

Efeitos a longo prazo da dieta de redução de peso nas doenças cardiovasculares: seguimentos observacionais de estudos de prevenção da hipertensão (TOHP)

**Apresentado pelo Residente Tiago Garcia
na reunião da Unidade de Hipertensão
do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo em
10 de Maio de 2007**

Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP)

Nancy R Cook, associate professor,¹ Jeffrey A Cutler, former senior scientific adviser,² Eva Obarzanek, research nutritionist,² Julie E Buring, professor,¹ Kathryn M Rexrode, assistant professor of medicine,¹ Shiriki K Kumanyika, professor of epidemiology,³ Lawrence J Appel, professor of medicine,⁴ Paul K Whelton, president and chief executive officer,⁵ for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group

Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP)

Nancy R Cook, associate professor,¹ Jeffrey A Cutler, former senior scientific adviser,² Eva Obarzanek, research nutritionist,² Julie E Buring, professor,¹ Kathryn M Rexrode, assistant professor of medicine,¹ Shiriki K Kumanyika, professor of epidemiology,³ Lawrence J Appel, professor of medicine,⁴ Paul K Whelton, president and chief executive officer,⁵ for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group

ABSTRACT

Objective To examine the effects of reduction in dietary sodium intake on cardiovascular events using data from two completed randomised trials, TOHP I and TOHP II.

Design Long term follow-up assessed 10-15 years after the original trial.

Setting 10 clinic sites in 1987-90 (TOHP I) and nine sites in 1990-5 (TOHP II). Central follow-up conducted by post and phone.

Participants Adults aged 30-54 years with prehypertension.

Intervention Dietary sodium reduction, including comprehensive education and counselling on reducing intake, for 18 months (TOHP I) or 36-48 months (TOHP II).

Main outcome measure Cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke, coronary revascularisation, or cardiovascular death).

Results 744 participants in TOHP I and 2382 in TOHP II were randomised to a sodium reduction intervention or control. Net sodium reductions in the intervention groups were 44 mmol/24 h and 33 mmol/24 h, respectively. Vital status was obtained for all participants and follow-up information on morbidity was obtained from 2415 (77%), with 200 reporting a cardiovascular event. Risk of a cardiovascular event was 25% lower among those in the intervention group (relative risk 0.75, 95% confidence interval 0.57 to 0.99, $P=0.04$), adjusted for trial, clinic, age, race, and sex, and 30% lower after further adjustment for baseline sodium excretion and weight (0.70, 0.53 to 0.94), with similar results in each trial. In secondary analyses, 67 participants died (0.80, 0.51 to 1.26, $P=0.34$).

Conclusion Sodium reduction, previously shown to lower blood pressure, may also reduce long term risk of cardiovascular events.

Design do estudo

- ***Objetivo***

Avaliar os efeitos da ingestão de sódio em eventos cardiovasculares usando dados de 2 trials completos, TOHP I e TOHP II, após 10-15 anos do trial original.

- 10 centros clínicos em 1987-90 (TOHP I) e 9 centros em 1990-95 (TOHP II).

