UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

CAMILA GODOY FABRICIO

Estudo clínico prospectivo, randomizado e velado, testando dois regimes de ingestão de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada.

Ribeirão Preto
2016

CAMILA GODOY FABRICIO

Estudo clínico prospectivo, randomizado e velado, testando dois regimes de ingestão de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Área de concentração: Clínica Médica
Opção: Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões

Ribeirão Preto
2016

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Catalogação da Publicação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Fabricio, Camila Godoy.

Estudo clínico prospectivo, randomizado e velado, testando dois regimes de ingestão de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada/ Camila Godoy Fabricio; orientador Marcus Vinícius Simões - Ribeirão Preto, 2016.
88f: 3il

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões

Nome: FABRICIO, Camila Godoy.

Título: Estudo clínico prospectivo, randomizado e velado, testando dois regimes de ingestão de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.:_____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr.:_____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr.:_____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

DEDICATÓRA

Aos meus pais, Silma e Luis,

Meus irmãos Danilo e Matheus, e

Meu noivo Otávio

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por ter me proporcionado o dom da Vida, da Consciência e do Conhecimento, e por guiar meus passos ao longo desta caminhada.

Aos meus pais, **Luis** e **Silma**, pela paciência e atenção, por todos os esforços e dedicação para me proporcionarem seguir em busca dos meus sonhos, por acreditarem em mim e pelo amor que me fortalece todos os dias.

Aos meus irmãos, **Danilo** e **Matheus**, por serem meus grandes companheiros desde sempre, me ensinando a ser melhor a cada dia.

Ao meu noivo, **Otávio**, por sempre me incentivar e confiar em mim, por estar ao meu lado todos os dias e ser capaz de me acalmar nos momentos de ansiedade. Agradeço toda a sua compreensão em momentos de estresse e por tornar meus dias mais felizes.

Agradeço ao meu admirado orientador, **Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões**, pela oportunidade que me foi dada de iniciar minha vida na pós-graduação e desenvolver este projeto. Confiando no meu trabalho e me proporcionando reflexões e conhecimentos que levarei para toda minha vida.

Aos meus colegas do laboratório: **Denise, Jaqueline, Eduardo, Luciano e Luciana**, e ao **Anderson** pela amizade e experiências trocadas ao longo desses pouco mais de dois anos.

À nutricionista, amiga e conselheira, **Cristiana**, por ter me apresentado ao centro de cardiologia transmitindo da melhor maneira possível seus conhecimentos, além de me acompanhar e me incentivar desde o início do desenvolvimento deste projeto.

A todos os funcionários e colegas da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP.

Aos pacientes e voluntários, minha eterna gratidão, pois sem o consentimento deles, este trabalho não seria possível.

RESUMO

RESUMO

Fabricio, CG. **Estudo clínico prospectivo, randomizado e velado, testando dois regimes de ingestão de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada.** 88f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2016.

Palavras chaves: insuficiência cardíaca; ingestão de sódio; hiponatremia; pressão arterial.

Introdução: As diretrizes atuais recomendam restrições no sódio dietético para o tratamento de insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD), contudo sem embasamento em evidências científicas sólidas. Estudos recentes sugerem que a dieta normossódica é comparável à dieta hipossódica no tocante à resolução da congestão dos pacientes com ICAD. Levanta-se a hipótese de que o emprego de dieta não restrita em sódio pode adicionalmente preservar os níveis de natremia no tratamento dos pacientes com ICAD. **Objetivo:** Avaliar o efeito de dois níveis de ingestão dietética de sódio em pacientes hospitalizados para o tratamento de ICAD. **Casuística e Métodos**: Investigamos prospectivamente 44 pacientes internados com ICAD, randomizados em 2 grupos: grupo DH (dieta hipossódica): com dieta restrita em sódio, com 3 g de cloreto de sódio por dia (n = 22; 59,5±11,9 anos, 50% masculinos, FEVE = 30,0±13,6%); e grupo DN (dieta normossódica): com dieta sem restrição de sódio, com 7 g de cloreto de sódio por dia (n = 22; 56,4±10,3 anos; 68,2% masculinos; FEVE = 27,8±11,7%), ambos submetidos à restrição hídrica de 1.000 ml/dia. No tempo basal e no 7° dia de intervenção ou final, caso a pesquisa fosse interrompida antes dos sete dias de intervenção, avaliamos o NT-proBNP sérico, aplicamos uma escala analógica visual de dispneia e outra de bem-estar geral. Diariamente coletamos dados de peso corpóreo, sódio e potássio séricos, creatinina e ureia séricas (função renal), balanço hídrico (BH), dose diária e acumulada de diuréticos e demais medicações para o tratamento de ICAD, pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), e frequência cardíaca (FC). **Resultados:** Os grupos DH e DN apresentaram, respectivamente: graus semelhantes de diminuição percentual de peso corpóreo (3,9±3,0% vs 3,0±3,4%, p = 0,39), semelhantes doses médias diárias de furosemida (76,9±32,3 mg vs 67,1±20,7 mg, p = 0,5), redução comparável dos níveis de NT-proBNP (15,2±40,4% vs 22,8±55,5%, p = 0,6), semelhantes BH acumulados (-3614,8±2809,2 ml vs -2801,5±1962,5 ml, p = 0,3) e melhora dos níveis de escalas visuais de dispneia (3,4±2,1 e 3,0±1,9, p = 0,6) e bem-estar geral (2,7±2,1 e 2,6±2,9, p = 0,9). No 7° dia de intervenção o grupo DH apresentou menores níveis de sódio sérico (135,4±3,5 mmol/L) em

comparação ao grupo DN (137,5±1,9 mmol/L; p = 0,05). Houve 4 casos de hiponatremia no 7° dia de intervenção, todos pertencentes ao grupo DH(25%). O grupo DN exibiu valores mais preservados de PAM durante a internação (79,4±2,4 mmHg) quando comparados ao grupo DH (75,5±3,0 mmHg), p = 0,03 e de FC, 73,2±1,6 bpm vs 75,5±2,1 bpm, respectivamente, p = 0,02. A função renal e o potássio sérico não apresentaram diferença significativa entre os grupos. **Conclusão:** Em pacientes com ICAD, o emprego de dieta normossódica, associou-se à melhor preservação dos níveis de sódio sérico e dos valores de pressão arterial quando comparada à dieta hipossódica. Adicionalmente, o emprego da dieta hipossódica não se associou a benefícios adicionais no tocante à redução da congestão, melhora dos sintomas e na redução da ativação neurohumoral. Esses resultados sugerem que a dieta hipossódica não deva ser usada como rotina no tratamento dos pacientes com ICAD.

ABSTRACT

ABSTRACT

Fabricio, CG. **Prospective, randomized and blinded clinical study testing two levels of dietary sodium intake in patients with acute decompensated heart failure.** 88f. Ribeirão Preto Medical School – University of São Paulo, 2016.

Key words: heart failure; sodium intake; hyponatremia; blood pressure.

Background: The current guidelines endorse the use of low dietary sodium intake for the treatment of acute decompensated heart failure (ADHF). However, this recommendation is not based on robust scientific evidence. New researches suggest that normal sodium diet is comparable to a low sodium diet regarding the congestion resolution in patients of ADHF. We hypothesize that a normal sodium diet is associated with more preserved levels of serum sodium during the hospitalization. **Purpose:** This study aimed at assessing the effect of two levels of dietary sodium intake in hospitalized patients with ADHF. **Methods:** We investigated prospectively 44 patients hospitalized for ADHF, randomized to 2 groups: LS (low sodium diet), receiving 3 g/day of dietary sodium chloride (n = 22, 59.5±11.9 y.o., 50% male, LVEF = 30.0±13.6%); and NS (normal sodium diet), receiving 7 g/day of dietary sodium chloride (n = 22, 56.4±10.3 y.o., 68% male; LVEF = 27.8±11.7%). Both groups were submitted to a limit of fluid intake of 1000 ml/day. The primary endpoint was the serum sodium level at day 7. The NT-proBNP levels, a visual analogy scale about dyspnea and well-being were measured at baseline and at day 7 or ending, if the search was interrupted before the seven days of intervention. Daily monitoring included: body weight, accumulated fluid balance, daily and cumulative diuretic dose and other medications for treating ICAD, systolic, diastolic and mean blood pressure (BP), heart rate (HR), and serum levels of sodium, potassium, ureic nitrogen and creatinine (renal function). **Results:** LS and NS groups presented, respectively, similar amount of accumulated fluid balance (-3614.8±2809.2 ml vs -2801.5±1962.5 ml, p = 0.3), percent body weight reduction(3.9±3.0% vs 3.0±3.4%, p = 0.39) , cumulative furosemide dose (76.9±32.3 mg vs 67.1±20.7 mg, p = 0.5), percent reduction of NT-proBNP levels (15.2±40.4% vs 22.8±55.5%, p = 0.6), improvement in visual analogic scale of dyspnea (3.4±2.1 e 3.0±1.9, p = 0.6) and well-being (2.7±2.1 vs 2.6±2.9, p = 0.9). Additionally, at day 7, the LS group presented lower levels of serum sodium (135.4±3.5 mmol/L) in comparison to the NS (137.5±1.9 mmol/L; p = 0.05). During hospitalization, 4 cases of hyponatremia were observed in seventh day of intervention, all in the LS diet group

(25%). The NS group exhibited more preserved values of mean BP (79.4±2.4 mmHg), as compared to the LS group (75.5±3.0 mmHg), p = 0.03, and HR, 73.2±1.6 bpm vs 75.5±2.1 bpm, respectively, p = 0.02. The renal function and serum potassium tests presented no significant difference between groups. **Conclusions:** In patients with ADHF, the use of low dietary sodium intake is not associated to additional benefits when compared to a normal sodium diet in regard to reduction of congestive manifestations, symptoms resolution and decrease of the neurohumoral activation. In addition, the normal sodium diet was associated to preservation of serum sodium and blood pressure levels. These results suggest that a low sodium diet should not be routinely used for ADHF treatment.

LISTAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação funcional da NYHA baseada na gravidade dos sintomas e atividade física. 24
Tabela 2. Doses equivalentes de captopril e carvedilol. 37
Tabela 3. Características basais demográficas, clínicas e laboratoriais das amostras investigadas (n = 44). 46
Tabela 4. Evolução das variáveis acompanhadas diariamente no grupo DH. 47
Tabela 5. Evolução das variáveis acompanhadas diariamente no grupo DN. 48
Tabela 6. Progressão das variáveis de congestão nos grupos DH e DN. 50
Tabela 7. Evolução subjetiva da percepção de bem estar geral e dispneia. 51
Tabela 8. Evolução das doses de medicamentos utilizados para o tratamento de ICAD. 59
Tabela 9. Tempo médio de internação, reinternações, óbitos e aceitação da dieta hospitalar (n = 44). 60

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Pacote contendo dois sachês com cloreto de sódio. 36
Figure 2. Dois sachês com cloreto de sódio. 36
Figure 3. Desenho do estudo. 38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Valores das médias diárias dos níveis séricos de sódio (mmol/L) ao longo da intervenção (n = 44).....52
Gráfico 2. Variação das médias diárias dos níveis séricos de sódio (mmol/L) ao longo da intervenção nos pacientes que finalizaram os 7 dias de intervenção (n = 31).....53
Gráfico 3. Níveis da pressão arterial sistólica basal versus final nos grupos DH e DN.....54
Gráfico 4. Níveis da pressão arterial diastólica basal versus final nos grupos DH e DN.....55
Gráfico 5. Níveis da pressão arterial média basal versus final nos grupos DH e DN. 56
Gráfico 6. Valores médios da creatinina sérica (mg/dL) ao longo da intervenção (n = 44).....57
Gráfico 7. Valores médios de ureia sérica (mg/dL) ao longo da intervenção (n = 44). 57

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 23

1.1. Conceito e Fisiopatologia 23
1.2. Epidemiologia 24
1.3. Alterações neuro-humorais 26
1.4. Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada 26
1.5. Hiponatremia em ICAD 27
1.6. Ingestão dietética de sódio na ICAD 29

2. OBJETIVOS 32

2.1. Objetivo Principal 32
2.2. Objetivos Secundários 32

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS 34

3.1. Elegibilidade da casuística 34
3.2. Critérios de Inclusão 34
3.3. Critérios de Exclusão 34
3.4. Intervenção e Grupos Experimentais 35
3.5. Desenho do estudo 37
3.6. Desfechos do estudo 38
3.6.1. Primários 38
3.6.2. Secundários e de segurança 38
3.7. Métodos específicos de avaliação 39
3.7.1 Avaliação Antropométrica 39
3.7.2 Balanço Hídrico 40
3.7.3 Avaliação bioquímica 40
3.7.4 Aceitação da dieta hospitalar 40
3.7.5 Escalas visuais analógicas 40
3.7.6 Dopplerecocardiografia bidimensional 41
3.7.7 Pressão arterial média 41
3.7.8 Avaliação da função renal 41
3.7.9 Perfil clínico-hemodinâmico 42
3.8. Cálculo do tamanho amostral 42
3.9. Aspectos éticos e de segurança do paciente. 42
3.10. Análise Estatística 43

4. RESULTADOS 45

4.1. Descrição da casuística 45
4.2. Evolução dos parâmetros de congestão 49
4.3. Variação nos níveis séricos de sódio 52
4.4. Avaliação da Pressão Arterial 53
4.5. Avaliação da frequência cardíaca 56
4.6. Análise das variáveis da função renal 56
4.7. Outras variáveis 58
4.8. Terapia medicamentosa 58
4.9. Variáveis da evolução hospitalar 60

5. DISCUSSÃO 62

5.1. Constituição da casuística 64
5.2. Resolução da congestão 65
5.3. Níveis séricos de sódio 69
5.4. Pressão arterial e frequência cardíaca 71
5.5. Outras medidas 73

6. CONCLUSÃO 76

7. BIBLIOGRAFIA 78

8. ANEXOS 84

8.1. Anexo 1 – Critérios de Framingham 84
8.2. Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido 85
8.3. Anexo 3 – Escalas visuais analógicas de bem estar geral e dispneia. 87
8.4. Anexo 4 – Aprovação no comitê de ética 88

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceito e Fisiopatologia

A síndrome de insuficiência cardíaca (IC) pode ser definida como uma condição patológica em que o coração é incapaz de gerar débito suficiente para atender as demandas metabólicas do organismo ou o faz às custas de aumento das suas pressões de enchimento. Resultante de anormalidades cardíacas estruturais ou funcionais, a IC decorre do comprometimento da função do coração em compreender o volume de enchimento diastólico ou de ejetar sangue (Fiorelli *et al.*, 2008; Mcmurray *et al.*, 2012).

Os primeiros relatos sobre insuficiência cardíaca datam do antigo Egito, Grécia, Índia e Roma antiga. Pouco se sabia sobre cardiopatias até 1628 quando Willian Harvey descreveu a fisiologia do sistema circulatório. A partir da década de 1890, com a descoberta dos raios x e desenvolvimento do eletrocardiograma as investigações sobre IC evoluíram. Durante séculos condutas inapropriadas foram utilizadas para o tratamento de IC, como sanguessugas e sangrias, e durante o século XIX e começo do século XX os "tubos de Southey" eram introduzidos nos membros periféricos que apresentavam edema para estimular a drenagem de fluidos. Apenas a partir do século XX que o uso de diuréticos começou a surgir e, finalmente, na década de 1950 foi iniciada a utilização de diuréticos tiazídicos (Davis *et al.*, 2000).

Esta síndrome clínica pode ser diagnosticada mediante a caracterização de suas manifestações mais comuns utilizando-se critérios como os de Framingham (Anexo1) (Mckee *et al.*, 1971). Os sinais e sintomas mais frequentes são dispneia e fadiga limitando a tolerância a exercícios, e retenção líquidos conduzindo a congestão pulmonar e esplâncnica e edema periférico, impactando na capacidade funcional e qualidade de vida do paciente (Dickstein *et al.*, 2008; Yancy *et al.*, 2013). A *New York Heart Association* (NYHA) desenvolveu uma classificação funcional (Tabela 1) relacionada à tolerância do paciente ao exercício, foi constato por estudos que com o avanço na classificação a mortalidade cresce na mesma proporção (Mcmurray *et al.*, 2012).

Tabela 1. Classificação funcional da NYHA baseada na gravidade dos sintomas e atividade física.

Classe funcional	**Características Clínicas**
I	Sem limitações às atividades físicas habituais.
II	Leve limitação à atividade física. Confortável ao repouso, mas atividades físicas comuns podem causar falta de ar, fadiga e palpitações.
III	Moderada limitação à atividade física. Confortável ao repouso, mas atividades físicas menores que as comuns podem causar moderada falta de ar, fadiga e palpitações.
IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas em repouso podem estar presentes.

Tabela adaptada da *European Society of Cardiology*, 2012 (Mcmurray *et al.*, 2012).

