

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**  
**CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**TESE DE DOUTORADO**

**EFEITO DA RESTRIÇÃO HIDROSSALINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
AGUDA DESCOMPENSADA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**ALUNA: GRAZIELLA BADIN ALITI**

**ORIENTADORA: ENEIDA REJANE RABELO DA SILVA**

**CO-ORIENTADOR: LUÍS BECK-DA-SILVA NETO**

**Porto Alegre, 24 de setembro de 2012.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**  
**CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**TESE DE DOUTORADO**

**EFEITO DA RESTRIÇÃO HIDROSSALINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
AGUDA DESCOMPENSADA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**ALUNA: GRAZIELLA BADIN ALITI**

**Tese de Doutorado apresentado ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares para  
obtenção do título de doutor em  
Ciências Cardiovasculares.**

**ORIENTADORA: ENEIDA REJANE RABELO DA SILVA**

**CO-ORIENTADOR: LUÍS BECK-DA-SILVA NETO**

**Porto Alegre, 24 de setembro de 2012.**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e \_\_\_\_\_ em 24/09/2012, pela Comissão Examinadora constituída por:

Dra. Fátima das Dores da Cruz

Dr. Euler Roberto Fernandes Manenti

Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde

### CIP - Catalogação na Publicação

Aliti, Graziella Badin

Efeito da restrição hidrossalina na insuficiência cardíaca descompensada: ensaio clínico randomizado / Graziella Badin Aliti. -- 2012.

114 f.

Orientadora: Eneida Rejane Rabelo da Silva.

Coorientador: Luís Beck da Silva Neto.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Insuficiência cardíaca congestiva. 2. Ingestão de líquidos. 3. Dieta hipossódica. 4. Sede. 5. Peso corporal. I. da Silva, Eneida Rejane Rabelo, orient. II. da Silva Neto, Luís Beck, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Ernesto Aliti (*in memoriam*) e

Carmen Maria Badin Aliti.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Serviço de Cardiologia, Serviço de Enfermagem em Cardiologia, Nefrologia e Imagem (SENCI) e Serviço de Enfermagem em Emergência (SEE), que prestaram suporte para a realização deste trabalho.

À Sirlei, secretária sem igual na Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e o Centro de Pesquisa Clínica, pela colaboração irrestrita.

À Enfermeira Lurdes Busin, Jaco Fernando Schneider, Simone Maria Schenatto, Ana Valeria Furquim Goncalves, que acolheram o projeto na Emergência bem como a toda equipe de Enfermeiros e Técnicos de Enfermagem.

Ao Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à coordenadora Nutricionista Míriam Isabel S. Simom e à Margareth Castro, interina na época da apresentação do projeto.

À Nutricionista Susana Ferreira Krampe, por todo auxílio e paciência desde o início do projeto, quando me ajudou a distribuir a restrição hídrica ao longo das 24 horas na dieta servida na Emergência.

Às auxiliares de Nutrição que serviram a dieta do estudo em meio a toda agitação da Emergência.

À acadêmica de Enfermagem, Tailine Silveira de Mello, minha primeira bolsista, hoje já Enfermeira, por desbravar comigo os desafios do início do protocolo de pesquisa.

À Andréia Martins Specht, minha segunda bolsista, hoje também já graduada pessoa fundamental no processo de organização do banco de dados. Sua honestida..., competência e otimismo foram determinantes para a concretização do estudo.

À minha terceira bolsista, Ana Paula Kutscher Ripoll, por toda parceria mesmo tendo ficado pouco tempo no projeto.

Aos bolsistas do GEPECADI que fizeram o *screening* dos pacientes da Emergência, sem eles tudo seria mais difícil.

Às minhas colegas enfermeiras Fernanda Domingues, Simoni Pokorski, Joelza Chisté que fizeram a avaliação diária dos pacientes, mas em especial à Leticia Orlandin e Cláudia Mussi que vieram de suas cidades (Esteio e Canoas) em finais de semana e feriados exclusivamente para avaliar os pacientes.

Aos meus queridos pacientes, que apesar de bastante debilitados e sintomáticos contribuíram para a realização desse estudo.

Ao Grupo de Insuficiência Cardíaca do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo convívio em ambiente de amizade, aprendizado e sugestões durante o trabalho.

À Profa Nadine Clausell pela pronta colaboração na aquisição dos kits de BNP.

Às Nutricionistas Gabriela Corrêa Souza, Karina D'Almeida, Fernanda Donner e Priccila Zuchinalli, companhia de todas as horas, ajuda em todos os momentos, difícil explicar o quanto gosto de estar com vocês.

À Nutricionista Karina D'Almeida, pela inestimável ajuda na formatação da tese.

À Chefia do SENCI, a Profa. Dra. Eneida Rabelo e às Chefias de Unidade, Enfermeiras Simone Fantin e Roselene Matte pelo incentivo e apoio constante na administração dos meus horários durante as aulas do curso e compreensão na etapa final de redação da tese.

À minha orientadora Profa. Dra. Eneida Rabelo, pelo exemplo de profissionalismo e disponibilidade ilimitados. Agradeço pela sua perseverança e capacidade de manter a humildade e a didática na formação de novos interessados em pesquisa.

Ao meu orientador Dr. Luís Beck da Silva Neto, pelo entusiasmo de sempre, pelo conhecimento em tom divertido e por ter sido muito parceiro na reta final da tese.

Ao meu marido Leonardo Krieger de Oliveira, o amor que encontrei há poucos anos, meu companheiro inseparável, pessoa que admiro e respeito. Obrigada por toda compreensão.

À minha família (Carmen, Leonardo, Gianfranco e Mariela), pela tolerância nos períodos de ausência e por torcerem sempre por mim.

Esta tese de doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de artigo científico:

- 1- Contextualização do tema e racional do estudo;
- 2- Artigo original referente ao trabalho de pesquisa que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional, conforme normas do mesmo;
- 3- Produção científica durante o curso de doutorado.



## SUMÁRIO

|   |            |
|---|------------|
| LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS .....                          | 11         |
| LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS .....                             | 12         |
| LISTA DE QUADROS .....  | 13         |
| LISTA DE FIGURAS .....  | 14         |
| LISTA DE TABELAS .....  | 16         |
| <br>  |            |
| <b>I. INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>18</b>  |
| <b>II. REFERÊNCIAS .....</b>                                      | <b>26</b>  |
| <b>III. RACIONAL DO ESTUDO .....</b>                              | <b>32</b>  |
| <b>IV. OBJETIVOS.....</b>   | <b>35</b>  |
| <b>V. ARTIGOS.....</b>  | <b>36</b>  |
| 1. ARTIGO ORIGINAL .....  | 37         |
| 2. ARTIGO EM INGLÊS .....   | 70         |
| <b>VI. ANEXOS E APÊNICES .....</b>                                | <b>102</b> |
| <b>ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO.....</b>               | <b>103</b> |
| <b>ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b> | <b>104</b> |
| <b>ANEXO 3 - CRITÉRIOS DE BOSTON.....</b>                         | <b>107</b> |

|  |              |
|--|--------------|
| <b>ANEXO 4 - ESCORE CLÍNICO DE CONGESTÃO .....</b>       | <b>108</b>   |
| <b>ANEXO 5 - ESCALA VISUAL ANALÓGICA .....</b>           | <b>109</b>   |
| <b>APÊNDICE A - FICHA CLÍNICA.....</b>                   | <b>110</b>   |
| <b>VII. PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O DOUTORADO.....</b> | <b>..112</b> |

**LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS**

BNP – Peptídeo natriurético tipo B

DCE – Depuração da creatinina endógena

ECA – Enzima conversora da angiotensina

ECC – Escore clínico de congestão

ECR – Ensaio clínico randomizado

EVA – Escala visual analógica

FE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GC – Grupo controle

GEE – Equações de estimativas generalizadas

GI – Grupo intervenção

IC – Insuficiência cardíaca

NYHA – New York Heart Association

SSH – Solução salina hipertônica

VE – Ventrículo esquerdo

**LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS**

BNP – B-type natriuretic peptide

CCS – Clinical congestion score

CG – Control group

eCCr – Endogenous creatinine clearance rate

EF – Left ventricular ejection fraction

GEE – Generalized estimating equations

HF – Heart failure

HSS – Hypertonic saline solution

IG – Intervention group

NYHA – New York Heart Association

RCT – Randomized clinical trial

VAS – Visual analog scale

**LISTA DE QUADROS**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>QUADRO1 - Perfil das apresentações clínicas na IC aguda.....</b> | <b>22</b> |
|---|-----------|

## LISTA DE FIGURAS

### FIGURAS EM PORTUGUÊS:

**Figura 1.** Diagrama Consort.....44

**Figura 2.** Comparação da perda de peso entre intervenção e controle no basal e comparação intragrupo do peso do basal ao final do estudo.....47

**Figura 3.** Variação do peso entre intervenção e controle do terceiro dia e do final do estudo em relação ao momento basal.....48

**Figura 4.** Comparação do ECC entre intervenção e controle no basal e comparação intragrupo do ECC basal ao final do estudo.....49

**Figura 5.** Delta do ECC do terceiro dia e do final do estudo em relação ao basal entre os grupos.....49

**Figura 6.** Evolução da sensação de sede ao longo do estudo.....52

### FIGURAS EM INGLÊS:

**Figure 1.** CONSORT flowchart.....78

**Figure 2.** Between-group comparison of weight loss from baseline to study end and within-group comparison of weight from baseline to study end.....81

**Figure 3.** Change in body weight from baseline to 3-day reassessment and from baseline to the end of the study period in the intervention and control groups.....82

**Figure 4.** Between-group comparison of change in CCS from baseline to study end and within-group comparison of change in CCS from baseline to study end.....83

**Figure 5.** Change in CCS from baseline to 3-day reassessment and from baseline to the end of the study period in the intervention and control groups.....83

**Figure 6.** Progression of perceived thirst over the course of the study.....86

## LISTA DE TABELAS

### TABELAS EM PORTUGUÊS:

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas.....46

**Tabela 2.** Percentual de pacientes, por grupo, que melhoraram ou pioraram o ECC a partir da mediana do delta do ECC do terceiro dia e do final do estudo.....51

**Tabela 3.** Evolução dos exames laboratoriais durante internação entre os grupos.....53

**Tabela 4.** Dados clínicos e laboratoriais da avaliação de 30 dias.....55

**Tabela 5.** Avaliação do ECC no final do estudo, no seguimento de 30 dias e o delta desse período entre os grupos.....56

### TABELAS EM INGLÊS:

**Table 1.** Sociodemographic and clinical profile of the sample.....80

**Table 2.** Percentage of patients in each group who experienced improvement or deterioration in CCS, as expressed by the median change in CCS at day 3 and at the end of the study period.....85



**Table 3.** Progression of laboratory parameters in the intervention and control groups.....88

**Table 4.** Clinical and laboratory parameters at 30-day follow-up.....89

**Table 5.** CCS scores at the end of the study and at 30-day follow-up and the difference between these periods in the intervention and control groups.....90

## INTRODUÇÃO

Como ponto de partida para a construção do corpo de evidências sobre a insuficiência cardíaca (IC) aguda, surgiram nos últimos dez anos os primeiros estudos epidemiológicos e registros clínicos conduzidos no continente americano e europeu, que envolveram vários países do mundo. Apesar de ainda não haver consenso sobre a definição, epidemiologia, fisiopatologia, opções terapêuticas apropriadas e perspectivas futuras da IC aguda <sup>(1)</sup>, esses estudos documentaram de forma coerente a apresentação clínica, as características do tratamento e o prognóstico limitado em curto e médio prazo, especialmente para os pacientes mais graves hospitalizados por IC aguda <sup>(2)</sup>.

A literatura apresenta uma compilação dos principais dados oriundos desses registros médicos de pacientes hospitalizados por IC aguda a partir de 2000 e 2004. A análise desses dados permitiu descrever as características clínicas de 1.324.102 pacientes em vários países do mundo <sup>(2)</sup>. A IC aguda acomete frequentemente homens com idade média  $\geq 70$  anos, com história prévia de IC crônica, que apresentaram 22<sup>(3)</sup>-39%<sup>(4,5)</sup> de história de infarto do miocárdio, 53<sup>(4,5)</sup>-73%<sup>(6)</sup> de hipertensão arterial, 27<sup>(4,5)</sup>-44%<sup>(6)</sup> de diabetes mellitus e 9,5<sup>(7)</sup>-30 %<sup>(6)</sup> de insuficiência renal. A média de dias de hospitalização foi de 4<sup>(2)</sup>-11<sup>(4,5)</sup> dias e a mortalidade intra-hospitalar variou entre 4<sup>(6)</sup>-28%<sup>(3)</sup>.

Em 2005 publicou-se um artigo documentando o resultado de duas oficinas internacionais sobre a síndrome da IC aguda, realizadas em 2004 e 2005. O teor das informações alerta para uma questão importante sobre as hospitalizações na IC. Até então, a causa subjacente de hospitalizações por IC era tradicionalmente vista como um problema de sobrecarga de volume e/ou baixo débito cardíaco, geralmente precipitado pela má adesão dietética e/ou ao uso irregular das medicações. Essas internações faziam

parte do *continuum* da IC crônica. Pesquisadores acreditam que o fato de não considerar a IC aguda como uma entidade clínica separada com epidemiologia e fisiopatologia próprias possa ter contribuído para o seu lento reconhecimento e gerenciamento, atrasando os avanços no tratamento <sup>(8)</sup>.

A IC aguda, sendo uma síndrome multifatorial e heterogênea que desafia classificações concisas <sup>(9)</sup>, tem sido, de toda forma, definida como “a piora de início rápido ou gradual dos sinais e sintomas de IC que resultam em hospitalização não planejada e necessidade urgente de terapia” <sup>(1, 10)</sup>. A IC aguda pode ainda ser nova ou devido à piora de uma IC pré-existente (IC crônica descompensada) <sup>(11)</sup>. A Sociedade Europeia de Cardiologia foi a primeira a classificar os pacientes com IC aguda em condições clínicas distintas de insuficiência cardíaca hipertensiva, insuficiência ventricular direita (isolada), insuficiência cardíaca congestiva (descompensada), baixo débito cardíaco (choque cardiogênico), edema agudo de pulmão, síndrome coronária aguda <sup>(11)</sup>.

Como visto acima, IC aguda pode ser considerada como uma coleção de síndromes clínicas desencadeadas por mecanismos fisiopatológicos ainda não bem compreendidos <sup>(12)</sup>, a qual produz um impacto epidemiológico extremamente relevante.

Aproximadamente um em cada cinco pacientes com IC requer internação ao menos uma vez por ano <sup>(13)</sup>. A IC aguda é a primeira causa de hospitalização em idosos e lidera os gastos com cuidados de saúde nos Estados Unidos da América e na Europa <sup>(14,15)</sup>.

Nos Estados Unidos, entre 1992 e 2001 houve 10,5 milhões de visitas à emergência por IC aguda descompensada <sup>(16)</sup>. No Canadá, períodos de descompensação

da IC ocorrem mais de 100.000 vezes por ano e acometem uma população estimada de 300.000-400.000 pacientes <sup>(17)</sup>.

Os dados epidemiológicos brasileiros permitem fazer uma análise apenas para duas das condições clínicas da IC aguda: edema agudo de pulmão e choque cardiogênico. O edema agudo de pulmão, em 2002, foi responsável por 21.553 internações, com taxa de óbito (número de internações sobre o número de óbitos) de 17,30; em 2007, foram 20.405 casos, com aumento da taxa de óbito para 19,2. Houve aumento da incidência de choque cardiogênico em adultos: de 3.780 internações e taxa de óbito de 56,6 em 2002, para 4.545 casos, com taxa de óbito de 63,34, em 2007 <sup>(11)</sup>.

Os dados acima podem ser ainda mais contrastantes se considerarmos as particularidades culturais e econômicas, além dos aspectos relacionados diretamente à doença na realidade de outros países. Estudo brasileiro que comparou, entre pacientes brasileiros e americanos, desfechos de tempo de permanência e mortalidade intra-hospitalar, importantes indicadores da gravidade e tratamento da IC, observou um notável aumento do tempo de permanência (5 *versus* 11 dias,  $P=0,001$ ) e da mortalidade intra-hospitalar (2,4 *versus* 13%,  $P=<0,001$ ) entre os pacientes brasileiros. Essa informação aponta a necessidade de investigação dos potenciais fatores envolvidos na gênese dessas diferenças encontradas <sup>(18)</sup>.

Ainda em cenário nacional, um estudo mais recente demonstrou que, de 263 pacientes internados por IC aguda descompensada, 25,8% foram a óbito após um ano de seguimento e 51,2% procuraram atendimento em emergência de uma a 12 vezes durante esse período, demonstrando os índices ainda alarmantes no Brasil <sup>(19)</sup>.

Esses dados epidemiológicos atestam o panorama preocupante da IC aguda no mundo e sinalizam a necessidade de estudos que possam buscar o entendimento fisiopatológico centrado na melhora de desfechos clínicos.

A questão chave é que a IC aguda resulta em hospitalização. O curso clínico da IC está marcado por períodos de relativa estabilidade clínica intercalados com episódios de descompensação <sup>(20)</sup>. A II Diretriz Brasileira de IC aguda traz uma arrazoada explicação sobre como a hospitalização na IC aguda marca uma mudança fundamental na história natural da progressão da doença, inaugurando a certeza de futuras hospitalizações, com conseqüente aumento das taxas de mortalidade relacionada às readmissões <sup>(11,21)</sup>. Os pacientes que sobrevivem à apresentação de IC aguda continuam a sofrer altas taxas de visitas à emergência, reinternação e morte após a alta hospitalar <sup>(1,22)</sup>. Apesar das tentativas, nenhuma terapia médica tem melhorado a história natural da IC aguda <sup>(1)</sup>.

A emergência é a porta de entrada para os pacientes com IC aguda descompensada, como foi observado em 78% dos casos do registro ADHERE <sup>(6)</sup>, e é a unidade apropriada para início da terapia intravenosa. Predominantemente, os pacientes internados por IC aguda descompensada apresentam manifestações clínicas características de quadros congestivos, conferindo a essa causa um percentual de 80,7% nas admissões <sup>(23)</sup>. O quadro a seguir sumariza as apresentações clínicas da IC aguda e suas respectivas incidências, sinais e sintomas e características.