- ***Desfecho primário***

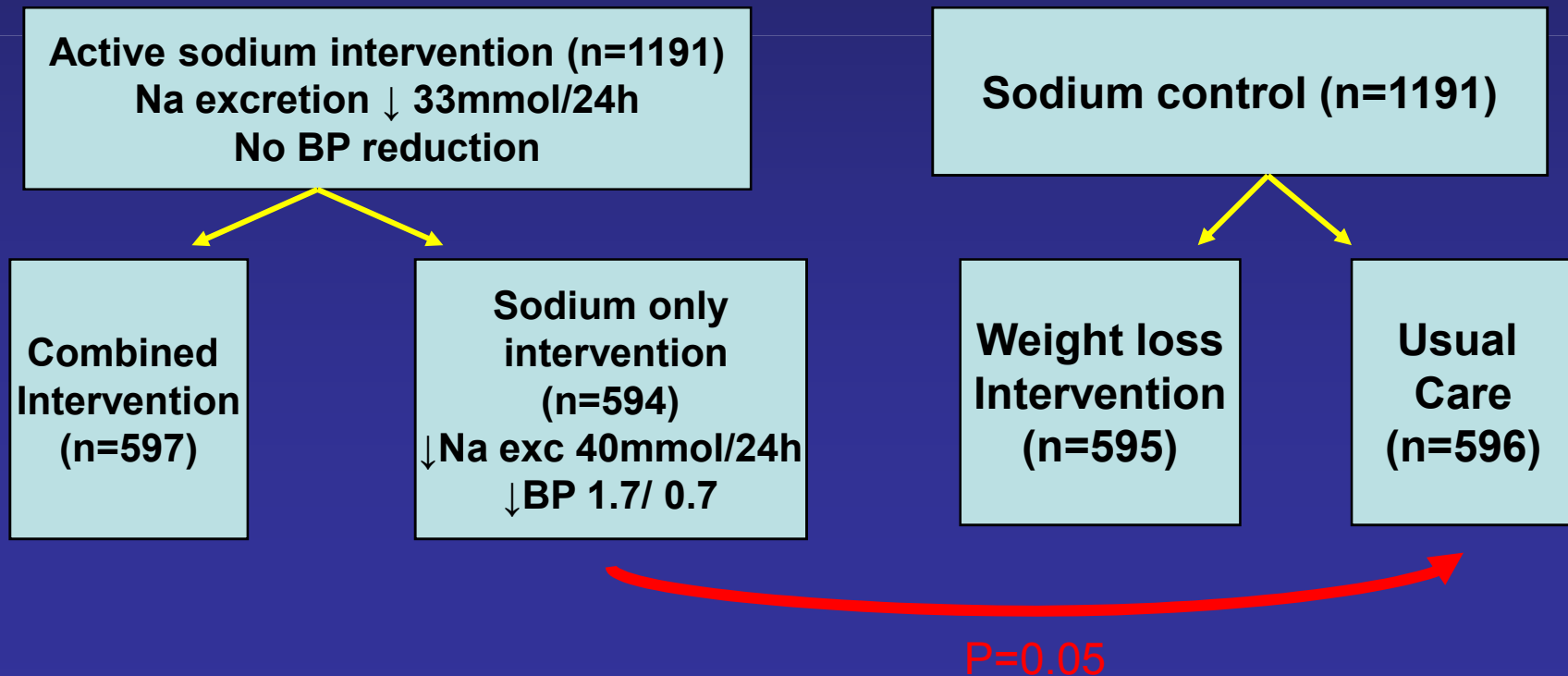
Doença cardiovascular (IAM, AVC, RM ou morte por causa cardiovascular).

TOHP I

- Testar a aplicabilidade e eficácia de 7 intervenções não-farmacológicas na redução da PA em pessoas com PA normal alta: perda de peso, redução do sódio, controle do estresse e suplementos nutricionais (Ca, Mg, K⁺ e óleo de peixe).
- 2182 participantes de 30-54 anos, com PAS entre 80-89mmHg, sem anti-hipertensivos.
- 327 participantes randomizados para a intervenção na redução do sódio e 417 para o grupo controle.
- Follow-up de 18 meses.
- Redução na excreção de sódio de 44mmol/24 h e mudança na PA sist./diast. de -1.7/ -0.8 (p<0.01 e <0.05, respect.)

