

Efeitos do Sódio na Pressão Capilar Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Compensada durante 12 Meses de Acompanhamento: Um Estudo Randomizado e Duplo-Cego

Sodium Effects on Pulmonary Capillary Wedge Pressure in Compensated Heart Failure Patients During 12 Months of Follow-Up: A Randomized and Double-Masked Study

Filippo M. Sarullo,^{1*} Sergio Fasullo,^{1,2*} Antonina Argo,³ Silvia Sarullo,¹ Giorgio Maringhini,² Filippo Ganci,² Sebastiano Scalzo,² Gioacchino Cosenza,² Mirko Luparelli M,² Graziella Vetrano,² Gabriele di Francesco,¹ Antonino Zarcone,¹ Cinzia Nugara,¹ Annamaria Lo Voi,¹ Stefania Zerbo,³ Manfredi Rubino,³ Salvatore Paterna,⁴ Pietro Di Pasquale.²

Division of Cardiology, Buccheri La Ferla Fatebenefratelli Hospital,¹ Palermo – Itália

Division of Cardiology “Paolo Borsellino”, GF Ingrassia Hospital,² Palermo – Itália

Institute of Forensic Medicine, University of Palermo,³ Palermo – Itália

Department of Emergency Medicine, University of Palermo,⁴ Palermo – Itália

* Os autores contribuíram igualmente para este trabalho

Resumo

Fundamento: Poucos estudos compararam diferentes dietas de sódio (Na) associadas a altas doses de furosemida (ADF) e restrição de ingestão de líquidos (RIL) na pressão capilar pulmonar (PCP) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) compensada.

Objetivos: O estudo teve como objetivo verificar os efeitos da ADF, 120 mmol/Na/dia e RIL (1.000 ml dia) vs ADF, RIL e 80 mmol/Na/dia na PCP, durante 12 meses de acompanhamento.

Métodos: 289 pacientes com IC foram randomizados: O Grupo A (n = 146) recebeu 120 mmol Na/dia, RIL e 125-250 mg duas vezes ao dia de furosemida. O Grupo B (n = 143) 80 mmol Na/dia, RIL e 125-250 mg duas vezes ao dia de furosemida. As avaliações clínicas e laboratoriais foram feitas no início do estudo, semanalmente no primeiro mês, a cada 2 semanas nos 2 meses seguintes e, então, mensalmente. Os pacientes realizaram ecocardiogramas na entrada, aos 6 e 12 meses.

Resultado: O grupo A, durante 12 meses, manteve a diurese como no início, enquanto o grupo B apresentou redução significativa, assim como para natriurese e Na sérico; a função renal não apresentou diferença substancial no grupo A. A PCP foi estável no grupo A, enquanto aumentou no grupo B. As readmissões e mortalidade apresentaram 22 e 11 pacientes no grupo A versus 63 e 27 óbitos no grupo B (p < 0,001, p < 0,004)

Conclusão: Nossos dados sugerem que uma dieta moderada em Na combinada com ADF e RIL tem efeitos benéficos sobre a PCP e os resultados clínicos. Readmissões e mortalidade foram consideradas variáveis exploratórias; de fato, o estudo não teve poder estatístico suficiente para analisar o prognóstico, e os resultados tiveram que ser considerados com cautela. NCT01738659.

Palavras-chave: Diuréticos; Insuficiência Cardíaca; Sódio.

Abstract

Background: Few studies compared different sodium (Na) diets associated with high furosemide doses (FHD) and fluid intake restriction (FIR) on the PCWC in compensated heart failure (HF) patients.

Objectives: The study was aimed to verify FHD effects, 120 mmol/Na/day and FIR (1.000 ml day) vs FHD, FIR, and 80 mmol/Na/day on the PCWP, during 12 months of follow-up.

Correspondência: Filippo M. Sarullo •

Buccheri La Ferla Fatebenefratelli Hospital – Via Salvatore Puglisi n.15; 90143 Palermo – Itália

E-mail: fsarullo@neomedia.it

Artigo recebido em 24/07/2024, revisado em 08/09/2024, aceito em 23/09/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240045>

Methods: 289 patients with HF were randomized: Group A (n = 146) received 120 mmol Na/day, FIR, and 125-250 mg bid of furosemide. Group B (n = 143): 80 mmol Na/day, FIR and 125-250 mg bid of furosemide. Clinical and laboratory assessments were evaluated at baseline, every week for the 1st month, every 2 weeks for the next 2 months, and then every month. Patients performed echocardiograms at entry, at 6 and 12 months.

Result: Group A, during 12 months, maintained diuresis as at baseline, whereas Group B showed a significant reduction, as well as for natriuresis and serum Na; renal function did not show a substantial difference in Group A. PCWP was stable in Group A, whereas it increased in Group B. Readmissions and mortality showed 22 and 11 patients in Group A versus 63 and 27 deaths in Group B ($p < 0.001$, $p < 0.004$)

Conclusion: Our data suggest that a moderate Na diet combined with FHD and FIR have beneficial effects on the PCWP and clinical outcomes. Readmissions and mortality were considered exploratory variables; in fact, the study was underpowered to analyze the prognosis, and results had to be considered with caution. NCT01738659.