1.2. Epidemiologia

A disfunção cardíaca na IC se estabelece por meio de inúmeras etiologias, entre elas a hipertensão já se apresentava em 75% dos casos diagnosticados na coorte de Framingham na década de 70[4] e em mais de 90% dos casos em 1996 (Mahmood e Wang, 2013), identificado por Levy e cols. (Levy *et al.*, 1996), pode ser considerado o fator de risco modificável mais importante (Yancy *et al.*, 2013). Além desta etiologia, as doenças coronarianas e seus fatores de risco, especialmente diabetes mellitus, obesidade e síndrome metabólica, também apresentam forte relação com o desenvolvimento de IC (Kannel *et al.*, 1999; Lindenfeld *et al.*, 2010), assim como doenças valvares ou cardiomiopatias. No nosso meio, a cardiomiopatia chagásica constitui causa muito prevalente de insuficiência cardíaca ao lado de outras formas de cardiomiopatia dilatada (Marin-Neto *et al.*, 2007). É estimado pela OMS cerca de 6 a 7 milhões de infectados no mundo pelo *Trypanosoma cruzi*, destes, mais de 30% desenvolvem alterações cardíacas, apresentando os piores prognósticos clínicos e de qualidade de vida quando comparado com pacientes com miocardiopatia não chagásica (Pelegrino *et al.*, 2011).

A incidência de IC está fortemente associada ao envelhecimento da população, e a prevalência é de 1 a 2% da população adulta em países desenvolvidos (Mcmurray *et al.*,

2012), chegando a mais que 10% na população idosa, acima do 70 anos. Aproximadamente, mais de 650 mil casos novos são diagnosticados por ano nos EUA (Yancy *et al.*, 2013). Segundo um estudo no Reino Unido a média de idade de pacientes internados com IC é de 77 anos (Mosterd e Hoes, 2007). Owan e cols. (Owan *et al.*, 2006) também encontraram em seu estudo, com mais de 4.500 pessoas, uma média de idade acima dos 70 anos. Anualmente, de acordo com o *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), as taxas de novos eventos de IC em 1.000 indivíduos em homens brancos são 15,2 para idade de 65 a 74 anos, 31,7 para 75 a 84 anos e 65,2 acima dos 84 anos. Para mulheres brancas nos mesmos grupos etários são 8,2, 19,8 e 45,6, respectivamente. Para homens negros 16,9, 25,5 e 50,6, respectivamente. E para mulheres negras 14,2, 25,5 e 44,0, respectivamente (Elizabeth, 2006).

Além do comprometimento da qualidade de vida, a insuficiência cardíaca exibe alta letalidade. A doença cardiovascular se apresentou como a principal causa de morte em três anos seguidos nos Estados Unidos da América (EUA) 2009, 2010 e 2011, segundo o Centro de Controle de Doenças e Prevenção (Hoyert e Xu, 2012). De acordo com a Organização Mundial da Saúde mais pessoas morrem de doença cardiovascular do que qualquer outra causa. Mahmood e Wang (Mahmood e Wang, 2013) em seu estudo de análise do *Framingham Heart Study*, observaram que um em cada dois sujeitos com IC morrem em até 5 anos após o diagnóstico primário e a taxa de mortalidade em 15 anos para pacientes com idade igual ou superior a 55 anos é de 39% e 72%, em mulheres e homens, respectivamente (Schocken *et al.*, 1992). Dados do *Atherosclerosis Risk in Communities Study* constataram que negros apresentam maiores taxas de mortalidade em cinco anos, provavelmente por apresentarem mais fatores de risco para aterosclerose (Loehr *et al.*, 2008).

A IC também é uma doença com elevado impacto econômico. Em hospitais britânicos, cerca de 5% das admissões são por IC e as taxas de reinternações de idosos com IC variam de 29% a 47% dentro de 3 a 6 meses da alta hospitalar (Davis *et al.*, 2000). Nos Estados Unidos, no ano de 1991, os gastos com IC foram, em torno, de $38 bilhões de dólares, mais do que no tratamento de câncer e infarto do miocárdio (Bundkirchen e Schwinger, 2004). E em 2010, foram estimados gastos de, aproximadamente, $39,2 bilhões de dólares com IC nos EUA, considerando custos diretos (médicos e profissionais multidisciplinares, hospitais e casas de repouso, medicamentos, casas de saúde e outros bens médicos duráveis) e indiretos (perda de produtividade resultante da morbidade e mortalidade) (Lloyd-Jones *et al.*, 2010).

No Brasil, o Ministério da Saúde constatou que a IC foi a principal causa de internações dentre as doenças cardiovasculares, com 15.892 hospitalizações por IC de janeiro

de 2015 a janeiro de 2016. Os custos para o Sistema Único de Saúde chegaram a quase R$ 25 bilhões, neste mesmo período, e o tempo médio de permanência hospitalar foi de 7,3 dias com uma taxa de mortalidade em 10,9 (Saúde, 2016).

1.3. Alterações neuro-humorais

O declínio da função cardíaca em pacientes com IC crônica estimula reflexamente os sistemas neuro-humorais (sistema nervoso simpático - SNS, sistema renina-angiotensina-aldosterona - SRAA e liberação de fator natriurético), ocasionando o aumento dos níveis sanguíneos de renina, angiotensina II, aldosterona, noradrenalina, adrenalina, dopamina e fatores natriuréticos (Francis *et al.*, 1990; Dec, 2005). A ativação dos sistemas neuro-humorais atua agudamente no sentido de tentar manter o fluxo sanguíneo adequado em órgãos alvo, como rins, coronárias e sistema nervoso central (SNC), o que traz benefícios hemodinâmicos em curto prazo (Volpe *et al.*, 1993). A persistência crônica da ativação neuro-humoral colabora para a progressão do remodelamento cardíaco e disfunção miocárdica, promovendo retenção excessiva de sal e água (Swedberg *et al.*, 1990), criando um círculo vicioso que provoca progressiva acentuação das manifestações de congestão e piora de sintomas. A rápida deterioração clínica pode ocorrer, acompanhando o aumento da ativação neuro-humoral, levando a episódios de insuficiência cardíaca agudamente descompensada (ICAD).

1.4. Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada

A história natural da IC crônica é marcada frequentemente por episódios de progressão rápida dos seus sinais e sintomas, como edema e dispneia, caracterizando episódios ICAD. Nestes episódios ocorre intensa exacerbação da ativação neuro-humoral com acentuação da vasoconstricção, e da retenção hidro salina, além da piora da função da bomba cardíaca, apresentando como consequência congestão de órgãos e hipoperfusão de tecidos (Alsafwah *et al.*, 2007).

Os fatores mais comumente desencadeantes de episódios de ICAD são: má aderência à medicação ou à restrição de ingesta de cloreto de sódio ou de fluidos; infarto agudo do

miocárdio (IAM); pressão arterial elevada; fibrilação atrial e outras arritmias; inicio recente de drogas inotrópicas negativas; embolia pulmonar; uso de drogas que retém sódio; abuso de álcool ou drogas ilícitas; descompensação endocrinológica; infecções simultâneas; ou desordens cardíacas adicionais (Fonarow *et al.*, 2008).

A internação por um episódio de ICAD está associada ao pior prognóstico da IC em longo prazo (Dickstein *et al.*, 2008). Por outro lado, a mortalidade intra-hospitalar de um episódio de ICAD também é elevada, podendo chegar a 30% (Ambrosy *et al.*, 2014).

Os marcadores clássicos de pior prognóstico para ICAD são hiponatremia, fibrilação atrial e edema agudo de pulmão, idade avançada, baixa capacidade funcional e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, necessidade de altas doses de diuréticos, diabetes mellitus e disfunção diastólica. A hiponatremia e a piora da função renal (aumento da creatinina sérica igual ou maior que 0,3 mg/dL) são reconhecidamente marcadores independentes de pior prognóstico e estão associados às altas taxas de morbimortalidade em curto e longo prazo, além de aumentarem o tempo de permanência hospitalar (Belziti *et al.*, 2010; Jao e Chiong, 2010).

1.5. Hiponatremia em ICAD

O sódio (Na^+) é o principal cátion extracelular e regulador da osmolaridade sérica. A função do sódio sérico é preservar o volume extracelular e plasmático, desta forma, controlando a pressão arterial. Outras duas importantes atuações do sódio são na função neuromuscular, quando o influxo de sódio nas fibras musculares produz potencial de ação, e na manutenção do equilíbrio acidobásico, formando bicarbonato de sódio. De 90 a 95% de sua excreção é renal e sofre influência de hormônios, entre eles, a aldosterona e o estrógeno, além do SRAA, SNS, catecolaminas circulantes e pressão sanguínea (Mahan e Escott-Stump, 2010).

Vários estudos na literatura mostram consistentemente que a hiponatremia, definida por sódio sérico menor que 135 mEq/L (Oren, 2005), é marcador de pior prognóstico nos pacientes com ICAD (Lee e Packer, 1986; Sales *et al.*, 2005; Issa *et al.*, 2007; Hoorn e Zietse, 2013). Em um destes estudos, Lee e Parker verificaram que pacientes com IC grave apresentavam sobrevida média em longo prazo de 373 dias em pacientes com sódio sérico

normal, enquanto os hiponatrêmicos apresentaram sobrevida média de 164 dias e a sobrevida se reduz quanto mais grave é a hiponatremia, sendo de 99 dias para sódio sérico igual ou menor que 130 mEq/L (Lee e Packer, 1986).

Nos pacientes com IC, essa desordem entre sódio e água pode ocorrer por meio de vários fatores, entre eles, a diminuição do débito cardíaco provoca queda do fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular e de forma compensatória os túbulos proximais renais aumentam a reabsorção de sódio e água; a ativação do SRAA e do SNS, e o aumento da secreção de arginina-vasopressina (AVP) também conduz a retenção de água; e a falha na clivagem de AVP também mantém esta ativa por tempo mais prolongado (Dinicolantonio *et al.*, 2016). Portanto, o aumento da atividade da arginina-vasopressina, como parte da síndrome de ativação neuro-humoral, é a causa mais comum dessa desordem. Este hormônio produzido no hipotálamo, estocado e liberado pela hipófise em resposta a estímulos osmóticos e não osmóticos, atua nos ductos coletores renais aumentando a reabsorção de água livre (Oren, 2005). Nessa situação, a hiponatremia é classificada como dilucional e é um marcador da intensidade da ativação neuro-humoral e de gravidade da síndrome de IC. Esse mecanismo predomina na fase inicial da internação por ICAD, em que há intensa retenção hídrica. Com o tratamento adequado da IC e progressiva "descongestão" do paciente, o sódio sérico vai se elevando.

Por outro lado, a hiponatremia pode ocorrer ou ser agravada, em função do uso de terapia com diuréticos, principalmente em altas doses (Oren, 2005), associada à restrição salina, causando balanço negativo de sódio e caracterizando a hiponatremia deplecional, que pode induzir reflexamente um maior grau de ativação neuro-humoral (Francis *et al.*, 1990; Swedberg *et al.*, 1990). Em estudos envolvendo pacientes com IC crônica compensados, Paterna e cols. evitaram a hiponatremia deplecional nestes pacientes fornecendo dieta normossódica ao invés de realizar restrição de sódio dietético. Por meio da preservação do sódio sérico os pesquisadores observaram que esses pacientes apresentaram menores taxas de readmissões hospitalares e menor grau de ativação neuro-humoral (Paterna *et al.*, 2008; Paterna *et al.*, 2009). Outros estudos demonstram que a hiponatremia conduz a queda da pressão arterial sistólica e piora da função renal (Jao, 2010).

Portanto, parece que a manutenção dos níveis séricos normais de sódio pode trazer benefícios a curto e longo prazo aos pacientes com IC, entretanto poucos foram os estudos realizados em pacientes com ICAD, até o presente momento.

1.6. Ingestão dietética de sódio na ICAD

As diretrizes de tratamento recomendam restrição na ingestão de cloreto de sódio dietético em pacientes com ICAD (Bocchi *et al.*, 2012). Tal recomendação não se embasa em evidências científicas sólidas ou estudos clínicos randomizados especialmente desenhados para avaliar os riscos e benefícios do uso da dieta hipossódica neste contexto clínico. Os estudos randomizados existentes apresentam variações no protocolo utilizado, ingestão de líquidos, medição do consumo de sódio, variações de características clínicas e terapêuticas (Yancy *et al.*, 2013). Desta maneira, as diretrizes da *Heart Failure Society of American* (Lindenfeld *et al.*, 2010) recomendam uma ingestão <5 g de cloreto de sódio por dia para pacientes com graus moderado a grave de IC, porém é estabelecida com nível de evidência C. Em contrapartida, estudos recentes sugerem que a dieta normossódica pode se associar aos mesmos resultados no tocante à resolução da congestão, quando comparada à dieta hipossódica, no tratamento dos pacientes com ICAD. Os resultados de um estudo prospectivo e randomizado realizado por Aliti e cols. sugerem não haver diferença na perda de peso, e melhora de parâmetros clínicos em pacientes que receberam 2 g de cloreto de sódio por dia com restrição de fluidos de 800 ml comparando com pacientes que receberam dieta sem restrição de sódio e fluidos, podendo consumir de 7,5 a 12,5 g de cloreto de sódio por dia e ingerir ao menos 2.500 ml de fluidos (Aliti *et al.*, 2013).

Em uma recente meta-análise com 23 estudos de coorte e 2 estudos prospectivos em populações diversas, incluindo pacientes com IC, expostas à diferentes níveis de ingestão de sódio, os autores encontraram uma curva em forma de "U" para todas as causas de morte e eventos cardiovasculares. A faixa de ingestão de sódio que mostrou os melhores resultados foi 2,6 g a 5 g de sódio por dia (correspondendo a 6,5 g de sal a 12,5 g de sal por dia), revelando, desta maneira, o fator protetor da dieta normossódica (Graudal *et al.*, 2014). Vale então salientar que o emprego da dieta hipossódica em ICAD tem sido utilizado de maneira empírica pelos profissionais envolvidos. É coerente o raciocínio da necessidade de restrição hidro salina quando há retenção de líquidos e formação de edema, uma vez que haja a intenção de diminuir a retenção de água e aumentar a excreção de água livre. E desta forma, provocar a rápida resolução do quadro de congestão. Contudo, as evidências iniciais não confirmam o efeito positivo esperado da dieta hipossódica para o tratamento da ICAD.

Ainda mais relevante neste contexto é considerarmos que a intensa restrição de sódio dietético aliada ao uso de potentes diuréticos de alça nos pacientes com ICAD pode associar-

se ao potencial risco de malefício por induzir balanço negativo de sódio e causar ou agravar a hiponatremia por mecanismos deplecionais, com consequentes repercussões prognósticas.

No contexto clínico da IC crônica, estudos sugerem que uma dieta normossódica somada à restrição de fluidos possa ser mais benéfica. Por exemplo, nos estudos de Salvatore Paterna dietas com 7 g de cloreto de sódio e restrição de 1.000 ml de fluidos por dia se associaram a menores níveis de ativação neuro-humoral, menor número de reinternações por ICAD e menor mortalidade, quando comparadas com a ingestão de 4,5 g por dia de cloreto de sódio (Licata *et al.*, 2003; Paterna *et al.*, 2005; Paterna *et al.*, 2008; Paterna *et al.*, 2009).

Apesar dessas evidências iniciais na IC crônica, ainda é controverso se regimes diferenciados de ingestão de sódio e água podem trazer impacto positivo na prevenção da hiponatremia e associar-se a efeitos positivos sobre a função renal e pressão arterial em pacientes com ICAD.

Portanto, o presente estudo destina-se a avaliar se o emprego de uma dieta normal na ingestão de sódio aliada à restrição da ingesta de fluidos pode associar-se a menor ocorrência de hiponatremia e melhor evolução clínica em pacientes em tratamento de episódio de ICAD, em comparação ao tratamento constituído por restrição dietética de sódio e restrição hídrica.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Principal

Investigar o efeito do emprego de dois diferentes níveis de ingestão dietética de sódio, com restrição hídrica idêntica entre os grupos, sobre os níveis sanguíneos de sódio em pacientes hospitalizados para tratamento de insuficiência cardíaca agudamente descompensada.

2.2. Objetivos Secundários

Avaliar o impacto desta dieta sobre:

- Evolução clínica;
- Grau de ativação neuro-humoral;
- Função renal;
- Pressão arterial média;
- Frequência cardíaca;
- Níveis séricos de potássio;
- Tempo de internação;
- Taxa de reinternações;
- Taxa de mortalidade; e,
- Aceitação da dieta hospitalar.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Elegibilidade da casuística

Foram prospectivamente investigados pacientes internados na Enfermaria da Cardiologia ou na Unidade Coronária de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) *Campus* com o diagnóstico primário de Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada, que pudessem ser incluídos no estudo dentro do prazo máximo de 24 horas após a admissão hospitalar.

3.2. Critérios de Inclusão

Pacientes diagnosticados com Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada (rápida progressão ou início agudo de sinais e sintomas de IC: dispneia, fraqueza, edema de membros inferiores ou anasarca, estase jugular venosa), preenchendo os critérios diagnósticos de Framingham (Anexo 1), internados no HCFMRP-USP *Campus* (ISSA et al, 2007; PATERNA et al, 2009).