TOHP II

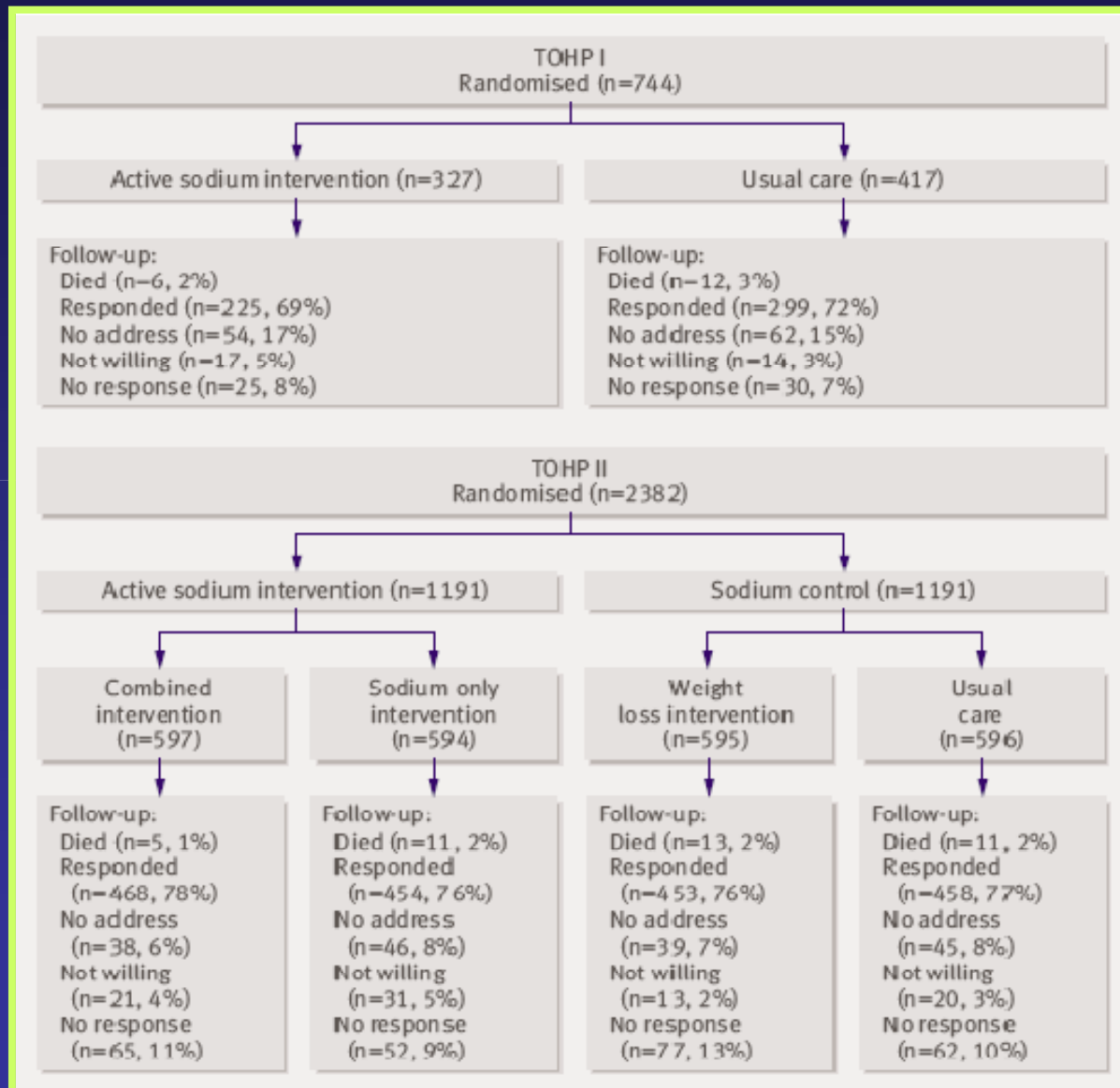
- Testar o efeito da perda de peso e da redução de sódio na hipertensão incidente e na PA em 3 a 4 anos.
- 2382 participantes entre 30-54 anos, com 110-165% acima do peso ideal, PAD entre 83-89mmHg e PAS <140mmHg sem anti-hipertensivos.



Follow-up

- Período: 2000 até 2004-5.
- O desfecho primário era doença cardiovascular: IAM, AVC, RVM, PTCA, ou morte por causa cardiovascular.
- Ocorreram 297 desfechos não-fatais, sendo examinados dados médicos para 216 (73%), obtidos dados para 196 (91%), confirmando a ocorrência de doença cardiovascular em 178 (91%).
- Questionários sobre a ingestão de sódio em 2004-5 → incluídos somente os participantes livres de eventos.