Quadro 1. Perfil das apresentações clínicas na IC aguda.

| Apresentação Clínica   | Incidência | Sinais e sintomas  | Características  |
|--|------------|--|--|
| <b>Pressão sistólica elevada</b>   | >50%       | Geralmente se desenvolve abruptamente.   | Predominantemente congestão pulmonar ao invés de sistêmica (radiográfica / clínica), devido à rápida redistribuição de líquidos da circulação sistêmica para pulmonar; muitos pacientes têm fração de ejeção preservada.   |
| <b>Pressão sistólica normal</b>  | >40%       | Desenvolvimento gradual (dias ou semanas) e são associados com significativa congestão sistêmica | Apesar de elevada pressão de enchimento ventricular, a congestão pulmonar radiográfica pode ser mínima em virtude da adaptação vasculatura / vasos linfáticos pulmonares, devido à elevação crônica da pressão atrial esquerda.  |
| <b>Pressão sistólica baixa (&lt;90 mm Hg)</b>  | <8%        | Geralmente baixo débito cardíaco com sinais de hipoperfusão orgânica                             | Pacientes com IC avançada ou em estágio final da IC.   |
| <b>Choque cardiogênico</b>   | <1%        | Início rápido  | Principalmente por infarto agudo do miocárdio complicado ou miocardite fulminante.   |
| <b>Edema pulmonar</b>  | <3%        | Início rápido ou gradual   | Clínica: dispneia intensa, taquipneia, taquicardia, e hipoxemia, necessitando imediata intervenção das vias aéreas.  |
| <b>Edema agudo de pulmão</b>   | ?          | Início abrupto   | Precipitada por hipertensão arterial sistêmica grave não corrigida, insuficiência respiratória. Os pacientes são facilmente tratados com vasodilatadores e diuréticos. Após a normalização da pressão arterial e reinstituição de medicamentos de rotina, os pacientes podem ter alta em 24 horas. |
| <b>IC direita isolada</b>  | ?          | Início rápido ou gradual   | Não foi bem caracterizado; não há dados epidemiológicos (por exemplo, cor pulmonale agudo, infarto ventricular direito).   |
| <b>Síndrome coronariana aguda (~25% dos pacientes com SCA têm sinais e sintomas de IC)</b> | ?          | Início rápido ou gradual   | Muitos desses pacientes podem ter sinais e sintomas de IC desaparecendo após a terapia inicial ou resolução de isquemia.   |
| <b>IC pós-cirurgia cardíaca</b>  | ?          | Início rápido ou gradual   | Ocorre em pacientes com ou sem disfunção ventricular prévia, muitas vezes relacionada à piora da função diastólica e sobrecarga de volume imediatamente após a cirurgia.   |

Adaptado de Gheorghide et al<sup>(8)</sup>, 2005.

A identificação de um único gatilho responsável pela descompensação clínica seria provavelmente uma simplificação de um processo fisiopatológico bastante complexo, de maneira que vários mecanismos podem deflagrar simultaneamente os quadros de IC aguda. <sup>(20)</sup>

Autores sugerem que a IC aguda possa ser compreendida a partir de duas vias: a via cardíaca (reserva cardíaca contrátil muito baixa) e a via vascular (relacionada a aumento da resistência vascular na periferia associada com aumento da rigidez vascular) <sup>(20)</sup>.

Os fatores precipitantes para IC aguda incluem não adesão médica (usualmente não intencional); não adesão à restrição de sódio da dieta e ingestão de líquidos <sup>(24)</sup>; distúrbio do ritmo; medicação concomitante, tais como o uso de anti-inflamatórios não esteroides; doenças como influenza e outras infecções e isquemia cardíaca <sup>(1)</sup>.

O tratamento para remoção do excesso de líquidos na IC aguda pode ser realizado por meio de algumas terapias como, por exemplo, uso de diuréticos de alça, retirada mecânica de volume através de um processo de ultrafiltração de sódio e líquidos e consequente perda de peso intra-hospitalar considerável. Somados a isso, também o uso de vasodilatadores (nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio), inotrópicos (dobutamina milrinone, noradrenalina), assistência ventilatória não invasiva e uso de antagonistas do sistema renina angiotensina aldosterona também são empregados <sup>(1,11)</sup>.

O acompanhamento dos pacientes em clínicas de IC, visando diminuir dias de hospitalização e visitas em unidades de emergência e melhorar a adesão ao tratamento e qualidade de vida, é amplamente recomendado e possui elevado nível de evidência <sup>(25)</sup>.

O estado da arte atual recai sobre o rápido diagnóstico da IC aguda, acompanhamento sistemático, tanto em nível hospitalar quanto por equipe multidisciplinar de gerenciamento da doença para o tratamento e prevenção de desfechos adversos<sup>(1)</sup>.

A educação dos pacientes prevê a abordagem de aspectos relacionados à ingestão de líquidos e o consumo de sódio<sup>(25,26)</sup>; porém, o que os profissionais devem de fato orientar quando o paciente interna por IC aguda?

O primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) que comparou o efeito de restrição hídrica de 1000 ml ao dia comparada à não restrição de líquidos em pacientes admitidos por IC aguda descompensada não encontrou diferença significativa entre os grupos no alcance da estabilidade clínica ( $7,0 \pm 6,0$  dias *versus*  $8,3 \pm 6,3$  dias,  $P=0,18$ )<sup>(27)</sup>. Posteriormente, outro ECR com pacientes estáveis pós-internação por IC também falhou em demonstrar benefício da restrição hídrica, mas os pacientes que receberam uma quantidade de líquidos baseada na necessidade fisiológica de 30-35 ml/kg/peso apresentaram menos sede, xerostomia, pele seca e prurido. Assim, os autores apoiam a ideia de que pode ser benéfico e seguro liberar a ingestão de líquidos para pacientes com IC após alta hospitalar<sup>(28)</sup>.

Ambos os estudos que examinaram a restrição hídrica evidenciam efeito neutro dessa medida não farmacológica em pacientes com IC aguda descompensada ou após internação recente. No entanto, esses estudos podem estar sujeitos à perda de poder por apresentarem intervenções pouco diferentes entre si<sup>(27-28)</sup>.



A recomendação de restrição de sódio torna-se ainda mais controversa quando consideramos evidências sugerindo o benefício da não restrição salina<sup>(29)</sup> ou, ainda, de tratamentos com administração de sódio na forma de soluções hipertônicas<sup>(30)</sup>. Recentemente, um ECR avaliou pacientes com disfunção ventricular sistólica, em classe funcional III, da *New York Heart Association*, internados por IC refratária e randomizou (grupo A *versus* grupo B) para receberem solução salina hipertônica (150 mL, IV) sem restrição de sódio na dieta, *versus* restrição de sódio na dieta sem solução salina hipertônica, ambos os grupos sob altas doses de furosemida 250 mg/dia e com 1000 ml de líquidos por dia. O grupo que recebeu solução hipertônica apresentou aumento significativo da diurese e reduziu dias de internação, ( $3.5 \pm 1$  *versus*  $5.5 \pm 1$  dia,  $P < 0.001$ ), readmissões (18.5% *versus* 34.2%,  $P < 0.0001$ ) e mortalidade (12.9% *versus* 23.8%,  $P < 0.001$ ) em relação ao grupo controle (GC)<sup>(31)</sup>.

Embora a restrição de sódio esteja passando por um período de rediscussão no meio científico, com a publicação de estudos que apontam diferentes quantidades de consumo diário desse micronutriente para pacientes com IC<sup>(32-36)</sup>, as principais diretrizes nacionais e internacionais aguardam uma evidência mais definitiva e orientam uma dieta saudável<sup>(37,38)</sup> com uma quantidade média de 2,0<sup>(39)</sup> a 2,4 g de sódio<sup>(37)</sup>.

Por ora, não há consenso sobre para qual direção apontam as últimas evidências em relação à ingestão de líquidos e o consumo de sódio durante internação por IC aguda descompensada.

## REFERÊNCIAS

- 1- Howlett JG. Acute heart failure: lessons learned so far. *Can J Cardiol* 2011; 27: 284–95.
- 2- Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev.* 2007; 12 (2): 87-90.
- 3- Zannad F, Mebazaa A, Juillie`re Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 697–705.
- 4- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The euroheart failure survey programme -a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–63.
- 5- Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen- Solal A, et al. The euroheart failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24:464–74.
- 6- Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209–16.

- 7- Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1- year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:3011–7.
- 8- Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112 (25): 3958-68.
- 9- Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure in Libby. In: Braunwald E, Libby P, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. p. 583.
- 10- Yancy CW, Fonarow GC. Quality of care and outcomes in acute decompensated heart failure: the ADHERE Registry. *Curr Heart Fail Rep* 2004; 1: 121-8.
- 11- Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(3 supl.3):1-65.
- 12- Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure—Is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008; 155: 9-18.
13. Fairman E, Thierer J, Rodríguez L, Blanco P, Guetta J, Fernández S, et al. Registro nacional de internación por insuficiencia cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2009; 77:33-9.

- 14- Bundkirchen A, Schwinger RHG. Epidemiology and economic burden of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004; Supplements 6(suppl D):D57–D60.
- 15- Berry C, Murdoch DR, McMurray JVJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:283–91.
- 16- Hugli O, Braun JE, Kim S, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. United States emergency department visits for acute decompensated heart failure, 1992 to 2001. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1537-42.
- 17- Johansen H, Strauss B, Arnold JM, Moe G, Liu P. On the rise: The current and projected future burden of congestive heart failure hospitalization in Canada. *Can J Cardiol* 2003; 19:430-5.
- 18- Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, Dec GW. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Internal J Cardiol* 2005; 102: 71– 7.
- 19- Barreto ACP, Del Carmo CH, Cardoso JN, Morgado PC, Munhoz RT, Eid MO, et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca - Índices ainda alarmantes. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91: 335-41.
- 20- Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghide M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003; 145: S18-25.
- 21- Fonarow GC. The treatment target in acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (Suppl. 2): S7-12.

- 22- Howlett JG, Johnstone DE, Sketris I, O'Reilly M, Horne GS, Cox JL, et al. Identifying opportunities to address the congestive heart failure burden: the Improving Cardiovascular Outcomes in Nova Scotia (ICONS) study. *Can J Cardiol* 2003; 19: 439-44.
- 23- Mangini S, Silveira FS, Silva CP, Grativvol PS, Seguro LPBC, Ferreira SMA, et al. Insuficiência cardíaca descompensada na unidade de emergência de hospital especializado em cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(6): 433-40.
- 24- Gheorghide M, Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE registry. *Eur Heart J* 2005; 7(suppl B): B13-B19.
- 25- Grady KL, Dracup K, Kennedy G, Moser DK, Piano M, Stevenson LW et al. Team management of patients with heart failure: A statement for healthcare professionals from the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2443-56.
- 26- Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL, et al. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1141-63.
27. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007; 13:128-32.
28. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Willenheimer R. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: Result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 316- 22.

29. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clinical Science* 2008; 114:221-30.
30. Drazner MH, Palmer BF. Hypertonic saline: A novel therapy for advanced heart failure? *Am Heart J* 2003; 145:377-9.
31. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with NYHA class III (SMAC-HF Study) *Am J Med Sci* 2011; 342(1):2011:27-37
32. Lennie TA, Song EK, Wu JR, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ, et al. Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J Cardiac Fail* 2011; 17(4):325-30.
33. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 332-7.
34. Nakasato M, Strunk MC, Guimarães G, Rezende MVC, Bocchi EA. A dieta com baixo teor de sódio é de fato indicada para todos os pacientes com insuficiência cardíaca estável? *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(1): 92-101.
35. Damgaard M, Norsk P, Gustafsson F, Kanters JK, Christensen NJ, Bie P, et al. Hemodynamic and neuroendocrine responses to changes in sodium intake in compensated heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290(5): R1294-R1301.

36. Alvelos M, Ferreira A, Bettencourt P, Serrão P, Pestana M, Cerqueira-Gomes M, et al. The effect of dietary sodium restriction on neurohumoral activity and renal dopaminergic response in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(5): 593-9.
37. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–847.
38. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98 (1 supl. 1): 1-33.
39. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. Diagnosis and management of heart failure in adults a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 119:1977-2016.

## RACIONAL DO ESTUDO

A evolução do conhecimento na área da IC, em parte impulsionada pelo panorama epidemiológico sombrio dessa síndrome, e o melhor entendimento das suas características clínicas, com o reconhecimento de que as causas mais frequentes de descompensação são potencialmente preveníveis, demandou a necessidade da organização de programas de controle da doença.

A partir de então, organizaram-se centros de referência para tratamento de IC (também denominados Clínicas de IC) com uma abordagem multiprofissional e um principal objetivo em comum: alcançar e manter a estabilidade clínica dos pacientes, com foco específico na melhora da capacidade funcional, qualidade de vida e na redução dos desfechos negativos, particularmente readmissões e custos com a saúde. Para tanto, passaram a ser empregadas as melhores práticas médicas e multidisciplinares, suportadas pelas melhores evidências disponíveis na literatura.

O tratamento farmacológico, à base de vasodilatadores e betabloqueadores, encontra-se altamente fundamentado através de grandes ensaios clínicos randomizados que demonstram grande e inequívoco benefício aos pacientes, o que não ocorre com a evidência do tratamento não farmacológico, em especial no que tange à restrição de líquidos e sódio, que sempre foi um dos pilares da educação para o autocuidado.

O conhecimento atual neste contexto não farmacológico provém de evidências emprestadas do efeito das Clínicas de IC (Classe de recomendação I e nível de evidência A). A abordagem desenvolvida por clínicas multidisciplinares oferece benefício aos pacientes através de múltiplas intervenções não farmacológicas; entre essas, a restrição



de líquidos e sódio, que isoladamente possui classe de recomendação I e nível de evidência C.

Embora amplamente praticada e recomendada para pacientes com IC, a restrição de líquidos e sódio, principalmente em episódios de descompensação manifestada por quadros congestivos, ainda encontra-se carente de evidências mais claras sobre seu efeito terapêutico.

No cenário de internação hospitalar por IC aguda descompensada, os dados sobre restrição hídrica e de sódio são os seguintes:

- Apenas um pequeno ensaio clínico randomizado comparou o efeito de restrição hídrica de 1000 ml/dia à não restrição hídrica em pacientes admitidos por IC e não encontrou diferença significativa entre os grupos sobre o tempo (em dias) para alcançar a estabilidade clínica ( $7,0 \pm 6,0$  dias *versus*  $8,3 \pm 6,3$  dias,  $P=0,18$ ). A diferença real da ingestão de líquidos entre os grupos foi de apenas 392 ml/dia.
- Em relação ao sódio, estudos randomizados conduzidos por um grupo único de investigadores combinam diferentes intervenções, como infusão rápida de um pequeno volume de solução salina hipertônica *versus* não infusão, altas doses de furosemida intravenosa *versus* diferentes doses ou formas de administração com prescrição igual entre os grupos de 2,8 g de sódio na dieta e ingestão de 1000 ml de líquidos ao dia. Os resultados mostraram melhora nos parâmetros clínicos e hemodinâmicos, na redução no tempo de hospitalização a favor do grupo que recebeu infusão de solução salina hipertônica associada a toda combinação que compõe o grupo intervenção.

Em face ao exposto, temos um efeito neutro da restrição hídrica e evidências potencialmente favoráveis, mas oriundas de uma combinação de múltiplas intervenções

que não nos permite conhecer o efeito isolado da oferta de sódio para os pacientes internados por IC aguda descompensada. Dessa forma, permanece aberta uma lacuna na literatura, que possibilita o desenvolvimento de pesquisas mais realísticas sobre o efeito da restrição hidrossalina na IC aguda descompensada.

Foi nesse contexto que testamos a hipótese de que a restrição hídrica de 800 ml associado à ingestão de 800 mg de sódio ao dia é eficaz na redução do peso e na estabilidade clínica em três dias em pacientes internados por IC aguda descompensada.

Os achados desse estudo que se valeu de uma restrição agressiva de sódio e de líquidos abrem uma linha de investigação para determinar o real efeito dessa intervenção na IC aguda descompensada. Este estudo irá incorporar novas evidências para o manejo não farmacológico, carente de resultados mais conclusivos sobre a restrição hidrossalina.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Comparar o efeito de uma dieta com restrição hídrica de 800 ml e 800 mg de sódio/dia (grupo intervenção: GI) com uma dieta sem restrição hidrossalina (grupo controle: GC) na redução do peso e na estabilidade clínica em três dias em pacientes internados por IC aguda descompensada. (Artigo original).

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- I. Avaliar a sensação de sede por meio da escala visual análoga.
  
- II. Verificar o número de readmissões por IC em 30 dias após a intervenção.

**ARTIGOS**

**ARTIGO ORIGINAL****Restrição Hidrossalina Agressiva em Insuficiência Cardíaca Aguda:****Ensaio Clínico Randomizado****Graziella Badin Aliti<sup>1,2</sup>, Eneida R. Rabelo<sup>1,2,3</sup>, Luis Beck-da-Silva<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brasil

<sup>2</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Serviço de Cardiologia– Grupo de Insuficiência Cardíaca, Porto Alegre – Brasil <sup>3</sup>Escola de Enfermagem - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – Brasil.

*Endereço para correspondência:*

Luis Beck-da-Silva, MD, ScD.

Serviço de Cardiologia,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2060.

CEP: 90035-903 - Porto Alegre-RS, Brasil.

E-mail: lbneto@hcpa.ufrgs.br, luisbeckdasilva@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** O benefício da restrição hidrossalina em pacientes internados por insuficiência cardíaca (IC) descompensada não está bem estabelecido. **Objetivo:** Comparar o efeito de uma dieta com restrição hídrica de 800 ml e 800 mg de sódio adicional/dia (grupo intervenção: GI) com uma dieta sem restrição hidrossalina (grupo controle: GC) na redução do peso e na estabilidade clínica em três dias em pacientes internados por IC aguda descompensada. **Delineamento:** Ensaio clínico randomizado que incluiu pacientes adultos com IC aguda descompensada, disfunção sistólica e admissão hospitalar  $\leq 36$  horas. Avaliou-se diariamente o estado congestivo por meio do Escore Clínico de Congestão (ECC); a sensação de sede por meio da escala visual analógica (escala 0-10), até  $\leq$  sete dias de internação. As readmissões foram avaliadas em 30 dias. **Resultados:** Incluídos 75 ptes (GI: 38; GC: 37), predominantemente homens com fração de ejeção média de  $26 \pm 8,7\%$ , 22% com etiologia isquêmica. Os grupos não foram diferentes nas características basais. O delta do peso (GI:  $-4,42 \pm 2,85$  e GC:  $-4,67 \pm 5,6$ /  $P=0,82$ ) e o delta do ECC (GI:  $-4,03 \pm 3,3$  e GC:  $-3,44 \pm 3,35$ /  $P=0,47$ ) no terceiro dia não foram diferentes entre os grupos. A sede foi significativamente maior no GI durante o período do estudo ( $P=0,002$ ). Readmissão em 30 dias foi semelhante entre o GI 11(28,9%) e GC 7 (18,9%), ( $P=0,41$ ). **Conclusão:** A intervenção agressiva de restrição hidrossalina não teve impacto na redução do peso e na estabilidade clínica em três dias. Além disso, foi responsável por significativo aumento da sensação de sede.

