

Tratamento da hipertensão arterial na insuficiência cardíaca

Treatment of hypertension in heart failure

Yoná Afonso Francisco¹, Maria Teresa Nogueira Bombig¹

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) constitui-se numa das principais complicações da hipertensão arterial (HA). A coexistência das duas situações (HA e IC) demanda algumas particularidades na condução do tratamento. O tratamento não farmacológico envolve mudanças no estilo de vida e cautela na ingestão de sal. A literatura tem mostrado que algumas classes de fármacos são mais benéficas que outras, pois são capazes de aumentar a sobrevida de pacientes com IC. Destacam-se os Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), os Beta-bloqueadores (BB) e os Antagonistas da Aldosterona. Os Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) no tratamento da IC parecem ser tão efetivos quanto, ou, possivelmente, levemente menos efetivos do que os IECA quando comparados diretamente.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; anti-hipertensivos; insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is one of the main complications of hypertension. The coexistence of both conditions requires special concerns on treatment management. Non pharmacological treatment involves life style changes and care in salt intake. Literature has showed that many classes of drugs are proven to be more effective, because they can enhance HF patients' survival. Between then, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI), Beta-blockers (BB), and the Aldosterone Antagonists (AA) are proven to be the more efficient drugs. The Angiotensin Receptor Blockers (ARB) are as effective as, or possibly mild less effective than ACEI when they were directly compared.

KEYWORDS

Hypertension; antihypertensive agents; heart failure.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é considerada a principal causa de insuficiência cardíaca (IC), tão comum quanto o acidente vascular cerebral (AVC).¹ Além disso, pacientes com IC de outras causas podem se apresentar com HA.

Diferente do padrão visto na população geral, cujo prognóstico é pior para hipertensos do que para normotensos, níveis tensionais mais elevados antes do tratamento é preditor de melhor sobrevida em pacientes com IC.² Essa correlação ocorre pelo fato de a disfunção cardíaca mais grave causar declínio da pressão sistêmica, tornando, assim, a pressão baixa um marcador para IC mais avançada.² Essa observação faz com que seja mais difícil o estudo dos benefícios da terapia anti-hipertensiva nessa população. Apesar dessa dificuldade, está bem estabelecido que várias classes de medicamentos prolongam a

sobrevida de pacientes com IC, independentemente dos seus efeitos hemodinâmicos. Em pacientes com IC estabelecida, a HA impõe uma sobrecarga hemodinâmica adicional e pequenas alterações da pós-carga podem produzir grandes alterações no volume sistólico. Baseado nesse mecanismo, o tratamento da hipertensão ou mesmo da pressão "normal" na IC tem o intuito de baixar a resistência vascular sistêmica.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

No tratamento do paciente hipertenso, as modificações do estilo de vida são fundamentais, incluindo redução do peso e restrição de sal. Uma dieta com baixo teor de sal é recomendada em todas as diretrizes internacionais e também na diretriz nacional como parte do tratamento não farmacológico da HA.

Há evidência causal entre ingestão de sal e pressão arterial (PA). Além disso, o consumo excessivo de sal pode contribuir para o aparecimento da HA resistente. Os mecanismos que ligam a ingestão de sal e a elevação da PA incluem o aumento do volume extracelular e o aumento da resistência vascular periférica devido à ativação simpática.³

A ingestão de sal, mais comumente, é de 9 a 12 g por dia em muitos países. Foi demonstrado que uma redução de cerca de 5 g por dia possui efeito redutor, modesto, da PA sistólica em normotensos (1 – 2 mmHg) e mais pronunciado em pacientes hipertensos (4 – 5 mmHg).⁴⁻⁶

O efeito da restrição de sódio é maior em afrodescendentes, idosos, diabéticos, na síndrome metabólica ou insuficiência renal crônica. A restrição de sódio pode também diminuir a quantidade de anti-hipertensivos utilizados, assim como a dosagem dos mesmos para o controle da PA. O efeito da redução da PA na redução de eventos cardiovasculares permanece incerto,⁷⁻¹⁰ embora um seguimento de longo prazo do estudo *Trials of Hypertension Prevention* (TOHP) mostrou que a redução da ingestão de sal associou-se a um risco menor de eventos cardiovasculares.¹¹ Vimos, portanto, que embora as reduções da PA observadas em normotensos tenha sido pequena, se mantidas durante períodos maiores, elas poderiam obter proteção considerável para eventos cardiovasculares. Além do mais, não existem evidências de que a redução de quantidades altas a moderadas de sal produza algum prejuízo.¹²