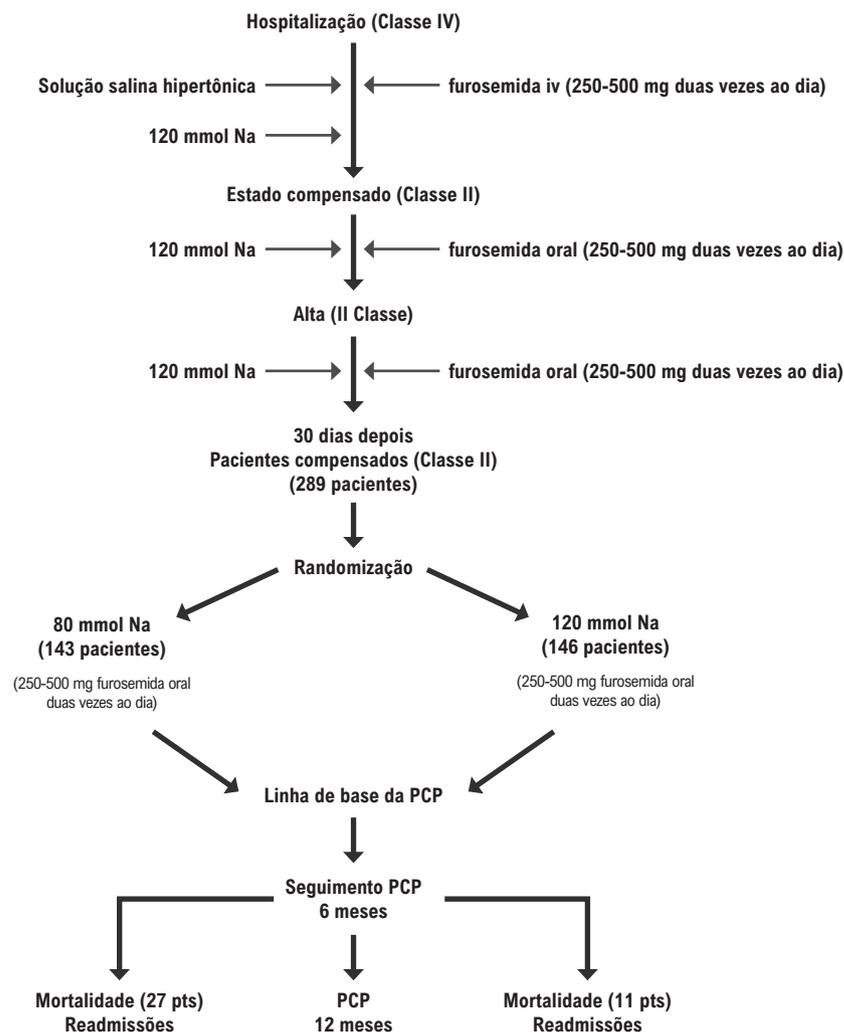
Keywords: Diuretics; Heart Failure; Sodium.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Figura Central: Efeitos do Sódio na Pressão Capilar Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Compensada durante 12 Meses de Acompanhamento: Um Estudo Randomizado e Duplo-Cego



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



Introdução

A restrição de Na dietético e diuréticos tem sido aceita há muito tempo como tratamento de primeira linha para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) grave e retenção de fluidos.^{1,2} Além disso, observamos que os pacientes que receberam uma restrição moderada de dieta de Na (120 mmol/d), em comparação com pacientes que receberam uma dieta baixa em Na (80 mmol) combinada com altas doses de furosemida (ADF) e restrição de ingestão de água (1.000 mL/d), após a alta, tiveram menos probabilidade de necessitar de hospitalização subsequente e mais probabilidade de estarem vivos. A combinação de restrição moderada de Na também foi eficaz na redução da ativação neuro-hormonal (BNP, atividade da renina plasmática e aldosterona) em comparação com uma dieta baixa em sódio.³⁻⁵ O alívio dos sintomas e a redução da pressão capilar pulmonar (PCP) são geralmente considerados um dos principais alvos terapêuticos na IC para verificar a compensação e monitorar a doença. A estimativa ecocardiográfica de PCP (eco-PCP) é considerada um parâmetro interessante, não invasivo e repetível para explorar a hemodinâmica central. O estudo teve como objetivo verificar, em um estudo randomizado, duplo-cego, incluindo pacientes com IC compensada (classe II da NYHA) associada à ADF, a ingestão moderada de restrição de Na em comparação com a ADF com dieta restrita em Na no PCP durante 12 meses de acompanhamento. Além disso, também investigamos a incidência de readmissões e mortalidade.

Métodos

População de pacientes

Dos 354 pacientes que receberam alta em estado compensado, 289 foram randomizados.

Crítérios de inclusão

O estudo incluiu pacientes com IC compensada (classe II NYHA) hospitalizados nos últimos 30 dias por IC congestiva recentemente descompensada (classe IV NYHA). Eles tiveram que ter uma janela ecocardiográfica adequada (para cálculo de PCP). Os pacientes foram considerados clinicamente compensados se apresentassem classe II NYHA, e o balanço de fluidos de compensação foi determinado por uma pletismografia de impedância tetrapolar (BIA-101, Akern, Firenze, Itália).

Na alta, todos os pacientes foram submetidos a exame físico e laboratorial completo e ecocardiografia. As doses de diuréticos foram de 125 a 250 mg duas vezes ao dia porque essas doses permitiram a manutenção do peso corporal (PC) e do equilíbrio hídrico durante a hospitalização e após a alta.

Crítérios de exclusão

Pacientes com janelas ecocardiográficas inadequadas, doença vascular cerebral, demência, câncer, diabetes descompensado, doença hepática grave e hábitos alcoólicos foram excluídos. Pacientes também foram excluídos se eles se recusaram a participar do protocolo do estudo, não conseguiram seguir o tratamento designado ou não

compareceram às visitas clínicas programadas. Além disso, pacientes com efeitos colaterais do tratamento com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (tosse), mesmo que esses pacientes tenham recebido bloqueadores do receptor da angiotensina II, também foram excluídos.

Pré-randomização e protocolo do estudo (Figura Central)

Após a alta, todos os pacientes adequados para o estudo (NYHA Classe II) realizaram avaliações clínicas como pacientes ambulatoriais semanalmente durante os primeiros 30 dias, e 30 dias após a alta, aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade (NYHA Classe II e peso seco) foram incluídos no estudo. Durante os 30 dias após a alta, uma equipe independente de especialistas, de acordo com variáveis clínicas, parâmetros da BIA e achados de ultrassom abdominal (derrame pleural ou abdominal), titulou o tratamento médico (Tabela 1). Por esse motivo, não foi necessário corrigir os tratamentos atribuídos durante o próximo acompanhamento. De fato, todos os pacientes inscritos estavam estáveis na NYHA Classe II e receberam os melhores tratamentos, e foram capazes de manter o perfil. A equipe de especialistas ambulatoriais usou os mesmos itens clínicos e instrumentais, incluindo BIA,⁶ de congestão e estabilidade clínica e foram cegados para os parâmetros avaliados. Durante o acompanhamento, outros tratamentos não foram adicionados, exceto para pacientes readmitidos, que receberam correção de tratamento. Um algoritmo de computador preliminar foi aplicado para a designação dos pacientes na linha de base (30 dias após a alta) e antes de realizar medições clínicas e laboratoriais. Obtivemos 2 grupos: Grupo A (n 146): 1000 mL/dia de ingestão de fluidos combinados com 120 mmol (2,8 g) Na/dia e 125 a 250 mg duas vezes ao dia de furosemida. Grupo B (n 143): 1000 mL/dia de ingestão de fluidos combinados com 80 mmol (1,8 g) Na/dia e 125 a 250 mg duas vezes ao dia de furosemida. O consentimento informado por escrito foi obtido de cada paciente antes de iniciar o estudo. O comitê de ética local aprovou o protocolo.