3.3. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes exibindo no momento da inclusão: clearance de creatinina estimado < 30 ml/min/1,73 m², pacientes com síndrome coronária aguda, acidente vascular cerebral, demência, grave alteração cognitiva, câncer, diabetes mellitus descompensado (em acidose metabólica ou através de critérios clínicos), doença hepática grave, em choque séptico ou com sinais clínicos de sepse, pacientes com doença crônica do parênquima renal prévia ao inicio do estudo e pacientes com ICAD secundária à insuficiência renal aguda (Síndrome Cardiorrenal tipo 3) (PATERNA et al, 2005; PATERNA et al, 2008; PATERNA et al, 2009; LICATA et al, 2003). Também foram excluídos pacientes com

distúrbio nutricional ou impedidos de ingesta por via oral, por apresentar vômitos, disfagia ou gastrenterite.

3.4. Intervenção e Grupos Experimentais

Os pacientes selecionados, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2), foram alocados, mediante randomização em blocos, em 2 grupos investigacionais na proporção de 1:1, conduzidos de forma velada, com diferentes níveis de ingestão diária de sódio e 1.000 ml de fluidos por dia, parâmetros semelhantes aos empregados por outros estudos (PATERNA et al, 2005; PATERNA et al, 2009; FILIPPATOS et al, 2013):

Dieta Hipossódica (DH): receberam 3 g de cloreto de sódio dietético (1.200 mg de sódio) por dia (LEE et al, 1986).

Dieta Normossódica (DN): receberam 7 g de cloreto de sódio dietético (2.800 mg de sódio) por dia.

A ingestão de 7 g de cloreto de sódio por dia na dieta, no segundo grupo, foi escolhida por corresponder à média do consumo diário na Itália e Europa (PATERNA et al, 2009; LICATA et al, 2003), dieta comumente associada a baixo risco de doença cardiovascular. E a ingestão do primeiro grupo, baseou-se nas recomendações da *Diretriz Brasileira de IC Aguda* (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

Durante o período de intervenção os todos pacientes incluídos foram prescritos e receberam dieta hipossódica, sem adição de sal. Diariamente lhes eram entregues dois sachês com cloreto de sódio, um para o almoço e outro para o jantar, conforme ilustra figura abaixo (Figura 1 e 2). A quantidade de sal contida em cada sachê variava em 1 g (DH) ou 3 g (DN) segundo o grupo no qual o paciente foi alocado. Considerou-se 1 g de cloreto de sódio intrínseco aos alimentos para o cálculo da quantidade total de sódio dietético diário (Krummel, 2002). Os sachês foram produzidos pela farmácia industrial do HCFMRP-USP *Campus*.

Figure 1. Pacote lacrado contendo dois sachês com cloreto de sódio.

Figure 2. Dois sachês com cloreto de sódio.

Demais medidas terapêuticas seguiram a rotina de manejo clínico da Divisão de Cardiologia do HCFMRP-USP para pacientes com ICAD, incluindo dose e via de administração de diuréticos conforme a avaliação do corpo clínico responsável pelo caso e sem levar em conta o grupo para o qual o paciente foi alocado.

3.5. Desenho do estudo

Após a assinatura do TCLE e randomização nos grupos, os pacientes foram submetidos à:

- **Avaliação basal:** peso corporal, função renal (ureia e creatinina séricos), sódio e potássio séricos, escores visuais analógicos de dispneia e bem estar geral, níveis séricos de peptídeo natriurético (fragmento N terminal do peptídeo natriurético do tipo B – NT-proBNP), pressão arterial sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca.
- **Diariamente:** peso corporal, função renal, sódio e potássio séricos, diurese e balanço hídrico de 24 horas, aceitação das principais refeições da dieta hospitalar, pressão arterial sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca.
- **Final:** foram repetidos todos os exames da avaliação basal.

A avaliação final foi realizada nos pacientes durante o 7° dia de intervenção ou quando havia necessidade de interromper o protocolo de pesquisa antes de completar os sete dias. Os motivos para interrupção da pesquisa foram: alta hospitalar ou necessidade de conhecer a ingesta de sódio quando o paciente apresentasse hiponatremia, hipotensão, hipervolemia ou retirou o consentimento.

Ao longo da internação ainda foram computadas as doses acumuladas das medicações utilizadas para o tratamento da ICAD. Foram registradas também as doses das medicações em regime terapêutico domiciliar e as doses prescritas no primeiro e sétimo dia de internação ou alta hospitalar. As doses dos diferentes betabloqueadores foram convertidas em doses equivalentes de carvedilol e as doses de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) foram convertidas para doses equivalentes de captopril, conforme a tabela 2.

A dose da furosemida foi computada independente se administrada por via oral ou endovenosa.

Tabela 2. Doses equivalentes de captopril e carvedilol.

	Enalapril (12h/12h)	**Equivalente em captopril (8h/8h)**	**Bisoprolol (1x/dia)**	**Equivalente em carvedilol (12h/12h)**
Dose (mg)	2,5	6,25	1,25	3,125
	5	12,5	2,5	6,25
	10	25	5	12,5
	20	50	10	25

Após o término da avaliação basal iniciou-se a intervenção, com duração máxima de sete dias ou interrompida anteriormente caso fosse necessário. Esse detalhamento está resumido no desenho do estudo que segue abaixo:

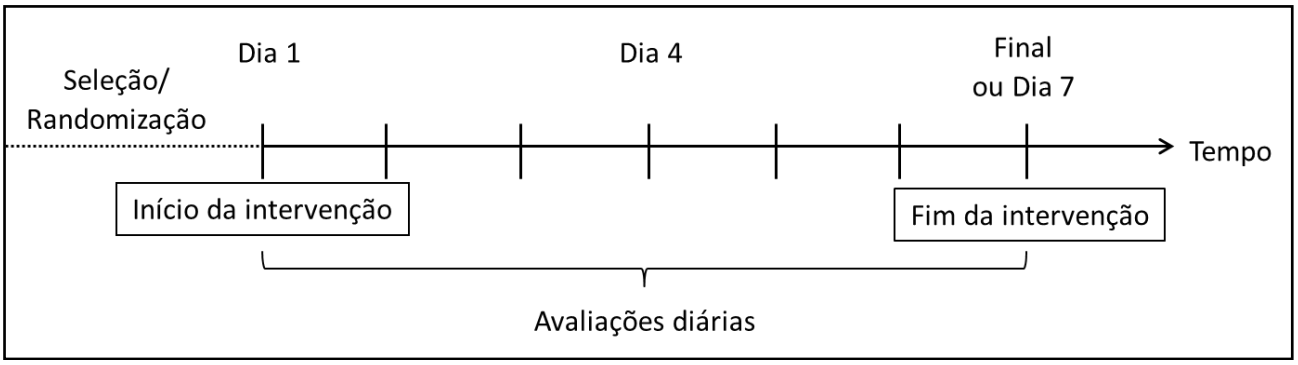


Figure 3. Desenho do estudo.

Também foram registrados no início da internação os resultados de outros exames realizados rotineiramente e da avaliação clínica: 1. Ecocardiograma, do qual foram registrados os resultados das variáveis: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE); 2. Hemograma (hemoglobina); e 3. Classificação do perfil clínico-hemodinâmico.

3.6. Desfechos do estudo

3.6.1. Primários

O desfecho primário utilizado no estudo foi a diferença do valor absoluto do sódio sérico entre os grupos na avaliação final.

3.6.2. Secundários e de segurança

Os desfechos secundários avaliados foram:

- Incidência de hiponatremia (definida como sódio sérico < 135 mEq/L) no 7° dia de intervenção.
- Variação do peso corpóreo durante o período de internação.
- Variação da pressão arterial média, sistólica e diastólica entre a avaliação basal e final.
- Variação da frequência cardíaca entre a avaliação basal e final.
- Variação da percepção do grau de dispneia pelo emprego da escala visual analógica de dispneia, entre os dias de avaliação basal e final.
- Variação da percepção de bem estar geral pelo emprego da escala visual analógica de bem estar geral, entre os dias de avaliação basal e final.
- Variação da dosagem de diuréticos usada no período de intervenção.
- Variação da dosagem de outros medicamentos utilizados para o tratamento de ICAD durante o período de intervenção.
- Variação dos níveis de creatinina entre os tempos basal e final.
- Proporção de pacientes exibindo piora da função renal (definida como aumento da creatinina sérica > 0,3 mg/dL) durante o período de internação.
- Variação dos níveis séricos de NT-proBNP entre os dias de avaliação basal e final.
- Taxa de readmissão hospitalar e mortalidade em 30 dias.
- Tempo de internação.
- Aceitação da dieta hospitalar.

3.7. Métodos específicos de avaliação

3.7.1 Avaliação Antropométrica

O peso corporal (kg) do paciente foi avaliado pela manhã em jejum antes do café-da-manhã através da balança Filizola® ID – 1.500, capacidade para 150 kg de piso e a altura (m) foi aferida por meio de fita métrica pregada à parede.

3.7.2 **Balanço Hídrico**

A medida do volume urinário de 24 horas foi realizada por meio de coleta de urina em frasco graduado e anotado pela equipe de enfermagem. A quantidade de fluidos ingeridos foi estimada através do consumo dos líquidos ofertados pela dieta (leite, sucos e chás) e dos 300 ml de água colocados em jarra.

3.7.3 **Avaliação bioquímica**

Os pacientes foram avaliados em relação aos exames bioquímicos de hemograma (hemoglobina), função renal (ureia e creatinina séricos), sódio e potássio séricos através de coleta de sangue na enfermaria da Cardiologia e na Unidade Coronariana (UCO) do HCFMRP-USP *campus* e analisado pelo Laboratório Central. A avaliação sérica do peptídeo natriurético (NT-proBNP) realizou-se por meio de coleta de amostra sanguínea e encaminhamento ao Laboratório de Toxicologia da Unidade de Emergência HCFMRP-USP onde se analisou a amostra através da técnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay).

3.7.4 **Aceitação da dieta hospitalar**

A aceitação da dieta hospitalar foi avaliada por meio de recordatório de 24 horas em que os pacientes foram questionados sobre o consumo nas principais refeições do dia, café-da-manhã, almoço e jantar.

3.7.5 **Escalas visuais analógicas**

Da mesma forma utilizada por Felker e cols. para avaliar a percepção dos pacientes quanto à descongestão, foram utilizadas duas escalas analógicas. Para a avaliação do bem estar geral foi utilizada uma escala visual analógica vertical de 10 cm, com marcações

variando de 0 a 10 (Anexo 3), sendo na porção inferior da escala o menor valor igual a zero, que significa “Pior do que você já se sentiu”, e a na porção superior o maior valor igual a dez, “Melhor do que você já se sentiu”. Da mesma forma também foi avaliada subjetivamente, a intensidade da dispneia percebida pelo paciente, assinalando, em uma escala analógica vertical de 10 cm, com pontuação de 0 a 10 (Anexo 3), entre a parte inferior igual a zero, “Estou sem fôlego como nunca estive”, e a porção superior igual a dez, “Não estou sem fôlego” (FELKER et al., 2011).

3.7.6 Dopplerecocardiografia bidimensional

Esse exame foi realizado conforme a rotina do laboratório de ecocardiografia do HCFMRP-USP. Sendo registrados os resultados das variáveis de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE).

3.7.7 Pressão arterial média

A pressão arterial foi aferida em membro superior através de um esfigmomanômetro digital com o paciente sentado, resultando em pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Para o cálculo da pressão arterial média (PAM) foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\frac{PAM = PAS + (PAD \times 2)}{3}$$

3.7.8 Avaliação da função renal

Foram registrados os resultados do exame de sangue colhido para avaliação de ureia e creatinina. A elevação dos níveis séricos de creatinina > 0,3 mg/dL, em comparação ao

encontrado no basal, durante o período da intervenção foi considerado como indicativo de piora da função renal.

3.7.9 **Perfil clínico-hemodinâmico**

No momento da internação os pacientes foram classificados pela equipe médica em relação aos achados do exame físico de congestão pulmonar e perfusão periférica. Foi utilizado o algoritmo desenvolvido por Stevenson: perfil A – sem presença de congestão pulmonar e com sinais de hipoperfusão (quente e seco); perfil B – presença de congestão pulmonar e sem sinais de hipoperfusão (quente e úmido); perfil C – presença de congestão pulmonar associada à hipoperfusão (frio e úmido); e perfil L – sem presença de congestão pulmonar e com sinais de hipoperfusão (Stevenson e Perloff, 1989).

3.8. Cálculo do tamanho amostral

O número amostral foi calculado empregando-se o software OpenEpi versão 3.01, disponível no site [www.openepi.com]. Foi utilizado como desfecho primário para o cálculo do tamanho amostral uma diferença do sódio sérico entre os grupos ao final da intervenção ≥ 3 mmol/L, estimando-se desvio padrão das amostras em ± 3,5 (PARRINELLO et al, 2012), um intervalo de confiança de 95% e o poder do teste estabelecido em 80%. Desta forma, o tamanho amostral foi definido em 22 pacientes por grupo de estudo.

3.9. Aspectos éticos e de segurança do paciente.

Os pacientes selecionados receberam explicação do pesquisador quanto aos procedimentos realizados e assinaram o TCLE (Anexo 2) concordando em participar da pesquisa. O pesquisador ficou disposto a atender todas as dúvidas e queixas que pudessem surgir ao longo da intervenção. O projeto possui a devida aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa da nossa instituição, com o número de protocolo: 5719/2014 (Anexo 4).

3.10. Análise Estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média ± desvio padrão ou erro padrão e as variáveis com distribuição não-normal foram expressas em mediana no percentil 50, mínimo e máximo. Dados categóricos foram expressos como frequência absoluta (n) e percentual (%). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi empregado para verificação da distribuição gaussiana das variáveis. As variáveis com distribuição normal foram analisadas pelo emprego do Teste t de Student bicaudal não pareado para identificar as diferenças entre grupos com correção de Welch, quando necessário, e pelo emprego do Teste t de Student bicaudal pareado para comparação de médias intra-grupo ao longo do tempo. As variáveis com distribuição não-normal foram analisadas mediante emprego do teste de Mann-Whitney para identificar diferenças entre diferentes grupos e o teste Wilcoxon para comparação de dados intra-grupo ao longo do tempo. Dados categóricos foram analisados mediante emprego do Teste Exato de Fisher. O valor de $p < 0,05$ foi assumido como estatisticamente significativo. Todos os cálculos foram feitos com software estatístico GraphPad Instat®.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Descrição da casuística

Um total de 63 pacientes com ICAD foram inicialmente avaliados, dos quais 19 não foram incluídos na pesquisa. Os motivos para a não inclusão foram: diálise (1), vômitos (3), jejum prolongado (1), baixo nível cognitivo (1), alta hospitalar muito precoce (2), diagnóstico de ICAD não confirmado ao longo da internação (4), função renal alterada na data da internação (6) e internação prévia recente (1). Portanto, finalizaram a pesquisa 44 pacientes, representando o número amostral proposto. Durante a intervenção, 3 pacientes de cada grupo tiveram que encerrar a pesquisa por intercorrências, no grupo DH 2 por hipotensão e 1 por piora da função renal, no grupo DN 1 por hipotensão, 1 piora da congestão e 1 por hiponatremia grave.

Os dados basais dos indivíduos estão representados na tabela 3. A média ± desvio padrão da idade dos pacientes foi 57,9 ± 12,1 anos e o gênero masculino apresentou uma maior prevalência em relação ao feminino, com 59,1% do total de indivíduos. Em relação à função cardíaca, avaliada através do doppler ecocardiograma, os grupos não apresentaram diferenças significativas das variáveis analisadas. Nota-se que, apesar de não ser um critério de exclusão, a FEVE esteve reduzida na maioria dos indivíduos incluídos, com média de 28,9 ± 12,6%, caracterizando grave alteração da função sistólica.

A etiologia chagásica foi a mais prevalente dentro da amostra selecionada, aparecendo em 43,2% de todos os indivíduos incluídos, seguida pelas miocardiopatias hipertensiva e isquêmica. Esta proporção se manteve em ambos os grupos. A média do peso inicial não foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0,19$).

Os dados das variáveis coletadas diariamente estão expostos nas tabelas 4 e 5.

Tabela 3. Características basais demográficas, clínicas e laboratoriais das amostras investigadas (n = 44).