Há polêmica quanto à quantidade permitida de sal adicionado à dieta de pacientes com IC. Dieta com baixo teor de sódio (2 g) foi associada à redução de ingestão de proteína, ferro, zinco, selênio, vitamina B12 e aumento da ativação neuro-hormonal, o que pode ser prejudicial para o estado nutricional do paciente. Dieta com 6,6 g de sal reduziu ativação neuro-hormonal.¹³

A restrição da ingestão de sal para 3 g só beneficiou pacientes com IC avançada. Uma dieta com teor normal de sódio associou-se com melhor evolução e, em metanálise, a restrição de sódio aumentou a mortalidade. Entretanto, outros estudos mostraram benefício da restrição de sódio.^{14,15} Assim, ainda não está bem definido o valor ideal de sódio a ser usado na dieta de pacientes com IC, que deve ser adaptado à situação clínica do paciente.

RECOMENDAÇÕES

Dados os benefícios potenciais e baixo risco, a restrição moderada de sódio na dieta é recomendada como parte do tratamento não farmacológico da HA por quase todas as organizações nacionais e internacionais.

Recomenda-se, para a população em geral, ingestão diária de até 5 a 6 g de sal. O JNC-7 de 2003 recomenda redução da ingestão de sódio na dieta dos 150 a 200 meq/dia para

abaixo de 100 meq/dia (aproximadamente 2,3 g de sódio).¹⁶ A diretriz europeia de hipertensão de 2007 recomenda menos que 85 meq/dia (2,0 g de sódio).¹⁷ A diretriz brasileira de 2010 orienta a hipertensos e “limitrofes” a redução de sódio na dieta e que a necessidade diária de sódio para os seres humanos é a contida em 5 g de cloreto de sódio, ou sal de cozinha, ao dia.¹⁸

Na prática, é difícil conseguir a adesão do paciente à redução do consumo de sal em uma abordagem mais individual. Deve-se aconselhá-lo a evitar usar o saleiro à mesa e alimentos muito salgados. Como 80% do sal da dieta é derivado do sal adicionado nas comidas e bebidas processadas (sal “oculto”), a maneira mais fácil, portanto, de se obter significativa redução em toda população é pela redução do conteúdo de sal adicionado nos alimentos processados.¹⁹ A redução na quantidade de sal nos alimentos industrializados constitui, inclusive, estratégia de Saúde Pública para a redução da prevalência da HA.²⁰ Intervenção regulatória promovendo redução na ingestão de sal para a população em geral poderia promover substancial qualidade de vida e redução nos gastos com cuidados à saúde.^{7,21,22}

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento da HA em pacientes com IC deve levar em conta o tipo de disfunção: a disfunção sistólica, na qual a contratilidade cardíaca prejudicada é a anormalidade primária, ou a disfunção diastólica, em que há limitação para o enchimento diastólico e, conseqüentemente, do débito cardíaco, devido ao aumento da rigidez ventricular.^{23,24} A HA e a doença isquêmica são as maiores causas de disfunção diastólica.²⁴ A distinção entre essas situações pode ser feita pela medida da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo. A FE está normal ou aumentada na disfunção diastólica pura, já que a contratilidade não está prejudicada.

É importante que se estabeleça o tipo de IC, pois isso pode nos orientar quanto ao agente anti-hipertensivo a ser utilizado.

DISFUNÇÃO SISTÓLICA

Os objetivos da terapia anti-hipertensiva na disfunção sistólica são reduzir tanto a pré-carga (para diminuir sintomas congestivos) quanto a pós-carga (para aumentar a contratilidade cardíaca). Como resultado, os agentes anti-hipertensivos são diuréticos, incluindo a espironolactona, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e Betabloqueadores, todos aqueles que melhoram a sobrevida.