Resultados



Resultados

	TOHP I			TOHP II*		
	Intervention (n=327)	Control (n=417)	P value	Intervention (n=1191)	Control (n=1191)	P value
Baseline						
No (%) of men	232 (71.0)	299 (71.7)	0.82	784 (65.8)	782 (65.7)	0.93
No (%) according to race:						
White	255 (78.0)	319 (76.5)	0.89	950 (79.8)	938 (78.8)	0.20
Black	64 (19.6)	87 (20.9)		212 (17.8)	209 (17.6)	
Other	8 (2.4)	11 (2.6)		29 (2.4)	44 (3.7)	
Age (year)	43.4 (6.6)	42.6 (6.5)	0.074	43.9 (6.2)	43.3 (6.1)	0.015
Weight (kg)	82.7 (14.3)	82.8 (13.9)	0.90	93.8 (14.3)	93.5 (13.8)	0.66
BMI (kg/m ²)	27.1 (3.8)	27.1 (3.6)	0.88	30.9 (3.1)	30.9 (3.1)	0.87
SBP (mm Hg)	124.8 (8.5)	125.1 (8.1)	0.57	127.5 (6.6)	127.4 (6.2)	0.70
DBP (mm Hg)	83.7 (2.7)	83.9 (2.8)	0.43	86.0 (1.9)	85.9 (1.9)	0.11
Sodium excretion (mmol/24 h)	154.6 (59.9)	156.4 (60.5)	0.70	182.9 (78.4)	184.5 (76.8)	0.62
Change to end of trial						
Change in weight (kg)	-0.2 (3.8)	0.2 (3.9)	0.19	0.7 (5.5)	0.8 (5.7)	0.67
Change in sodium excretion (mmol/24 h)	-55.2 (76.9)	-11.3 (77.7)	<0.0001	-42.5 (89.0)	-9.8 (87.7)	<0.0001

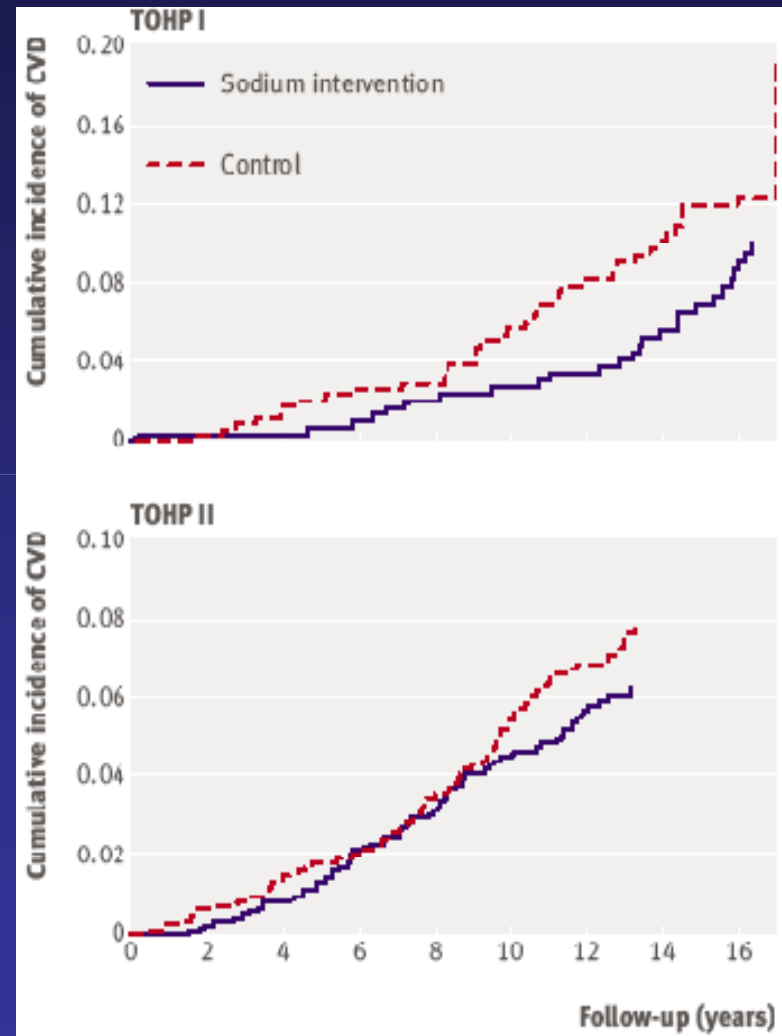
Resultados

Table 2 | Response to follow-up and cardiovascular disease and total mortality according to allocation to sodium intervention or control group