**Descritores:** Insuficiência cardíaca congestiva; ingestão de líquidos; dieta hipossódica; pacientes internados; sede; peso corporal.

## INTRODUÇÃO

A restrição de sódio e líquidos são medidas não farmacológicas amplamente praticadas no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) descompensada<sup>(1)</sup>. Essas medidas, embora carentes de evidências mais claras sobre seu efeito terapêutico, têm sido recomendadas por livros-texto e diretrizes<sup>(2-5)</sup>.

O primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) que comparou o efeito de restrição hídrica de 1000 ml ao dia comparada à não restrição de líquidos em pacientes admitidos por IC não encontrou diferença significativa entre os grupos no alcance da estabilidade clínica ( $7,0 \pm 6,0$  dias *versus*  $8,3 \pm 6,3$  dias,  $P=0,18$ )<sup>(6)</sup>. Posteriormente, outro ECR com pacientes estáveis pós-internação por IC também falhou em demonstrar benefício da restrição hídrica, mas salientou os potenciais prejuízos da recomendação da restrição hídrica, tais como sede aumentada, xerostomia, alteração do paladar, pele seca e prurido. Assim, os autores apoiam a ideia de que pode ser benéfico e seguro liberar a ingestão de líquidos para pacientes com IC após alta hospitalar<sup>(7)</sup>.

Ambos os estudos que examinaram a restrição hídrica evidenciam efeito neutro dessa medida não farmacológica em pacientes com IC aguda descompensada ou após internação recente. No entanto, esses estudos podem estar sujeitos à perda de poder por apresentarem intervenções pouco diferentes entre si<sup>(6-7)</sup>. Portanto, resta a dúvida sobre o real benefício ou eventual malefício da restrição hidrossalina em pacientes congestos, hospitalizados por IC aguda descompensada.

Da mesma maneira, vários estudos têm investigado os efeitos da ingestão de sódio na dieta em pacientes com IC. As intervenções testadas incluem quantidades de sódio consumido que variam de 230 a 5750 mg por dia<sup>(8)</sup>. Também por conta dessa

heterogeneidade, ainda não há dados suficientes para endossar qualquer quantidade específica de sódio para pacientes com IC.

Diante das evidências contemporâneas que não demonstram resultados conclusivos sobre o benefício da restrição de sódio e líquidos, este estudo testou a hipótese de que uma intervenção mais agressiva de restrição hídrica de 800 ml/dia, somada a uma dieta com 800 mg de sódio adicional/dia comparada a um GC sem restrição hidrossalina, teria impacto na redução do peso e na estabilidade clínica em pacientes internados por IC aguda descompensada.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Delineamento do estudo**

Ensaio clínico randomizado, em paralelo, cego para avaliação dos desfechos, registrado no *Clinical Trials* sob o número NCT-01133236.

### **Participantes**

A amostra foi composta por pacientes com diagnóstico de IC e disfunção sistólica (fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo  $\leq 45\%$ ), adultos, que estivessem internados por descompensação aguda da IC, conforme critérios de Boston<sup>(9)</sup> (score  $\geq$  oito pontos), e admissão hospitalar até 36 horas. Foram excluídos aqueles pacientes que apresentaram valores de depuração da creatinina endógena (DCE) menores ou iguais a 30 ml/min (obtidos a partir da equação de Cockcroft-Gault)<sup>(10)</sup>; choque cardiogênico; sobrevida comprometida por outra doença em evolução e aqueles com dificuldade em



aderir ao tratamento (demência, déficit cognitivo). O estudo foi realizado em hospital público universitário no período de abril de 2009 a março de 2012.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, sob o número 09-117.

### **Intervenção**

A intervenção realizada durante a internação hospitalar consistiu de restrição hídrica de 800 ml/dia somada a uma dieta com 800 mg de sódio adicional (grupo intervenção: GI) até o sétimo dia de internação ou até a alta hospitalar, caso esse tempo fosse inferior a sete dias. Diariamente foi realizado exame clínico guiado pelo Escore Clínico de Congestão (ECC)<sup>(11)</sup>, registro da percepção da sensação de sede, do peso corporal, do uso de diuréticos, de vasodilatadores e de inotrópicos intravenosos.

O GC recebeu dieta livre (sem restrição de líquidos ou sódio), conforme rotina da instituição, que oferece diariamente cerca de 3.200 ml de líquidos (café, sucos, chás, água) e conteúdo médio de 3.000-4.000 mg de sódio.

### **Protocolo do estudo**

Após a triagem e conferência dos critérios de inclusão, os pacientes potencialmente elegíveis foram convidados a participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A partir de então, procedeu-se à coleta de dados sociodemográficos, variáveis clínicas, resultados de exames laboratoriais coletados na rotina assistencial (creatinina, ureia, potássio, sódio, hemograma), registro da posologia das medicações em uso, preenchimento do ECC, aferição do peso, registro da sensação de sede, coleta de amostra de urina para verificação do sódio urinário e amostra de sangue venoso total para análise do peptídeo natriurético tipo B (BNP) por meio de um

equipamento *point of care* da Triage® BNP Test (Biosite Diagnostics Inc., San Diego, Califórnia).

Na sequência, a pessoa responsável pela lista de randomização e alocação dos pacientes era acionada. De posse do grupo de alocação, a nutricionista de plantão, devidamente informada sobre o protocolo do estudo, era comunicada da randomização e tinha por atribuição alterar a dieta no mapa dietético dos pacientes, para que a dieta randomizada fosse enviada no próximo horário de refeição. A prescrição da dieta, tanto para o GI, quanto para o GC apresentava o mesmo verbete na prescrição eletrônica que ficava na pasta do paciente: DIETA CONFORME PROTOCOLO DE PESQUISA. PACIENTE RECEBERÁ A DIETA ATÉ O DIA \_\_/\_\_/\_\_ OU ALTA HOSPITALAR. FAVOR NÃO ALTERÁ-LA. Caso o paciente necessitasse de dieta especial para diabetes, por exemplo, adicionava-se à dieta o verbete: PARA DM.

### **Desfechos**

**Desfechos primários:** perda de peso corporal e estabilidade clínica em três dias de internação. A estabilidade clínica foi definida como melhora do estado congestivo e não estar em uso de medicação intravenosa para IC (diuréticos, inotrópicos ou vasodilatadores). A partir do resultado do delta do ECC do terceiro dia, foi estabelecido um valor da mediana do ECC para todos os pacientes (n=75); subsequentemente, foi analisado o percentual de pacientes de cada grupo (GI e GC) que melhoraram (ECC diminuiu) ou pioraram (ECC aumentou) da congestão.

A aferição do peso corporal foi realizada pela equipe do estudo. O peso foi obtido em balança digital marca Tanita® com precisão de 0,1 kg e capacidade máxima de 150 kg adquirida exclusivamente para a pesquisa, com o indivíduo utilizando o

mínimo de roupa possível, após micção, descalço e posicionado em pé no centro da balança.

O ECC é um instrumento composto de sete questões que avaliam sinais e sintomas de congestão, incluindo presença de crepitações pulmonares, terceira bulha cardíaca, distensão venosa jugular, edema periférico, refluxo hepatojugular, ortopneia, dispneia paroxística noturna e classe funcional, conforme a *New York Heart Association*. Esse escore varia de 1-22 pontos, em que maiores escores indicam diretamente maior grau de congestão<sup>(11)</sup>.

**Desfechos Secundários:** a) Avaliação da sensação de sede por meio da Escala Visual Analógica (EVA): a EVA é normalmente utilizada para avaliar experiências subjetivas. Para utilizar a EVA, deve-se questionar o paciente quanto ao seu grau de sede, em que 0-2 indica sede leve; 3-7, sede moderada e 8-10 sede intensa<sup>(12-14)</sup>.

b) Readmissões hospitalares: as readmissões hospitalares de interesse foram aquelas ocorridas por IC nos 30 dias após a alta hospitalar, quando os pacientes retornavam para a última avaliação. Nessa avaliação aplicou-se novamente o ECC, verificaram-se o peso e a percepção da sensação de sede e foram coletados exames laboratoriais de sangue e urina, exceto o BNP.

### **Tamanho da amostra**

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WINPEPI versão 11.1. Foram utilizados os valores de perda ponderal encontrados no estudo de Travers et al.<sup>(6)</sup> que avaliou a perda de peso em pacientes internados por IC aguda descompensada e quadros congestivos. Considerando um nível de significância com  $\alpha = 0,05$ , poder de

80% e uma diferença relevante na perda ponderal de dois quilos (kg) em três dias, seria necessário inclusão de 74 pacientes, 37 randomizados para o GI e 37 para o GC.

### **Randomização**

A randomização foi por sequência simples, gerada por computador no site [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Um profissional externo ao grupo de pesquisa, com disponibilidade, ficou responsável pela lista de randomização gerada para a alocação dos pacientes.

### **Cegamento**

Durante toda a internação a equipe médica assistente era cega para o grupo de alocação dos pacientes. Toda a avaliação inicial que ocorreu antes da randomização foi realizada pela pesquisadora (GBA). As avaliações clínicas durante a internação, assim como na avaliação de 30 dias, foram realizadas por uma enfermeira cega para o grupo de alocação dos pacientes.

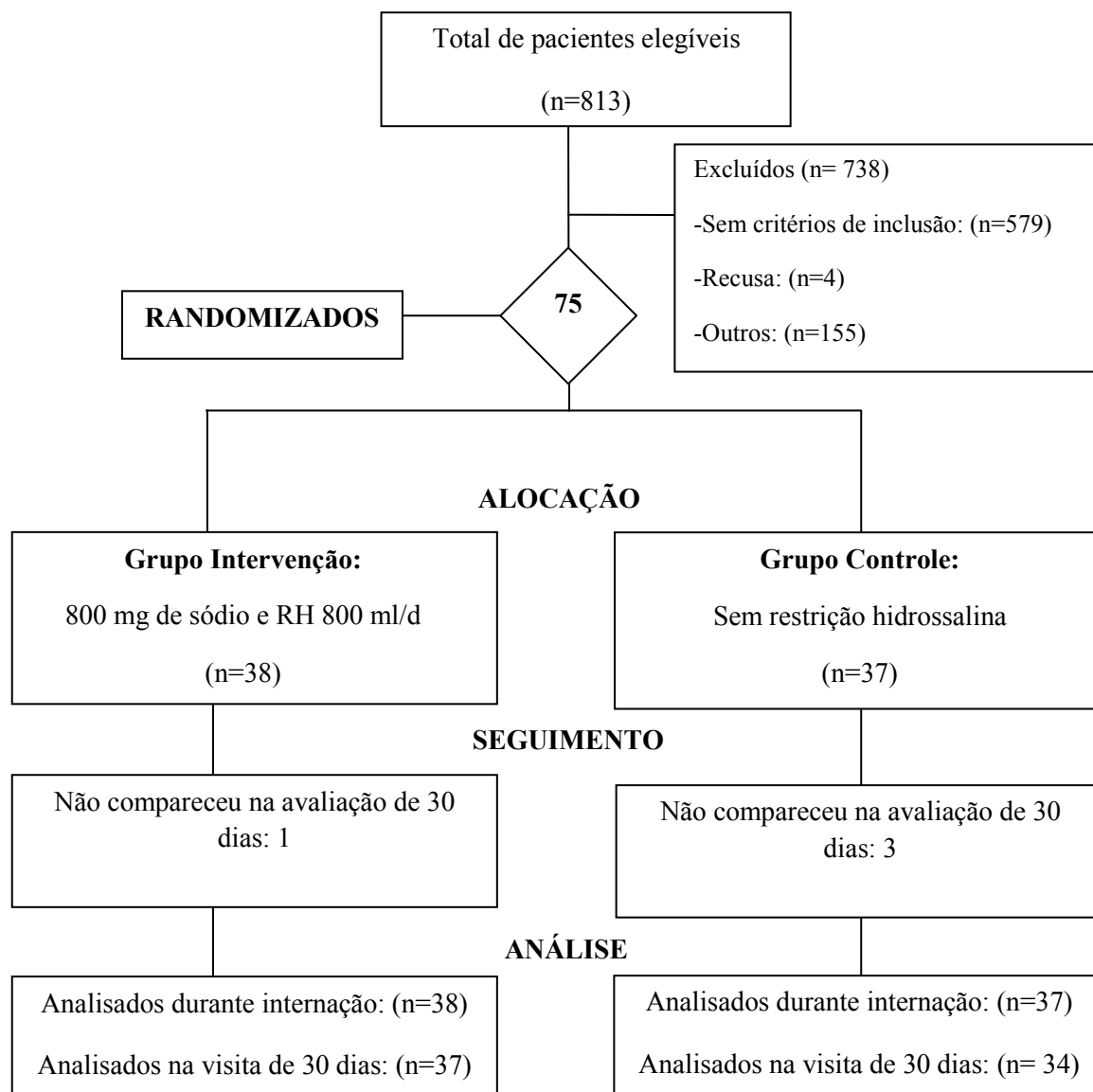
### **Análise estatística**

Todas as análises foram realizadas por intenção de tratar. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão e as variáveis assimétricas como mediana e intervalo interquartil. Para variáveis quantitativas com distribuição normal, diferenças entre os dois grupos em estudo foram analisadas pelo teste t de Student, e para as variáveis com distribuição assimétrica foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. O teste t pareado foi utilizado para as análises intragrupo do peso corporal e ECC. Nas variáveis categóricas, a comparação entre os grupos foi realizada

pelo teste Exato de Fisher ou Qui-Quadrado de Pearson. A comparação entre os ECC e de percepção da sensação de sede foram realizadas pelo teste de equações de estimativas generalizadas (GEE), com ajuste de Bonferroni. Foi considerado significativo um  $P < 0,05$ . O programa estatístico SPSS v.18 (Chicago, Illinois, EUA) foi utilizado para as análises.

## **RESULTADOS**

No período de 06/07/2009 a 12/04/2012, 813 pacientes potencialmente elegíveis foram admitidos por IC aguda descompensada. Destes, 579 não apresentaram os critérios de inclusão, quatro recusaram a participação no estudo e 155 foram excluídos por outras razões. Ao final, foram randomizados 75 pacientes, 38 para o GI e 37 para o GC. Ao todo, 38 pacientes receberam de fato a intervenção. Durante o período de estudo (internação até a avaliação de 30 dias), não foram observados óbitos. Na avaliação de 30 dias ocorreu uma perda no GI e três perdas no GC, perfazendo o total de 37 e 34 pacientes analisados, respectivamente. O fluxo de pacientes conforme diagrama Consort está descrito na Figura 1.



**Figura 1.** Diagrama Consort. \*RH, restrição hídrica.

### **Características sociodemográficas e clínicas**

A Tabela 1 ilustra as características basais dos grupos. A média de idade no GI foi de  $60,6 \pm 10,5$  e de  $59,3 \pm 12,2$  no GC. Em ambos os grupos os pacientes eram predominantemente do sexo masculino. A FE média foi de  $27,4 \pm 8,9\%$  para o GI e  $24,6 \pm 8,4\%$  para o GC. A etiologia isquêmica foi a mais prevalente entre GI (21%) e GC (24,3%). Diabetes (44%), hipertensão arterial sistêmica (64%) e fibrilação atrial (38,7%) foram as comorbidades mais prevalentes. Os grupos não foram diferentes nas características basais.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas.

|  | Todos (n=75) | GI (n=38)    | GC (n=37)   | P                 |
|--|--------------|--------------|-------------|-------------------|
| <b>Dados Sociodemográficos</b>         |              |              |             |                   |
| Idade, anos.                           | 60±11        | 60,6±10,5    | 59,3±12,2   | 0,59*             |
| Sexo, masculino.                       | 52(69,3)     | 28(73,7)     | 24(64,9)    | 0,56 <sup>†</sup> |
| Branco                                 | 63(84)       | 33(86,8)     | 30(81,1)    | 0,37 <sup>†</sup> |
| <b>Dados Clínicos</b>                  |              |              |             |                   |
| Tempo de IC, anos.                     | 2(0,5; 7)    | 3,5(1; 7,25) | 1(0,1; 5,7) | 0,08 <sup>‡</sup> |
| Etiologia isquêmica                    | 17(22)       | 8(21)        | 9(24,3)     | 0,95 <sup>†</sup> |
| Fração Ejeção VE (%)                   | 26±8,7       | 27,4±8,9     | 24,6±8,4    | 0,16*             |
| Escore Boston, pontos.                 | 11,9±1,8     | 11,9±1,85    | 12±2,2      | 0,86*             |
| DCE, ml/min                            | 71,4±28      | 69,7±29,1    | 73,2±27,1   | 0,58*             |
| Classe funcional III, NYHA.            | 35(46,7)     | 18 (47,4)    | 17(45,9)    | 0,67 <sup>†</sup> |
| Classe funcional IV, NYHA.             | 34(45,3)     | 16(42,1)     | 18(48,6)    | 0,67              |
| <b>Medicações</b>                      |              |              |             |                   |
| Betabloqueador                         |              |              |             |                   |
| Metoprolol                             | 42 (56,8)    | 23(60,5)     | 19(52,8)    | 0,63              |
| Carvedilol                             | 2(2,7)       | -            | 2(5,6)      | 0,23              |
| Inibidor da ECA                        |              |              |             |                   |
| Captopril                              | 36(48,6)     | 19(50)       | 17(47,2)    | 0,82              |
| Enalapril                              | 22(29,7)     | 13(34,2)     | 9(25)       | 0,45              |
| Bloqueador do receptor da angiotensina | 8(10,8)      | 4(10,5)      | 4(11,1)     | 1,00              |
| Espironolactona                        | 38(51,4)     | 20(52,6)     | 18(50)      | 1,00              |
| Hidralazina                            | 22(30,1)     | 11(28,9)     | 11(31,4)    | 1,00              |
| Furosemida                             | 61(82,4)     | 31(81,6)     | 30(83,3)    | 1,00              |
| Hidroclorotiazida                      | 9(12,2)      | 7(18,4)      | 2(5,6)      | 0,15              |

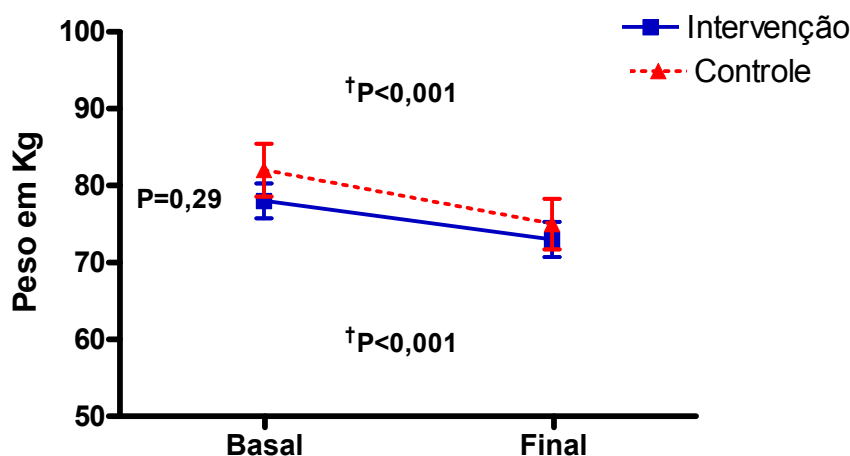
\*Variável contínua expressa como média ± desvio padrão, P: comparação entre grupos por teste T de Student.  
<sup>†</sup>Variáveis categóricas como n (%), P: teste exato de Fisher. <sup>‡</sup> Variáveis apresentadas como mediana (percentil 25-75), P: teste U de Mann-Whitney. IC: insuficiência cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; DCE: depuração da creatinina endógena; NYHA: New York Heart Association (III- dispneia aos pequenos esforços, IV- dispneia em repouso); ECA: Enzima conversora da angiotensina.