- **Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina** – os IECA constituem terapia inicial para IC e, quando usados em pacientes com IC leve a avançada (muitos destes não estão hipertensos), aumentam o débito cardíaco, diminuem os sintomas congestivos (predominantemente via venodilatação), reduzem a taxa de disfunção cardíaca progressiva e reduzem a mortalidade cardiovascular em 1 a 4 anos (Gráfico 1).^{25,26}

O enalapril associou-se com redução da mortalidade quando comparado com a combinação de hidralazina-dinitrato de isossorbida em pacientes com IC moderada CF II ou III da New York Heart Association (NYHA) em 2 anos (18 versus 25%) e em 5 anos (48 versus 54%).²⁶

Os IECA são também benéficos em pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomática; pacientes tratados têm melhor preservação da função cardíaca manifestada por menor dilatação ventricular esquerda e menor incidência de progressão para IC. No estudo SOLVD, de 4.228 pacientes (83% pós-infarto) com disfunção ventricular esquerda assintomática, a administração profilática de enalapril reduziu a probabilidade de morte ou IC. Além disso, a mortalidade tardia também é reduzida^{27,28} (Gráfico 2).

Os IECA possuem uma vantagem adicional em hipertensos com hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), promovendo maior regressão da HVE do que Beta-bloqueadores.²⁹

O maior benefício associado com IECA na manutenção da performance cardíaca pode relacionar-se com a inibição do sistema renina angiotensina local, diminuindo, assim, os efeitos deletérios da angiotensina II (A II) na função miocárdica e no remodelamento ventricular.³⁰

Apesar desses efeitos cardiovasculares benéficos, os IECA geralmente não melhoram a taxa de filtração glomerular na IC. Ao contrário, há um aumento (geralmente modesto) na concentração de creatinina plasmática em aproximadamente 30% dos casos.³¹ Essa complicação ocorre mais provavelmente em pacientes nos quais a manutenção da taxa de filtração glomerular é dependente da A II, como, por exemplo, aqueles em terapia com altas doses de diurético. Esses pacientes têm também grande risco de hipotensão na primeira dose.

Embora pacientes negros tenham menor resposta anti-hipertensiva com IECA do que brancos,³² evidências sugerem que há proteção cardiovascular similar em pacientes com IC.^{32,33} Assim, em geral, recomenda-se que sejam tratados da mesma forma.

Em relação às doses utilizadas, a terapia com IECA tem início com baixas doses (2,5 mg de enalapril duas vezes ao dia ou 6,25 mg de captopril três vezes ao dia) e é capaz de reduzir hipotensão e azotemia. Caso a terapia inicial seja tolerada, a dose é aumentada gradualmente até ocorrerem efeitos adversos ou até que a dose de manutenção seja alcançada (10 mg duas vezes ao dia de enalapril, 50 mg três vezes ao dia de captopril, 35 mg por dia de lisinopril, ou 5 mg duas vezes ao dia de quinapril). Essas doses altas são recomendadas, pois foram utilizadas com sucesso em estudos,³⁴ mas permanece incerto se doses baixas fornecem graus de proteção cardíaca.

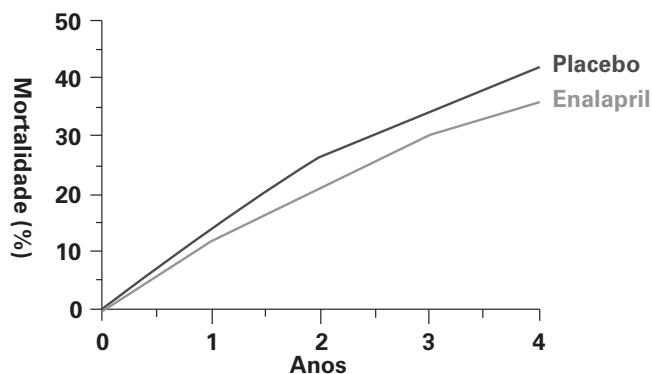


Gráfico 1. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina melhora a sobrevida na insuficiência cardíaca moderada. Enalapril, comparado com placebo, diminuiu a mortalidade de pacientes CF II e III da *New York Heart Association*. The SOLVD Investigators.²⁵

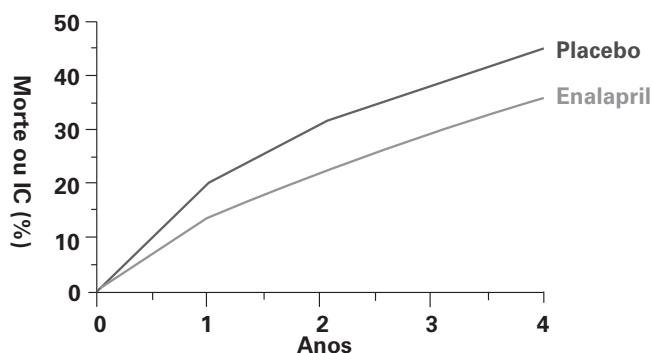


Gráfico 2. O Enalapril melhorou eventos em pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomática. No estudo SOLVD, de 4.228 pacientes (83% pós-infarto) com disfunção ventricular esquerda assintomática, a administração profilática de enalapril reduziu a probabilidade de morte ou insuficiência cardiovascular ($p < 0,001$). The SOLVD Investigators.²⁵