As características basais dos sujeitos do estudo são mostradas nas Tabelas 1 e 2. Após a randomização (duplo cego), os pacientes foram avaliados semanalmente durante o primeiro mês, a cada 2 semanas durante os 2 meses seguintes e, então, mensalmente durante o restante do período do estudo. Um exame físico completo, com uma avaliação cuidadosa dos sinais e sintomas de IC congestiva, incluindo medição do PC (pela manhã antes do café da manhã), pressão arterial em decúbito dorsal e em pé (média de 3 medições), frequência cardíaca e avaliação da BIA, foi realizado em cada avaliação de acompanhamento. No início do estudo (antes de receber os tratamentos programados), amostras de sangue em jejum foram coletadas para determinar parâmetros laboratoriais séricos, excreção urinária de Na, volume de diurese, BNP e BIA. Uma radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma também foram avaliados no início do estudo e 180 dias e 1 ano de acompanhamento em ambos os grupos.

Após a randomização, todos os pacientes receberam várias dietas padrão escritas contendo 80 mmol de Na preparadas por nossos nutricionistas e também receberam um diário onde eles tinham que relatar a quantidade de ingestão diária de

Tabela 1 – Características clínicas e etiologia da insuficiência cardíaca crônica. Os dados são expressos como média ± DP

	Coorte total	Grupo A (120 mmol/dia)	Grupo B (80 mmol/dia)	p<
No. de Pacientes	289	146	143	
Idade (anos)	74,9±11	75,5±11	74,4±12	0,41
Sexo Feminino	110	54 (37,0%)	56 (39,2%)	0,7
Diabetes		45 (30,8%)	47 (32,9%)	0,7
Captopril (75-150 mg dia)		146 (100%)	143 (100%)	ns
Carvedilol (6,25-25 mg duas vezes ao dia)		88 (60,3%)	86 (60,1%)	0,98
Digitalis (0,125-0,25 dia)		31 (21,2%)	28 (19,6%)	0,72
Furosemida (125 mg duas vezes ao dia)		101 (69,2%)	97 (67,8%)	0,80
Furosemida (250 mg duas vezes ao dia)		45 (30,8%)	46 (32,2%)	0,80
Espironolactona (25 mg dia)		103 (70,5%)	105 (73,4%)	0,58
Etiologia da ICC				
DAC	146	75 (51,4%)	71 (49,7%)	0,77
DCH	101	49 (33,6%)	52 (36,4%)	0,61
CMD	42	22 (15,1%)	20 (14,0%)	0,79
FA	65	34 (23,1%)	31 (21,7%)	0,76

ICC: insuficiência cardíaca crônica; DAC: doença arterial coronariana; DCH: doença cardíaca hipertensiva; CMD: cardiomiopatia dilatada; FA: fibrilação atrial.

líquidos e a variação da dieta. No caso de variação da dieta, os pacientes tinham que relatar a quantidade do alimento alterado ou adicionado (os pacientes também receberam uma lista de alimentos equivalentes em sódio que eles poderiam usar como substituto). Em cada controle programado, médicos cegos receberam o diário, e um novo diário foi dado aos pacientes.⁶ O Grupo A e B receberam as mesmas dietas (80 mmol de Na), mas o Grupo A recebeu a adição de 40 mmol/Na/dia para obter uma dieta de 120 mmol de Na, enquanto o Grupo B recebeu 80 mmol de Na e adição de placebo para administrar apenas 80 mmol de dieta de Na. Dessa forma, todos os pacientes receberam a mesma quantidade de gordura saturada, frutas e vegetais. Além disso, os pacientes foram contatados semanalmente durante os acompanhamentos por médicos e nutricionistas para uma entrevista telefônica para determinar sua adesão ao protocolo do estudo. Outras informações também foram obtidas por meio de contato regular com médicos de família, que foram informados sobre os desfechos do estudo. Os pacientes que apresentaram piora da IC congestiva, de acordo com seu médico de família, foram convidados a comparecer ao hospital para avaliação e hospitalizados novamente, se indicado.

Desenho do estudo ecocardiográfico

Os dados ecocardiográficos foram coletados na entrada (logo após a randomização), 6 e 12 meses depois.

Ecocardiografia transtorácica

Um exame ecocardiográfico bidimensional foi realizado com um sistema disponível comercialmente (Vivid Seven Dimension;

General Electric). As imagens foram adquiridas na posição de decúbito lateral esquerdo com um transdutor *phased-array* nas vistas paraesternal e apical padrão. Dados bidimensionais e Doppler padrão, disparados para o complexo QRS, foram armazenados digitalmente em um formato *cine-loop*.

Tabela 2 – Parâmetros clínicos e laboratoriais na entrada (antes do tratamento). Os dados são expressos como média ± DP

	A (120 mmol/dia)	B (80 mmol/dia)	p<
No. de Pacientes	146	143	
FC	72±11	73±12	0,46
Peso corporal (Kg)	87,1±15	85,2±14	0,20
Diurese (ml/24h)	2410±350	2225±250	0,0001
Na sérico (mEq/L)	140±4	141±5	0,061
K sérico (mEq/L)	3,8±0,2	3,9±0,3	0,0009
Na Urinário (mEq/24h)	103,1±13	106,4±11,4	0,023
BUN (mg/dl)	63±4	61±3	0,0001
Creatinina sérica (mg/dl)	1,44±0,3	1,41±0,2	0,31
Ácido Úrico (mg/dl)	7,3±2,1	7,6±2,2	0,29
TFG	55±4	56±3	0,017

FC: frequência cardíaca; TFG: taxa de filtração glomerular.