	Todos os pacientes	**DH**	**DN**
N	44	22	22
Idade (anos)	57,9 ± 12,1	59,5 ± 11,9	56,4 ± 10,3
Gênero masculino n (%)	26 (59,1)	11 (50)	15 (68,2)
IC perfil B n (%)	35 (79,5)	17 (77,3)	18 (81,8)
Função cardíaca			
FEVE (%)	28,9 ± 12,6	30,0 ± 13,6	27,8 ± 11,7
DDFVE (cm)	63,2 ± 12,2	62,8 ± 12,8	63,6 ± 11,8
Antecedentes pessoais			
HAS n (%)	25 (54,5)	11 (50)	13 (59,1)
DM n (%)	19 (43,2)	8 (36,4)	11 (50)
DLP n (%)	14 (31,8)	5 (22,7)	9 (40,9)
DRC n (%)	18 (40,9)	9 (40,9)	9 (40,9)
Valvulopatia n(%)	1 (2,3)	1 (4,5)	0 (0)
Etiologia			
Chagásica n (%)	19 (43,2)	11 (50)	8 (36,4)
Hipertensiva n (%)	14 (31,8)	7 (31,8)	7 (31,8)
Isquêmica n (%)	8 (18,2)	3 (13,6)	5 (22,7)
Outra n (%)	3 (6,8)	1 (4,5)	2 (9,1)
Peso inicial (kg)	77,1 ± 23,7	81,7 ± 29,0	72,4 ± 16,1

Legendas: DH: dieta hipossódica; DN: dieta normossódica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; DRC: doença renal crônica.

Tabela 4. Evolução das variáveis acompanhadas diariamente no grupo DH.

	DH						
	1°	**2°**	**3°**	**4°**	**5°**	**6°**	**7°**
	(n = 22)	**(n = 22)**	**(n = 22)**	**(n = 21)**	**(n = 17)**	**(n = 16)**	**(n = 16)**
Peso corporal (Kg)	81,7 ± 29,0	79,3 ± 30,3	82,9 ± 32,2	78,0 ± 30,1	73,7 ± 22,1	80,1 ± 34,5	76,2 ± 31,8
Sódio sérico (mEq/L)	136,4 ± 3,7	135,7 ± 4,1	135,9 ± 6,1	136,4 ± 3,7	136,6 ± 5,0	135,9 ± 4,0	135,3 ± 3,7
Creatinina sérica (mg/dL)	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,5
Ureia sérica (mg/dL)	67,1 ± 36,8	67,7 ± 37,1	68,4 ± 38,2	70,7 ± 37,8	71,4 ± 37,9	75,8 ± 34,6	76,9 ± 36,6
Potássio sérico (mmol/L)	4,0 ± 0,4	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,6	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,6	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,5
PAS (mmHg)	105 ± 14	102 ± 18	99 ± 21	99 ± 27	101 ± 17	103 ± 17	102 ± 12
PAD (mmHg)	67 ± 10	67 ± 13	60 ± 11	64 ± 15	62 ± 10	62 ± 9	63 ± 10
PAM (mmHg)	80 ± 11	79 ± 14	73 ± 13	76 ± 16	75 ± 11	71 ± 21	76 ± 9
FC (bpm)	75 ± 12	74 ± 15	75 ± 16	76 ± 16	78 ± 16	79 ± 16	73 ± 14

Legenda: DH: dieta hipossódica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca.

Tabela 5. Evolução das variáveis acompanhadas diariamente no grupo DN.

	DN						
	1°	**2°**	**3°**	**4°**	**5°**	**6°**	**7°**
	(n = 22)	**(n = 22)**	**(n = 22)**	**(n = 20)**	**(n = 20)**	**(n = 17)**	**(n = 14)**
Peso corporal (Kg)	72,5 ± 16,1	71,7 ± 16,1	72,2 ± 16,9	70,3 ± 13,7	66,5 ± 12,8	68,1 ± 16,2	64,8 ± 14,0
Sódio sérico (mEq/L)	136,9 ± 4,4	136,6 ± 3,8	137,2 ± 4,6	138,4 ± 4,4	137,4 ± 5,3	137,5 ± 2,4	137,7 ± 1,9
Creatinina sérica (mg/dL)	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,6	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,5
Ureia sérica (mg/dL)	65,9 ± 30,0	68,1 ± 28,2	68,4 ± 30,2	68,6 ± 30,9	70,5 ± 27,6	75,5 ± 27,9	72,9 ± 27,2
Potássio sérico (mmol/L)	4,1 ± 0,6	4,0 ± 0,6	4,0 ± 0,5	4,2 ± 0,7	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,6	4,5 ± 0,6
PAS (mmHg)	107 ± 26	105 ± 26	107 ± 23	103 ± 23	99 ± 13	105 ± 24	106 ± 20
PAD (mmHg)	69 ± 22	65 ± 17	68 ± 16	67 ± 12	63 ± 9	67 ± 13	69 ± 17
PAM (mmHg)	82 ± 23	78 ± 20	81 ± 18	79 ± 15	75 ± 9	80 ± 16	81 ± 17
FC (bpm)	73 ± 13	73 ± 13	75 ± 17	75 ± 13	71 ± 15	74 ± 17	72 ± 12

Legenda: DH: dieta hipossódica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca.

4.2. Evolução dos parâmetros de congestão

As variáveis selecionadas para acompanhamento do grau de congestão ao longo do tratamento da ICAD foram: NT-proBNP, peso corpóreo e balanço hídrico, a evolução destes dados está exposta na tabela 6. Quando comparadas nos tempos basal e final nenhuma das variáveis de congestão apresentou diferença significativa entre os grupos. A ativação neuro-humoral representada pelo NT-proBNP mostrou redução dos valores séricos em ambos os grupos, porém apenas no grupo DN a redução foi estatisticamente significativa em comparação com os níveis inicias.

A perda de peso foi considerada extremamente significativa em ambos os grupos, com valor de $p < 0,01$. O balanço hídrico acompanhou a perda de peso nos grupos, apresentando-se negativo. Vale ressaltar que apesar da perda de líquidos ter sido maior no grupo de 3 g de cloreto de sódio não houve diferença significativa entre os grupos ao final da intervenção tanto na comparação entre o balanço hídrico acumulado ($p = 0,28$), quanto em relação ao balanço hídrico dividido pelo peso basal ($p = 0,72$).

A percepção subjetiva da melhora do paciente ao longo do tratamento foi avaliada mediante emprego das escalas visuais analógicas de bem estar geral e dispneia (Tabela 7). Ambos os parâmetros apresentaram melhora significativa quando comparados os escores basal e final. Adicionalmente não se observou diferença entre as variações desses índices entre os grupos investigados.

Tabela 6. Progressão das variáveis de congestão nos grupos DH e DN.

	DH				**DN**			
	Basal (n = 22)	**Final (n = 22)**	***p***	**Variação**	**Basal (n = 22)**	**Final (n = 22)**	***p***	**Variação**
NT-proBNP (pg/mL)	4519 (503 - 25000)	3799 (273 - 10816)	0,15	-720 (-20872 - 3248)	4061 (1486 - 25000)	3261 (282 - 10347)	0,02	- 800 (-18843 - 6185)
Peso (Kg)	81,7 ± 29,0	77,9 ± 28,4	<0,01	-3,9 ± 3,0	72,5 ± 16,1	69,5 ± 16,0	<0,01	-3,0 ± 3,4
PP/Pb (%)	-	-	-	4,7	-	-	-	4,2
BH (mL)	-	-3614,8 ± 2809,2	-	-	-	-2801,5 ± 1962,5	-	-
BH/Pb (mL/kg)	-	-46,9 ± 39,1	-	-	-	-37,7 ± 23,1	-	-

Legenda: DH: dieta hipossódica; DN: dieta normossódica; PP: perda de peso; Pb: peso basal; BH: balanço hídrico.

Tabela 7. Evolução subjetiva da percepção de bem estar geral e dispneia.

	DH				**DN**			
	Basal (n = 22)	**Final (n = 22)**	***p***	**Variação**	**Basal (n = 22)**	**Final (n = 22)**	***p***	**Variação**
Bem estar geral	5,5 ± 2,2	8,1 ± 1,9	<0,01	2,7 ± 2,1	5,0 ± 1,8	8,5 ± 1,4	<0,01	3,0 ± 1,9
Dispneia	6,3 ± 1,8	9,2 ± 1,0	<0,01	3,4 ± 2,1	5,9 ± 2,0	8,4 ± 2,0	<0,01	2,6 ± 2,9

Legendas: DH: dieta hipossódica; DN: dieta normossódica.

4.3. Variação nos níveis séricos de sódio

O sódio sérico foi considerado nosso desfecho primário. O grupo DH e o DN apresentaram valores iniciais médios muito próximos, sendo 136,4 ± 3,7 mmol/L e 136,9 ± 4,4 mmol/L, respectivamente (p = 0,71) (Tabela 4 e 5). Os valores de natremia na avaliação final não apresentam diferença significativa, 135,1 ± 4,0 mmol/L e 137,2 ± 4,3 mmol/L, respectivamente (p = 0,13).

A média dos valores diários de cada grupo foi calculada e o grupo DN apresentou valores mais elevados (137,4 ± 0,6 mmol/L) do que no grupo DH (136,0 ± 0,5 mmol/L), esta diferença foi significativa (p = 0,002; Gráfico 1).

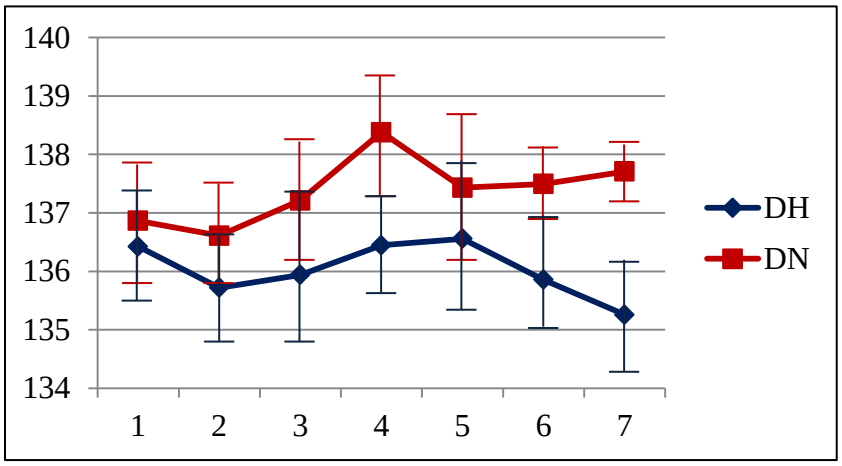


Gráfico 1. Valores das médias diárias dos níveis séricos de sódio (mmol/L) ao longo da intervenção (n = 44).

Erro padrão das médias.

Uma subanálise dos resultados do sódio sérico foi realizada englobando apenas os indivíduos que completaram os 7 dias de intervenção, com 16 indivíduos no grupo DH e 15 no DN, permitindo analisar o comportamento desta variável ao longo do tempo. Os pacientes não finalizaram os sete dias por diversos fatores: 6 receberam alta hospitalar antes do sétimo dia, 3 em cada um dos grupos; no grupo DH dois pacientes tiveram que interromper o protocolo, pois apresentaram hipotensão e mais um por hiponatremia. No grupo DN a interrupção ocorreu porque um apresentou piora da congestão, um retirou o consentimento, um por hipotensão e um por hiponatremia.

Essa subanálise está ilustrada no gráfico 2, onde é possível observar que a tendência de queda dos níveis de sódio sérico na dieta hipossódica é mais acentuada do que observado no gráfico 1. No sétimo dia de intervenção, a diferença encontrada entre as médias dos grupos se mostrou significativa (p = 0,05), sendo que o grupo DH apresentou menores níveis de sódio sérico (135,4 ± 3,5 mmol/L) em comparação ao grupo DN (137,5 ± 1,9 mmol/L).

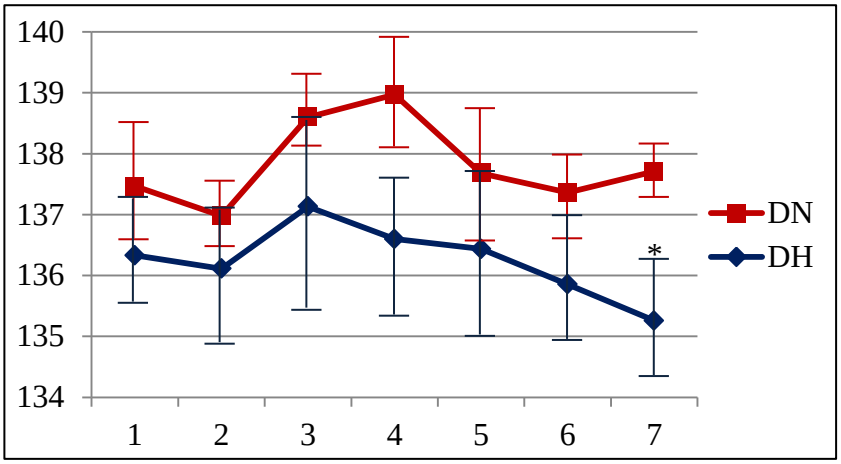


Gráfico 2. Variação das médias diárias dos níveis séricos de sódio (mmol/L) ao longo da intervenção nos pacientes que finalizaram os 7 dias de intervenção (n = 31).

Erro padrão das médias.

* p = 0,05.

A diferença entre as médias dos valores diários também se manteve nesta subanálise, o grupo DN apresentou maior média (137,7 ± 0,9 mmol/L vs 136,2 ± 0,6 mmol/L, p = 0,002).

No último dia de intervenção, houve 4 casos de hiponatremia, todos pertencentes ao grupo DH (25%).

4.4. Avaliação da Pressão Arterial

Ao longo dos sete dias de intervenção foram avaliadas as pressões artérias sistólicas (PAS), diastólicas (PAD) e a pressão arterial média (PAM), estes dados estão expostos nas tabelas 4 e 5.

A PAS não apresentou mudança significativa no tempo basal versus final no grupo DN (107 ± 26 mmHg vs 103 ± 18 mmHg, respectivamente, p = 0,27), no entanto, o grupo que

recebeu dieta com restrição de sódio apresentou no tempo final (98 ± 12 mmHg) queda significativa em relação à PAS basal (105 ± 14 mmHg, p = 0,02) (Gráfico 3). Esta observação é reforçada quando comparamos as médias dos valores diários, a PAS se mostrou mais preservada no grupo DN do que no grupo DH (105 ± 3 mmHg vs 102 ± 2 mmHg, respectivamente, p = 0,04).

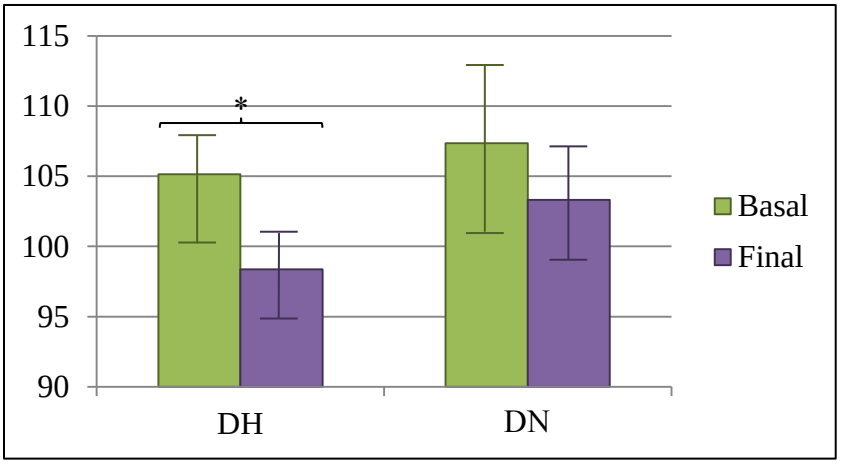


Gráfico 3. Níveis da pressão arterial sistólica basal versus final nos grupos DH e DN.

Erro padrão das médias.

* p = 0,02.

Seguindo os achados da pressão arterial sistólica, a PAD também apresentou queda significativa quando comparamos o basal versus final no grupo DH (67 ± 10 mmHg vs 61 ± 10 mmHg, respectivamente, p = 0,03), enquanto que, no grupo DN a PAD não apresentou diferença significativa entre os tempos (69 ± 22 mmHg vs 65 ± 16 mmHg, respectivamente, p = 0,22) (Gráfico 4). Refletindo esses dados, quando comparamos os valores médios diários entre os grupos observou-se que a PAD se manteve mais preservada no grupo DN (67 ± 2 mmHg) do que no grupo DH (64 ± 3 mmHg, p = 0,02).

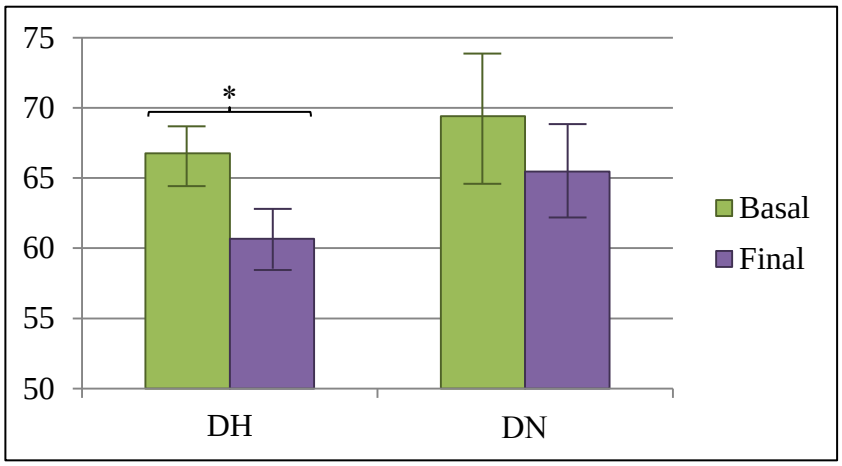


Gráfico 4. Níveis da pressão arterial diastólica basal versus final nos grupos DH e DN.