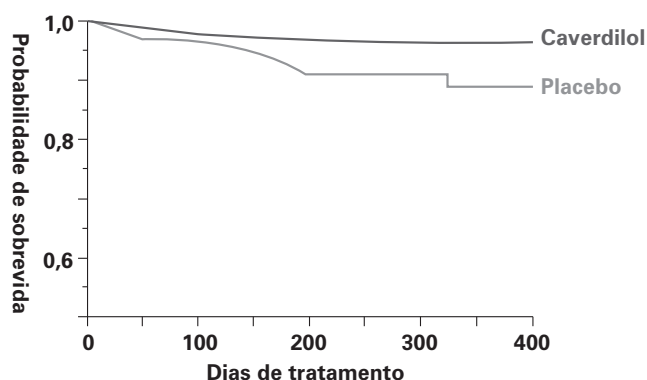


Gráfico 3. Sobrevida com Carvedilol na insuficiência cardíaca. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em pacientes com insuficiência cardíaca mantidos com digoxina, diuréticos e Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina e depois tratados com carvedilol ou placebo. Packer et al.³⁷

Terapia anti-inflamatória não hormonal concomitante (incluindo 325 mg de aspirina por dia) pode reduzir a melhora hemodinâmica associada com IECA na IC avançada.³⁵ A vasoconstrição induzida pela A II na IC é parcialmente melhorada pela liberação de prostaglandinas vasodilatadoras; assim, esses agentes, ao bloquearem essa resposta, podem minimizar o grau de queda da resistência vascular após a administração de um IECA.

- **Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA)** – os BRA no tratamento da IC parecem ser tão efetivos quanto, ou, possivelmente, levemente menos efetivos que os IECA quando comparados diretamente. Entre pacientes com IC, são mais frequentemente usados em pacientes intolerantes aos IECA ou preferidos aos IECA em pacientes que já estão tomando um BRA por qualquer outra razão. O uso de BRA em adição a IECA é menos certo; no entanto, esse assunto é de importância limitada para o tratamento da hipertensão, pois a maioria desses pacientes possuem pressão normal ou baixa (média de 125/75 mmHg no estudo CHARM-Adicionado).³⁶
- **Beta-bloqueadores** – certos Beta-bloqueadores, particularmente carvedilol, metoprolol e bisoprolol, têm demonstrado melhora da sobrevida em geral e livre de eventos, em pacientes com IC leve a avançada (Gráfico 3).³⁷⁻³⁹ O aumento da sobrevida parece ser adicional à induzida por IECA. A terapia com Beta-bloqueadores pode ser considerada, independentemente da hipertensão em pacientes com IC classe II, III, ou IV da NYHA, que estejam estabilizados com um IECA, digoxina e diuréticos. Os Beta-bloqueadores podem também promover alívio da angina em pacientes com doença isquêmica e controlar a frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial.

Antes de iniciar a terapia, o paciente deve ser informado que Beta-bloqueadores podem levar a aumento dos sintomas por quatro a dez semanas antes que seja observada qualquer melhora.⁴⁰ Para o início seguro da terapia, é recomendado⁴¹ que seja iniciada com doses muito baixas e dobradas semanalmente, até que a dose-alvo seja alcançada ou que os sintomas tornem-se limitantes. As doses inicial e alvo são respectivamente: para o carvedilol, 3,125 mg e 25 a 50 mg (a mais alta dose usada em pessoas acima de 85 kg); para metoprolol, 6,25 mg e 50 a 75 mg; e para bisoprolol, 1,25 mg uma vez ao dia e 5 a 10 mg uma vez ao dia. Aumentos de doses, em geral, são feitos a cada duas semanas. Mesmo doses iniciais mais baixas podem ser administradas a pacientes com descompensação recente, com pressão sistólica abaixo de 85 mmHg. Esforços devem ser feitos para se atingir a dose-alvo, já que a melhora parece ser dose-dependente.

O ganho de peso isolado pode ser tratado com diuréticos, mas o edema resistente ou descompensação mais grave pode requerer a interrupção (possivelmente transitória) do Beta-bloqueador.