A mediana do tempo de internação para todos os pacientes foi 6 (4;12) dias, sendo no GI: 7 (3,45;13) e no GC: 6 (4;12,5),  $P=0,89$ . Cinquenta por cento dos pacientes do GI e 51,4 % dos pacientes do GC ficaram internados por um período  $\leq$  sete dias. Exatamente a outra metade dos pacientes (GI: 50% e GC: 48,6%) continuou internada após o sétimo dia. Não houve diferença estatística no tempo de internação para aqueles pacientes que continuaram hospitalizados após o sétimo dia, independentemente do grupo de alocação,  $P=0,90$ .

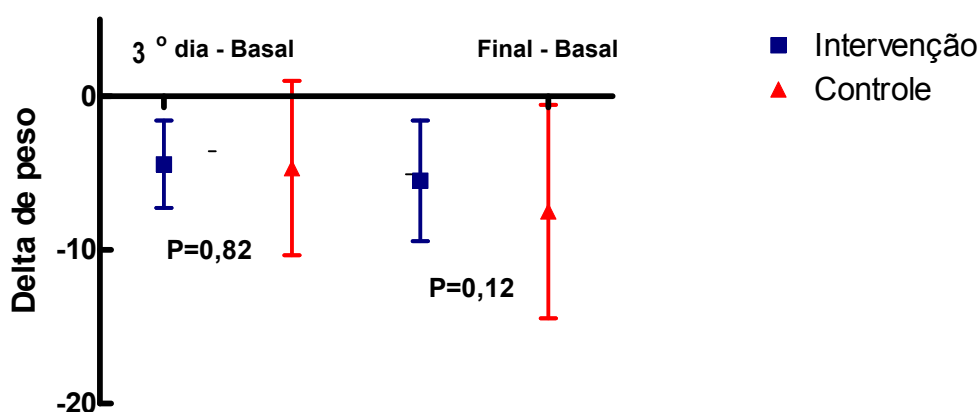
### Perda de peso corporal

O peso corporal basal foi semelhante (GI:  $78\pm 14,6\text{kg}$  versus GC:  $82,4\pm 21,5\text{kg}$ ,  $P=0,29$ ) entre os grupos. Ambos os grupos apresentaram perda de peso relevante e estatisticamente significativa (GI: de  $78\pm 14,6$  para  $73\pm 14,1$  kg,  $P<0,001$ ; GC: de  $82,4\pm 21,5$  para  $75\pm 20,3$  kg,  $P<0,001$ ) entre a admissão e o final do estudo. Dados na Figura 2.



**Figura 2.** Comparação da perda de peso entre intervenção e controle no basal (\*Teste t de Student) e comparação intragrupo do peso do basal ao final do estudo (†Teste t Pareado).

O delta do peso do terceiro dia em relação ao peso basal (desfecho primário) não foi diferente entre os grupos (GI:  $-4,42 \pm 2,85$  e GC:  $-4,67 \pm 5,6$ /  $P=0,82$ ). Da mesma forma, o delta do peso do final do estudo em relação ao basal não foi diferente entre os grupos (GI:  $-5,50 \pm 3,92$  e GC:  $-7,50 \pm 6,94$ /  $P=0,12$ ). Ou seja, ambos os grupos perderam peso na mesma magnitude. A Figura 3 ilustra o delta do peso do terceiro dia e do final do estudo em relação ao peso basal entre os grupos.

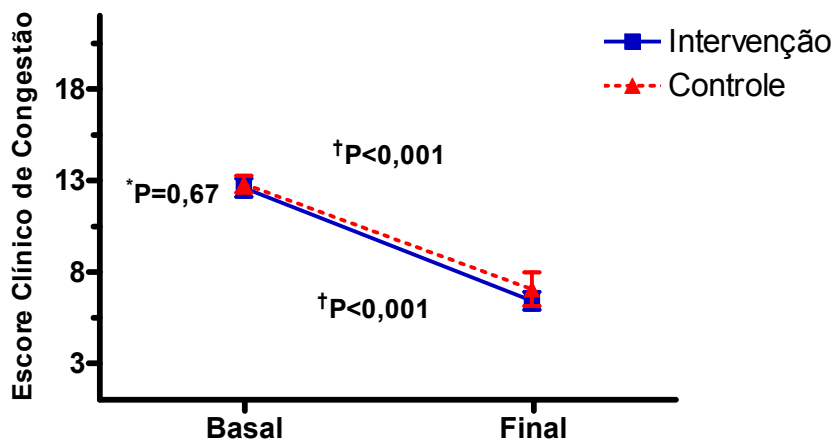


**Figura 3.** Variação do peso entre intervenção e controle do terceiro dia e do final do estudo em relação ao momento basal. P: Teste Mann-Whitney.

## Estabilidade Clínica

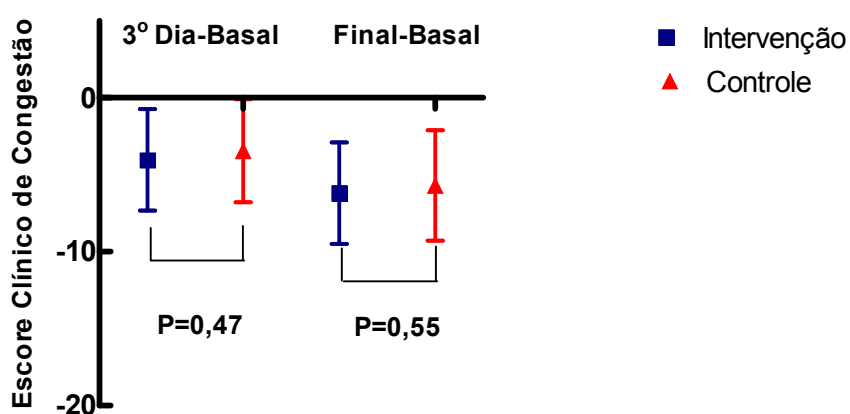
### Escore Clínico de Congestão

O ECC basal foi semelhante (GI:  $12,6 \pm 3,1$  versus GC:  $12,8 \pm 2,8$ /  $P=0,67$ ) entre os grupos. Ambos os grupos apresentaram melhora relevante e estatisticamente significativa (GI: de  $12,6 \pm 3,1$  para  $6,4 \pm 3$ /  $P < 0,001$ ; GC: de  $12,8 \pm 2,8$  para  $7,1 \pm 2,6$ /  $P < 0,001$ ). Dados demonstrados na Figura 4.



**Figura 4.** Comparação do ECC entre intervenção e controle no basal (\*Teste t de Student) e comparação intragrupo do ECC basal ao final do estudo (†Teste t Pareado).

O delta do ECC do terceiro dia em relação ao basal (desfecho primário) não foi diferente entre os grupos (GI:  $-4,03 \pm 3,3$  e GC:  $-3,44 \pm 3,35$ /  $P=0,47$ ). Da mesma forma, o delta do ECC do final do estudo em relação ao basal não diferiu entre os grupos (GI:  $-6,18 \pm 3,35$  e GC:  $-5,69 \pm 3,69$ /  $P=0,55$ ). Ou seja, ambos os grupos melhoraram da congestão clinicamente manifesta de forma semelhante. Dados na Figura 5.



**Figura 5.** Delta do ECC do terceiro dia e do final do estudo em relação ao basal entre os grupos. P: teste de *Mann-Whitney*.

A mediana do delta do ECC de todos os pacientes no terceiro dia foi de -4 (-6; -1). O GI apresentou mediana de -4(-6; -2) e o GC, de -4(-5,25; -1),  $P=0,50$ . A mediana

do delta do ECC do final para o basal de todos os pacientes foi -6 (-8; -4). O GI apresentou mediana de -6(-8,25; -4) e o GC, de -6(-8; -4),  $P=0,62$ . A distribuição dos pacientes a partir da mediana do delta do ECC do terceiro dia e do final do estudo em relação ao basal está descrita na Tabela 2.

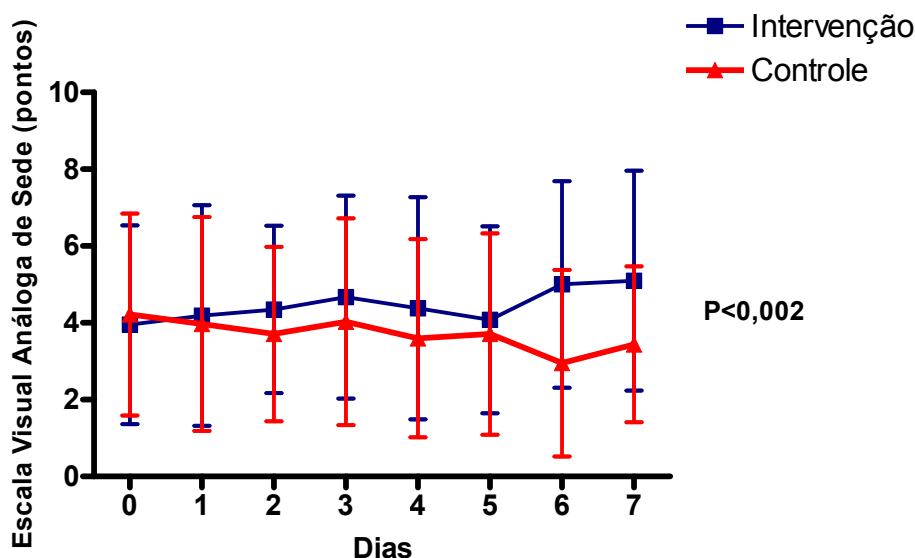
**Tabela 2.** Percentual de pacientes, por grupo, que melhoraram ou pioraram o ECC a partir da mediana do delta do ECC do terceiro dia e do final do estudo.

|                                    | GI        | GC        | P*   |
|------------------------------------|-----------|-----------|------|
| <b>Mediana do delta ECC 3º dia</b> | n=33      | n=34      |      |
| Escore Clínico de Congestão <-4    | 18(54,5)  | 18(52,9)  | 1,00 |
| Escore Clínico de Congestão >-4    | 15(45,5)  | 16(47,1)  |      |
| <b>Mediana do delta ECC final</b>  | n=38      | n=37      |      |
| Escore Clínico de Congestão <-6    | 24(63,2)  | 19 (52,8) | 0,50 |
| Escore Clínico de Congestão > -6   | 14 (36,8) | 18 (47,2) |      |

ECC <: indica quem melhorou dos sinais e sintomas de congestão. ECC >: indica quem não melhorou da congestão. Oito pacientes receberam alta até o terceiro dia e não foram analisados no delta ECC do terceiro dia. Variável expressa em n(%). P\*: Teste Qui-quadrado.

### Percepção da sensação de sede

A média basal da sensação de sede não foi diferente entre os grupos (GI:  $4,08 \pm 2,6$ ; GC:  $3,95 \pm 2,5$  /  $P=0,65$ ). Ocorreu aumento significativo da sede no GI durante o estudo ( $P=0,002$ ), enquanto essa se manteve estável no GC, conforme visualizado na Figura 6.



**Figura 6.** Evolução da sensação de sede ao longo do estudo. P: Análise de medidas repetidas (*Generalized Estimating Equations*).

### Uso de medicamentos intravenosos

No terceiro dia de internação não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao uso de medicamentos intravenosos, como: diuréticos de alça, considerando administração intermitente e contínua (GI: 51,5%; GC: 47%,  $P=0,80$ ); vasodilatadores – nitroprussiato e nitroglicerina (GI: 15%; GC: 12%,  $P=0,73$ ) e inotrópicos (apenas um paciente do GI utilizou dobutamina) para o tratamento da IC.

A dose média (mg) de diurético de alça intravenoso intermitente no basal (GI:  $84,7 \pm 40,7$ ; GC:  $79,1 \pm 31$ ,  $P=0,50$ ) e no final (GI:  $83,54 \pm 36,9$ ; GC:  $78,2 \pm 30$ ,  $P=0,49$ ) não foi diferente entre os grupos, bem como o uso de diurético de alça em infusão contínua e de vasodilatadores. A mediana do tempo de transição da terapia diurética intravenosa para oral foi semelhante entre o GI: 4(2;7,25) e o GC: 4(2; 7),  $P=0,97$ .

### Parâmetros laboratoriais

Os parâmetros laboratoriais foram semelhantes entre os grupos para todo período de avaliação, conforme descrito na Tabela 3.

**Tabela 3.** Evolução dos exames laboratoriais durante internação entre os grupos.

|                   | Basal                   |                     |      | Final              |                      |      |      |
|-------------------|-------------------------|---------------------|------|--------------------|----------------------|------|------|
|                   | GI                      | GC                  | P    | GI                 | GC                   | P    | P*   |
| Creatinina        | 1,33±0,51               | 1,31±0,61           | 0,86 | 1,32±0,52          | 1,25±0,3             | 0,44 | 0,55 |
| Ureia             | 56<br>(43,7; 87,2)      | 58<br>(40,5; 83)    | 0,38 | 59<br>(43,2; 87,7) | 49<br>(42,2; 71)     | 0,06 | 0,32 |
| Sódio             | 139,4±41,5              | 138,8±4,6           | 0,54 | 139±3,8            | 139,1±2,9            | 1,00 | 0,48 |
| Sódio<br>Urinário | 74<br>(46; 108,5)       | 81<br>(45,5; 97,5)  | 0,59 | 74<br>(44,5; 94)   | 89<br>(51; 119)      | 0,13 | 0,10 |
| Potássio          | 4,3±0,58                | 4,25±0,6            | 0,49 | 4,3±0,6            | 4,2±0,5              | 0,52 | 0,32 |
| Hemoglobina       | 13,2±1,5                | 12,8±1,79           | 0,23 | 13,1±2,76          | 12,7±1,8             | 0,13 | 0,90 |
| BNP               | 1083,5<br>(608,2; 1820) | 1425<br>(632; 2297) | 0,67 | 954<br>(488; 1331) | 770<br>(447,5; 1400) | 0,92 | 0,51 |

Unidades: Creatinina e ureia (mg/dl), sódio sódio urinário e potássio (mEq/l), Hemoglobina (g/l) e BNP – Peptídeo natriurético tipo B (pg/l). P: Teste de comparações múltiplas com correção de Bonferroni. P\*: Análise de medidas repetidas (*Generalized Estimating Equations*): diferença da variação do momento basal para o momento final entre os GI e GC.

**Avaliação de 30 dias**

Para avaliação de 30 dias, retornaram 37 pacientes do GI e 34 do GC. A Tabela 4 descreve os dados clínicos e laboratoriais da avaliação de 30 dias. Os pacientes do GI apresentaram-se mais congestos ( $P=0,02$ ) em comparação ao GC. As demais variáveis clínicas e laboratoriais não foram diferentes entre os grupos.



**Tabela 4.** Dados clínicos e laboratoriais da avaliação de 30 dias

|                                 | GI (n=37) | GC (n=34) | *P   |
|---------------------------------|-----------|-----------|------|
| <b>Dados Clínicos</b>           |           |           |      |
| Peso, kg                        | 73,7±13,3 | 72,5±19   | 0,76 |
| Escore Clínico de Congestão     | 7,89±3,79 | 6,0±3,1   | 0,02 |
| Sede                            | 4,21±2,4  | 3,91±2,7  | 0,64 |
| Classe Funcional, <i>NYHA</i> . | 2,16±0,9  | 1,89±0,8  | 0,16 |
| <b>Exames laboratoriais</b>     |           |           |      |
| Creatinina                      | 1,34±0,42 | 1,29±0,4  | 0,61 |
| Ureia                           | 74,0±39   | 61,3±24,6 | 0,11 |
| Sódio                           | 139,4±3,7 | 140,4±2,2 | 0,16 |
| Sódio Urinário                  | 73,7±49,7 | 72,3±37,2 | 0,89 |
| Potássio                        | 4,51±0,5  | 4,44±0,5  | 0,57 |
| Hemoglobina                     | 13,7±1,8  | 12,8±1,9  | 0,22 |

P: Teste de comparações múltiplas com correção de Bonferroni. kg: quilograma. *NYHA*: *New York Heart Association*

O delta do ECC da avaliação de 30 dias em relação ao final do estudo indica que o GI apresentou-se mais congesto, variando 2,4 pontos (IC95% 0,94-3,99; P=0,002) a mais no ECC em relação ao GC, conforme demonstrado na Tabela 5.

**Tabela 5.** Avaliação do ECC no final do estudo, no seguimento de 30 dias e o delta desse período entre os grupos.

|                  | GI             | GC             | P*     |
|------------------|----------------|----------------|--------|
| ECC final        | 6,42±3,0/n=38  | 7,1±2,6/n=37   | -      |
| ECC 30 dias      | 7,89±3,79/n=37 | 6,00±3,05/n=34 | -      |
| Δ ECC D30-Dfinal | 1,5±3,56       | - 1,23±3,26    | 0, 002 |

Δ Escore Clínico Congestão D30-Dfinal: subtração do Escore Dia 30 com o escore do momento final do estudo. \* Valor ajustado: Análise de covariância para corrigir os diferentes valores do ECC no D7.

### **Readmissões ou visitas à emergência**

Não houve diferença estatística entre o GI 11(28,9%) e GC 7 (18,9%) em relação ao percentual de readmissões no período de 30 dias após o término do estudo, P=0,41.

### **Peptídeo Natriurético tipo B**

A mediana basal do BNP foi elevada e semelhante entre os grupos [GI: 1083,5 pg/ml(608,2; 1820); GC: 1425 pg/ml (632; 2297) /P= 0,67]. Ao final do estudo, houve redução similar dos valores de mediana de BNP entre o GI: 954 pg/ml (488; 1331) e o GC: 770 pg/ml (447,5; 1400) / P=0,92. No GI havia um maior número de pacientes com BNP > 700 pg/ml no fim do estudo e, nestes, o número de readmissão foi maior (n=7/22) em comparação ao GC (n=1/20), P=0,04.