Erro padrão das médias.

* p = 0,03.

A PAM foi calculada com base na PAS e PAD de cada grupo. As médias basais e finais entre os grupos não foram significativamente diferentes (p = 0,64 e p = 0,22, respectivamente). Os dados desta variável corroboram os achados da PAS e PAD, visto que o grupo DN não apresentou queda significativa entre o basal versus final (82 ± 23 mmHg vs 78 ± 16 mmHg, p = 0,22), ao passo que, no grupo DH observou-se queda significativa da PAM (80 ± 11 mmHg vs 73 ± 9 mmHg, p = 0,008) (Gráfico 5). Em relação à média dos valores diários o grupo DN apresentou maior preservação em comparação com o grupo DH (79 ± 2 mmHg e 75 ± 3 mmHg, respectivamente, p = 0,02).

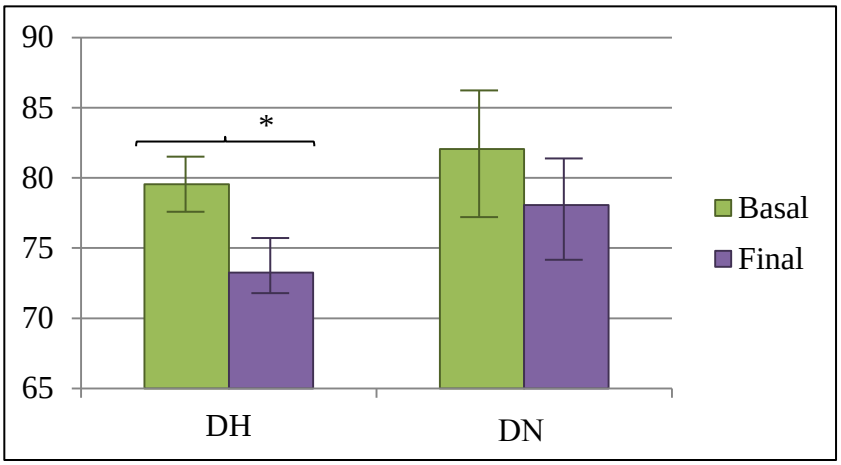


Gráfico 5. Níveis da pressão arterial média basal versus final nos grupos DH e DN.

Erro padrão das médias.

* p = 0,008.

4.5. Avaliação da frequência cardíaca

A frequência cardíaca, dados apresentados nas tabelas 4 e 5, não apresentou grandes variações ao longo dos sete dias, portanto sem diferenças entre os valores basal e final de cada grupo, DH e DN, e também no que se refere à comparação entre os grupos (75 ± 12 bpm vs 73 ± 13 bpm, p = 0,48; 73 ± 13 bpm vs 71 ± 11 bpm, p = 0,57, respectivamente e no tempo final p = 0,69 entre os grupos). A FC se mostrou maior significativamente no grupo DH quando a média dos valores diários foi comparada (76 ± 2 bpm vs 73 ± 2 bpm; p = 0,02).

4.6. Análise das variáveis da função renal

Para avaliação da função renal foram utilizados creatinina e ureia séricos. A creatinina sérica se elevou ao longo da intervenção nos grupos DH e DN, contudo sem apresentar diferença significativa entre as médias basal versus final (1,5 ± 0,4 mg/dL vs 1,6 ± 0,5 mg/dL, p = 0,12; 1,5 ± 0,5 mg/dL vs 1,6 ± 0,5 mg/dL, respectivamente). No grupo DH 9 indivíduos apresentaram aumento ≥ 3 mg/dL dos níveis séricos de creatinina e 8 casos ocorreram no grupo DN (p > 0,99). Somando-se a isso, as comparações das médias diárias entre os grupos

também não terem apresentado diferença relevante (p = 0,17), mostrando que ambas as dietas apresentaram interferência semelhantes na função renal (Gráfico 3).

De maneira similar à creatinina os níveis séricos de ureia não apresentaram diferença significativa nos parâmetros basal versus final, apesar de ter havido elevação nos dois grupos, DH e DN (67,1 ± 36,8 mg/dL vs 74,3 ± 32,6 mg/dL, p = 0,3, e 64,7 ± 29,7 mg/dL vs 69,9 ± 24,3 mg/dL, p = 0,2, respectivamente). Também não apareceram diferenças quando os grupos foram comparados ao final da intervenção (p = 0,61), reforçando a ideia de que ambas as intervenções provocaram o mesmo efeito sobre a função renal (Gráfico 4).

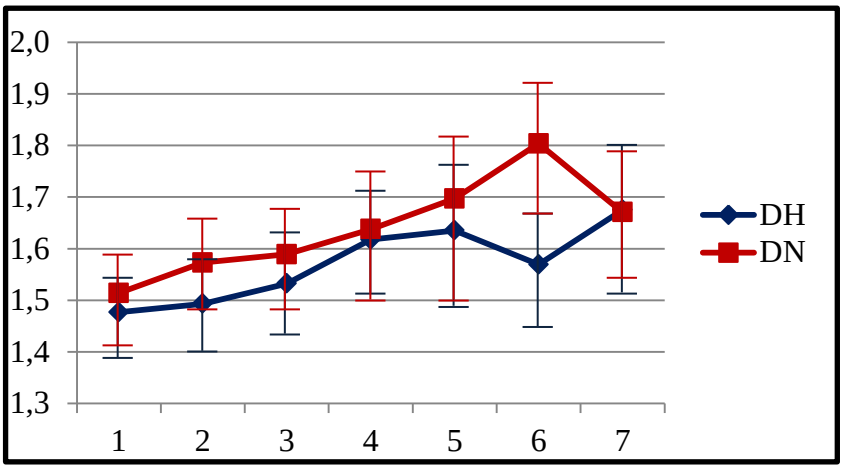


Gráfico 6. Valores médios da creatinina sérica (mg/dL) ao longo da intervenção (n = 44).

Erro padrão das médias.

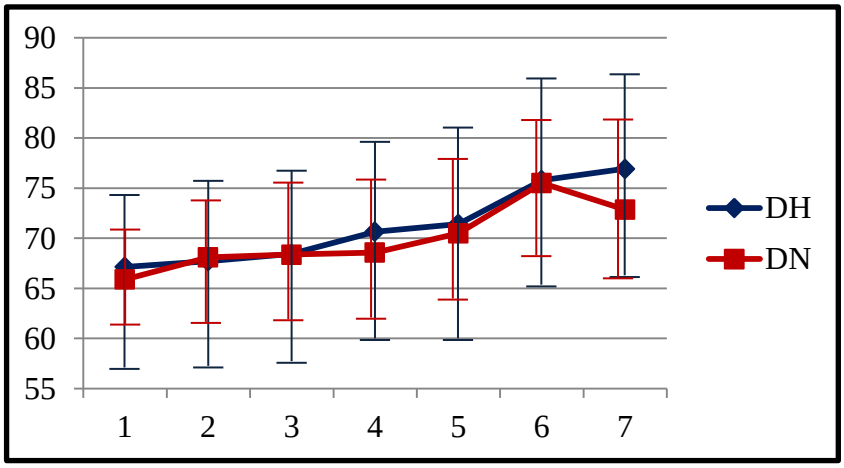


Gráfico 7. Valores médios de ureia sérica (mg/dL) ao longo da intervenção (n = 44).

Erro padrão das médias.

4.7. Outras variáveis

Dentre os exames bioquímicos, a hemoglobina também foi avaliada. Tanto no grupo DH quando no grupo DN, os valores finais aumentaram em relação aos basais, 12,2 ± 2,0 g/dL vs 12,8 ± 2,1 g/dL, p = 0,01 e 11,7 ± 1,6 g/dL vs 12,2 ± 1,8 g/dL, p = 0,01, respectivamente. Quando comparado o valor basal entre os grupos (p = 0,38) e o final (p = 0,31) não houve diferença significativa, da mesma maneira que a diferença entre as variações não foi significativa (p = 0,67) (Tabela 4 e 5).

Os dados diários de potássio sérico estão apresentados nas tabelas 4 e 5. Em ambos os grupos o nível sérico de potássio aumentou, no grupo DH aumentou 0,2 ± 0,6 mmol/L e no DN 0,4 ± 0,8 mmol/L, sem relevância estatística, p = 0,5. A comparação, entre os grupos, da média dos valores diários não apresentou diferença significativa (p = 0,15).

4.8. Terapia medicamentosa

Os medicamentos empregados em terapia domiciliar imediatamente antes da internação, as medicações prescritas durante a internação hospitalar e o valor médio diário das doses utilizadas estão expostos na tabela 8. A dosagem dos medicamentos em uso domiciliar não apresentou diferença entre os grupos. No tempo basal, a dose de captopril foi significativamente maior no grupo que recebeu dieta normossódica (p = 0,03), esta diferença se manteve quando calculamos o valor médio das doses diárias (p = 0,02).

Em relação à furosemida, a dose final no grupo DN foi significativamente maior que a dose inicial (p = 0,02), contudo não se observou diferenças nas doses prescritas entre os grupos.

Tabela 8. Evolução das doses de medicamentos utilizados para o tratamento de ICAD.

	DH				**DN**			
	domiciliar	**basal**	**final**	**média diária**	**domiciliar**	**basal**	**final**	**média diária**
Furosemida (mg/dia)	94,5 ± 64,8	70,9 ± 30,7	73,6 ± 45,1	76,9 ± 32,3	78,1 ± 46,7	60,0 ± 20,5	77,3 ± 32,8	67,1 ± 20,7
Captopril (mg/dia)	27,3 ± 48,0	23,3 ± 46,5	26,1 ± 46,4	17,4 ± 36,0	35,8 ± 35,2	53,1 ± 51,4*	50,6 ± 54,5	51,5 ± 48,7*
Losartana (mg/dia)	15,9 ± 33,2	15,9 ± 33,2	13,6 ± 32,5	15,1 ± 32,5	18,6 ± 41,1	15,0 ± 30,0	9,1 ± 25,1	10,2 ± 25,2
Carvedilol (mg/dia)	31,3 ± 24,6	28,1 ± 17,9	33,5 ± 25,7	31,8 ± 21,3	33,1 ± 26,4	39,2 ± 22,9	38,1 ± 23,0	33,8 ± 22,7
Hidralazina (mg/dia)	48,9 ± 85,0	74,4 ± 92,6	120,5 ± 111,7*	117,1 ± 100,3	30,7 ± 59,7	41,1 ± 64,8	81,8 ± 100,8	73,9 ± 80,5
Nitrato (mg/dia)	15,0 ± 33,1	37,3 ± 44,2	51,8 ± 49,1	53,9 ± 46,1	10,9 ± 21,8	41,8 ± 39,7	48,2 ± 48,0	42,5 ± 41,4
Espironolactona (mg/dia)	24,4 ± 31,0	22,7 ± 29,8	22,7 ± 24,3	23,2 ± 25,4	14,8 ± 15,9	19,9 ± 24,0	23,3 ± 25,1	20,8 ± 20,9
Hidroclorotiazida (mg/dia)	3,4 ± 11,7	3,4 ± 11,7	0	1,4 ± 4,8	5,7 ± 15,3	2,3 ± 10,7	4,5 ± 21,3	4,5 ± 15,1

* Comparação das doses entre os grupos; $p < 0,05$.

4.9. Variáveis da evolução hospitalar

No que se refere ao tempo de internação, intercorrências, readmissões hospitalares e óbitos não houve diferença significativa entre os grupos estudados. Da mesma forma a aceitação da dieta hospitalar não variou entre os grupos (Tabela 9).

Tabela 9. Tempo médio de internação, reinternações, óbitos e aceitação da dieta hospitalar (n = 44).

	DH	**DN**	***p***
Internação (dias)	15,2 ± 9,6	11,8 ± 5,8	0,16
Reinternações n (%)	8 (36,4)	6 (27,3)	0,74
Óbitos n (%)	2 (9,1)	2 (9,1)	1,39
Aceitação da dieta (%)	83,2 ± 14,5	88,1 ± 15,4	0,28

Legenda: DH: dieta hipossódica; DN: dieta normossódica.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

No melhor do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia o efeito de uma dieta hipossódica versus uma dieta normossódica, ambas em vigência de restrição hídrica, na evolução clínica e laboratorial em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada.

Sessenta e três pacientes foram inicialmente avaliados para inclusão no protocolo de pesquisa, dos quais 44 (69%) preencheram os critérios de inclusão e concluíram o protocolo. Os pacientes que compuseram nossa amostra foram aleatoriamente divididos em dois grupos: um recebeu 3 g de cloreto de sódio por dia (1.200 mg de sódio), e o outro recebeu 7 g de cloreto de sódio por dia (2.800 mg de sódio), ambos os grupos tiveram sua ingestão de fluídos limitada a 1.000 ml por dia.

As recomendações atuais das diretrizes são: a *Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica* recomenda a restrição de 3 g de sal por dia em pacientes com IC avançada (Bocchi *et al.*, 2012), a *European Society of Cardiology Guideline 2012* recomenda a restrição de sódio < 2.000 mg/dia (< 5 g/dia de cloreto de sódio) e a restrição de fluidos < 1.500-2.000 ml/dia, porém a própria diretriz reconhece não haver evidência sólida que sustente esta prática (Mcmurray *et al.*, 2012), e a *Heart Failure Practice Guideline 2010* recomenda considerar a restrição < 2.000 mg para IC moderada a grave, com nível de evidência C, que significa opinião consensual e resultado de estudos observacionais (Lindenfeld *et al.*, 2010).

Entretanto, os pacientes com IC apresentam a homeostase do sódio alterada. O músculo cardíaco debilitado por cardiomiopatia é incapaz de gerar débito suficiente provocando a diminuição do fluxo sanguíneo renal e por consequência o aumento da secreção de hormônios antidiuréticos, levando a retenção de sódio e água e o aparecimento dos sinais e sintomas da IC.

Um grupo de pesquisadores italianos propôs em estudos anteriores que uma baixa dose de solução salina hipertônica intravenosa em união a altas doses de diuréticos, restrição hídrica e 2.800 mg de sódio dietético (7 g de cloreto de sódio) traga benefícios no tratamento de ICAD de maneira que o fluido extracelular seja mobilizado para os vasos sanguíneos através da osmolaridade e rapidamente este volume extra seja excretado por ação dos diuréticos intravenosos (Licata *et al.*, 2003; Parrinello *et al.*, 2012; Parrinello *et al.*, 2015).

Contudo, conforme observado, aquele estudo utilizou solução intravenosa, não sendo possível extrapolar este efeito para a ingestão oral de sódio. Aquela hipótese se reforça nos estudos em pacientes com IC compensada, da mesma equipe (Paterna *et al.*, 2008; Paterna *et al.*, 2009; Parrinello *et al.*, 2015). Nestes estudos a ingestão de sódio moderada (2.800 mg/dia) em associação a restrição hídrica (1.000 ml) e altas doses de diuréticos obteve melhores resultados em relação à readmissão hospitalar por descompensação clínica, ativação neuro-humoral e função renal. Os autores justificam que a manutenção adequada do volume arterial pode inibir a ativação neuro-hormonal, aumentar a diurese e diminuir os níveis dos hormônios antidiuréticos. E afirma que, a baixa ingestão de sódio (1.800 mg/dia, correspondendo a 4,5g de cloreto de sódio) provoca diminuição no volume plasmático e queda nos níveis séricos de sódio, e subsequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Entretanto, os estudos foram realizados em paciente com IC compensada, não podendo, esses resultados, serem livremente extrapolados para os pacientes em quadros de descompensação da IC.

Portanto, baseado nas recomendações das diretrizes citadas e nos estudos realizados em pacientes com IC crônica compensados, nosso estudo assumiu 3 g e 7 g de cloreto de sódio por dia para o tratamento de pacientes com ICAD incluídos na pesquisa, objetivando respectivamente um regime de ingesta com restrição de sódio e com teor normal de sódio na dieta.

Em relação à restrição hídrica, utilizamos 1.000 ml por dia para ambos os grupos, pois uma ingestão não controlada poderia influenciar na resolução da congestão e provocar hiponatremia dilucional. O estudo realizado por Paterna e cols. em pacientes com IC reforça esta hipótese (Paterna *et al.*, 2009). Naquele estudo os grupos que receberam uma restrição hídrica mais modesta (2.000 ml/dia), ao invés de restrição de 1.000 ml/dia, com dieta normossódica ou hipossódica, com doses mais altas ou convencionais de diuréticos apresentaram piores resultados clínicos e neuro-humorais. Outros estudos defendem esta restrição de fluidos associada à dieta normossódica.

