	70.6 ± 14.8	0.77	68.4 ± 16.5	68.9 ± 15.5	0.95	0.01	0.86	0.01†
Post-dialysis weight (kg)	66.7 ± 16.6	68.8 ± 14.4	0.78	66.4 ± 16.3	67.3 ± 15.2	0.90	0.01	0.84	0.10†
Interdialytic gain (L)	1.7 ± 0.5	2.2 ± 1.2	0.28	2.0 ± 0.6	2.0 ± 1.4	0.92	0.77	0.65	0.02
Mean ultrafiltration (L)	2.4 ± 0.4	2.9 ± 1.2	0.23	2.6 ± 0.7	2.7 ± 1.4	0.85	0.73	0.51	0.05
Successful ultrafiltration (%)	0.99 ± 0.04	1.02 ± 0.03	0.15	0.92 ± 0.07	0.98 ± 0.07	0.14	0.02	0.04	0.56†
Pre-dialysis SBP (mmHg)	166 ± 20	162 ± 27	0.76	164 ± 21	167 ± 27	0.82	0.62	0.97	0.28
Pre-dialysis DBP (mmHg)	86 ± 14	88 ± 20	0.77	84 ± 13	87 ± 19	0.66	0.49	0.71	0.79
Post-dialysis SBP (mmHg)	142 ± 25	147 ± 8	0.59	146 ± 21	145 ± 24	0.89	0.83	0.85	0.49
Post-dialysis DBP (mmHg)	76 ± 15	78 ± 8	0.68	76 ± 17	73 ± 13	0.72	0.32	0.98	0.36
Nadir SBP (mmHg)	125 ± 14	129 ± 7	0.42	126 ± 18	127 ± 14	0.90	0.86	0.64	0.62
Nadir DBP (mmHg)	63 ± 12	66 ± 5	0.44	63 ± 14	64 ± 6	0.88	0.69	0.64	0.49
Hypotension episodes/session	0.5 ± 0.4	0.3 ± 0.2	0.25	0.3 ± 0.3	0.5 ± 0.5	0.39	0.55	0.93	0.02
Interventions/ session	0.6 ± 0.6	0.3 ± 0.3	0.25	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.79	0.48	0.64	0.07

*Results are given as median ± standard deviation.

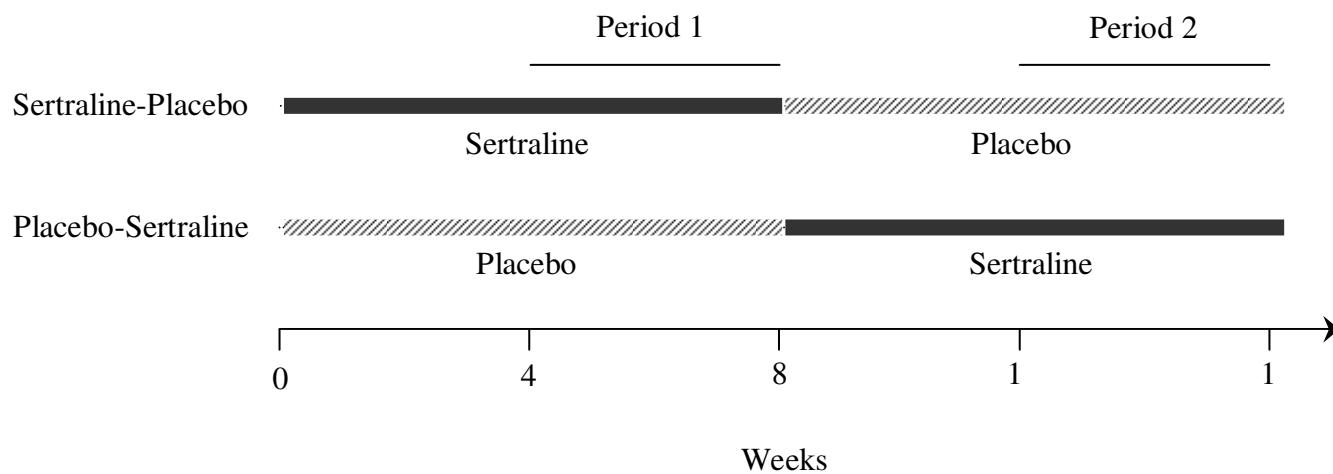
**SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure;

†Variables should be analyzed based on data from the first period only.