Análise ecocardiográfica

As análises foram realizadas *offline* por dois investigadores independentes experientes em medidas ecocardiográficas, que estavam cegos aos dados clínicos e à randomização. Todas as medidas ecocardiográficas relatadas foram calculadas em média a partir de três ciclos consecutivos. Em caso de qualquer discrepância, as imagens ecocardiográficas foram revisadas novamente e uma decisão foi tomada por consenso. Os coeficientes de variação interobservador e intraobservador foram de 4% e 3%, respectivamente. Os volumes do VE, FEVE, regurgitação mitral e volume máximo do átrio esquerdo foram avaliados, conforme recomendado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.^{7,8} As seguintes fórmulas para calcular a PCP foram usadas: PCP = 1,21 (E/Ea) + 1,91 (para pacientes com ritmo sinusal);⁹ e PCP = 0,821 (E/Ea + 6,489 (para pacientes com fibrilação atrial).¹⁰⁻¹⁶

Pontos finais

O desfecho primário foram as alterações do PCP, e os desfechos secundários exploratórios foram morte ou primeira hospitalização por agravamento da IC por causas cardíacas.

Análise estatística

Realizamos um cálculo do tamanho da amostra de regressão múltipla com base em um valor α de 0,10 (poder de 90%) e um valor p de 0,05. Portanto, o tamanho da amostra obtido foi de 67 para cada grupo, e esse número foi assumido como mínimo para este estudo. Estimamos uma redução de 20% nas readmissões por agravamento da IC congestiva com base nos achados do nosso estudo anterior. A análise foi por intenção de tratar e de acordo com a redução do risco absoluto. As distribuições de eventos foram calculadas com o método de Kaplan-Meier e comparadas pela análise de log-rank. Análises univariadas e multivariadas foram realizadas para determinar os preditores independentes da taxa de readmissão. Os resultados foram expressos como razão de risco e seu intervalo de confiança de 95%. Os dados nominais foram analisados usando o teste qui-quadrado, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todos os cálculos foram feitos usando o PASW Statistics versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois), e os resultados são expressos como média \pm DP.

Resultados

Dos 354 pacientes com IC aguda que receberam alta em estado compensado e perfil seco, 18 pacientes se recusaram a consentir em participar do estudo após a alta, 31 apresentaram janela ecocardiográfica inadequada para cálculo de PCP, e 18 pacientes durante os 30 dias após a alta não seguiram a ingestão limitada de líquidos prescrita (1000 mL) e foram excluídos do estudo. Obtivemos 289 (feminino/masculino: 110/179, idade média 74,9 anos) pacientes com IC congestiva compensada (NYHA Classe II) e peso seco de diferentes etiologias (146 doença arterial coronariana, 101 doença cardíaca hipertensiva, 42 cardiomiopatia dilatada) e foram randomizados em 2 grupos:

O grupo A (146 pacientes) recebeu restrição moderada de Na (120 mmol) e o grupo B (143 pacientes) recebeu uma dieta com baixo teor de sódio (80 mmol) em combinação com

1000 mL/dia de ingestão de líquidos e 125 a 250 mg duas vezes ao dia de furosemida em ambos os grupos.

Características clínicas

A Tabela 1 mostra que ambos os grupos eram homogêneos e bem pareados em características gerais, parâmetros clínicos e laboratoriais e etiologia da IC. Todos os pacientes mantiveram os tratamentos prescritos, bem como a dieta de Na e a ingestão diária de líquidos atribuída durante o acompanhamento. Nenhuma correção nos tratamentos foi necessária após a randomização e nas visitas atribuídas. Durante o período de adaptação, nenhum paciente necessitou de admissão por piora da IC. A análise (realizada no final do estudo) dos diários fornecidos aos pacientes mostrou boa adesão à dieta atribuída e à ingestão de líquidos. A faixa de 95-110 mmol Na/dia e 65-70 mmol Na/dia foi observada nos grupos atribuídos à restrição moderada e baixa de sódio, respectivamente. A faixa de 1000 a 1150 mL/dia na ingestão de líquidos foi observada em ambos os grupos. Todos os pacientes continuaram os tratamentos personalizados obtidos durante a hospitalização e o período de adaptação, conforme indicado na Tabela 1. Nenhum paciente em nenhum dos grupos foi excluído durante o acompanhamento por deterioração renal (creatinina > 2,0 mg), mas apenas um paciente readmitido teve um aumento nos níveis de creatinina plasmática > 2,0 mg.

Parâmetros de laboratório

As Tabelas 2, 3 e 4 mostram os valores clínicos e laboratoriais basais após 12 meses de acompanhamento. O Grupo A manteve durante o acompanhamento a diurese diária como na linha de base, enquanto o Grupo B mostrou

Tabela 3 – Parâmetros clínicos e laboratoriais após 12 meses. Os dados são expressos como média \pm DP

	A (120 mmol/dia)	B (80 mmol/dia)	p <
No. de Pacientes	132	116	
FC	73 \pm 6	86 \pm 11	0,0001
Peso corporal (Kg)	77,2 \pm 9	81,8 \pm 12	0,0001
Diurese (ml/24h)	2150 \pm 450	1450 \pm 350	0,0001
Na Plasmático	139 \pm 5	132 \pm 4	0,0001
K Plasmático	3,8 \pm 0,3	3,6 \pm 0,3	0,0001
Na Urinário (mEq/24h)	108 \pm 9	65 \pm 8	0,0001
BUN (mg/dl)	63 \pm 7	105 \pm 12	0,0001
Creatinina sérica (mg/dl)	1,5 \pm 0,2	2,1 \pm 0,4	0,0001
Ácido Úrico (mg/dl)	10,3 \pm 2,7	9,9 \pm 3,3	0,26
TFG (ml/minuto)	54 \pm 6	45,6 \pm 4	0,0001
Tempo de hospitalização	6,5 \pm 2	11,5 \pm 4	0,0001

FC: frequência cardíaca; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 4 – Dados clínicos, ecocardiográficos e BIA durante o período do estudo