Por meio desta abordagem nosso estudo revelou que os pacientes que consumiram uma dieta hipossódica apresentaram maior risco de desenvolverem queda nos níveis séricos de sódio sugerindo a ocorrência de um balanço negativo de sódio e possivelmente de hiponatremia deplecional. Outro achado importante do nosso estudo foi a preservação dos níveis de pressão arterial sistêmica e manutenção de valores médios mais baixos da frequência cardíaca naqueles pacientes que receberam dieta normossódica. Soma-se a isso o fato de a

dieta hipossódica não ter apresentado diferença na resolução da congestão em relação à dieta normossódica, e ambas terem exibido a mesma resposta no que diz respeito à função renal.

5.1. Constituição da casuística

Mediante os dados basais podemos afirmar que a randomização da amostra entre os grupos cumpriu seu papel em evitar vieses, pois, os dados de peso, gênero, perfil hemodinâmico de descompensação, variáveis da função cardíaca, antecedentes pessoais, etiologia da doença de base e peso corporal basal não apresentaram diferenças entre si.

O *Primeiro Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (BREATHE)* é um estudo multicêntrico que descreveu as características clínicas, tratamento e prognóstico de mais de 1.200 pacientes admitidos por IC aguda em 51 centros, nas cinco regiões brasileiras (Albuquerque *et al.*, 2015). Comparando nossa amostra com os resultados do registro BREATHE observamos que nossos indivíduos podem ser considerados um pouco mais jovens do que aqueles, 57,9 ± 12,1 anos vs 64,1 ± 15,9 anos, sendo que 2,2% tinham mais que 75 anos contra 73,1% naquele estudo. Um pouco mais da metade dos nossos pacientes eram do gênero masculino em contraste com os 60% do gênero feminino naquele estudo.

Em concordância com os dados do estudo BREATHE, mais da metade dos nossos pacientes apresentavam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (88,6%), hipertensão (54,5%) e perfil hemodinâmico quente e úmido de descompensação (79,5%). Além desses dados, nossos pacientes foram avaliados quanto ao diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo através do exame de doppler ecocardiografia; por meio deste exame pudemos notar que o remodelamento das câmaras cardíacas também estava presente na maioria dos indivíduos investigados. Antagonicamente ao baixo número de pacientes com o diagnóstico de doença de Chagas naquele estudo (11%) nossos dados mostram que a etiologia que compromete a função cardíaca mais prevalente na nossa amostra foi esta doença, 43,2% dos pacientes.

Em relação aos antecedentes pessoais, diabetes mellitus e dislipidemia aparecem em ambos os estudos em porcentagens muito semelhantes, 34,0% vs 43,2% e 36,7% vs 31,8%, comparando-se os dados do estudo BREATHE e os do nosso estudo, respectivamente.

Diferentemente dos nossos pacientes, o registro apresenta uma porcentagem menor de pacientes que sofrem com o diagnóstico de doença renal crônica, 21,4% vs 40,9%.

Estes achados reforçam a ideia de que o HCFMRP-USP *Campus* recebe os graves pacientes de Ribeirão Preto – SP e região, pois este hospital é classificado com nível terciário de atenção à saúde.

5.2. Resolução da congestão

Os parâmetros utilizados para acompanhar a evolução do grau de congestão sistêmica associada à IC foram o peso corporal, balanço hídrico, acompanhados diariamente, e os níveis séricos de NT-proBNP, coletados no primeiro e último dia de intervenção.

A média de perda de peso dos 44 pacientes investigados foi de -3,4 ± 3,2 kg, equivalendo grosso modo a uma perda de cerca de 500 ml de líquidos por dia de internação, mostrando, portanto que as medidas clínicas de descongestão produziram o efeito clínico esperado. A média de perda de peso entre os grupos DH (-3,9 ± 3,0 kg) e DN (-3,0 ± 3,4 kg), equivalentes à perda de 4,7% e 4,2% do peso corpóreo inicial em cada um dos respectivos grupos, não mostrou diferença significativa, p = 0,39.

É possível notar que o balanço hídrico acumulado acompanhou a perda de peso em ambos os grupos, portanto, indicando claramente que a perda de peso ocorreu em função da perda hídrica e redução da congestão, conforme era esperado.

Nossos resultados, portanto, indicam que ambas as dietas empregadas, vinculadas à restrição hídrica, associaram-se a graus semelhantes de descongestão. Esses resultados reforçam aqueles obtidos por Aliti e cols. que comparou os efeitos de uma dieta com restrição severa em sódio (800 mg/dia, correspondente a 2 g de cloreto de sódio) e líquidos (800 mL/dia) contra uma dieta sem restrições (aproximadamente 3.000 a 5.000mg/dia de sódio, equivalentes a 7,5 g a 12,5 g de cloreto de sódio, e ao menos 2.500mL/dia de fluidos) na perda de peso e estabilidade clínica em pacientes com ICAD. Aquele estudo também não encontrou diferença significativa na perda peso corporal entre os grupos após 3 dias de intervenção (-4,4 ± 2,9 kg vs -4,7 ± 5,6 kg, respectivamente, p = 0,82) (Aliti *et al.*, 2013).

Dosagem sérica de NT-proBNP foi utilizada em nosso estudo para avaliar o grau de ativação neuro-hormonal nesta população de pacientes com ICAD. Vale ressaltar que o

estímulo para secreção do peptídeo natriurético pelos cardiomiócitos é a própria distensão da fibra cardíaca. Dessa forma, os níveis de BNP se elevam de maneira proporcional ao grau de aumento das pressões de enchimento das câmaras cardíacas, sendo um marcador da intensidade da congestão. Os nossos resultados mostrando valores iniciais elevados em todos os pacientes incluídos no estudo confirmam a presença de congestão grave. Por outro lado, a queda dos valores de NT-proBNP reflete o grau de redução da pressão de enchimento das câmaras cardíacas que segue em paralelo à redução da congestão ao longo do tratamento da ICAD.

Em relação aos valores de NT-proBNP observados em nosso estudo, o grupo DN apresentou queda significativa no valor sérico final comparado ao basal, não se observando no grupo DH tal redução significativa. É válido considerar que esses resultados não devem refletir reais diferenças na redução do grau de ativação neuro-hormonal e da redução da congestão entre os grupos, uma vez que o desvio padrão desta variável é muito amplo, provocando acentuada redução do poder estatístico dos métodos usados para a comparação entre as medianas. Reforça essa interpretação o fato de que não houve diferença considerável entre os grupos na comparação dos valores de NT-proBNP nas condições basal e final. Contudo, essa diferença de comportamento do peptídeo natriurético poderia indicar uma redução mais pronta da ativação neurohumoral no grupo que recebeu dieta normossódica quando comparado ao grupo com dieta hipossódica, como sugerem os resultados reportados em outros estudos (Paterna *et al.*, 2005; Paterna *et al.*, 2008; Paterna *et al.*, 2009). Entretanto, o nosso estudo não foi dimensionado para explorar essa variável o que faz com que esse resultado precise ser mais bem avaliado em estudos posteriores com maior casuística.

A ativação neuro-hormonal avaliada através do BNP no estudo de Aliti e cols. encontrou um maior número de pacientes com níveis séricos > 700 pg/mL alocados no grupo com rigorosa restrição hidro salina ao final do estudo (Aliti *et al.*, 2013). Entretanto, o fato de não haver restrição de líquidos em um dos grupos pode ter alterado a percepção do efeito da quantidade ingerida de sódio nos parâmetros de descongestão, pois conforme o estudo de Paterna e cols., as mesmas quantidades ingeridas de sódio e doses de diuréticos provocaram diferentes efeitos na resolução da congestão quando a quantidade de líquidos (1.000 vs 2.000 mL) foi diferente (Paterna *et al.*, 2009).

Em seu estudo de descongestão de pacientes com ICAD com a utilização ou não da solução salina hipertônica (SSH), Parrinello e cols. também verificou queda significativa da ativação neuro-humoral através dos valores séricos de BNP. Naquela ocasião ambos os

grupos apresentaram queda significativa, porém a diminuição foi maior no grupo que recebeu a SSH. No que se refere à perda de peso, ambos os grupos apresentaram perda significativa, entretanto o grupo que recebeu SSH apresentou peso na alta menor que o encontrado no outro grupo (Parrinello *et al.*, 2012).

Portanto, nossos achados corroboram os encontrados no estudo de Aliti e cols. (Aliti *et al.*, 2013) no que tange a diminuição da ativação neuro-humoral e o peso corporal, pois, a resposta da nossa intervenção nessas variáveis foi similar em ambos os grupos, independente do nível de ingestão de sódio.

No que diz respeito à dose de medicamentos utilizados para o tratamento de ICAD, pudemos observar que as doses domiciliar, basal, final e média diária de furosemida, independentemente da via de administração, não diferiram entre os grupos estudados, reforçando a noção de que os graus semelhantes de descongestão observado em ambos os grupos não ocorreu na dependência de uso de doses diferentes de diuréticos de alça. Nesse sentido, nossos resultados são semelhantes aos relatados por Aliti e cols. que também não identificaram diferença nas doses utilizadas entre os grupos (Aliti *et al.*, 2013).

Com relação aos demais medicamentos, as dose basal e média diária de captopril foram mais elevadas no grupo DN em comparação com o grupo DH. É plausível supor que essa diferença nas doses do captopril tenha ocorrido pela diferença dos valores de PA, mais preservada no grupo DN, o que permitiu uso de doses mais elevadas desse medicamento. Da mesma maneira, o aumento significativo da dose de furosemida ao final do estudo no grupo DN só foi possível pela manutenção dos níveis de PA e sódio sérico. Os demais fármacos não apresentaram diferenças nas dosagens entre os grupos.

O tempo médio de internação, número de reinternações, número de óbitos em 30 dias e a aceitação da dieta hospitalar não apresentaram diferença significativa entre os grupos estudados. Nossos pacientes ficaram internados, em média, por 13,5 ± 8,0 dias e apesar de não haver diferença, o grupo DH permaneceu hospitalizado, em média, por 3,4 dias a mais do que os pacientes do grupo DN. A porcentagem de reinternações na amostra total foi de 32% no período de 30 dias após a finalização da intervenção. Não houve óbitos no período da intervenção, porém o número total de óbitos nos 30 dias de seguimento foi de 9,1%.

Quanto à aceitação da dieta hospitalar, esta ficou em torno de 80% nas grandes refeições, mostrando não ter havido interferência da intervenção na ingestão total de calorias, macro e micronutrientes da dieta.

Conforme encontrado em nossos achados, Aliti e cols. não observaram óbitos durante a intervenção, contudo naquele estudo não houve registro de morte também no período de 30 dias de seguimento. O número de reinternações encontrado por aquele estudo foi de 25% do total da amostra e o tempo de permanência hospitalar foi a metade dos nossos achados (Aliti *et al.*, 2013). No estudo em que se testou a SSH, o grupo que recebeu a solução permaneceu 3,9 dias a menos hospitalizado, semelhante ao observado em nosso estudo, entretanto a média total de dias hospitalizado foi menor que a nossa, em torno de 8,2 dias (Parrinello *et al.*, 2012).

Em uma revisão sistemática, composta por seis estudos randomizados que comparam os efeitos de dietas normossódicas (4,5 g de cloreto de sódio) e hipossódicas (7 g de cloreto de sódio) em pacientes com IC sistólica crônica, foi observado que a mortalidade por todas as causas, por morte súbita e por IC foi maior nos grupos que receberam dieta hipossódica. Da mesma maneira o número de readmissões hospitalares foi maior nos pacientes que receberam dieta hipossódica (Dinicolantonio *et al.*, 2013). Uma coorte observacional mais recente investigou a associação entre a quantidade de sódio consumida com a taxa de mortalidade, internações por IC e mortalidade cardiovascular em pacientes com IC sintomáticos revelando que uma restrição de cloreto de sódio < 6,25 g/dia associou-se com maior risco de morte ou internações por IC (Doukky *et al.*, 2016). Aquele estudo também revelou uma maior taxa de morte ou internações por IC em pacientes com restrição de sódio dietético e sem o uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina.

As diferentes ingestões de sódio utilizadas no nosso estudo não foram capazes de interferir no tempo de internação, reinternações e óbitos em 30 dias, ainda que valha a pena salientar que o tamanho amostral do estudo não foi dimensionado para se investigar de forma conclusiva esses desfechos clínicos.

Em relação aos demais estudos, podemos afirmar que nossa amostra apresenta caraterísticas associadas a pior prognóstico, como: etiologia chagásica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e remodelamento cardíaco. Além disso, são raros os estudos que investigaram a associação de restrição de sódio dietético e fluidos com a taxa de mortalidade, reinternações e tempo de internação em pacientes com ICAD.

5.3. Níveis séricos de sódio

Por meio do que pudemos observar nos valores séricos de sódio, a dieta normossódica associada à restrição hídrica foi capaz de manter os níveis de natremia em valores mais elevados (média diária de sódio sérico 137,4 ± 0,9 mmol/L) nos pacientes durante o tratamento da ICAD em comparação com a dieta hipossódica (média diária de sódio sérico 136,0 ± 0,5 mmol/L), valor de $p < 0,01$. Esses resultados foram observados perante intensidade semelhante de uso de diuréticos de alça e com graus semelhantes de descongestão. Não menos significante, e acompanhando esses resultados médios do grupo, observamos 4 casos de hiponatremia no sétimo dia de intervenção, todos incidentes no grupo de dieta hipossódica.

Os baixos níveis séricos de sódio e a hiponatremia (natremia < 135 mmol/L) estão associados à elevação a ativação do SRAA, SNS e liberação de arginina vasopressina, criando um círculo vicioso que exacerba os sintomas de hiponatremia, conduzindo a um agravamento da síndrome de IC, piora da função cardíaca e mau prognóstico. Os sintomas mais comuns são dor de cabeça, náusea e vômitos, entretanto podem ser mais graves, levando a convulsões e coma, motivado pelo edema cerebral, aumento da pressão intracelular e hipóxia cerebral (Oren, 2005).

A monitoração diária dos níveis de sódio sérico permitiu ainda observar uma tendência à elevação da natremia nos primeiros dias de tratamento, principalmente no grupo DN, como se percebe pelos gráficos 1 e 2, contudo sem alcançarmos significância estatística. É plausível supor que essa elevação tenha ocorrido em virtude da excreção urinária de água livre e consequentemente da redução do estado de hipervolemia (descongestão) levando à atenuação do componente dilucional da hiponatremia, típico da ICAD.

Entretanto, com a evolução subsequente, particularmente após o quarto dia de internação, observa-se queda na natremia de ambos os grupos, sendo mais acentuada no grupo DH, que atingiu valores finais ao sétimo dia significativamente reduzidos quando comparados ao grupo DN, naqueles pacientes que concluíram os sete dias de intervenção. É válido supor que essa queda progressiva da natremia, nesta fase do tratamento da ICAD, deva-se a um mecanismo deplecional, causado pelo aumento da eliminação de sódio urinário pela ação dos potentes diuréticos de alça aliado à baixa ingestão de sódio dietético resultando em balanço negativo sódio. Vale ressaltar que a queda progressiva do sódio sérico levou a hiponatremia

em 25% dos pacientes que receberam dieta hipossódica durante os sete dias de intervenção, contra nenhum caso no grupo tratado com dieta normossódica.

Os nossos resultados corroboram as observações relatadas por outros estudos. Paterna e cols. observaram queda nos níveis séricos de sódio entre o tempo basal e após 90 e 180 dias de uma dieta hipossódica em pacientes com IC crônica (138,3 ± 5 mmol/L vs 132,3 ± 4 mmol/L vs 132,1 ± 5 mmol/L), ao passo que a dieta normossódica foi capaz de preservar os níveis séricos iniciais (138,7 ± 7mmol/L vs 140,4 ± 3 mmol/L vs 139,5 ± 6 mmol/L). Naquele estudo os pacientes receberam a dieta hipossódica (1.800 mg de sódio por dia, correspondendo a 4,5 g de cloreto de sódio, 1.000 mL de restrição hídrica e 250 a 500 mg de diuréticos por dia) ou a dieta normossódica (2.800 mg de sódio por dia, correspondendo a 7 g de cloreto de sódio, 1.000 mL de fluidos e 250 a 500 mg de diuréticos) após 30 dias da alta até completarem 180 dias de seguimento. Aquele estudo também mostrou menores taxas de reinternações no grupo que recebeu dieta normossódica e significante diminuição nos níveis séricos de BNP, aldosterona e ativação plasmática de renina (Paterna *et al.*, 2008).