- **Diurético de alça** – a terapia diurética para sinais de retenção hídrica (pulmonar e/ou edema periférico) é usualmente iniciada com diurético de alça (furosemida). A queda da pressão de enchimento intracardíaco, resultante da remoção de fluido induzida pelo diurético, tenderá reduzir o débito cardíaco e a pressão arterial.
- **Antagonistas da Aldosterona** – a administração de um Antagonista da Aldosterona (espironolactona ou eplerenone na dose de 25 a 50 mg/dia) melhora a sobrevida de pacientes com IC avançada,⁴² em pacientes com infarto do miocárdio recente e disfunção ventricular esquerda⁴³ e podem também prevenir arritmias fatais em pacientes com IC leve a moderada⁴⁴ por dois mecanismos prováveis: elevação na concentração do potássio sérico e na prevenção do efeito tóxico do hiperaldosteronismo no coração.
- **Outros anti-hipertensivos** – outros anti-hipertensivos têm sido avaliados no tratamento da IC, tais como:
 - a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida prolonga a sobrevida⁴⁵ e é particularmente efetiva em negros com IC que são tratados com terapia padrão,⁴⁶ porém requer várias doses diárias, pode dar mais efeitos colaterais e ser menos efetiva que IECA;²⁶
 - estudos iniciais sugeriram um possível efeito deletério dos Bloqueadores dos Canais do Cálcio (BCC) de curta duração, devido aos seus efeitos inotrópicos negativos e da atividade simpática aumentada, em pacientes com IC, devido à função sistólica prejudicada. No entanto, estudos com os BCC de ação prolongada, amlodipino e felodipino,^{47,48} mostraram que essas drogas são seguras e bem toleradas quando administradas para angina ou hipertensão nesses pacientes;
 - bloqueadores adrenérgicos centrais (tais como clonidina), em estudos limitados, melhoraram a IC,⁴⁹ porém não têm sido utilizados comumente para o tratamento da HA nessa condição.

DISFUNÇÃO DIASTÓLICA

Os Beta-bloqueadores, os BRA e o verapamil podem ser benéficos nestas situações:

- Os Beta-bloqueadores possuem uma variedade de efeitos benéficos em pacientes com disfunção diastólica, incluindo redução da frequência cardíaca (FC) — permitindo maior esvaziamento do átrio esquerdo —, uma redução na demanda de oxigênio miocárdico, pela redução da PA, e regressão da hipertrofia ventricular esquerda;²⁴

- Os BRA podem também ser benéficos em pacientes com disfunção diastólica,^{50,51} de acordo com dados do estudo CHARM-Preservado, no qual a terapia com candesartana foi associada e houve tendência de redução de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC.⁵²
- O verapamil também pode ser útil no tratamento da disfunção diastólica pura, pois melhora a complacência do ventrículo esquerdo.^{23,24}

O papel dos IECA está menos certo em pacientes com disfunção diastólica. A redução da pós-carga pode induzir hipotensão em alguns casos; no entanto, esses agentes podem também levar a melhora dos sintomas e uma redução da massa do ventrículo esquerdo.⁵² Um benefício adicional é que a redução local da produção de A II pode diminuir a rigidez miocárdica.^{23,24}

Os diuréticos e venodilatadores, tais como nitratos e BCC diidropiridínicos, devem ser administrados com cautela na disfunção diastólica. O paciente que tem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo com câmara pequena e rígida está particularmente suscetível à redução excessiva da pré-carga, que pode levar conseqüentemente a menor enchimento do ventrículo esquerdo, queda do débito cardíaco e hipotensão. Em pacientes com HVE grave devido à hipertensão ou à cardiomiopatia hipertrófica, redução excessiva da pré-carga pode também gerar obstrução subaórtica da via de saída.

A HVE é frequentemente presente em pacientes com disfunção diastólica que, por sua vez, pode ser melhorada.⁵³ Em metanálise publicada em 2003, foi avaliada a eficácia relativa de diferentes anti-hipertensivos em relação à capacidade de reverter a HVE em hipertensos²⁹ e, após ajustes estatísticos para duração da terapia e grau de redução da pressão, as reduções relativas no índice de massa do ventrículo esquerdo foram: BRA – 13%, BCC – 11%, IECA – 10%, diuréticos – 8%, Beta-bloqueadores – 6%.