	Linha de base	6 meses	12 meses	p<	
No. de Pacientes	146	138	132		A (120 mmol Na/Dia)
No. de Pacientes	143	127	116		B (80 mmol Na/dia)
PAS	118±11	115±12	116±12	0,09	A (120 mmol Na/Dia)
PAS	121±13	118±14	112±11	0,0001	B (80 mmol Na/dia)
p<	0,035	0,062	0,007		
PAD	71±6	72±7	72±6	0,39	A (120 mmol Na/Dia)
PAD	72±7	80±11	78±9	0,0001	B (80 mmol Na/dia)
p<	0,25	0,0001	0,0001		
PCP	13,1±2	13,07±1,5	13,5±1,7	0,80	A (120 mmol Na/Dia)
PCP	13,5±3	16,3±2,5	18,7±3,5	0,0001	B (80 mmol Na/dia)
p<	0,18	0,0001	0,0001		
VDF/ml/m ²	101±13	103±12	104±11	0,10	A (120 mmol Na/Dia)
VDF/ml/m ²	99±11	109±15	115±14	0,0001	B (80 mmol Na/dia)
p<	0,159	0,0001	0,0001		
FE	34,5±5	38,6±5	38,4±4	0,0001	A (120 mmol Na/Dia)
FE	35,1±4	36,6±4	36,5±5	0,007	B (80 mmol Na/dia)
p<	0,26	0,0001	0,001		
W-Body R	565±33	555±31	544±23	0,0001	A (120 mmol Na/Dia)
W-Body R	570±32	478±28	467±21	0,0001	B (80 mmol Na/dia)
p	<0,19	0,0001	0,0001		
W-Body Xc	56,4±5	55,2±6	53±7	0,0001	A (120 mmol Na/Dia)
W-Body Xc	55,8±5	44,9±5	42±4	0,0001	B (80 mmol Na/dia)
p<	0,30	0,0001	0,0001		
BNP	375±125	385±105	405±135	0,11	A (120 mmol Na/Dia)
BNP	381±132	505±115	655±145	0,0001	B (80 mmol Na/dia)
p<	0,62	0,0001	0,0001		

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PCP: pressão pulmonar capilar; VDF: volume diastólico final/m²; FE: fração de ejeção; W-Body R: resistência de corpo inteiro; W-Body Xc: reatância de corpo inteiro; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

uma redução significativa na diurese diária em comparação com a linha de base. O mesmo resultado foi observado para natriurese, bem como para Na sérico. Os valores de K sérico permaneceram na faixa normal em ambos os grupos. O Grupo A não mostrou uma diferença significativa na função renal após 12 meses, em contraste com o aumento nos valores de creatinina e BUN no Grupo B. Ambos os grupos mostraram uma redução substancial no peso do PC, mas o Grupo A teve uma diminuição mais importante no PC. Em ambos os grupos, os valores sistólicos e de pressão arterial foram diminuídos sem manifestações clínicas importantes, enquanto os valores diastólicos foram estáveis no Grupo A e aumentaram no Grupo B.

Os valores de BNP apresentaram aumento intragrupo significativo no Grupo B, enquanto o Grupo A não apresentou variação considerável, e a comparação após 12 meses evidenciou redução substancial no Grupo A em relação ao Grupo B ($p < 0,0001$).

Ecocardiografia

A Tabela 4 mostra que a PCP foi estável durante o acompanhamento no Grupo A, enquanto esse parâmetro aumentou significativamente no Grupo B, bem como o volume diastólico final, respectivamente. Além disso, a FE mostrou um aumento em ambos os grupos, mas o Grupo A mostrou uma melhora mais significativa.

Dados bioelétricos

Na Tabela 4, os dados bioelétricos de resistência e reatância mostraram que o Grupo A manteve durante o acompanhamento o estado seco alcançado na alta e durante o período de *run-in*. Em contraste, o Grupo B mostrou uma redução significativa nos dados de resistência e reatância ($p < 0,0001$), respectivamente.

Resultados clínicos

Durante o acompanhamento, o Grupo A apresentou uma redução significativa nas readmissões ($p < 0,001$) e mortalidade ($p < 0,004$) em comparação com o Grupo B. Durante o acompanhamento, 22 pacientes do Grupo A foram readmitidos por piora da IC (NYHA Classe III-IV) e 11 pacientes morreram (4 mortes súbita, 7 IC irreversíveis). O Grupo B apresentou 63 pacientes readmitidos por sinais clínicos de IC (NYHA Classe III/IV) e 27 pacientes morreram (8 mortes súbita, 19 IC irreversíveis) (Tabela 5). A Figura 1 mostra as curvas de eventos cumulativos de Kaplan-Meier para readmissões e mortalidade durante 12 meses de acompanhamento em ambos os grupos. Além disso, o número de pacientes necessários para reduzir a readmissão e mortalidade (NTT) resultou em 3 (IC 95% 3 a 5) e 9 (IC 95% 5 a 28), respectivamente. A análise de regressão de Cox com uma razão de risco não ajustada para um ano de readmissão hospitalar em pacientes alocados no braço de dieta com baixo teor de sódio foi estatisticamente significativa. No modelo ajustado final, as seguintes covariáveis foram incluídas: dose de furosemida, idade acima de 80 anos, diabetes e sexo. Após o ajuste, uma dieta com baixo teor de sódio permaneceu um fator de risco significativo (HR = 3,169, IC 95%, 2,003 a 5,014, $p < 0,001$). A dose mais baixa de furosemida (125 mg) resultou em um fator de risco para readmissão (HR = 5,419; IC 95%, 1,359 a 21,602, $p = 0,017$) - a influência protetora da ADF é apenas uma tendência não significativa (HR = 0,498, IC 95%, 0,245 a 1,011, $p = 0,052$), idade acima de 80 anos também foi um fator de risco significativo para readmissão (HR 1,708, IC 95% 1,085 a 2,689, $p = 0,021$) por outro lado diabetes e sexo não influenciam os resultados do nosso estudo (Tabela 6).

Nenhum paciente de nenhum dos grupos durante o acompanhamento foi excluído do estudo por deterioração renal (creatinina $> 2,0$ mg), exceto os pacientes readmitidos. Todos os pacientes apresentaram boa adesão aos tratamentos prescritos; apenas 19 pacientes (8 do Grupo A e 11 do Grupo B) durante o primeiro mês aumentaram a ingestão de líquidos (1,500 mL); essa violação do protocolo foi corrigida no controle subsequente (7 dias depois).