	Intervention (%)	Control (%)	P value (pCMH*)	Odds ratio or hazard ratio (95% CI)
Follow-up response				
Overall	1169/1518 (77.0)	1246/1608 (77.5)	0.75 (0.62)	0.93† (0.78 to 1.11, P=0.42); 0.93‡ (0.78 to 1.11, P=0.42)
TOHP I	231/327 (70.6)	311/417 (74.6)	0.23	—
TOHP II	938/1191 (78.8)	935/1191 (78.5)	0.88	—
Cardiovascular disease§ (among responders in TOHP follow-up)				
Overall	88/1169 (7.5)	112/1246 (9.0)	0.19 (0.21)	0.75¶ (0.57 to 0.99, P=0.044); 0.70** (0.53 to 0.94, P=0.018)
TOHP I	17/231 (7.4)	32/311 (10.3)	0.24	0.48** (0.25 to 0.92, P=0.027)
TOHP II	71/938 (7.6)	80/935 (8.6)	0.43	0.79** (0.57 to 1.09, P=0.16)
Total mortality (among all randomised)				
Overall	35/1518 (2.3)	42/1608 (2.6)	0.58 (0.64)	0.81¶ (0.52 to 1.27, P=0.35); 0.80** (0.51 to 1.26, P=0.34)
TOHP I	10/327 (3.1)	14/417 (3.4)	0.82	0.76** (0.33 to 1.74, P=0.52)
TOHP II	25/1191 (2.1)	28/1191 (2.4)	0.68	0.83** (0.48 to 1.41, P=0.49)

Resultados

- Após ajustes a redução estimada no RR de doença cardiovascular entre os grupos de redução do sódio x controle foi de 25% (RR 0.75, IC95% 0.57 a 0.99).
- Ajuste adicional para peso basal e excreção de sódio reforçou essa associação (0.70, 0.53 a 0.94)



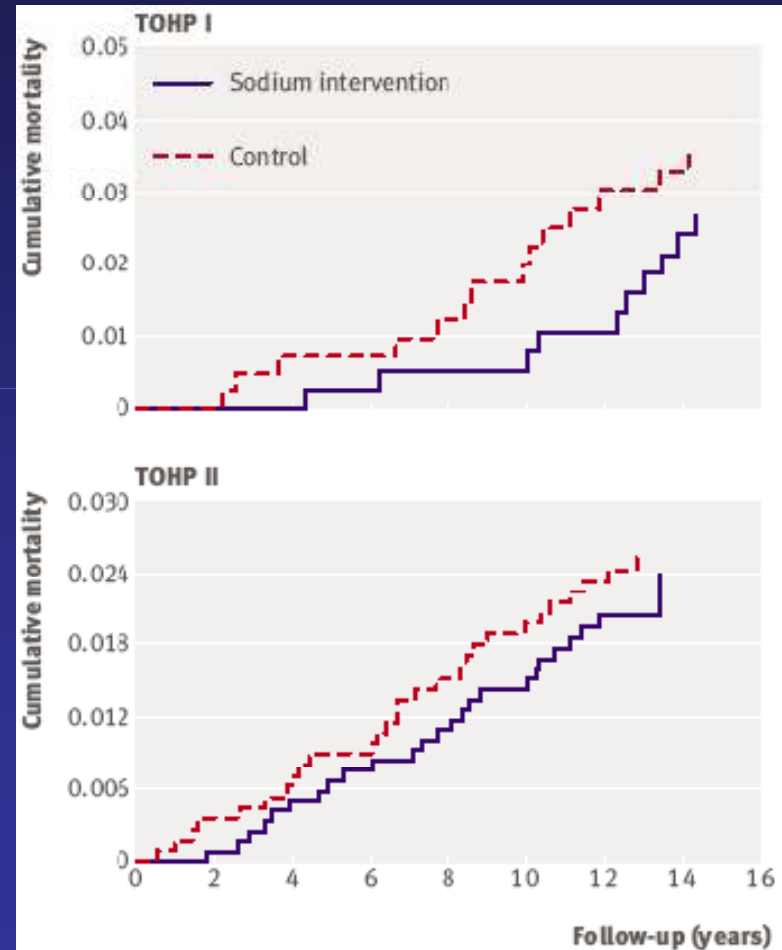
Resultados

Table 3 | Effect of sodium reduction intervention on cardiovascular disease among subgroups in TOHP I and TCHP II, with hazard ratios for intervention versus control