## **DISCUSSÃO**

Este estudo foi o primeiro ECR que testou a hipótese de uma restrição hidrossalina agressiva de 800 ml de líquidos com 800 mg de sódio adicional na dieta, iniciado dentro das primeiras 36 horas da admissão, em pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada. Os resultados dessa intervenção combinada indicam que não há benefício sobre a redução de peso ou em estabilidade clínica em três dias (desfecho primário), ou em qualquer outro momento do estudo. Além do não benefício clínico, a sensação de sede foi significativamente maior no GI quando comparada ao GC durante a internação. Quanto à readmissão em 30 dias, também não houve diferença entre os grupos. Aparentemente, os pacientes que tinham alta com BNPs mais elevados (> 700

pg/ml) apresentavam mais risco de readmissões, e estas foram mais frequentes no GI (1 vs 7,  $P = 0,04$ ).

### **Estudos clínicos em IC aguda descompensada**

Não são de nosso conhecimento estudos com abordagem semelhante aplicada a pacientes com disfunção sistólica, congestos e internados por IC aguda descompensada. As investigações predominantemente são conduzidas no cenário de IC estável, terreno mais explorado do que a IC aguda descompensada<sup>(15)</sup>.

Diante disso, os achados deste estudo serão discutidos à luz de evidências que avaliaram separadamente a restrição de líquidos e de sódio ou nas combinações de intervenções disponíveis na literatura, preferencialmente durante internação hospitalar.

#### *- Restrição Hídrica.*

Com uma abordagem semelhante, mas testando apenas a restrição hídrica (1000 ml *versus* líquidos livres/dia) foi desenvolvido por *Travers* e colaboradores o primeiro ECR com pacientes com disfunção sistólica, internados por IC aguda descompensada. Os autores demonstraram que não houve diferença no tempo para alcançar a estabilidade clínica para o grupo com restrição de 1000 ml. A diferença real na ingestão hídrica entre os grupos, no entanto, foi de apenas de 392 ml/dia<sup>(6)</sup>. Esse primeiro estudo contribuiu para que testássemos uma intervenção mais agressiva (800 ml), visando alcançar uma diferença maior na ingestão hídrica entre os grupos propostos. Comparativamente, podemos inferir que nossa intervenção foi de fato mais rigorosa quando observamos que os pacientes do GI perderam em média 4,5 kg em três dias, enquanto no grupo restrito (1000 ml) de *Travers*<sup>(6)</sup> e colaboradores a perda de peso foi de  $2,6 \pm 3,0$  kg em  $8,3 \pm 6,3$  dias. Afora isso, e com resultados semelhantes, também não encontramos diferenças no

peso e na estabilidade clínica definida em três dias entre os grupos, apesar de todos os pacientes terem reduzido o peso e o ECC da entrada para o final do estudo.

Na prática clínica, a restrição de líquidos e sódio muitas vezes é prescrita para pacientes internados por IC como uma simples transferência do cuidado não farmacológico aplicado em nível ambulatorial. Com base nisso, vale a pena observar os resultados publicados por *Holst* e colaboradores, que publicaram um ECR cruzado comparando os efeitos de uma prescrição de líquidos restrita (1500 ml/dia) *versus* ingestão de líquidos baseada nas necessidades fisiológicas (30-35 ml/kg/dia) em pacientes ambulatoriais com IC estável. Os resultados também demonstraram que não houve diferença para os desfechos clínicos, tais como capacidade funcional, qualidade de vida e hospitalização; contudo, a sede e a dificuldade em aderir à restrição hídrica foram significativamente maiores no grupo de líquidos restritos <sup>(7)</sup>.

Até o momento, as poucas evidências disponíveis na literatura apontam para um provável não benefício da restrição hídrica em pacientes internados por IC aguda descompensada. Essa inferência contraria a demasiada importância dada a essa medida não farmacológica no passado, quando as opções de tratamento para a IC eram escassas e a restrição de líquidos despontava como uma alternativa relativamente plausível para evitar congestão <sup>(16)</sup>. Cogita-se que os efeitos da restrição hídrica, se de fato existirem, ficam diluídos em meio ao regime terapêutico atual, que inclui bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona, altas doses de diuréticos de alça e vasodilatadores empregados no ambiente hospitalar <sup>(17)</sup>.

*- Restrição de sódio na dieta.*

Assim como a restrição hídrica, a investigação da restrição de sódio tem tomado uma direção oposta ao que era postulado nas últimas décadas. Dados recentes têm

destacado uma hipótese alternativa de que a restrição de sódio possa ser prejudicial em pacientes com IC<sup>(18-20)</sup>.

Desde o final da década de 90 um grupo de pesquisadores italianos tem desenvolvido uma terapia contraintuitiva que administra solução salina hipertônica (SSH) para o tratamento de IC aguda descompensada. O tratamento baseia-se em restrição de líquidos, aumento do consumo de sódio, altas doses de diuréticos e rápida infusão de SSH (150 ml, com concentração variando de 1.4%–4.6% de NaCl, conforme o nível de sódio sérico basal). Segundo os autores, o mecanismo que explica a eficácia dessa infusão combinada de sódio e diurético no tratamento de IC grave e refratária provavelmente começa com a instantânea mobilização do fluido extravascular para o espaço intravascular. Esse mecanismo seria por conta da ação osmótica da solução hipertônica e a excreção rápida desse volume através da expansão de fluido intravascular, e continua com uma concomitante modulação neuro-hormonal e alterações na função renal. O resultado final é aumento da diurese com perda de água livre logo nos primeiros minutos de infusão<sup>(21)</sup>. Além disso, a SSH causaria aumento da perfusão renal e ajudaria a diminuir a resistência a diuréticos, frequentemente encontrada nesses pacientes pela própria IC<sup>(22)</sup>. A hiponatremia, sabido marcador prognóstico na IC aguda, fruto da ativação do sistema arginina-vasopressina, constitui-se em um estímulo adicional à ativação do sistema renina angiotensina aldosterona e, portanto, à vasoconstrição<sup>(23)</sup>. Nesta linha, estudo recente demonstra que a restrição de sódio em pacientes com IC leva à ativação de sistemas antidiuréticos e antinatriuréticos<sup>(23)</sup>, podendo ser deletéria.

Em 1999 foi publicado o primeiro artigo para avaliar a tolerabilidade e a eficácia de altas doses de furosemida combinado a um pequeno volume de SSH em 30 pacientes idosos internados com IC classe IV, refratária ao tratamento padrão. O tratamento

consistiu de infusão intravenosa de furosemida (250-2000 mg/d) e SSH (150 ml de 1.4-4.6% NaCl) duas vezes ao dia, por 6 a 12 dias, sendo a restrição de líquidos igual para os dois grupos (1000 ml de líquidos/dia). Os autores verificaram que a infusão foi segura e bem tolerada pelos pacientes após 12 meses de acompanhamento<sup>(24)</sup>.

No ano seguinte, considerado o primeiro relato de uma nova proposta terapêutica, os autores conduziram um estudo para comparar os efeitos da infusão de altas doses de furosemida e um pequeno volume de SSH com altas doses de furosemida em *bolus*, sem SSH, em pacientes internados por IC refratária. Os grupos em estudo receberam: 1) infusão de furosemida (500-1000 mg) + SSH (150 ml de 1.4-4.6% NaCl) duas vezes ao dia, em 30 minutos; ou 2) *bolus* de furosemida (500-1000 mg duas vezes ao dia) sem SSH, durante 6-12 dias. Ambos os grupos receberam dieta com 2,8g de sódio e 1000 ml de líquidos por dia. Os resultados mostraram melhora nos parâmetros clínicos e hemodinâmicos, na redução no tempo de hospitalização a favor do grupo que recebeu SSH<sup>(25)</sup>. Os efeitos também foram benéficos ao longo de um seguimento médio de 48 meses, no qual os pacientes que receberam infusão de furosemida e SSH com dieta normosódica (2,8g/dia) apresentaram redução da taxa de mortalidade em relação ao grupo que recebeu *bolus* de furosemida sem SSH com dieta hipossódica (1,8g/dia) (45,3% *versus* 87%  $P < 0,001$ )<sup>(22)</sup>. Ou seja, estas evidências corroboram que o maior aporte de sal, e não a sua restrição, pode beneficiar pacientes com IC aguda descompensados.

Sumarizando, temos um efeito neutro da restrição hídrica<sup>(6,7)</sup> e evidências potencialmente favoráveis (oriundas de uma combinação de múltiplas intervenções) de que a oferta de sódio traga benefícios na redução do tempo de internação, em parâmetros clínicos e hemodinâmicos e na mortalidade<sup>(19-21)</sup>.

## Sede

A prescrição de dieta restrita em sódio e líquido no contexto clínico de baixo débito cardíaco com aumento da ativação dos sistemas neuro-hormonais estimula o centro da sede no hipotálamo <sup>(7)</sup> e pode desencadear sensação de sede em diferentes níveis de percepção, muitas vezes agravada pela xerostomia secundária ao uso da terapia diurética.

Tendo em vista a importância dessa necessidade em pacientes já bastante sintomáticos pela IC, observamos resultados em relação à sede similares aos de *Holst* e colaboradores <sup>(7)</sup>. A sede no nosso estudo foi classificada na média como moderada e foi significativamente maior no grupo que recebeu a restrição hidrossalina. Em 30 dias após o término da intervenção, com ambos os grupos já tendo retornado aos hábitos alimentares usuais, a avaliação da sede não foi diferente entre os pacientes.

Esta informação sobre a sede adiciona um componente negativo a uma intervenção que até o momento mostrou-se neutra em relação à perda de peso e alívio da congestão.

Sumarizando, esse ECR vem a contribuir, nesse cenário, para demonstrar que uma restrição hidrossalina agressiva em pacientes com IC aguda descompensada não trouxe benefício clínico demonstrável, quando consideradas a variação de peso e a melhora clínica da congestão. Além disso, a restrição hidrossalina provocou aumento significativo da sede, aumentando o desconforto nesse grupo de pacientes.



### **Limitações do estudo**

Uma provável limitação de nosso estudo é o fato de não termos medido a quantidade de líquidos ingeridos em ambos os grupos. No entanto, nosso estudo retrata a situação clínica de prescrição de restrição hidrossalina e analisa a efetividade clínica desta sobre pacientes com IC aguda descompensada. Ademais, o claro impacto na sede dos pacientes espelha que o GI estava sob real restrição hídrica.

### **CONCLUSÃO**

Em pacientes com IC por disfunção sistólica agudamente descompensados, uma intervenção agressiva de restrição hídrica de 800 ml somada a uma dieta com 800 mg de sódio adicional (GI) comparada a um GC sem restrição hidrossalina não teve impacto na redução do peso e na estabilidade clínica. Além disso, foi responsável por significativo aumento na sensação de sede.

## REFERÊNCIAS

1. Grady KL, Dracup Kathleen, Kennedy G, Moser DK, Piano M, Stevenson LW, et al. Team management of patients with heart failure. A statement for healthcare professionals from the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2443-56.
2. Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure in Libby. In: Braunwald E, Libby P, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. p. 583.
3. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (3 supl.3):1-65.
4. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–847.
5. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. Diagnosis and management of heart failure in adults a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 119:1977-2016.
6. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007; 13:128-32.

7. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Willenheimer R. Liberal *versus* restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: Result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 316- 22.
8. Gupta D, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Reilly CM, Sands SM, et al. Dietary sodium intake in heart failure. *Circulation* 2012; 126:479-85.
9. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77(3): 607-12.
10. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992; 62: 249-56.
11. Sauer J, Rabelo ER, Castro RA, Goldraich L, Rohde LE, Clausell N, et al. Nurses' performance in classifying heart failure patients based on physical exam: comparison with cardiologist's physical exam and levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *J Clin Nurs* 2010; 19(23-24): 3381-9.
12. Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA J* 1996; 64: 133-40.
13. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Determinants of the sensation of thirst in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 177-86.

4. Wirth JB, Folstein MF. Thirst and weight gain during maintenance hemodialysis. *Psychosomatics* 1982; 23(11): 1125-1127, 1130-1131, 1134.
15. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112 (25): 3958-68.
16. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Uden G, Willenheimer R Fluid restriction in heart failure patients: is it useful? The design of a prospective, randomised study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; (2): 237–42.
17. Rothberg MB, Sivalingam SK. The New Heart Failure Diet: less salt restriction, more micronutrients. *J Gen Intern Med* 2010; 25(10):1136-7.
18. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 332-7.
19. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clinical Science* 2008; 114:221-30.
20. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM 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* 2009; 103: 93-102.

21. Di Pasquale P, Sarullo FM, Paterna S. Novel strategies: challenge loop diuretics and sodium management in heart failure -Part II. *Congest Heart Fail*. 2007; 13(3):170-6.

22. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello 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* 2003; 145: 459-66.

23. Alvelos M, Ferreira A, Bettencourt P, Serrão P, Pestana M, Cerqueira-Gomes M, et al. The effect of dietary sodium restriction on neurohumoral activity and renal dopaminergic response in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(5): 593-9.

24. Paterna S, Parrinello G, Amato P, Dominguez L, Pinto A, Maniscalchi T, et al. Tolerability and efficacy of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution in refractory congestive heart failure. *Adv Ther*. 1999; 16(5):219-28.

25. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follonea G, et al. Effects of high-dose furosemide and small volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000; 2:305-13.

**ARTIGO EM INGLÊS****Liberal versus Aggressive Fluid and Sodium Restriction in Acute Decompensated  
Heart Failure: a Randomized Clinical Trial****Graziella Badin Aliti<sup>1,2</sup>, Eneida R. Rabelo<sup>1,2,3</sup>, Luis Beck-da-Silva<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Cardiovascular Sciences – Cardiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; <sup>2</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Cardiology Division, Heart Failure Clinic, Porto Alegre, Brazil ; <sup>3</sup>School of Nursing – Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

*Corresponding author:*

Luis Beck-da-Silva, MD, ScD

Cardiology Division,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 Sala 2060,

Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil.

E-mail: lbneto@hcpa.ufrgs.br, luisbeckdasilva@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** The benefits of fluid and sodium restriction in patients hospitalized with acute decompensated heart failure (HF) are unclear. **Objective:** To compare the effects of a fluid-restricted (800 mL/day) and sodium additional-restricted (800 mg/day) diet (intervention group, IG) versus a diet with no such restrictions (control group, CG) on weight loss and clinical stability over a 3-day period in patients hospitalized with acute decompensated HF. **Methods:** Randomized clinical trial of adult patients with acute decompensated HF, systolic dysfunction, and a length of stay  $\leq 36$  hours. Congestion was assessed daily by means of a clinical congestion score (CCS). Perceived thirst was assessed with a 10-point visual analog scale. Patients were followed until the 7th hospital day. Readmissions were assessed at 30 days. **Results:** Seventy-five patients were enrolled (38 allocated to intervention, 37 to the control group). Most were male; ischemic heart disease was the predominant cause of HF (22%), and the mean ejection fraction was  $26 \pm 8.7\%$ . Both groups were homogeneous in terms of baseline characteristics. There were no between-group differences in weight loss (IG,  $-4.42 \pm 2.85$  kg; CG,  $-4.67 \pm 5.6$  kg;  $P=0.82$ ) or change in CCS (IG,  $-4.03 \pm 3.3$ ; CG,  $-3.44 \pm 3.35$ ;  $P=0.47$ ) at 3 days. Thirst was significantly worse in the IG during the study period ( $P=0.002$ ). There were no between-group differences in the readmission rate at 30 days (IG, 11 patients [28.9%]; CG, 7 patients [18.9%];  $P=0.41$ ). **Conclusion:** Aggressive fluid and additional sodium restriction had no impact on weight loss or clinical stability at 3 days, and was associated with a significant increase in perceived thirst.

**Key words:** Congestive heart failure; drinking; diet, sodium-restricted; inpatients; thirst; body weight.

## INTRODUCTION

Sodium and fluid restriction are non-pharmacological measures widely employed in the treatment of patients with acute decompensated heart failure (HF)<sup>(1)</sup>. Despite a lack of clear evidence on their therapeutic effect, these measures have been recommended in textbooks and clinical practice guidelines<sup>(2-5)</sup>.

The first randomized clinical trial (RCT) comparing the effect of a fluid-restricted diet (maximum fluid intake 1000 mL/day) versus liberal fluids in patients admitted for HF found no significant between-group differences in time to clinical stabilization (7.0±6.0 days vs. 8.3±6.3 days, P=0.18)<sup>(6)</sup>. A later RCT in stabilized patients after hospitalization failed to find any benefit in fluid restriction, but did stress the potential harmful effects of this practice, including increased thirst, dry mouth, dysgeusia, dry skin, and pruritus. Therefore, the authors maintain that it may be beneficial and safe to recommend liberal fluid prescription in stable HF patients after hospital discharge<sup>(7)</sup>.

These two studies found no effect of this non-pharmacotherapeutic treatment measure in patients with decompensated HF or stable HF after recent hospital admission. However, both studies may be underpowered due to the relatively small difference between interventions<sup>(6-7)</sup>. Hence, doubts remain as to the actual benefit or potential harm of fluid and sodium restriction in patients with clinical congestion and decompensated HF treated in a hospital setting.

Several studies have assessed the effects of dietary sodium intake in patients with HF. Tested interventions have included daily sodium intakes ranging from 230 to 5750 mg<sup>(8)</sup>. Due to this heterogeneity, the current data are insufficient to support any specific sodium intake recommendations for HF patients.



In light of the inconclusive results of contemporary studies on the potential benefits of sodium and fluid restriction, the objective of this trial was to test the hypothesis that aggressive fluid restriction (maximum fluid intake 800 mL/day), coupled with a low-sodium diet (maximum daily intake 800 mg), would have an impact on weight loss and clinical stabilization in a sample of patients hospitalized for decompensated HF. The control group followed a diet with liberal fluid and sodium intake.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Study design**

This was a randomized, parallel-group clinical trial with blinded outcome assessments (ClinicalTrials.gov identifier: NCT-01133236).

### **Participants**

The sample comprised adult patients with a diagnosis of HF and systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction [EF]  $\leq 45\%$ ) who had been hospitalized for acute decompensation of HF, as diagnosed by the Boston criteria<sup>(9)</sup> (score  $\geq 8$  points), no more than 36 hours before study enrollment. Patients with an endogenous creatinine clearance rate (eCCr) of  $\leq 30$  mL/min (as estimated by the Cockcroft–Gault formula)<sup>(10)</sup>, cardiogenic shock, survival compromised due to other underlying or comorbid disease, and issues that might hinder treatment adherence (dementia, cognitive deficits) were excluded from the sample. The study was carried out between April 2009 and March 2012 at a public teaching hospital and approved by the local Research Ethics Committee (judgment number 09-117).