Discussão

Até onde sabemos, esta é a primeira investigação a avaliar os efeitos de 2 dietas diferentes de sódio em IC compensada e peso seco em PCP durante 12 meses de acompanhamento. Além disso, este estudo demonstrou a longo prazo pela primeira vez as relações cruzadas que ocorrem entre eco-PCP, níveis plasmáticos de BNP e parâmetros de BIA, confirmando assim uma correlação estrita entre acúmulo de fluidos, compensação clínica e hidratação corporal em IC. O Grupo A mostrou

Tabela 5 – Resultados do estudo (12 meses): Readmissões e Mortalidade

	A (120 mmol Na/dia)	B (80 mmol Na/Dia)	p <
No. de Pacientes	146	143	
Sexo F/M	54/92	56/87	
Readmissões	22 (15,1%)	63 (44,1%)	0,001
Mortalidade	11 (7,5%)	27 (18,9%)	0,004
Morte súbita	4 (2,7%)	8 (5,6%)	0,22
Insuficiência cardíaca irreversível	7 (4,8%)	19 (13,3%)	0,012

uma redução significativa na mortalidade e readmissões em comparação ao Grupo B. De acordo com esses resultados, o Grupo A não mostrou variações significativas em PCP, enquanto o Grupo B mostrou um aumento significativo durante o acompanhamento. Este achado sugere que os pacientes do Grupo B tiveram uma maior incidência de congestão. Além disso, os parâmetros de função renal no Grupo A não mostraram diferenças significativas em relação aos valores basais, em contraste com o aumento dos valores de creatinina e BUN no Grupo B. Esses dados sugerem que uma restrição moderada de Na pode ser capaz de manter o volume plasmático e impedir a ativação neuro-hormonal.^{9,17-19} Isso também poderia melhorar a diurese e a natriurese de longo prazo em pacientes com IC crônica. Uma restrição moderada de Na provavelmente foi capaz de manter o equilíbrio de fluidos e inibir os sistemas vasoconstritores.^{3,5,18,20} De fato, os sistemas hormonais de retenção de Na e água são ativados na IC, e o fluxo cardíaco direto é prejudicado durante a restrição de Na.^{19,21} O aumento acentuado e/ou normalização nos níveis séricos de Na observados em pacientes com ingestão normal de Na é consistente com a vasopressina e a inibição do SRAA.^{19,21} As origens da IC estão enraizadas em um estado ávido por sal amplamente mediado pelo sistema SRAA, cuja ativação é baseada na perfusão renal reduzida. Os estímulos que normalmente levam à ativação do SRAA continuam funcionando em pacientes com IC. Os tratamentos que minimizam, interferem ou reverterem a ativação do SRAA são essenciais para o tratamento ideal da IC.²² O sal é benéfico ou o uso extensivo de diuréticos é perigoso? Não há um conceito unicamente verdadeiro ou unicamente falso, mas é provável que o uso de diuréticos em relação à ingestão de Na (ou a ingestão de Na em relação ao uso de diuréticos) seja crucial para obter volumes intravasculares adequados. Nossos resultados parecem justificar os efeitos do Na na manutenção do volume plasmático, inibição do SRAA e manutenção do PCP e resultado clínico. As medições do volume plasmático durante o acompanhamento podem ser úteis; infelizmente, tais medições não são facilmente viáveis em estudos de larga escala.²¹ Os pacientes mostraram boa adesão à dieta de Na, ingestão de líquidos e dose de diurético controlada por exame diário, contatos com médicos de família e natriurese de 24 horas verificada nas visitas de acompanhamento programadas. Além disso, nos controles de acompanhamento, a administração de

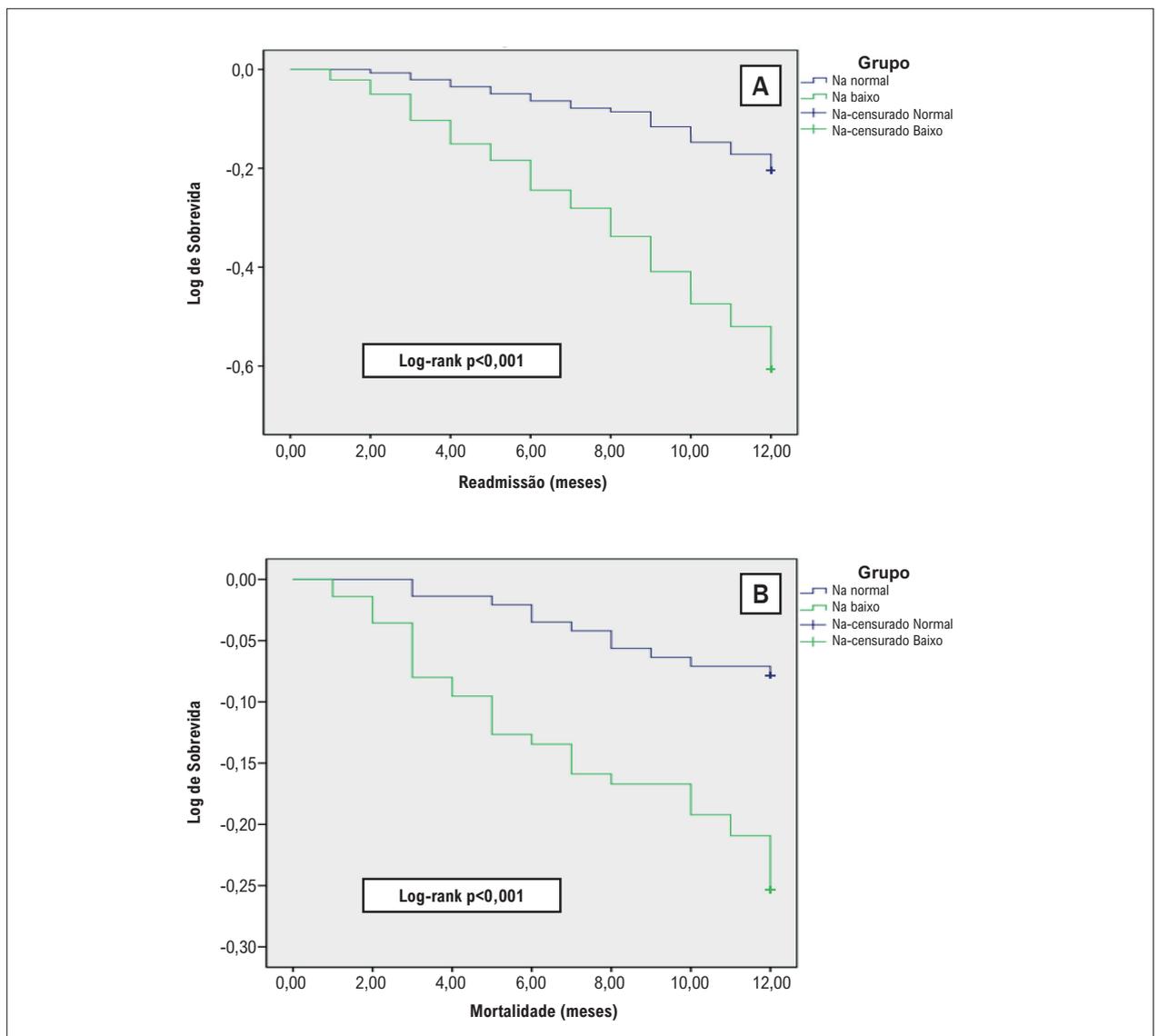


Figura 1 – Curvas de Kaplan Meier para readmissão hospitalar (painel A) e mortalidade (painel B) na população com insuficiência cardíaca crônica.