	Total	Events	Hazard ratio (95% CI)	P value	P value for interaction
Sex:					
Male	1607	156	0.71 (0.51 to 0.97)	0.032	0.98
Female	731	33	0.71 (0.35 to 1.43)	0.33	
Race:					
White	1889	153	0.71 (0.52 to 0.98)	0.034	0.79
Black	381	20	0.85 (0.33 to 2.26)	0.76	
Other	68	6	0.08 (0.00 to 22.90)	0.38	
Age (years):					
30-44	1253	62	0.61 (0.36 to 1.03)	0.066	0.43
45-54	1085	127	0.75 (0.53 to 1.08)	0.12	
BMI:					
<25	184	10	0.24 (0.05 to 1.16)	0.076	0.34
≥25	2154	179	0.72 (0.53 to 0.96)	0.028	
Concurrent weight loss intervention:					
Yes†	909	73	0.63 (0.39 to 1.01)	0.056	0.55‡
No:	1429	116	0.75 (0.52 to 1.10)	0.15	
TOHP I	519	44	0.43 (0.25 to 0.92)	0.027	
TOHP II	910	72	1.03 (0.62 to 1.59)	0.98	

Mortalidade

- 62 pacientes morreram (35 x 42, grupos da intervenção x controle).
- Após ajustes, incluindo peso e excreção de Na, houve ↓ de 20% na mortalidade no grupo da intervenção (0.80, 0.51 a 1.26, $P=0.34$).
- 25 mortes por causa cardiovascular (10 e 15), 0.62, 0.28 a 1.40, $P=0.25$)



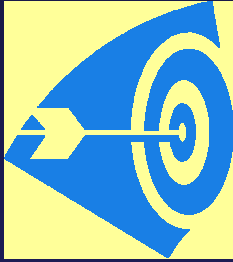
Questionário

- O questionário final foi recebido de 1400 (65%) dos 2164 participantes livres de eventos, com maior resposta no grupo da intervenção no TOHP I (77% x 66%, P=0.01).

	INTERVENÇÃO	CONTROLE
NÃO GOSTA DE COMIDA SALGADA	48%	32%
GOSTA DE COMIDA COM POUCO OU Ø SAL	71%	64%
DIETA HIPOSSÓDICA COM FREQUENCIA	47%	29%
LÊ RÓTULOS PARA SÓDIO	66%	44%

Discussão

- Nos 2 estudos completos de intervenção no estilo de vida, com acompanhamento a longo prazo, pessoas com pré-hipertensão que experimentaram redução do sódio na dieta tiveram um risco cardiovascular 25-30% menor nos 10-15 anos após o estudo.
- Essa magnitude da redução de risco foi evidente em cada trial, na maior parte dos subgrupos e em várias análises de sensibilidade (tais como a exclusão da RM), com a mortalidade total como desfecho e com um set alternativo de ajustes.



Pontos fortes

- Tamanho e duração suficientes para avaliar o efeito da redução do sódio em desfechos cardiovasculares.
- Os estudos prévios eram observacionais e a maioria não apresentava métodos confiáveis para medida da ingestão de sódio.
- O grupo era heterogêneo e todos tinham pré-hipertensão.
- As taxas de acompanhamento foram relativamente altas (100% para mortalidade e 77% para morbidade) e semelhantes nos grupos.



Pontos fracos

- A falta da medida direta da PA, peso e ingesta de sódio durante o acompanhamento.
- Atenuação da aderência?

Outros estudos

- **Geleijnse JM *et al* (1997)**: efeito a longo prazo da restrição de sódio no período neonatal.
- **He J *et al* (2000)**: tendência a PA mais baixa e menor incidência de HAS no grupo da intervenção, sem diferença na excreção de sódio.
- Dieta rica em sódio \uparrow [Na] extracelular podendo afetar o crescimento e reatividade vascular e estimular a fibrose miocárdica.
- Vários estudos têm demonstrado relação direta entre a ingesta de sódio HVE.

A redução do sódio, que sabidamente reduz a PA e previne HAS, também parece prevenir doença cardiovascular. As intervenções do estudo TOHP reduziram em 25-35% a ingesta de sódio. A redução no risco cardiovascular foi substancial e fornece grande suporte para que a redução da ingesta de sódio na população geral previna doença cardiovascular.