## **Intervention**

The study intervention consisted of fluid restriction (maximum fluid intake 800 mL/day) and sodium additional restriction (maximum dietary intake 800 mg/day), carried out until the 7th hospital day or, in patients whose length of stay was <7 days, until discharge. Patients in the intervention group underwent a daily physical examination guided by a clinical congestion score (CCS)<sup>(11)</sup>. Perceived thirst (measured on a visual analog scale), body weight, and use of intravenous diuretics, vasodilators, and inotropes was also measured daily.

The control group (CG) was placed on a standard hospital diet, with liberal fluid and sodium intake.

## **Study protocol**

After screening for eligibility according to the inclusion criteria, potentially eligible patients were invited to take part in the study, and written informed consent was obtained from all those who agreed. Data were then collected on sociodemographic and clinical variables, routine laboratory test results (creatinine, urea, potassium, sodium, complete blood count), and current prescriptions (including dosage and administration schedule); the CCS was calculated; body weight and perceived thirst were measured; a urine sample was collected for urinary sodium measurement; and a venous whole blood sample was drawn for quantitation of B-type natriuretic peptide (BNP) with the Triage<sup>®</sup> BNP Test point-of-care device (Biosite Diagnostics Inc., San Diego, CA).

The investigator in charge of patient randomization and allocation was notified of each patient enrollment. Shortly after allocation, the on-call dietitian—previously briefed on the study protocol—was notified of randomization and tasked with changing

each patient's dietary prescription so that the randomized diet would be delivered at the next meal. In both groups, the prescribed study diet was entered into patients' electronic medical records using the same wording: "DIET AS PER STUDY PROTOCOL. PATIENT IS TO RECEIVE STUDY DIET UNTIL \_\_/\_\_/\_\_ OR DISCHARGE. DO NOT CHANGE DIET." When patients required a special diet for other reasons, the EMR was amended accordingly (with addition of the wording "DM DIET" for patients requiring a diabetic diet, for instance).

### **Study outcomes**

**Primary endpoint:** weight loss and clinical stability at 3-day assessment. Clinical stability was defined as improvement in clinical congestion and cessation of all intravenous pharmacotherapy for HF (diuretics, inotropes or vasodilators). The change in CCS at 3 days ( $\Delta$ CCS) was used to calculate the median CCS for the overall sample (n=75). The percentage of patients in each group (IG and CG) who experienced improvement of congestion (reduction in CCS) or worsening of congestion (increased CCS) was then calculated.

Body weight was measured by the study investigators, using digital scales (Tanita<sup>®</sup>) with 100 g resolution and a capacity of 150 kg, purchased exclusively for this study. Patients were weighed standing at the center of the scale platform, wearing as little clothing as possible, while barefoot, and after micturition.

The CCS in an instrument composed of seven items that assess clinical signs and symptoms of congestion, including presence of crackles (crepitations or rales), a third heart sound, jugular venous distension, peripheral edema, hepatojugular reflux,

orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, and New York Heart Association (NYHA) functional class. The score ranges from 1 to 22 points, with higher scores being directly indicative of more severe clinical congestion<sup>(11)</sup>.

**Secondary endpoints:** a) Assessment of perceived thirst with a visual analog scale (VAS). VASs are often used to assess subjective experiences. In this setting, patients are asked to grade their thirst on a scale of 0 to 10, where 0–2 is mild thirst, 3–7 is moderate thirst, and 8–10 is severe thirst<sup>(12-14)</sup>.

b) Hospital readmission: readmissions of interest were defined as those occurring due to HF and within 30 days of hospital discharge, at which time patients were expected to return for the end-of-study visit. During this visit, the CCS was calculated again, weight and perceived thirst were measured, and blood and urine samples were collected for testing. BNP was not measured again.

### **Sample size**

Sample size was calculated with the WINPEPI 11.1 software package. We used the weight loss values reported by Travers et al.<sup>(6)</sup>, who assessed weight loss in patients hospitalized for decompensated HF and clinical congestion. For a significance level of  $\alpha = 0.05$ , a statistical power of 80%, and a substantial difference in weight loss of 2 kg over 3 days, the minimum sample size was calculated as 74 subjects (37 randomized to the intervention group and 37 to the control group).

### **Randomization**

A simple sequential randomization plan was generated online, using the <www.randomization.com> website. An external investigator was in charge of the randomization plan used for patient allocation.

## **Blinding**

Professionals involved in patient care were blind to allocation throughout the study period. All initial assessments were performed before randomization by the same investigator (G.B.A.). Clinical examinations during admission and at 30-day follow-up were performed by a nurse who was also blind to allocation.

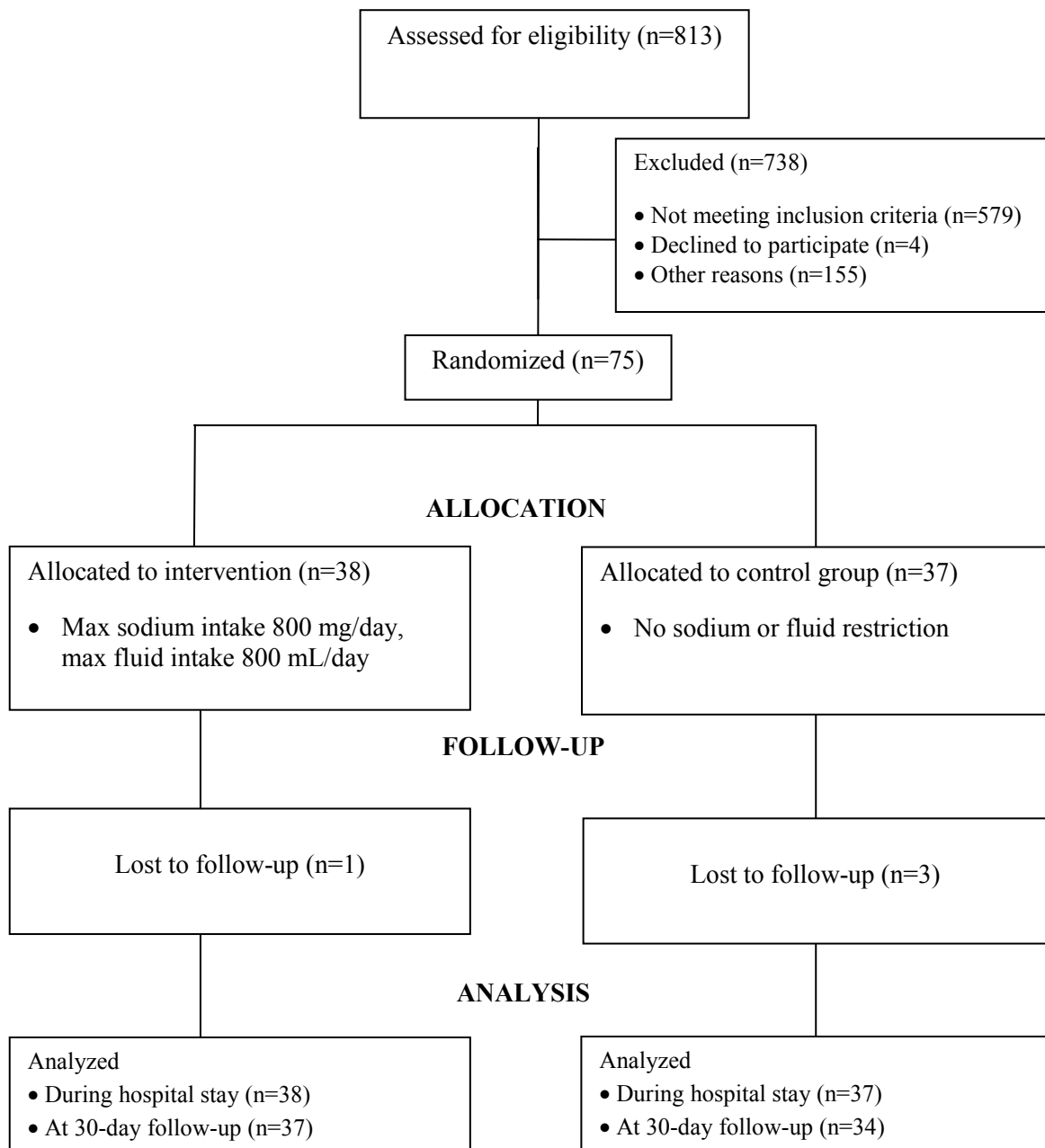
## **Statistical analysis**

All analyses were performed by intention to treat. Continuous variables were expressed as means and standard deviations if normally distributed, or as medians and interquartile ranges if skewed. Between-group differences in quantitative variables were assessed with Student's *t*-test (in case of normal distribution) or the Mann–Whitney *U* (for skewed variables). A paired *t*-test was used for analysis of within-group differences in body weight and CCS. Fisher's exact test or Pearson's chi-squared test were used as appropriate for analysis of between-group differences in categorical variables. The generalized estimating equations (GEE) method with Bonferroni correction was used for comparison between CCS and perceived thirst scores. The significance level was set at  $P < 0.05$ . All analyses were performed in SPSS v.18 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## **RESULTS**

From July 6, 2009 through April 12, 2012, 813 patients were admitted with decompensated HF and assessed for eligibility. Of these, 579 did not meet the inclusion criteria, four declined to take part in the study, and 155 were excluded for other reasons.

A total of 75 patients were randomized; 38 were allocated to the intervention group (IG) and 37 to the control group (CG). Overall, 38 patients actually received the allocated intervention. There were no deaths during the study period (from admission to 30-day follow-up). One patient in the IG and three in the CG were lost to follow-up, for a total of 37 and 34 patients analyzed in these groups respectively. A CONSORT flow diagram of patient progress through the trial is shown in Figure 1.



**Figure 1.** CONSORT flowchart.

### **Sociodemographic and clinical characteristics**

Table 1 describes the sample profile at baseline. Mean age was  $60.6 \pm 10.5$  years in the IG and  $59.3 \pm 12.2$  years in the CG. In both groups, the majority of patients were male. Mean EF was  $27.4 \pm 8.9\%$  in the IG and  $24.6 \pm 8.4\%$  in the CG. In both groups, ischemic heart disease was the most prevalent cause of HF (21% in the IG, 24.3% in the CG). Diabetes (44%), hypertension (64%), and atrial fibrillation (38.7%) were the most prevalent comorbidities. There were no between-group differences in baseline characteristics.



**Table 1.** Sociodemographic and clinical profile of the sample.

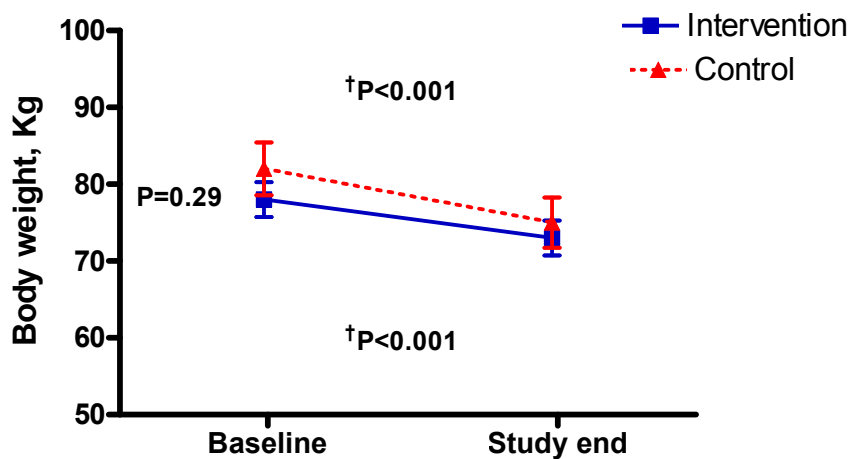
|  | Overall n=75 | IG n=38      | CG n=37     | P                 |
|--|--------------|--------------|-------------|-------------------|
| <b>Sociodemographic data</b>             |              |              |             |                   |
| Age (years)                              | 60±11        | 60.6±10.5    | 59.3±12.2   | 0.59*             |
| Male gender                              | 52(69.3)     | 28(73.7)     | 24(64.9)    | 0.56 <sup>†</sup> |
| White ethnicity                          | 63(84)       | 33(86.8)     | 30(81.1)    | 0.37 <sup>†</sup> |
| Duration of heart failure (years).       | 2(0.5; 7)    | 3.5(1; 7.25) | 1(0.1; 5.7) | 0.08 <sup>‡</sup> |
| Ischemic etiology                        | 17(22)       | 8(21)        | 9(24.3)     | 0.95 <sup>†</sup> |
| Left ventricular ejection fraction (%)   | 26±8.7       | 27.4±8.9     | 24.6±8.4    | 0.16*             |
| Boston score (points)                    | 11.9±1.8     | 11.9±1.85    | 12±2.2      | 0.86*             |
| Endogenous creatinine clearance (mL/min) | 71.4±28      | 69.7±29.1    | 73.2±27.1   | 0.58*             |
| NYHA class III                           | 35(46.7)     | 18 (47.4)    | 17(45.9)    | 0.67 <sup>†</sup> |
| NYHA class IV                            | 34(45.3)     | 16(42.1)     | 18(48.6)    | 0.67              |
| <b>Current medications</b>               |              |              |             |                   |
| Beta blockers                            |              |              |             |                   |
| Metoprolol                               | 42 (56.8)    | 23(60.5)     | 19(52.8)    | 0.63              |
| Carvedilol                               | 2(2.7)       | -            | 2(5.6)      | 0.23              |
| Angiotensin-converting enzyme inhibitors |              |              |             |                   |
| Captopril                                | 36(48.6)     | 19(50)       | 17(47.2)    | 0.82              |
| Enalapril                                | 22(29.7)     | 13(34.2)     | 9(25)       | 0.45              |
| Angiotensin receptor blockers            | 8(10.8)      | 4(10.5)      | 4(11.1)     | 1.00              |
| Spironolactone                           | 38(51.4)     | 20(52.6)     | 18(50)      | 1.00              |
| Hydralazine                              | 22(30.1)     | 11(28.9)     | 11(31.4)    | 1.00              |
| Furosemide                               | 61(82.4)     | 31(81.6)     | 30(83.3)    | 1.00              |
| Hydrochlorothiazide                      | 9(12.2)      | 7(18.4)      | 2(5.6)      | 0.15              |

\*Continuous variables expressed as mean ± standard deviation, P: Student's *t*-test for between-group comparisons. <sup>†</sup>Categorical variables expressed as n (%), P: Fisher's exact test. <sup>‡</sup>Variables expressed as median (interquartile range), P: Mann–Whitney *U* test. NYHA: New York Heart Association (functional classification: III, dyspnea on minor exertion, IV, dyspnea at rest).

The overall median length of stay was 6 days (IQR, 4–12), 7 days (3.45–13) in the IG and 6 days (4–12.5) in the CG ( $P=0.89$ ). Fifty percent of patients in the IG and 51.4% of patients in the CG were hospitalized for  $\leq 7$  days; all others (50% in the IG and 48.6% in the CG) remained hospitalized after day 7. There were no statistically significant differences in length of stay among the patients who remained hospitalized after day 7, regardless of allocation ( $P=0.90$ ).

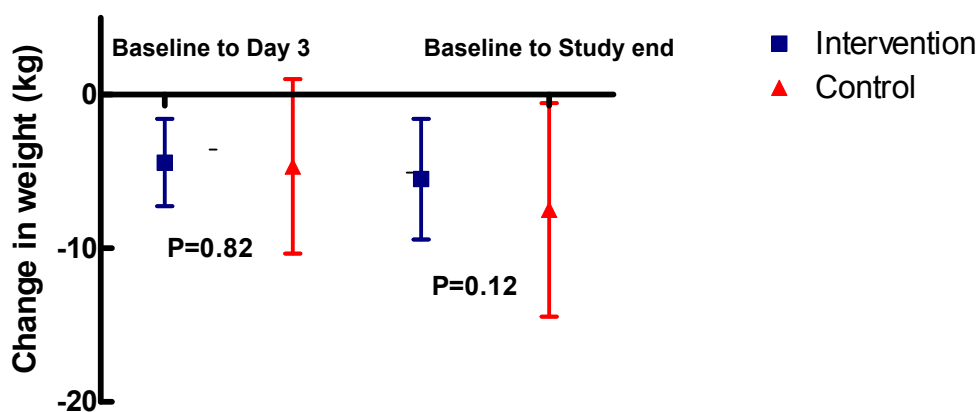
### Body weight loss

Baseline body weight was statistically similar in the two study groups (IG  $78 \pm 14.6$  kg, vs. CG  $82.4 \pm 21.5$  kg;  $P=0.29$ ). Both groups had clinically relevant and statistically significant weight loss between admission and the end of the study period (IG,  $78 \pm 14.6$  to  $73 \pm 14.1$  kg,  $P < 0.001$ ; CG,  $82.4 \pm 21.5$  to  $75 \pm 20.3$  kg;  $P < 0.001$ ). A graphical representation of these findings is shown in Figure 2.



**Figure 2.** Between-group comparison of weight loss from baseline to study end (\*Student's *t*-test) and within-group comparison of weight from baseline to study end (†paired *t*-test).

There were no between-group differences in change in body weight from baseline to 3-day reassessment (primary endpoint) (IG,  $-4.42 \pm 2.85$  kg vs. GC,  $-4.67 \pm 5.6$  kg;  $P=0.82$ ), or from baseline to the end of the study period (IG,  $-5.50 \pm 3.92$  kg vs. CG,  $-7.50 \pm 6.94$  kg;  $P=0.12$ ). In other words, both groups lost a similar amount of weight. Figure 3 illustrates the change in weight from baseline to 3-day reassessment and from baseline to the end of the study period in the two groups.

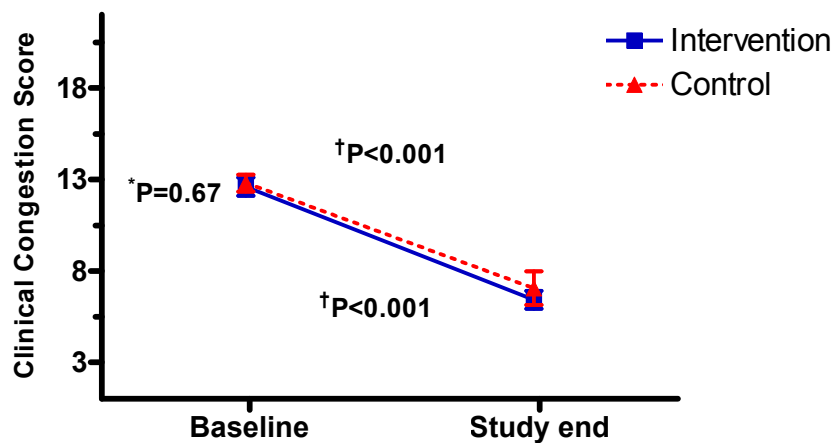


**Figure 3.** Change in body weight from baseline to 3-day reassessment and from baseline to the end of the study period in the intervention and control groups. P: Mann–Whitney *U*.