Tal como uma dieta hipossódica pode causar diminuição nos níveis séricos de sódio, uma alta ingestão de fluidos também. Observando dados de um estudo que avaliou o efeito de oito diferentes combinações (ingestão de sódio, restrição hídrica e dose de diuréticos) nos índices de readmissões e ativação neuro-hormonal por seis meses, é legítimo afirmar a influência da ingestão hídrica nos fatores avaliados. Selecionando dois grupos daquele estudo: ambos receberam 2.800 mg de sódio e altas doses de diuréticos, porém um realizou restrição hídrica em 1.000 ml (grupo A) e o outro 2.000 ml (grupo E). O grupo A foi hábil em preservar os níveis séricos de sódio (139,7 ± 0,6 mmol/L vs 139,6 ± 0,6 mmol/L) ao passo que o grupo E apresentou queda significativa (140,1 ± 0,6 mmol/L vs 134,3 ± 0,4 mmol/L, $p < 0,0001$), sugerindo a ocorrência de hiponatremia dilucional, provocada pelo aumento da ingestão de fluidos. Como resultado final o grupo A obteve as menores taxas de readmissões e ativação neuro-hormonal (Paterna *et al.*, 2009).

Logo, a manutenção dos níveis séricos de sódio normal tem sido associada a melhor prognóstico, menores taxas de ativação neurohumoral e readmissões hospitalares, e maior média de sobrevida (Lee e Packer, 1986; Oren, 2005; Gheorghiade *et al.*, 2006; Fonarow *et al.*, 2008; Deubner *et al.*, 2012). Saepudin e cols. em seu estudo retrospectivo observacional verificaram que os pacientes internados por IC que apresentaram pelo menos um episódio de sódio sérico menor que 135 mEq/L ao longo da internação representaram 22% de uma amostra de 464 indivíduos. Naquele estudo a hiponatremia se associou com menores taxas de

administração de IECA, menores níveis de pressão arterial na admissão e maiores de edema periférico, ascite e fadiga. Também observaram que o tempo de permanência hospitalar (11(8-15) dias vs 8(5-12) dias) e a taxa de mortalidade intra-hospitalar (29,1% vs 7,7%) foi maior nos indivíduos que exibiram hiponatremia do que naqueles que não apresentaram, respectivamente (Saepudin *et al.*, 2015). Em outro estudo com 1000 pacientes com insuficiência cardíaca foi observado uma curva em forma de "U" para os níveis séricos em relação à mortalidade. Naquele estudo faixa de nível sérico com melhor prognóstico foi entre 140 a 145 mmol/L (Deubner *et al.*, 2012).

Visto isso, ainda que, os estudos intervencionais acima citados, tenham sido realizados em pacientes com IC compensados, os nossos achados reforçam aqueles. A ingestão reduzida de sódio dietético influenciou negativamente a natremia em pacientes em tratamento de ICAD, pois os pacientes do grupo DH exibiram níveis séricos de sódio mais baixos no 7° dia de intervenção do que os do grupo DN, além de provocar o aumento no risco de casos de hiponatremia.

5.4. Pressão arterial e frequência cardíaca

Durante o tratamento de ICAD é comum observar quadros de diminuição da PA com ou sem efeitos ortostáticos, isso porque o débito cardíaco nesses pacientes não é suficiente para manter os níveis adequados da PA. Além disso, as medicações usualmente utilizadas provocam diminuições na pressão arterial, por exemplo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e diuréticos. Como consequência de pressões arteriais baixas pode ocorrer hipoperfusão coronariana, deterioração renal e acidente vascular cerebral (Bocchi Ea, 2005; Jindrich *et al.*, 2008).

Concordando com outros estudos (Paterna *et al.*, 2008), nossos achados demonstram que ambos os grupos apresentaram queda da pressão arterial, entretanto a queda foi significativa unicamente no grupo que recebeu dieta hipossódica. O grupo DN mostrou-se capaz em preservar os valores médios diários da PAS, PAD e PAM ao longo da intervenção. Isso, provavelmente, ocorre em razão da maior ingestão de sódio dietético conduzir ao aumento da concentração osmótica dentro dos vasos que, consequentemente, desloca os fluídos intersticiais para os vasos, resultando em aumento do volume plasmático,

vasodilatação periférica e efeito inotrópico cardíaco direito (Bocchi *et al.*, 2012), provocando, desta maneira, a manutenção adequada da PA. Segunda Paterna e cols. a expansão do volume plasmático conduz a inibição da ativação neuro-hormonal, aumento da diurese e natriurese (Paterna *et al.*, 2008). Em nosso estudo, apesar de observarmos a manutenção dos valores médios de PA, o tamanho da nossa amostra não foi capaz de constatar diferença na ativação neurohumoral e diurese entre os grupos.

Em nosso estudo a PA ficou em média 102/64 mmHg no grupo DH e 105/67 mmHg no grupo DN, essa diferença foi considerada significativa. Não foi encontrada diferença significativa entres os grupos quando comparados os dados basais e finais entre eles. Entretanto, a PAM apresentou diminuição de 6 mmHg no grupo DH e 4 mmHg no grupo DN, esta queda representou diferença significativa no grupo DH, porém não significativa no grupo DN. Portanto, a média dos valores diários da PAM apresentou-se significativamente diferente entre os grupos, revelando a capacidade da dieta normossódica em preservar a pressão arterial.

Jindrich e cols. em seu estudo de observação do perfil e prognóstico de pacientes com IC hospitalizados, com uma amostra de 320 indivíduos, constatou que 55% destes morreram ao longo de cinco anos de acompanhamento, sendo que os pacientes que apresentavam baixas pressões arteriais sistólicas ou diastólicas foram associados a pior prognóstico. Segundo ele a PAD é um marcador definitivo de prognóstico, visto que é o fator mais importante para manutenção do fluxo sanguíneo adequado nas coronárias (Jindrich *et al.*, 2008).

Os estudos da equipe italiana que avaliaram a ingestão de dieta normossódica ou hipossódica em pacientes com IC crônica e os estudos que avaliaram os efeitos do uso de solução salina hipertônica em ICAD também apresentaram queda significativa da PA em todos os grupos (Paterna *et al.*, 2005; Paterna *et al.*, 2008; Paterna *et al.*, 2009; Parrinello *et al.*, 2012). Portanto, de uma maneira geral nosso estudo mostrou que a dieta hipossódica induziu a queda na pressão arterial enquanto que a dieta normossódica foi capaz preservar a PA mais elevada.

Outro fator associado a pior prognóstico são os altos valores de frequência cardíaca (Jindrich *et al.*, 2008). Ao longo da nossa intervenção a FC se comportou de modo instável, com aumentos e diminuições que não provocaram diferença significativa quando analisado dia a dia. Contudo através da média dos valores diários de FC foi possível notar que a DH (76 ± 2 bpm) associou-se a valores mais elevados de FC em relação à média dos valores diários de FC do grupo DN (73 ± 2 bpm, $p = 0,03$).

É plausível supor que os valores mais elevados de FC no grupo DH possa refletir a ativação adrenérgica secundária a menores níveis de PA, indiretamente refletindo menor enchimento arterial e redução do débito cardíaco (Oren, 2005).

Portanto, nossos resultados sugerem a influência dos níveis de ingesta de sódio sobre os níveis de pressão arterial e de frequência cardíaca nos pacientes com ICAD, que são índices reconhecidamente associados ao tempo de sobrevida e ao risco de readmissões hospitalares. Conclusões mais definitivas sobre esse ponto específico demandam estudos mais amplos dimensionados para testar essa hipótese.

5.5. Outras medidas

Ureia e creatinina séricas foram os parâmetros utilizados para avaliar a função renal da nossa amostra. Em ambos os grupos a ureia obteve aumento progressivo nos níveis séricos, porém este aumento não representou diferença significativa entre os níveis basal versus final e também não foi verificada diferença entre os grupos.

A creatinina sérica exibiu aumento nos níveis séricos ao longo da intervenção, contudo sem apresentar significância estatística, tanto em comparação aos valores basais como entre os grupos. A elevação da creatinina sérica igual ou maior que 0,3 mg/dL em relação ao basal foi observada nos dois grupos estudados de maneira similar.

Da mesma maneira que observado em nosso estudo, o dados de Aliti e cols. não revelaram diferença nos níveis séricos de ureia e creatinina inicial vs final, e entre os grupos que receberam dieta hipossódica com restrição de 800 ml de fluidos ou dieta normossódica e ingestão hídrica livre (Aliti *et al.*, 2013). Nos estudos de Paterna e cols. em pacientes com IC crônica consumindo dieta normossódica ou hipossódica, foi observado aumento sérico nos níveis de creatinina apenas nos grupos que receberam dieta hipossódica ou naqueles que realizaram restrição hídrica em 2.000ml por dia (Paterna *et al.*, 2008; Paterna *et al.*, 2009). Em relação aos níveis séricos de ureia, um estudo mostrou aumento nos dois grupos, com ou sem restrição de sódio, porém foi considerado maior no grupo que recebeu dieta hipossódica (Paterna *et al.*, 2008). Em outro estudo, Paterna mostrou que a dieta normossódica aliada à restrição hídrica de 1.000 ml não influenciou alteração da função renal após 180 dias dessa dieta em comparação com os valores iniciais (Paterna *et al.*, 2009), além disso, a preservação

da função renal foi associada a menor taxa de readmissão hospitalar por piora da IC. Paterna e cols. atribuem isso ao aumento do volume plasmático que consequentemente diminui os níveis de hormônios antidiuréticos e aumenta a diurese (Paterna *et al.*, 2008; Paterna *et al.*, 2009).

Podemos observar que são raros os dados que mostram a influencia da ingestão de sódio em pacientes em tratamento de ICAD. Soma-se a isso o fato de que o tamanho da nossa amostra não foi dimensionado para avaliar a evolução desta variável, comprometendo a interpretação dos dados.

Em relação à hemoglobina, ambos os grupos apresentaram elevação significativa no tempo final comparado com o basal, conforme esperado. Este fato pode ser justificado pela concentração do volume sanguíneo consequência do tratamento com diuréticos nos pacientes com ICAD. Outros estudos não encontraram diferença nesta variável após intervenção (Issa *et al.*, 2007; Aliti *et al.*, 2013; Doukky *et al.*, 2016).

O potássio sérico também foi avaliado por nosso estudo para verificar a influencia da função renal. Nossos achados não mostraram diferença significativa nos níveis séricos médios entre os grupos e também não foi observada diferença entre os níveis séricos basal versus final.

Nossos achados corroboram com os dados do estudo de Aliti e cols., pois aqueles pesquisadores também não encontram diferença nos níveis séricos de potássio inicial versus final de ambos os grupos (Aliti *et al.*, 2013). Os estudos da equipe italiana igualmente não observaram diferença nos níveis séricos de potássio entre os grupos avaliados, tanto quando foi utilizada SHH ou quando foi empregada dieta normossódica ou hipossódica (Paterna *et al.*, 2008; Parrinello *et al.*, 2012).

Por meio desses achados, podemos notar que o potássio não sofre influência da quantidade de sódio ingerida.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÃO

O emprego de dieta normossódica no tratamento de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca agudamente descompensada associou-se à melhor preservação dos níveis séricos de sódio, dos valores de pressão arterial e da manutenção da frequência cardíaca em valores mais reduzidos. Soma-se a isso o fato de que o consumo de dieta hipossódica não se vinculou a benefícios adicionais no tocante à redução da congestão, melhora dos sintomas, melhora da função renal e na redução da ativação neurohumoral.

Como implicações clínicas, nossos resultados sugerem que a dieta hipossódica não deva ser empregada como rotina no tratamento de pacientes com ICAD. Por outro lado, é válido ressaltar que são necessários estudos com casuística mais ampla que permitam investigar adequadamente o impacto dos diferentes níveis de restrição dietética de sódio e da restrição de fluidos sobre desfechos clínicos como o tempo de internação, número de readmissões e mortalidade.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

ALBUQUERQUE, D. C. et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. **Arq Bras Cardiol,** v. 104, n. 6, p. 433-42, Jun 2015. ISSN 1678-4170 (Electronic)
0066-782X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26131698 >.

ALITI, G. B. et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. **JAMA Intern Med,** v. 173, n. 12, p. 1058-64, Jun 24 2013. ISSN 2168-6114 (Electronic)
2168-6106 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689381 >.

ALSAFWAH, S. et al. Congestive heart failure is a systemic illness: a role for minerals and micronutrients. **Clin Med Res,** v. 5, n. 4, p. 238-43, Dec 2007. ISSN 1554-6179 (Electronic)
1539-4182 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367709 >.

AMBROSY, A. P. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. **J Am Coll Cardiol,** v. 63, n. 12, p. 1123-33, Apr 1 2014. ISSN 1558-3597 (Electronic)
0735-1097 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491689 >.

BELZITI, C. A. et al. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications. **Rev Esp Cardiol,** v. 63, n. 3, p. 294-302, Mar 2010. ISSN 1579-2242 (Electronic)
0300-8932 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196990 >.

BOCCHI EA, E. A. I Diretriz Latino-Americana para Avaliação e Conduta na Insuficiência Cardíaca Descompensada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 85, n. 3, 2005.

BOCCHI, E. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arq Bras Cardiol,** v. 98, n. 1 supl. 1, p. 1-33, 2012.

BUNDKIRCHEN, A.; SCHWINGER, R. H. G. Epidemiology and economic burden of chronic heart failure. **European Soziety of Cardiology,** v. 6, p. 57-67, 2004.

DAVIS, R. C.; HOBBS, F. D.; LIP, G. Y. ABC of heart failure. History and epidemiology. **BMJ,** v. 320, n. 7226, p. 39-42, Jan 1 2000. ISSN 0959-8138 (Print)
0959-535X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617530 >.

DEC, G. W. Acute decompensated heart failure: the shrinking role of inotropic therapy. **J Am Coll Cardiol,** v. 46, n. 1, p. 65-7, Jul 5 2005. ISSN 0735-1097 (Print)
0735-1097 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992637 >.

DEUBNER, N. et al. Dysnatraemia in heart failure. **Eur J Heart Fail,** v. 14, n. 10, p. 1147-54, Oct 2012. ISSN 1879-0844 (Electronic)
1388-9842 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820314 >.

DICKSTEIN, K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the

European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). **Eur Heart J,** v. 29, n. 19, p. 2388-442, Oct 2008. ISSN 1522-9645 (Electronic)
0195-668X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799522 >.

DINICOLANTONIO, J. J.; CHATTERJEE, S.; O'KEEFE, J. H. Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence? **Prog Cardiovasc Dis,** v. 58, n. 4, p. 401-6, Jan-Feb 2016. ISSN 1873-1740 (Electronic)
0033-0620 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721179 >.

DINICOLANTONIO, J. J. et al. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. **Heart**, Mar 12 2013. ISSN 1468-201X (Electronic)
1355-6037 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914535 >.

DOUKKY, R. et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. **JACC Heart Fail,** v. 4, n. 1, p. 24-35, Jan 2016. ISSN 2213-1787 (Electronic)
2213-1779 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738949 >.

ELIZABETH, G. N. **Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases**. 2006.

FIORELLI, A. I. et al. Insuficiência cardíaca e transplante cardíaco. . **Revista de Medicina (São Paulo),** v. 87, n. 2, p. 105-20, 2008.

FONAROW, G. C. et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. **Arch Intern Med,** v. 168, n. 8, p. 847-54, Apr 28 2008. ISSN 1538-3679 (Electronic)
0003-9926 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443260 >.

FRANCIS, G. S. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). **Circulation,** v. 82, n. 5, p. 1724-9, Nov 1990. ISSN 0009-7322 (Print)
0009-7322 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146040 >.

GHEORGHIADE, M. et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. **JAMA,** v. 296, n. 18, p. 2217-26, Nov 8 2006. ISSN 1538-3598 (Electronic)
0098-7484 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090768 >.

GRAUDAL, N. et al. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. **Am J Hypertens,** v. 27, n. 9, p. 1129-37, Sep 2014. ISSN 1941-7225 (Electronic)
0895-7061 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651634 >.

HOORN, E. J.; ZIETSE, R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. **Am J Kidney Dis,** v. 62, n. 1, p. 139-49, Jul 2013. ISSN 1523-6838 (Electronic)
0272-6386 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291150 >.

HOYERT, D. L.; XU, J. Deaths: preliminary data for 2011. **Natl Vital Stat Rep,** v. 61, n. 6, p. 1-51, Oct 10 2012. ISSN 1551-8922 (Print)
1551-8922 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24984457 >.

ISSA, V. S. et al. Hypertonic saline solution for renal failure prevention in patients with decompensated heart failure. **Arq Bras Cardiol,** v. 89, n. 4, p. 251-5, Oct 2007. ISSN 1678-4170 (Electronic)
0066-782X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17992382 >.

JAO, G. T.; CHIONG, J. R. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: mechanisms, prognosis, and treatment options. **Clin Cardiol,** v. 33, n. 11, p. 666-71, Nov 2010. ISSN 1932-8737 (Electronic)
0160-9289 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21089110 >.

JINDRICH, S. et al. The profile and prognosis of patients hospitalised with heart failure. The value of discharge blood pressure amd cholesterol. **Int Heart J,** v. 49, n. 6, p. 691-705, Nov 2008. ISSN 1349-2365 (Print)
1349-2365 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075485 >.

KANNEL, W. B. et al. Profile for estimating risk of heart failure. **Arch Intern Med,** v. 159, n. 11, p. 1197-204, Jun 14 1999. ISSN 0003-9926 (Print)
0003-9926 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371227 >.