Os BRAs, BCCs e IECAs produziram maior regressão que os Beta-bloqueadores, porém a significância clínica dessa diferença ainda permanece incerta, já que não há ainda nenhuma evidência de que regressão mais rápida da HVE esteja associada com melhora de eventos clínicos em longo prazo.

Como nenhum estudo até agora demonstrou especificamente melhora de eventos com a terapia anti-hipertensiva em pacientes com IC, o tratamento para reduzir a carga hemodinâmica é benéfico nessa condição e deve ser realizado (racional mecanístico). Baseado em diretrizes publicadas pela ACC/AHA em 2005, o tratamento da hipertensão em pacientes de alto risco e naqueles com disfunção ventricular esquerda assintomática ou sintomática é uma indicação classe I.⁵⁴

Os IECAs, BRAs, Beta-bloqueadores e Antagonistas da Aldosterona possuem efeitos favoráveis na sobrevida na IC que são independentes de seus efeitos na pressão arterial; portanto, mesmo sem resposta da pressão arterial, esses medicamento devem ser mantidos.

O alvo de PA para pacientes com IC não está definido, mas, naqueles com disfunção sistólica, podem ser considerados os valores mais baixos que não se associam com sintomas de hipotensão ou evidência de hipoperfusão. Em alguns pacientes com IC grave, pode ser uma pressão sistólica inferior a 90 mmHg, porém, em pacientes hipertensos e com IC, essa meta baixa não é conseguida facilmente.

Dados de estudos clínicos em IC:

- No estudo EPHEsus de eplerenone *versus* placebo, no qual a maioria dos pacientes foi tratada com Beta-bloqueador e um IECA ou um BRA, aqueles também tratados com eplerenone tiveram uma média pressórica de 124/75 mmHg.⁴³
- No estudo CHARM-Adicionado, com a candesartana *versus* placebo, no qual a maioria dos pacientes foi tratada com um Beta-bloqueador e um IECA, mas não com um Antagonista da Aldosterona, aqueles também tratados com a candesartana tiveram uma média pressórica abaixo de 125/75 mmHg.³⁶

REFERÊNCIAS

1. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens*. 2008;26:1477-86.
2. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1439-44.
3. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, et al. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension*. 2012;59:614-20.
4. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215-33.
5. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54:475-81.
6. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens*. 2012;25:1-15.
7. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362:590-9.
8. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011;378:380-2.
9. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011;24:843-53.
10. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32:3073-80.
11. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007;334:885-92.
12. O'Donnell MJ, Mentz A, Smyth A, et al. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J*. 2013;34:1034-40.
13. Nakasato M, Strunk CM, Guimarães G, et al. Is the low-sodium diet actually indicated for all patients with stable heart failure? *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1):92-101.
14. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in 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.

15. Son YJ, Lee Y, Song EK. Adherence to a sodium-restricted diet is associated with lower symptom burden and longer cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Clin Nurs*. 2011;20(20-21):3029-38.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
18. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
19. Cappuccio FP, Capewell S, Lincoln P, et al. Policy options to reduce population salt intake. *BMJ*. 2011;343:d4995.
20. Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake. *Heart*. 2010;96:1920-5.
21. Smith-Spangler CM, Jussola JL, Enns EA, et al. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2010;152:481.
22. Wang G, Labarthe D. The cost-effectiveness of interventions designed to reduce sodium intake. *J Hypertens*. 2011;29:1693.
23. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:318-25.
24. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med*. 1992;117:502-10.
25. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
26. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
27. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685-91.
28. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
29. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.
30. Dostal DE, Baker KM. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual or a regulator of cardiac function? *Circ Res*. 1999;85:643-50.
31. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med*. 1987;106:346-54.
32. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1529-38.
33. Dries DL, Strong MH, Cooper RS, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure in black and white patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:311-7.
34. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1376-98.
35. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1549-55.
36. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-71.
37. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
38. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
39. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
40. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoum CL, et al. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:924-31.
41. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79:794-8.
42. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
43. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
44. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999;100:1311-5.
45. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-52.
46. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-57.
47. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:1107-14.
48. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96:856-63.
49. Manolis AJ, Olympios C, Sifaki M, et al. Suppressing sympathetic activation in congestive heart failure. *Hypertension*. 1995;26:719-24.
50. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
51. Warner JG, Metzger C, Kitzman D, et al. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1567-72.
52. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1993;71:602-4.
53. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002;105:1071-6.
54. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1-82.