## Clinical stability

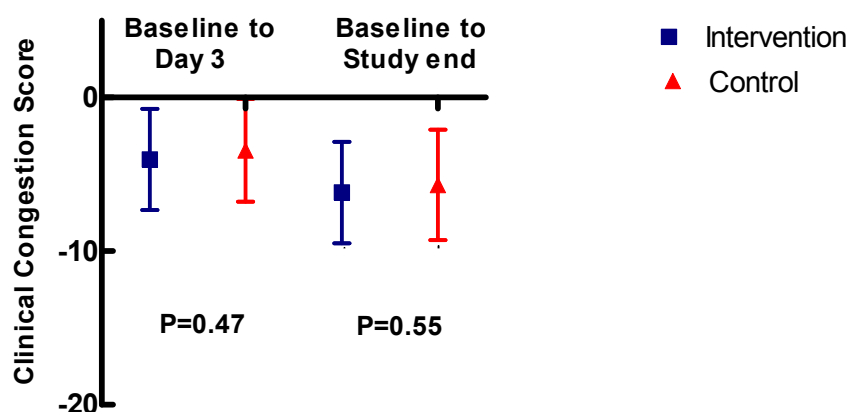
### Clinical Congestion Score

The CCS at baseline was similar in both groups (IG,  $12.6 \pm 3.1$  points vs. CG,  $12.8 \pm 2.8$  points;  $P=0.67$ ). Both groups exhibited clinically relevant and statistically significant improvements in CCS (IG, from  $12.6 \pm 3.1$  to  $6.4 \pm 3$  points,  $P < 0.001$ ; CG, from  $12.8 \pm 2.8$  to  $7.1 \pm 2.6$  points,  $P < 0.001$ ). These data are illustrated in Figure 4.



**Figure 4.** Between-group comparison of change in CCS from baseline to study end ( $^*$ Student's  $t$ -test) and within-group comparison of change in CCS from baseline to study end ( $^\dagger$ paired  $t$ -test).

There were no between-group differences in the change in CCS from baseline to 3-day reassessment (primary endpoint) (IG,  $-4.03 \pm 3.3$  vs. CG,  $-3.44 \pm 3.35$  points;  $P=0.47$ ) or from baseline to the end of the study period (IG,  $-6.18 \pm 3.35$  vs. CG,  $-5.69 \pm 3.69$  points,  $P=0.55$ ). In other words, both groups exhibited similar improvement in clinical manifestations of congestion. These data are illustrated in Figure 5.



**Figure 5.** Change in CCS from baseline to 3-day reassessment and from baseline to the end of the study period in the intervention and control groups. P: Mann–Whitney  $U$ .

Overall, the median change in CCS from baseline to day 3 was -4 points (IQR, -6 to -1): -4 (IQR, -6 to -2) in the IG and -4 (IQR, -5.25 to -1) in the CG (P=0.50). The overall median change in CCS from baseline to the end of the study period was -6 points (IQR, -8 to -4): -6 (IQR, -8.25 to -4) in the IG and -6 (IQR, -8 to -4) in the CG (P=0.62). The distribution of patients by median change in CCS from baseline to day 3 and from baseline to the end of the study period is described in Table 2.

**Table 2.** Percentage of patients in each group who experienced improvement or deterioration in CCS, as expressed by the median change in CCS at day 3 and at the end of the study period.

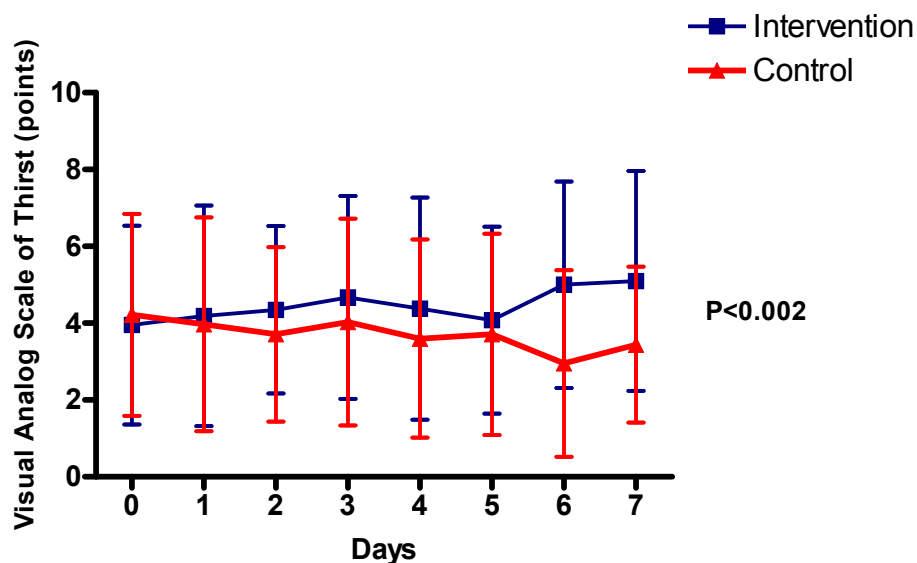
|  | <b>GI</b> | <b>GC</b> | <b>P*</b> |
|--|-----------|-----------|-----------|
| <b>Median change in CCS at day 3</b>     | n=33      | n=34      |           |
| Clinical Congestion Score < -4           | 18 (54.5) | 18 (52.9) | 1.00      |
| Clinical Congestion Score > -4           | 15 (45.5) | 16 (47.1) |           |
| <b>Median change in CCS at study end</b> | n=38      | n=37      |           |
| Clinical Congestion Score < -6           | 24 (63.2) | 19 (52.8) | 0.50      |
| Clinical Congestion Score > -6           | 14 (36.8) | 18 (47.2) |           |

CCS < denotes an improvement in the clinical signs and symptoms of congestion. CCS > denotes no improvement in congestion. Eight patients were discharged before the 3rd hospital day and were not analyzed for median change in CCS at day 3. Variables expressed as n (%). P\*: Chi-squared test.

### **Perceived thirst**

There were no between-group differences in perceived thirst at baseline as measured on a visual analog scale (IG, 4.08±2.6 points; CG, 3.95±2.5 points; P=0.65).

In the IG, thirst was significantly worse during the intervention period (P=0.002), whereas in the CG, thirst remained stable, as shown in Figure 6.



**Figure 6.** Progression of perceived thirst over the course of the study. P: Repeated measures analysis (generalized estimating equations method).

### Intravenous medications

During the first 3 days of admission, there were no significant between-group differences in the rate of intravenous administration of diuretics (IG, 94.7%; CG, 97.3%;  $P=1.00$ ), vasodilators (IG, 26.3%; CG, 18.9%;  $P=0.58$ ), or inotropes (only one patient, allocated to the IG, was on dobutamine) for treatment of HF.

There were no significant between-group differences in the mean dose of loop diuretics administered as intermittent IV bolus injection at baseline (GI:  $84,7 \pm 40,7$ ; GC:  $79,1 \pm 31$ ,  $P=0,50$ ) or at the end of the study period (GI:  $83,54 \pm 36,9$ ; GC:  $78,2 \pm 30$ ,  $P=0,49$ ), nor were there any differences in the percentage of patients on continuous IV infusion of loop diuretics or in the percentage of patients on IV vasodilators. The median

time to transition from IV to PO diuretics was similar in the IG (4 days, IQR 2–7.25) and in the CG (4 days, IQR 2–7) (P=0.97).

### **Laboratory parameters**

There were no between-group differences in laboratory parameters at any point in time during the course of the study (Table 3).



**Table 3.** Progression of laboratory parameters in the intervention and control groups.

|                         | Baseline               |                    |      | Study end         |                     |      |      |
|-------------------------|------------------------|--------------------|------|-------------------|---------------------|------|------|
|                         | IG                     | CG                 | P    | IG                | CG                  | P    | P*   |
| Creatinine (mg/dL)      | 1.33±0.51              | 1.31±0.61          | 0.86 | 1.32±0.52         | 1.25±0.3            | 0.44 | 0.55 |
| Urea (mg/dL)            | 56<br>(43.7–87.2)      | 58<br>(40.5–83)    | 0.38 | 59<br>(43.2–87.7) | 49<br>(42.2–71)     | 0.06 | 0.32 |
| Sodium, serum (mEq/L)   | 139.4±41.5             | 138.8±4.6          | 0.54 | 139±3.8           | 139.1±2.9           | 1.00 | 0.48 |
| Sodium, urinary (mEq/L) | 74<br>(46–108.5)       | 81<br>(45.5–97.5)  | 0.59 | 74<br>(44.5–94)   | 89<br>(51–119)      | 0.13 | 0.10 |
| Potassium (mEq/L)       | 4.3±0.58               | 4.25±0.6           | 0.49 | 4.3±0.6           | 4.2±0.5             | 0.52 | 0.32 |
| Hemoglobin (g/L)        | 13.2±1.5               | 12.8±1.79          | 0.23 | 13.1±2.76         | 12.7±1.8            | 0.13 | 0.90 |
| BNP (pg/L)              | 1083.5<br>(608.2–1820) | 1425<br>(632–2297) | 0.67 | 954<br>(488–1331) | 770<br>(447.5–1400) | 0.92 | 0.51 |

P: Multiple comparison test with Bonferroni correction. P\*: Repeated measures analysis (generalized estimating equations method) for the between-group difference from baseline to the end of the study period.

### Follow-up

Thirty-seven patients from the IG and 34 from the CG returned for 30-day follow-up (clinical and laboratory data in Table 4). Patients in the intervention group were significantly more congested ( $P=0.02$ ) than controls. There were no between-group differences in any other clinical or laboratory parameters.

**Table 4.** Clinical and laboratory parameters at 30-day follow-up.

|                           | IG (n=37) | CG (n=34) | *P   |
|---------------------------|-----------|-----------|------|
| <b>Clinical data</b>      |           |           |      |
| Weight (kg)               | 73.7±13.3 | 72.5±19   | 0.76 |
| Clinical Congestion Score | 7.89±3.79 | 6.0±3.1   | 0.02 |
| Thirst (VAS score)        | 4.21±2.4  | 3.91±2.7  | 0.64 |
| NYHA functional class     | 2.16±0.9  | 1.89±0.8  | 0.16 |
| <b>Laboratory values</b>  |           |           |      |
| Creatinine (mg/dL)        | 1.34±0.42 | 1.29±0.4  | 0.61 |
| Urea (mg/dL)              | 74.0±39   | 61.3±24.6 | 0.11 |
| Sodium, serum (mEq/L)     | 139.4±3.7 | 140.4±2.2 | 0.16 |
| Sodium, urinary (mEq/L)   | 73.7±49.7 | 72.3±37.2 | 0.89 |
| Potassium (mEq/L)         | 4.51±0.5  | 4.44±0.5  | 0.57 |
| Hemoglobin (g/L)          | 13.7±1.8  | 12.8±1.9  | 0.22 |

\*P: Multiple comparison test with Bonferroni correction. NYHA: New York Heart Association. VAS: visual analog scale.

The change in CCS between 30-day follow-up and the end of the study showed that patients in the intervention group had more severe congestion, with congestion scores 2.4 points higher (95%CI 0.94–3.99, P=0.002) than those of patients in the control group, as shown in Table 5.

**Table 5.** CCS scores at the end of the study and at 30-day follow-up and the difference between these periods in the intervention and control groups.

|                                     | IG               | CG               | P*    |
|-------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| CCS at study end                    | 6.42±3.0 (n=38)  | 7.1±2.6 (n=37)   | —     |
| CCS at 30-day follow-up             | 7.89±3.79 (n=37) | 6.00±3.05 (n=34) | —     |
| $\Delta\text{CCS}_{\text{D30-End}}$ | 1.5±3.56         | -1.23±3.26       | 0.002 |

$\Delta\text{CCS}_{\text{D30-End}}$ : difference in Clinical Congestion Score between 30-day follow-up and the end of the study.

\* Adjusted p-value: covariance matrix for correction of different CCS scores at D7.

### Readmissions and emergency department visits

There were no significant between-group differences in the number of readmissions occurring within 30 days of the end of the study (11 patients [28.9%] in the IG vs. 7 patients [18.9%] in the CG,  $P=0.41$ ).

### B-type natriuretic peptide (BNP)

Median BNP levels at baseline were elevated and similar in both groups (IG, 1083.5 [608.2–1820.0] pg/mL; CG, 1425 [632–2297] pg/mL;  $P=0.67$ ). By the end of the study, both groups had experienced similar reductions in median BNP levels (IG, 954 [488–1331] pg/mL; CG, 770 [447.5–1400] pg/mL;  $P=0.92$ ). However, the IG had more patients with a BNP level >700 pg/mL at the end of the study, and this subset of patients had a higher readmission rate ( $n=7/22$ ) as compared with controls ( $n=1/20$ ) ( $P=0.04$ ).

## DISCUSSION

This was the first RCT to test the hypothesis of early, aggressive fluid and sodium restriction (maximum fluid intake 800 mL/day and maximum additional sodium

intake 800 mg/day, instituted within 36 hours of admission) in patients hospitalized for decompensated HF. The results of this combined intervention showed no benefit on weight loss or clinical stability at 3-day follow-up (primary endpoint) or at any other point during the course of the study. As well as failing to provide benefit, the study intervention was associated with significantly greater perceived thirst during hospital stay. There were no between-group differences in readmission rate at 30 days. Patients who were discharged with higher BNP levels (>700 pg/mL) appeared to be at greater risk of readmission; this was more common in the intervention group (1 vs. 7, P=0.04).

### **Clinical trials in acute heart failure**

To the best of our knowledge, no other studies have used similar approaches in patients with systolic dysfunction, clinical congestion, and acute decompensated HF requiring hospitalization. Most studies of HF are conducted in the setting of stable disease, which has been explored far more extensively than acute HF<sup>(15)</sup>.

Therefore, the findings of this study will be discussed in light of the evidence provided by investigations that assessed fluid or sodium restriction separately and that provided by other combined interventions previously tested in the literature, preferably in inpatients.

#### *Fluid restriction*

Using a similar approach, but focusing solely on fluid restriction (1000 mL/day versus liberal fluids), Travers et al. conducted the first RCT of patients hospitalized for acute HF caused by systolic dysfunction. The authors found no difference in time to clinical stabilization between the fluid-restricted and liberal-fluids groups. However, the actual between-group difference in fluid intake was only 392 mL/day<sup>(6)</sup>. This trial

prompted us to test a more aggressive intervention (fluids restricted to 800 mL/day), in an attempt to achieve a more substantial difference in fluid intake between the intervention and control groups. From a comparative standpoint, we may infer that our intervention was indeed more rigorous, as patients in our intervention group had an average weight loss of 4.5 kg over a 3-day period, whereas those in the intervention group (1000 mL/day) of the Travers et al. study<sup>(6)</sup> lost  $2.6\pm 3.0$  kg over the course of  $8.3\pm 6.3$  days. Our findings were otherwise similar, with no between-group differences in weight loss or clinical stability at 3-day follow-up, although all patients experienced weight loss and improvement in the clinical congestion score between study enrollment and study completion.

In clinical practice, fluid and sodium restriction is often prescribed to patients hospitalized for HF decompensation for no other reason than to mirror non-pharmacological care provided in the outpatient setting. In light of this phenomenon, the findings of Holst et al., who published a crossover RCT comparing the effects of restricted fluid intake (1500 mL/day) versus rational fluid intake based on physiological requirements (30–35 mL/kg/day) in outpatients with stable HF, are worth mentioning. The authors found no differences in clinical endpoints such as functional status, quality of life or hospitalization, but patients in the fluid restriction group experienced significantly greater thirst and difficulty adhering to the study intervention<sup>(7)</sup>.

Currently, what little evidence is available in the literature suggests that fluid restriction is unlikely to be of benefit in hospitalized patients with acute decompensated HF. This contradicts the exaggerated importance afforded to this non-pharmacological measure in the past, when management options for HF were scarce and fluid restriction provided a relatively plausible means of preventing congestion<sup>(16)</sup>. It has been proposed

that the effects of fluid restriction, if any, would be diluted by current therapeutic regimens, which include renin–angiotensin–aldosterone system blockers, high-dose loop diuretics and, in the hospital environment, vasodilators<sup>(17)</sup>.

### *Dietary sodium restriction*

Just as stances on fluid restriction are changing, research on additional sodium restriction has gone in the opposite direction of what had been postulated in recent decades. Recent data have highlighted the alternative hypothesis that additional sodium restriction may be harmful in patients with HF<sup>(18-20)</sup>.

Since the late 1990s, a team of Italian researchers has developed a counterintuitive form of therapy that consists of administering hypertonic saline solution (HSS) to treat decompensated HF. This therapy is based on fluid restriction, increased sodium intake, high-dose diuretics, and rapid HSS infusion (150 mL of a 1.4%–4.6% NaCl solution, depending on the baseline serum sodium level). According to the investigators, the efficacy of this combined administration of sodium and diuretics in the management of severe, treatment-refractory HF is probably due to instant mobilization of extravascular fluid into the intravascular compartment. This mechanism would rely on the osmotic action of hypertonic solutions and the rapid excretion of the infused volume through intravascular fluid expansion; continued effects would be attributable to concomitant neurohormonal modulation and changes in renal function. The end result is increased diuresis and free water loss within minutes of infusion<sup>(21)</sup>. Furthermore, HSS would increase renal perfusion and thus help decrease diuretic resistance, which is common in these patients due to HF itself<sup>(22)</sup>. Hyponatremia, a well-established prognostic marker in acute HF and the product of arginine vasopressin system activation, provides an additional stimulus for activation of the renin–angiotensin–

aldosterone system and, consequently, vasoconstriction<sup>(23)</sup>. A recent study has shown that sodium restriction in HF patients induces activation of antidiuretic and anti-natriuretic systems<sup>(23)</sup>, and may thus be harmful.

The first study assessing the tolerability and efficacy of high-dose furosemide coupled with small-volume HSS infusion was conducted in 30 elderly inpatients with treatment-refractory NYHA class IV HF and published in 1999. The treatment consisted of IV infusions of furosemide (250–2000 mg/day) and HSS (150 mL of 1.4–4.6% NaCl solution), twice daily for 6 to 12 days, and restriction of fluid intake to 1000 mL/day in the intervention and control groups. The study intervention was found to be safe and well-tolerated at 12-month follow-up<sup>(24)</sup>.