Legends

Figure 1. Treatment scheme to evaluate the effect of sertraline on intradialytic hypotension.

Figure 1



Anexo 3

Cópia do resumo publicado no *Jornal Brasileiro de Nefrologia* apresentado sob forma de Pôster no XXII Congresso Brasileiro de Nefrologia.

J. Bras. Nefrol


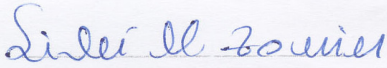
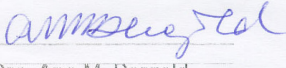
P-283

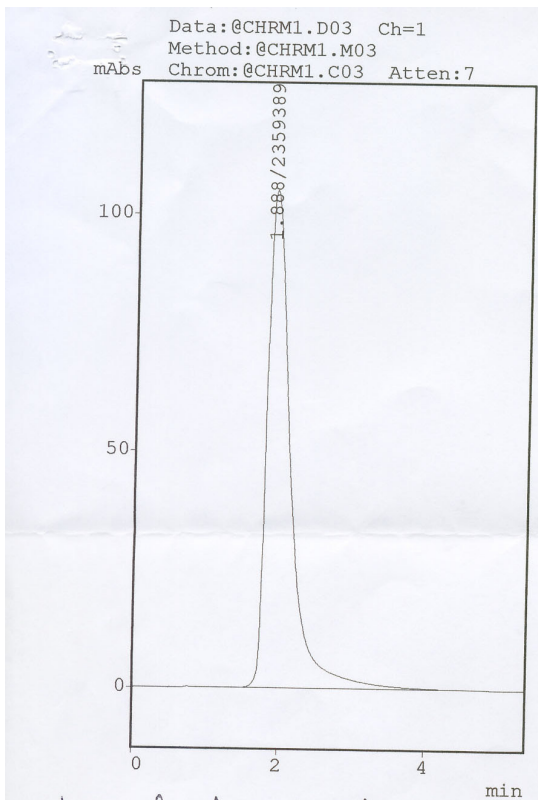
EFEITO DA SERTRALINA SOBRE A HIPOTENSÃO ARTERIAL DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE

EYE, O. S. P. V.; FIGUEIREDO, C. E. P.; SANDRI, A.; GOMES, A.
PROGRAMA DE PÓS. GRAD. EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE (NEFROLOGIA) PUCRS E SERVIÇO DE NEFROLOGIA HOSPITAL NOSSA SENHORA DE POMPÉIA DE CAXIAS DO SUL