KRUMMEL, D. Nutrição e hipertensão. In: (Ed.). **Alimentos, nutrição & dietoterapia.** . São Paulo: Roca, v.10, 2002. cap. 27, p.576– 89.

LEE, W. H.; PACKER, M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. **Circulation,** v. 73, n. 2, p. 257-67, Feb 1986. ISSN 0009-7322 (Print)
0009-7322 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3002660 >.

LEVY, D. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. **JAMA,** v. 275, n. 20, p. 1557-62, May 22-29 1996. ISSN 0098-7484 (Print)
0098-7484 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622246 >.

LICATA, G. et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. **Am Heart J,** v. 145, n. 3, p. 459-66, Mar 2003. ISSN 1097-6744 (Electronic)
0002-8703 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660669 >.

LINDENFELD, J. et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. **J Card Fail,** v. 16, n. 6, p. e1-194, Jun 2010. ISSN 1532-8414 (Electronic)
1071-9164 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610207 >.

LLOYD-JONES, D. et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. **Circulation,** v. 121, n. 7, p. e46-e215, Feb 23 2010. ISSN 1524-4539 (Electronic)
0009-7322 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019324 >.

LOEHR, L. R. et al. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). **Am J Cardiol,** v. 101, n. 7, p. 1016-22, Apr 1 2008. ISSN 0002-9149 (Print)
0002-9149 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359324 >.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 12°. São Paulo: 2010.

MAHMOOD, S. S.; WANG, T. J. The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective. **Glob Heart,** v. 8, n. 1, p. 77-82, Mar 1 2013. ISSN 2211-8179 (Electronic). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998000 >.

MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation,** v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 6 2007. ISSN 1524-4539 (Electronic)
0009-7322 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339569 >.

MCKEE, P. A. et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. **N Engl J Med,** v. 285, n. 26, p. 1441-6, Dec 23 1971. ISSN 0028-4793 (Print)
0028-4793 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5122894 >.

MCMURRAY, J. J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur Heart J,** v. 33, n. 14, p. 1787-847, Jul 2012. ISSN 1522-9645 (Electronic)
0195-668X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611136 >.

MOSTERD, A.; HOES, A. W. Clinical epidemiology of heart failure. **Heart,** v. 93, n. 9, p. 1137-46, Sep 2007. ISSN 1468-201X (Electronic)
1355-6037 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699180 >.

OREN, R. M. Hyponatremia in congestive heart failure. **Am J Cardiol,** v. 95, n. 9A, p. 2B-7B, May 2 2005. ISSN 0002-9149 (Print)
0002-9149 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15847851 >.

OWAN, T. E. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. **N Engl J Med,** v. 355, n. 3, p. 251-9, Jul 20 2006. ISSN 1533-4406 (Electronic)
0028-4793 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855265 >.

PARRINELLO, G. et al. Troponin I release after intravenous treatment with high furosemide doses plus hypertonic saline solution in decompensated heart failure trial (Tra-HSS-Fur). **Am Heart J,** v. 164, n. 3, p. 351-7, Sep 2012. ISSN 1097-6744 (Electronic)
0002-8703 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980301 >.

PARRINELLO, G. et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion. **Heart Fail Rev,** v. 20, n. 1, p. 13-24, Jan 2015. ISSN 1573-7322 (Electronic)
1382-4147 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942806 >.

PATERNA, S. et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. **J Am Coll Cardiol,** v. 45, n. 12, p. 1997-2003, Jun 21 2005. ISSN 0735-1097 (Print)
0735-1097 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15963399 >.

PATERNA, S. et al. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? **Clin Sci (Lond),** v. 114, n. 3, p. 221-30, Feb 2008. ISSN 1470-8736 (Electronic)

0143-5221 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688420 >.

PATERNA, S. et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. **Am J Cardiol,** v. 103, n. 1, p. 93-102, Jan 1 2009. ISSN 1879-1913 (Electronic)
0002-9149 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19101237 >.

PELEGRINO, V. M. et al. Health-related quality of life in Brazilian outpatients with Chagas and non-Chagas cardiomyopathy. **Heart Lung,** v. 40, n. 3, p. e25-31, May-Jun 2011. ISSN 1527-3288 (Electronic)
0147-9563 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691476 >.

SAEPUDIN, S.; BALL, P. A.; MORRISSEY, H. Hyponatremia during hospitalization and in-hospital mortality in patients hospitalized from heart failure. **BMC Cardiovasc Disord,** v. 15, p. 88, 2015. ISSN 1471-2261 (Electronic)
1471-2261 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271263 >.

SALES, A. L. F. et al. Anemia Como Fator Prognóstico em uma População Hospitalizada por Insuficiência Cardíaca Descompensada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 84, n. 3, 2005.

SAÚDE, M. D. DATASUS. Acessado em :12/05/2016 2016. Disponível em: < http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def >.

SCHOCKEN, D. D. et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. **J Am Coll Cardiol,** v. 20, n. 2, p. 301-6, Aug 1992. ISSN 0735-1097 (Print)
0735-1097 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1634664 >.

STEVENSON, L. W.; PERLOFF, J. K. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. **JAMA,** v. 261, n. 6, p. 884-8, Feb 10 1989. ISSN 0098-7484 (Print)
0098-7484 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2913385 >.

SWEDBERG, K. et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. **Circulation,** v. 82, n. 5, p. 1730-6, Nov 1990. ISSN 0009-7322 (Print)
0009-7322 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2225374 >.

VOLPE, M. et al. Abnormalities of sodium handling and of cardiovascular adaptations during high salt diet in patients with mild heart failure. **Circulation,** v. 88, n. 4 Pt 1, p. 1620-7, Oct 1993. ISSN 0009-7322 (Print)
0009-7322 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8403308 >.

YANCY, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol,** v. 62, n. 16, p. e147-239, Oct 15 2013. ISSN 1558-3597 (Electronic)
0735-1097 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642 >.

ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1 – Critérios de Framingham.

Critérios Principais	Dispneia paroxística noturna
	Ingurgitação jugular
	Estertores finos nas bases pulmonares
	Cardiomegalia
	Terceira bulha
	Refluxo hepatojugular
	Pressão Venosa > 16 cm de água
	Edema agudo de pulmão
Critérios Secundários	Dispneia de esforço
	Tosse noturna
	Edema nos tornozelos
	Hepatomegalia
	Derrame pleural
	Frequência Cardíaca > 120 bpm
	Diminuição da capacidade vital
	Perda de 4,5 Kg ou mais em 5 dias, em resposta ao tratamento

* Para diagnosticar insuficiência cardíaca é necessário que o paciente apresente pelo menos dois critérios principais ou, pelo menos, um critério principal e dois critérios secundários.

8.2. Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: **Estudo clínico prospectivo, duplo cego, randomizado e aberto testando dois regimes de ingestão de sódio em pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada.**

Pesquisadora: Camila Godoy Fabricio; camila_fabricio@hotmail.com; (16)3602-4577.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões.

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto – SP.

Nós, CAMILA GODOY FABRICIO e Prof. Dr. MARCUS VINÍCIUS SIMÕES, convidamos o(a) Sr(a) a participar da pesquisa que estamos desenvolvendo, com o objetivo de verificar o efeito da ingestão de duas diferentes quantidades de sal na dieta hospitalar sobre a melhora do edema e da falta de ar durante a hospitalização para o tratamento de Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada.

Para alcançar este objetivo o(a) Sr(a) será sorteado para um grupo, entre dois grupos, sendo que um grupo receberá 3g de sal por dia e o outro receberá 7g de sal por dia, nenhuma das quantidades poderá causar riscos à saúde. A pesquisadora entregará ao(à) Sr(a) dois sachês de sal todos os dias que deverá ser acrescido à comida nas refeições do almoço e jantar, nem a pesquisadora nem o(a) senhor(a) saberão a quantidade exata. Além disso, o(a) Sr(a) receberá 1.000ml de água por dia, independente do grupo em que for sorteado. Será necessário coletar dados, tais como peso, altura, quantidade de líquidos ingeridos por dia, exames de sangue, exames de urina, exames físicos para avaliação do edema e questionários para avaliação do consumo alimentar habitual, apetite, fadiga e bem estar. A verificação da medida de altura será realizada apenas na data da internação; o peso será avaliado diariamente, pela manhã antes do café da manhã; os exames de sangue e urina serão coletados diariamente, sendo procedimentos habituais da rotina da enfermaria. Os exames físicos serão coletados apenas no 1° dia, 3° dia e 7° dia (ou alta) após a entrada no projeto. Para completar o exame físico será realizada a impedância bioelétrica por meio de um aparelho que passa corrente elétrica pelo corpo sem ocasionar dor ou desconforto. Os dados coletados serão analisados estatisticamente. A pesquisa será realizada apenas durante o período de internação, tendo duração máxima de 7 dias. Após a alta o(a) Sr(a) será contatado por telefone para avaliação de reinternações.

A pesquisa poderá lhe causar desconforto transitório durante a coleta dos exames de rotina e há risco mínimo de possível quebra de sigilo e confidencialidade dos dados. A impedância bioelétrica não será realizada em paciente portadores de marcapasso artificial, devido ao risco eventual de interferência em seu funcionamento.

Caso o(a) Sr(a) aceite participar, estará contribuindo para encontrarmos uma nova maneira de tratar os pacientes com Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada de maneira mais rápida e eficaz, beneficiando-o além de receber atendimento nutricional personalizado durante a internação. Uma vez concordando em participar da pesquisa o(a) Sr(a) deverá assinar este termo em duas (2) vias idênticas – uma que lhe será entregue e outra ficará com a pesquisadora responsável.

Se depois de consentir sua participação o(a) Sr(a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Caso o(a) Sr(a) não aceite participar não haverá penalização ou prejuízo ao seu cuidado. O(a) Sr(a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração ou ressarcimento pela participação.

Conforme as leis vigentes no país, caso ocorra danos decorrentes da pesquisa o(a) Sr(a) tem direito a indenização. Os resultados da pesquisa serão analisados e poderão ser publicados em eventos científicos e periódicos, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. O(a) Sr(a) terá o direito a receber esclarecimentos a qualquer momento e acesso aos resultados da pesquisa.

Contato do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (16) 3602-2228.

EU,_____,

fui convidado(a) e aceito livremente participar da pesquisa acima citada.

Assinatura: _____,Data: ___/___/_____.

Confirmo ter explicado a natureza e seus objetivos ao participante acima.

Pesquisadora: Camila Godoy Fabricio

Assinatura: _____,Data: ___/___/_____.

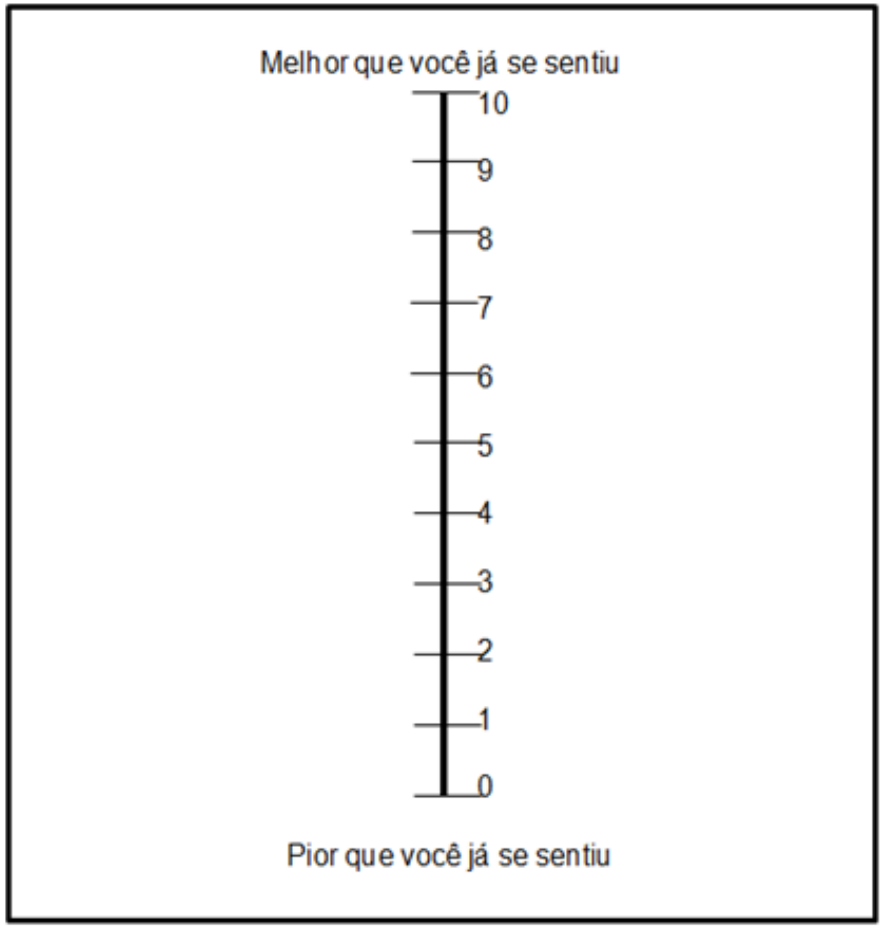
VERSÃO 2

Adendo do TCLE:

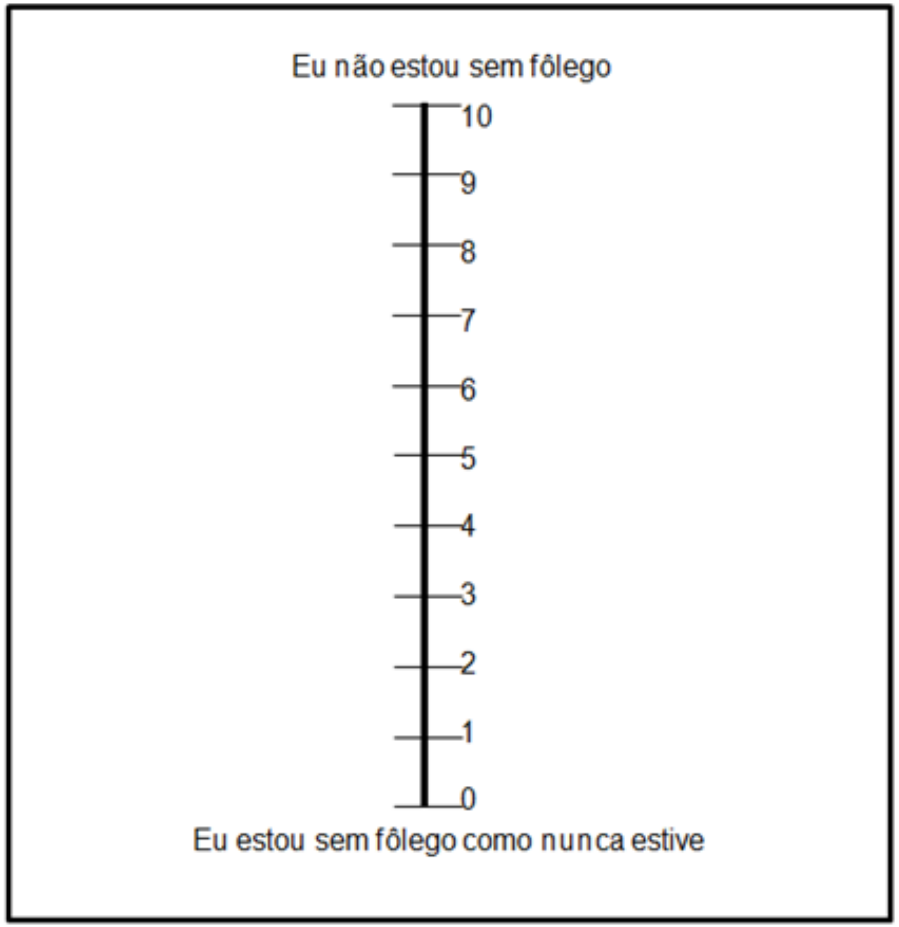
Riscos e benefícios: A pesquisa poderá causar desconforto transitório ao paciente durante a coleta dos exames de rotina e há risco mínimo de possível quebra de sigilo e confidencialidade dos dados. O paciente se beneficiou com esta nova maneira de tratar os pacientes com insuficiência cardíaca agudamente descompensada, além de receber atendimento nutricional personalizado durante a internação.

8.3. Anexo 3 – Escalas visuais analógicas de bem estar geral e dispneia.

Escala Visual Analógica de Bem Estar Geral



Escala Visual Analógica de Dispneia



8.4. Anexo 4 – Aprovação no comitê de ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FMRP-USP
RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 10 de julho de 2014

Ofício nº 2383/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 5719/2014

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **"ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E ABERTO TESTANDO DOIS REGIMES DE INGESTÃO DE SÓDIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDAMENTE DESCOMPENSADA" – Versão de 25/06/2014,** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 389ª Reunião Ordinária realizada em 07/07/2014, e enquadrado na categoria: **APROVADO,** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 de 25/06/2014.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa. De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
CAMILA GODOY FABRICIO
PROF. DR. MARCUS VINÍCIUS SIMÕES (Orientador)
Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br