betabloqueador, inibidor da ECA e anti-aldosterona também foi verificada, e nenhuma variação significativa nas doses foi observada. Até o momento, existe uma controvérsia importante sobre a dieta de sódio na população em geral e em pacientes com IC. Estudos anteriores e recentes não evidenciaram diferença no resultado e nos parâmetros metabólicos em pacientes com IC randomizados para dieta com baixo teor de sódio e controle sem redução de sódio,²³ enquanto no estudo observacional anterior, foi mostrado um resultado significativamente melhor em pacientes recebendo a dieta usual de sódio.²⁴ Em concordância, outro estudo sobre pacientes com IC com FE cardíaca preservada mostrou que pacientes tratados com uma dieta com baixo teor de sódio apresentaram um resultado pior em comparação com pacientes sem redução de sódio,²⁵ assim como outros relatos, mostraram resultados interessantes na manutenção do equilíbrio do volume e preservação dos valores de sódio plasmático. Em concordância,

Tabela 6 – Análise ajustada dos fatores associados à readmissão hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca

	Sig.	Exp (B)	IC de 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
Na baixo	0,000	3,169	2,003	5,014
Feminino	0,731	1,078	0,702	1,657
Furosemida	0,036			
Furosemida (125 mg)	0,017	5,419	1,359	21,602
Furosemida (250 mg)	0,052	0,496	0,245	1,007
Diabetes	0,172	1,373	0,872	2,164
Idade acima de 80	0,021	1,708	1,085	2,689

IC: intervalo de confiança.

foi mostrado que pacientes mantendo valores médios de sódio tiveram um resultado melhor²⁶ e mostraram que a hidratação correta era importante para obter um volume plasmático efetivo regular com melhores resultados subsequentes, em pacientes com IC recebendo tratamento diurético. Estudos recentes reacenderam o debate, destacando uma comunidade científica dividida, enquanto outros relatos mostraram que uma dieta com baixo teor de sódio pode ser prejudicial em pacientes com IC.^{3,4,27} Nos últimos anos, autores começaram a estudar para avaliar o papel do sódio em pacientes com IC,²⁸⁻³² e alguns estudos²⁹⁻³² mostraram resultados interessantes. Todos os estudos evidenciaram principalmente o fim do dogma do sódio baixo na IC. Em concordância, o recente "O estudo OSPREY-AHF³³ mostrou que aumentar a ingestão oral de sal em pacientes com IC hospitalizados em terapia diurética agressiva não afetou a quantidade de fluido que eles retêm ou sua função renal. Estudos recentes mostram que a carga de sódio em pacientes com IC resultou em uma redução significativa na renina plasmática em comparação com indivíduos saudáveis, enquanto nenhuma alteração significativa no conteúdo de sódio da pele, conteúdo total de glicosaminoglicanos ou conteúdo de glicosaminoglicanos sulfatados foi observada.³⁴ Nossos dados sugerem que uma restrição moderada de Na com ingestão limitada de líquidos (1 L) associada a diurético de alça é capaz de manter um estado seco associado a valores normais de PCP durante 12 meses de acompanhamento em pacientes compensados após IC congestiva recentemente agravada. Os efeitos benéficos obtidos com essa associação sugerem que uma dieta com baixo teor de sódio e ingestão de água livre, geralmente recomendada na prática clínica, pode não ser o melhor tratamento para esses pacientes. Esta abordagem contraintuitiva sublinha a necessidade de uma melhor compreensão dos fatores que regulam o manuseio de Na e água na IC congestiva crônica. Portanto, é concebível que a combinação de ADF com restrição moderada de sódio mantenha a PCP e possa melhorar o resultado clínico e não determine efeitos prejudiciais significativos na função renal.

Conclusões

Nossos dados sugerem que a associação de restrição moderada de sódio na dieta associada a altas doses de diuréticos provavelmente foi capaz de manter um estado compensatório em pacientes hospitalizados de alto risco (classe IV da NYHA). De fato, em resposta à atividade neuro-hormonal compensatória estimulada por maior restrição de sódio, levantamos a hipótese de que uma dieta moderada de sódio

permite tanto a manutenção de um melhor volume plasmático efetivo quanto uma perfusão renal mais eficiente. Isso levaria a uma redução da avidéz de sódio dependente do SRAA.

Além disso, é razoável acreditar que um equilíbrio entre líquidos ingeridos e excretados poderia ser obtido e mantido; assim, a evidência de uma relação mútua entre PCP e curso clínico é a representação dos efeitos desse equilíbrio.