A year later, in what is regarded as the first report of a new therapeutic approach, the authors compared the effects of the high-dose furosemide/low-volume HSS infusion versus intermittent high-dose furosemide and no HSS in patients hospitalized with refractory HF. The study groups received 1) furosemide (500–1000 mg) + SSH (150 mL of 1.4–4.6% NaCl solution), twice daily, as a 30-minute IV infusion or 2) furosemide (500–1000 mg) alone, twice daily as an IV bolus, for 6 to 12 days. In both groups, a daily sodium intake of 2800 mg was prescribed and fluid intake was restricted to 1000 mL/day. The results showed improvements in clinical and hemodynamic parameters and shorter lengths of stay in the HSS group<sup>(25)</sup>. There was also evidence of long-term benefit (mean follow-up, 48 months), with a lower mortality rate among patients who had received furosemide + HSS and a normal-sodium diet (2800 g/day) as compared with patients who had received furosemide alone and a low-sodium diet (1800 mg/day) (mortality: 45.3% vs. 87%,  $P < 0.001$ )<sup>(22)</sup>. Therefore, the current evidence suggests that

increasing rather than restricting sodium intake may be beneficial in patients with acutely decompensated HF.

In summary, the effect of fluid restriction appears neutral<sup>(6,7)</sup>. There is evidence (drawn from a combination of multiple interventions) that increased sodium intake may provide benefits by reducing length of stay, improving clinical and hemodynamic parameters, and curtailing mortality<sup>(18-20)</sup>.

### **Thirst**

Prescription of a low-sodium, fluid restricted diet in the presence of low cardiac output and increased activation of neurohormonal systems will lead to stimulation of the thirst center in the hypothalamus<sup>(7)</sup>, and may trigger sensations of thirst at different levels of perception. This sensation is often worsened by xerostomia secondary to diuretic use.

In view of the importance of this sensation in patients already plagued by the symptoms of HF, this is a matter of concern. In our study, thirst-related findings were similar to those of Holst et al<sup>(7)</sup>. On average, perceived thirst was moderate, and significantly worse in the intervention group. At 30-day follow-up, by which time patients in both groups had returned to their usual dietary habits, there were no differences in perceived thirst.

This finding adds a negative component to an intervention that, thus far, had appeared neutral in terms of weight loss and relief of clinical congestion.

In summary, this RCT contributes to the field of heart failure research by showing that, in patients with acutely decompensated HF, aggressive fluid and additional sodium restriction has no demonstrable clinical benefit in terms of weight loss



and improvement in clinical congestion. Furthermore, fluid and additional sodium restriction led to a significant increase in thirst and was thus associated with increased patient discomfort.

### **Study limitations**

One probable limitation of this study is the fact that fluid intake was not measured in either group. However, this trial portrayed fluid and additional sodium restriction in a real-world clinical setting and assessed the clinical effectiveness of this intervention in patients with acute decompensated heart failure. Furthermore, the clear, major impact of the study intervention on thirst perception shows that patients in the intervention group were indeed under fluid intake restriction.

### **CONCLUSION**

In patients with acute decompensated HF caused by systolic dysfunction, an intervention based on aggressive fluid and additional sodium restriction (maximum fluid intake 800 mL/day and maximum sodium intake 800 mg/day) had no impact on weight loss or clinical stability as compared to a diet with liberal fluid and sodium intakes (control group). Furthermore, this aggressive intervention was associated with significantly higher rates of perceived thirst.

### **Acknowledgement**

Financial support was provided by FIPE-HCPA (Research and Events Support Fund at Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

**REFERENCES**

1. Grady KL, Dracup Kathleen, Kennedy G, Moser DK, Piano M, Stevenson LW, et al. Team management of patients with heart failure. A statement for healthcare professionals from the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2443-56.
2. Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure in Libby. In: Braunwald E, Libby P, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. p. 583.
3. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (3 supl.3):1-65.
4. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–847.
5. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. Diagnosis and management of heart failure in adults a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 119:1977-2016.
6. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, Ryder M, Conlon C, Ledwidge M, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007; 13:128-32.

7. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Willenheimer R. Liberal *versus* restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: Result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 316- 22.
8. Gupta D, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Reilly CM, Sands SM, et al. Dietary sodium intake in heart failure. *Circulation* 2012; 126:479-85.
9. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77(3): 607-12.
10. Gault MH, Longereich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992; 62: 249-56.
11. Sauer J, Rabelo ER, Castro RA, Goldraich L, Rohde LE, Clausell N, et al. Nurses' performance in classifying heart failure patients based on physical exam: comparison with cardiologist's physical exam and levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *J Clin Nurs* 2010; 19(23-24): 3381-9.
12. Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA J* 1996; 64: 133-40.
13. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Determinants of the sensation of thirst in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 177-86.

4. Wirth JB, Folstein MF. Thirst and weight gain during maintenance hemodialysis. *Psychosomatics* 1982; 23(11): 1125-1127, 1130-1131, 1134.
15. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112 (25): 3958-68.
16. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Uden G, Willenheimer R Fluid restriction in heart failure patients: is it useful? The design of a prospective, randomised study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; (2): 237–42.
17. Rothberg MB, Sivalingam SK. The New Heart Failure Diet: less salt restriction, more micronutrients. *J Gen Intern Med* 2010; 25(10):1136-7.
18. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 332-7.
19. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clinical Science* 2008; 114:221-30.
20. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM 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* 2009; 103: 93-102.

21. Di Pasquale P, Sarullo FM, Paterna S. Novel strategies: challenge loop diuretics and sodium management in heart failure -Part II. *Congest Heart Fail.* 2007; 13(3):170-6.

22. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello 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* 2003; 145: 459-66.

23. Alvelos M, Ferreira A, Bettencourt P, Serrão P, Pestana M, Cerqueira-Gomes M, et al. The effect of dietary sodium restriction on neurohumoral activity and renal dopaminergic response in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(5): 593-9.

24. Paterna S, Parrinello G, Amato P, Dominguez L, Pinto A, Maniscalchi T, et al. Tolerability and efficacy of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution in refractory congestive heart failure. *Adv Ther.* 1999; 16(5):219-28.

25. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follonea G, et al. Effects of high-dose furosemide and small volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000; 2:305-13.

## **ANEXOS E APÊNICES**

## ANEXO 1

## CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**  
**COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 09-117

**Versão do Projeto:** 13/03/2009

**Versão do TCLE:** 13/05/2009

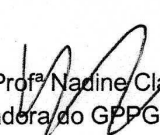
**Pesquisadores:**

LUIS BECK DA SILVA NETO  
ENEIDA REJANE RABELO DA SILVA  
GRAZIELLA BADIN ALITI  
TAILINE SILVEIRA DE MELLO  
LUIS EDUARDO PAIM ROHDE  
NADINE OLIVEIRA CLAUSELL  
GABRIELA CORREA SOUZA

**Título:** ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA AVALIAR O EFEITO DA RESTRIÇÃO  
HIDROSSALINA NO MANEJO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 13 de maio de 2009.

  
Profª Nadine Clausell  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto: Ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito da restrição hidrossalina no manejo de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada.**

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que tem por objetivo avaliar o efeito da restrição de sódio e de líquidos na redução do peso corporal e na estabilidade do seu estado de saúde. No nosso meio ainda não está claramente estabelecido se a restrição de sódio e de líquidos auxilia na perda de peso e na melhora dos sintomas da sua doença. Neste sentido, estamos realizando este estudo para avaliar o efeito da restrição hidrossalina no manejo de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada.

Esta pesquisa tem um caráter científico. Trata-se de um estudo clínico randomizado, ou seja, os pacientes poderão ser sorteados para um dos seguintes grupos: no grupo intervenção os pacientes poderão ingerir 800 mL de líquidos durante o dia e, para diminuir a sensação de sede, a dieta conterà 2 gramas de sal adicional, isto é, um pacotinho de sal para o almoço e outro para a janta. Enquanto que no grupo controle não haverá restrição de sódio nem de líquidos.

Fica claro que o (a) Senhor (a) tem as mesmas chances de outros pacientes do estudo em participar de um ou de outro grupo e isso se dará através de um sorteio. Se você for sorteado para o grupo intervenção deverá seguir a restrição de sódio e de líquidos.



Durante o estudo, o enfermeiro deste estudo irá lhe orientar sobre os registros que serão necessários realizar, como por exemplo, de só consumir alimentos e líquidos enviados pelo serviço de nutrição e dietética do hospital; pesar-se diariamente, pela manhã. Se o Sr. for sorteado para o grupo controle, será avaliado pela equipe na sua internação. Se o(a) Senhor(a) concordar em participar desta pesquisa deverá responder um questionário para avaliar a sua qualidade de vida antes e depois do início do estudo.

Todas as informações serão sigilosas e codificadas com um número, os quais só os pesquisadores terão acesso. Em nenhum momento seu nome ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer outra pessoa que não seja um dos pesquisadores. As informações serão utilizadas somente para fins de pesquisa.

O (A) Senhor (a) tem direito de recusar-se a participar deste estudo e sua decisão não influenciará em nada no seu atendimento no Hospital de Clínicas.

Pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo minha participação neste projeto de pesquisa, respondendo questões relativas a minha internação neste hospital. Fui informado, de forma clara e detalhado, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, sobre os objetivos desse estudo. Fui igualmente informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a presente pesquisa;

- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu cuidado e tratamento;

- da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;

- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

O pesquisador responsável por este projeto de pesquisa serão os Professores Doutores Eneida Rejane Rabelo da Silva, Luis Beck da Silva Neto e este documento será encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa desta instituição.

Telefones do pesquisador: (51) 33598843 e (51) 99766659

---

Nome e assinatura do paciente

---

Assinatura do pesquisador

## ANEXO 3

## CRITÉRIOS DE BOSTON

| <b>I. História (pontuar apenas 1, o mais intenso)</b>               |                 | <b>Pontuação</b> |
|---|-----------------|------------------|
| Dispnéia  | [ ] Sim [ ] Não | 4                |
| Ortopnéia   | [ ] Sim [ ] Não | 4                |
| Dispnéia paroxística noturna  | [ ] Sim [ ] Não | 3                |
| Dispnéia ao deambular   | [ ] Sim [ ] Não | 2                |
| Dispnéia ao subir escadas   | [ ] Sim [ ] Não | 1                |
| <b>II. Exame Físico</b>   |                 |                  |
| <b>Alteração na frequência cardíaca</b>                             |                 |                  |
| 91- 110 bpm   | [ ] Sim [ ] Não | 1                |
| > 110 bpm   | [ ] Sim [ ] Não | 2                |
| <b>Distensão venosa jugular</b>                                     |                 |                  |
| > 6 cm H <sub>2</sub> O   | [ ] Sim [ ] Não | 2                |
| > 6 cm H <sub>2</sub> O + edema/ hepatomegalia                      | [ ] Sim [ ] Não | 3                |
| <b>Crepitantes pulmonares</b>                                       |                 |                  |
| Basais  | [ ] Sim [ ] Não | 1                |
| > basais  | [ ] Sim [ ] Não | 2                |
| Sibilos   | [ ] Sim [ ] Não | 3                |
| Galope B3   | [ ] Sim [ ] Não | 3                |
| <b>III Radiografia de tórax ( pontuar apenas 1, o mais intenso)</b> |                 |                  |
| Edema alveolar  | [ ] Sim [ ] Não | 4                |
| Edema intersticial alveolar   | [ ] Sim [ ] Não | 3                |
| Derrame pleural bilateral   | [ ] Sim [ ] Não | 3                |
| Índice cardiorácico > 0.50  | [ ] Sim [ ] Não | 3                |
| Linhas B de Kerly   | [ ] Sim [ ] Não | 2                |

**TOTAL**

## ANEXO 4

## ESCORE CLÍNICO DE CONGESTÃO

Peso:

Sede:

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_

**Estertores crepitantes ou *abolição de murmúrios***

- [ ] 0= não está presente  
 [ ] 1= < ¼ campos do pulmão (bases)  
 [ ] 2= ¼ a ½ dos campos pulmonares  
 [ ] 3= > ½ dos campos pulmonares  
 [ ] 4= todo campo pulmonar

**Terceira Bulha Cardíaca (B3), som de galope.** Identificar ictus em decúbito lateral esquerdo e auscultar com o estetoscópio.

- [ ] 0=Ausente [ ] 1=Presente

**Distensão Jugular.** Considerar quantos centímetros a partir do angulo retroesternal

- [ ] 0 = sem distensão jugular acima das clavículas (jugular interna e externa)  
 [ ] 1= ¼ ou 25% da altura da jugular (pescoço) Distância clavícula-lóbulo: \_\_\_\_\_  
 [ ] 2= ½ ou 50% da altura da jugular (pescoço)  
 [ ] 3= ¾ ou 75% da altura da jugular (pescoço)  
 [ ] 4= distensão jugular próximo ao lobo da orelha

**Edema periférico**

- [ ] 0= Sem edema  
 [ ] 1= Edema apenas nos tornozelos  
 [ ] 2= edema nas pernas  
 [ ] 3= Edema que alcança os joelhos  
 [ ] 4= Edema que alcança as coxas

**História de ortopneia (se 1ª vez: na última semana; se no leito: na última noite; se sentado: no exame físico)**

- [ ] 0= 1 travesseiro em cama plana.  
 [ ] 1= É necessário mais de um travesseiro par dormir.  
 [ ] 2= pelo menos um episódio de DPN (dispnéia paroxística noturna).  
 [ ] 3= múltiplos episódios de DPN.  
 [ ] 4= Pelo menos 1 noite dormiu sentado com respiração curta.

**Refluxo hepatojugular.** Comprimir o fígado firmemente e continuamente por 1 minuto enquanto se observa as veias do pescoço.

- [ ] 0= Ausente. [ ] 1= Presente.

**Classe Funcional-** De acordo com NYHA (diário)

- [ ] 1 = classe I [ ] 2 = classe II  
 [ ] 3 = classe III [ ] 4 = classe IV

**SOMA TOTAL:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Hepatomegalia**

[ ] presente [ ] ausente Cm do bordo costal \_\_\_\_\_ PVC estimada: \_\_\_\_\_

**Pressão Arterial:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ( mmHg)

**Frequência Cardíaca:** \_\_\_\_\_ ( ) RR ( ) RI

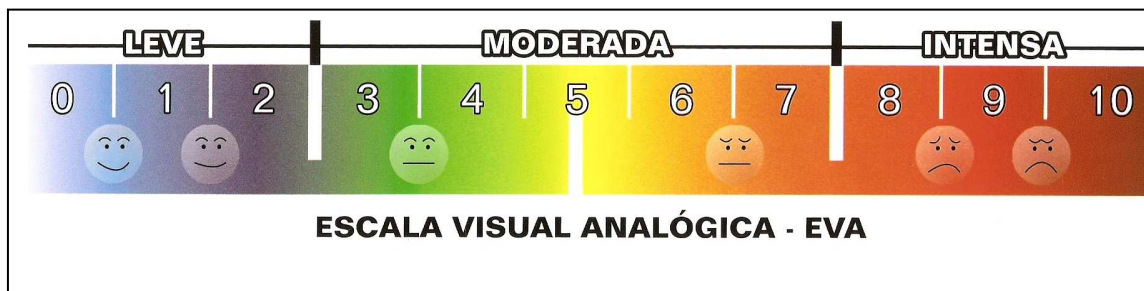
**PPP:** \_\_\_\_\_

## ANEXO 5

## ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Você está com sede?

- a) Como você classifica sua sede? (deixe o paciente falar livremente. Se não tiver com sede, a classificação é **zero**.)
- b) Se a sede for moderada, seu nível de referência é **cinco**.
- c) Se for intensa, seu nível de referência é **dez**.





|  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|--|
| FC   |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| EURO QoL                                       |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| EV de sede                                     |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| <b>Medicações dose + via adm.</b>              |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Furosemida VO                                  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Furosemida EV                                  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| HCTZ   |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Betabloqueador                                 |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| IECA   |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| ARA II   |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Digoxina                                       |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Espironolactona                                |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Hidralazina                                    |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Isossorbida                                    |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| AAS  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Estatina                                       |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| NPS  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Milrinona                                      |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus     | <input type="checkbox"/> Doença cerebrovascular            |  |  | <input type="checkbox"/> Tabagismo |  |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial  | <input type="checkbox"/> Infarto Agudo do miocárdio prévio |  |  | <input type="checkbox"/> Etilismo  |  |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Cardiopatia isquêmica | <input type="checkbox"/> Fibrilação atrial                 |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| IC etiologia:                                  |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Tempo de diag. da IC – em anos:                |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Ano da 1ª internação por IC:                   |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Internações prévias por IC - n°:               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Nº de consultas médicas prévias:               |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |
| Nº de consultas de enfermagem prévias:         |  |  |  |                                    |  |  |  |  |  |

## **PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O DOUTORADO**



1. Rabelo ER, **Aliti G**, Linch GFC, Sauer JM, Mello AMFS, Martins SM, Biolo A. Manejo não farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: estudo multicêntrico – EMBRACE. *Acta Paul Enf*. 2012. Print of ahead.
2. Martins QCS, **Aliti G**, Linhares JC, Rabelo ER. Excess fluid volume: clinical validation in patients with decompensated heart failure. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011; 19(3): 540-7.
3. Rabelo ER, Mantovani VM, **Aliti G**, Domingues FB. Cross-cultural adaptation and validation of a disease knowledge and self-care questionnaire for a Brazilian sample of heart failure patients. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011; 19(2): 277-84.
4. Domingues FB, Clausell N, **Aliti G**, Rabelo ER. Nursing Education and Telephone Monitoring of Patients with Heart Failure: Randomized Clinical T. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96: 233-9.
5. Ávila CW, **Aliti G**, Feijó MK, Rabelo ER. Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the international normalized ratio stability. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011; 19(1): 18-25.
6. **Aliti G**, Linhares JCC, Linch GFC, Ruschel KB, Rabelo ER. Sinais e sintomas de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: inferência dos diagnósticos de enfermagem prioritários. *Rev Gaúcha de Enfermagem*. 2011; 32: 590-5.
7. Linhares JC, **Aliti G**, Castro RA, Rabelo ER. Prescribing and Conducting Non-Pharmacological Management of Patients With Decompensated Heart Failure

- Admitted to a University Hospital Emergency. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010; 18(6): 1145-51.
8. Martins QC, **Aliti G**, Rabelo ER. Decreased cardiac output: clinical validation in patients with decompensated heart failure. *Int J Nurs Terminol Classif*. 2010; 21(4): 156-65.
  9. Rocha HT, Rabelo ER, **Aliti G**, de Souza EM. Knowledge of patients with mechanical valve prostheses concerning chronic oral anticoagulant therapy. *Rev Latino- Am Enfermagem*. 2010; 18(4): 696-702.
  10. Castro RA, **Aliti G**, Linhares JC, Rabelo ER. Adesão ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em um hospital universitário. *Rev Gaucha Enferm*. 2010; 31(2): 225-31.