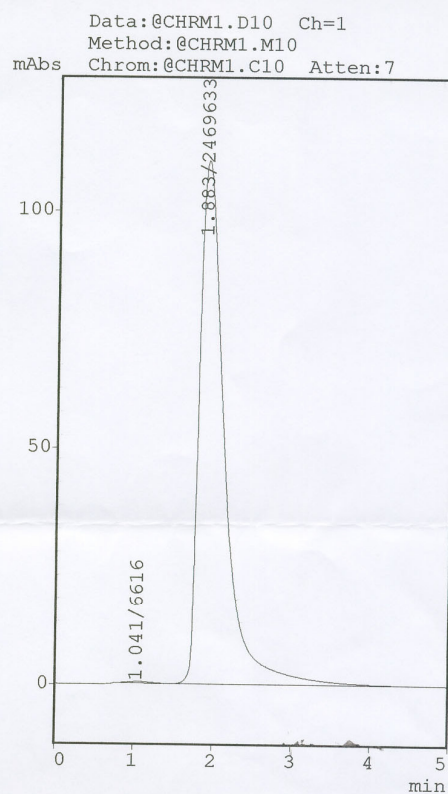
Hipotensão sintomática durante hemodiálise é causa de morbidade e mortalidade. Sua prevalência varia entre 15 e 50% das sessões. Em diabéticos, em idosos, naqueles com disfunção autonômica ou com doenças cardiovasculares pode ocorrer em mais de 50% das sessões. Declínios súbitos e severos da pressão arterial com instabilidade hemodinâmica podem levar a insuficiência cerebrovascular, arritmias ou infarto do miocárdio. O mecanismo da hipotensão é multifatorial, mas disfunção autonômica é de particular interesse, pois atinge quase 50% dos pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise. Pesquisadores divergem sobre a causa desta disfunção entre sensibilização anormal dos barorreceptores e falência da resposta autonômica. Existem similaridades patogênicas entre hipotensão induzida por diálise e síncope neurocardiogênica ou hipotensão ortostática idiopática, cuja característica é a falência súbita do tônus simpático mediado pelo surgimento de serotonina no tronco e medula ventral. Os bloqueadores da recaptção da serotonina melhoraram a resposta hemodinâmica destes pacientes em estudos não controlados. Para avaliar este efeito selecionamos e pareamos dois grupos de pacientes em hemodiálise, ao uso de placebo ou sertralina, de forma duplo cega, por oito semanas, seguidas de cross over de mais oito semanas. Avaliamos o status depressivo, níveis pressóricos, variações de peso, incidência de eventos hipotensivos e intervenções de enfermagem. Os grupos pareados não foram diferentes no que se refere à presença de diabetes melito, uso de antihipertensivos, fração de ejeção, sexo, idade ou parâmetros laboratoriais. As variações de peso pré e pós-diálise, o ganho de volume interdialítico e o volume de ultrafiltração não foram diferentes nos dois grupos. Análise das pressões pré, pós e nadir diastólico também foram similares e não houve a confirmação de um nadir diastólico mais elevado no grupo em uso de sertralina. A incidência de eventos hipotensivos e as intervenções relacionadas também foram semelhantes. Entretanto a avaliação do status depressivo medido pela escala de Beck não mostrou diferença estatística apesar de haver uma melhora no grupo de pacientes em uso de sertralina. Este estudo mostra ausência de efeito do cloridrato de sertralina sobre a incidência de eventos hipotensivos ou sobre o número de intervenções relacionadas, apesar de haver sugestão de melhora dos níveis depressivos medidos pela escala de Beck. A diferença dos resultados entre este estudo e de outros pesquisadores pode estar relacionada ao fato de não termos excluído pacientes diabéticos ou com baixa fração de ejeção e ao fato de que em estudos anteriores o período de uso não foi controlado ou a dose de sertralina foi maior.

Anexo 4**Certificado da análise realizada nas amostras das cápsulas de cloridrato de sertralina no Laboratório de Produção de Padrões Secundários da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

 <p>LAPPS LABORATÓRIO DE PRODUÇÃO DE PADRÕES SECUNDÁRIOS</p>	Faculdade de Farmácia - UFRGS Av. Ipiranga, 2752/703
90 610 - 000 Porto Alegre RS	
CERTIFICADO DE ANÁLISE 532-03	
Resultado de análise da amostra recebida de acordo com a solicitação da Farmácia Bellafarma, através do(a) farmacêutico(a) Fabrício Araújo ao LAPPS.	
Amostra: sertralina 50mg Número de registro: 4706 Data de manipulação: não informado Quantidade enviada para análise: 20 cps.	
1. Peso Médio: Passa no teste 2. Identificação Método1: Cromatografia em Camada Delgada. Resultado: positivo conforme valores RF de padrão e amostra semelhantes. Método2: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Resultado: Positivo conforme cromatogramas em anexo. 3. Determinação do Teor Método: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Resultado: 98,3% de valor rotulado ou 49,2mg de sertralina por cápsula.	
Porto Alegre, 15 de agosto de 2003.	
 _____ Farm. Sirlei M. Zanin Responsável Técnico	 _____ Profa. Dra. Ana M. Bergold Coordenador Técnico do LAPPS
Fone/Fax: 051 3316 5313	E-mail: lapps@farmacia.ufrgs.br



cloridrato de sertralina
 substância referência



Amoltra
 Farmácia Bellofama