Nossos achados podem não ser aplicáveis a todos os pacientes com IC, nos quais as comorbidades devem sempre ser consideradas. Mais estudos multicêntricos com amostras maiores de pacientes e um registro mais amplo de estágios de IC são necessários para verificar os efeitos das diferentes estratégias de diuréticos mais fluidos em desfechos clínicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sarullo FM, Fasullo S, Paterna S, Di Pasquale P; Obtenção de dados: Sarullo FM, Fasullo S, Sarullo S, Maringhini G, Ganci F, Scalzo S, Cosenza G, Luparelli M, Vetrano G, di Francesco G, Zarccone A, Nugara C, Lo Voi A, Zerbo S, Rubino M, Paterna S, Di Pasquale P; Análise e interpretação dos dados: Sarullo FM, Fasullo S, Paterna S, Di Pasquale P; Análise estatística: Sarullo FM, Di Pasquale P; Redação do manuscrito: Sarullo FM, Fasullo S, Zerbo S, Di Pasquale P; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Sarullo FM, Fasullo S, Argo A, Sarullo S, Maringhini G, Ganci F, Scalzo S, Cosenza G, Luparelli M, Vetrano G, di Francesco G, Zarccone A, Nugara C, Lo Voi A, Zerbo S, Rubino M, Paterna S, Di Pasquale P.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The Epidemiology of Heart Failure. *Eur Heart J*. 1997;18(2):208-25. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015223.
2. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic Efficacy of High Dose Furosemide in Severe Heart Failure: Bolus Injection versus Continuous Infusion. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(2):376-82. doi: 10.1016/0735-1097(96)00161-1.
3. 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? *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(3):221-30. doi: 10.1042/CS20070193.
4. 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 New York Heart Association Class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342(1):27-37. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f10ad.
5. 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(1):93-102. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.043.
6. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello C, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide Levels and Bioelectrical Impedance Measurements after Treatment with High-dose Furosemide and Hypertonic Saline Solution versus High-dose Furosemide Alone in Refractory Congestive Heart Failure: A Double-blind Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):1997-2003. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.059.
 7. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for Quantitation of the Left Ventricle by Two-dimensional Echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358-67. doi: 10.1016/s0894-7317(89)80014-8.
 8. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527-33. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
 9. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Piña IL, Felker GM, et al. Lower Serum Sodium is Associated with Increased Short-term Mortality in Hospitalized Patients with Worsening Heart Failure: Results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation.* 2005;111(19):2454-60. doi: 10.1161/01.CIR.0000165065.82609.3D.
 10. Nagueh SF, Mikati J, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA. Doppler Estimation of Left Ventricular Filling Pressure in Sinus Tachycardia. A New Application of Tissue Doppler Imaging. *Circulation.* 1998;98(16):1644-50. doi: 10.1161/01.cir.98.16.1644.
 11. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparative Simultaneous Doppler-catheterization Study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94. doi: 10.1161/01.cir.102.15.1788.
 12. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of Left Ventricular Ejection Fraction on Estimation of Left Ventricular Filling Pressures Using Tissue Doppler and Flow Propagation Velocity. *Am J Cardiol.* 2003;91(6):780-4. doi: 10.1016/s0002-9149(02)03433-1.
 13. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral Annulus Velocity in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function in Atrial Fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(11):927-31. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70145-8.
 14. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Intracardiac Filling Pressure in Decompensated Patients with Advanced Systolic Heart Failure. *Circulation.* 2009;119(1):62-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.779223.
 15. Sugimoto T, Dohi K, Tanabe M, Watanabe K, Sugiura E, Nakamori S, et al. Echocardiographic Estimation of Pulmonary Capillary Wedge Pressure Using the Combination of Diastolic Annular and Mitral Inflow Velocities. *J Echocardiogr.* 2013;11(1):1-8. doi: 10.1007/s12574-012-0142-0.
 16. Martelli G, Congedi S, Lorenzoni G, Nardelli M, Lucchetta V, Gregori D, et al. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Capillary Wedge Pressure by E/e' Ratio: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crit Care.* 2023;76:154281. doi: 10.1016/j.jccr.2023.154281.
 17. Kjolby M, Bie P. Chronic Activation of Plasma Renin is Log-linearly Related to Dietary Sodium and Eliminates Natriuresis in Response to a Pulse Change in Total Body Sodium. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(1):17-25. doi: 10.1152/ajpregu.00435.2007.
 18. 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):1294-301. doi: 10.1152/ajpregu.00738.2005.
 19. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999;341(8):577-85. doi: 10.1056/NEJM199908193410806.
 20. Bonfils PK, Damgaard M, Taskiran M, Goetze JP, Norsk P, Gadsbøll N. Impact of Diuretic Treatment and Sodium Intake on Plasma Volume in Patients with Compensated Systolic Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):995-1001. doi: 10.1093/eurjhf/hfq100.
 21. Mori T, Kurumazuka D, Matsumoto C, Shirakawa H, Kimura S, Kitada K, et al. Dietary Salt Restriction Activates Mineralocorticoid Receptor Signaling in Volume-overloaded Heart Failure. *Eur J Pharmacol.* 2009;623(1-3):84-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.09.005.
 22. Krum H, Abraham WT. Heart Failure. *Lancet.* 2009;373(9667):941-55. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60236-1.
 23. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, et al. Reduction of Dietary Sodium to Less than 100 mmol in Heart Failure (SODIUM-HF): An International, Open-label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet.* 2022;399(10333):1391-400. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00369-5.
 24. Doukky R, Avery E, Mangla A, Collado FM, Ibrahim Z, Poulin MF, et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):24-35. doi: 10.1016/j.jchf.2015.08.007.
 25. Li J, Zhen Z, Huang P, Dong YG, Liu C, Liang W. Salt Restriction and Risk of Adverse Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart.* 2022;108(17):1377-82. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321167.
 26. Dmitrieva NI, Liu D, Wu CO, Boehm M. Middle Age Serum Sodium Levels in the Upper Part of Normal Range and Risk of Heart Failure. *Eur Heart J.* 2022;43(35):3335-48. doi: 10.1093/eurheartj/ehac138.
 27. 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. doi: 10.3945/ajcn.110.000174.
 28. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal Sodium Avidity in Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment Strategies. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1872-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehx035.
 29. Ortmann L, Mauch TJ, Ballweg J. Enteral Sodium Chloride Supplementation and Fluid Balance in Children Receiving Diuretics. *Children.* 2022;9(1):94. doi: 10.3390/children9010094.
 30. Chrysohoou C, Mantzouranis E, Dimitroglou Y, Mavroudis A, Tsioufis K. Fluid and Salt Balance and the Role of Nutrition in Heart Failure. *Nutrients.* 2022;14(7):1386. doi: 10.3390/nu14071386.
 31. Fabricio CG, Tanaka DM, Gentil JRS, Amato CAF, Marques F, Schwartzmann PV, et al. A Normal Sodium Diet Preserves Serum Sodium Levels During Treatment of Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective, Blind and Randomized Trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;32:145-52. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.03.009.
 32. Ivey-Miranda JB, Almeida-Gutierrez E, Herrera-Saucedo R, Posada-Martinez EL, Chavez-Mendoza A, Mendoza-Zavala GH, et al. Sodium Restriction in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Controlled Trial. *Cardiol J.* 2023;30(3):411-21. doi: 10.5603/CJ.a2021.0098.
 33. Montgomery RA, Mauch J, Sankar P, Martyn T, Engelman T, Martens P, et al. Oral Sodium to Preserve Renal Efficiency in Acute Heart Failure: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study. *J Card Fail.* 2023;29(7):986-96. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.03.018.
 34. Dauw J, Meekers E, Martens P, Deferm S, Dhont S, Marchal W, et al. Sodium Loading in Ambulatory Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Mechanistic Insights into Sodium Handling. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(3):616-24. doi: 10.1002/ejhf.3131.

