

**Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública**

# **Efeitos a longo prazo da redução do consumo de sódio para desfechos de saúde em doença cardiovascular**

---

(acompanhamento observacional dos estudos de prevenção da hipertensão - TOHP)

## **Autores:**

Nancy R Cook, Jeffrey A Cutler, Eva Obarzanek, Julie E Buring, Kathryn M Rexrode,  
Shirik K Kumanyika, Lawrence J Apple e Paul K Whelton

## **Integrantes do grupo:**

Mônica Rodrigues, Lucas Domingos e Isaque Mendes

# Sumário

- ❑ Introdução
- ❑ Objetivo
- ❑ Métodos
- ❑ Resultados
- ❑ Discussão
- ❑ Conclusão
- ❑ Referências

# Introdução

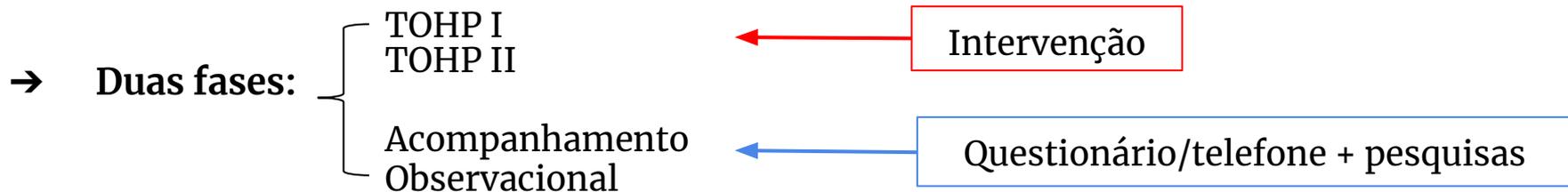
- ❑ O presente estudo se pautou de delineamentos epidemiológicos escoceses<sup>1</sup>, finlandeses<sup>2</sup>, e japoneses<sup>3</sup>, dos quais indicaram a tendência em redução de doenças cardiovasculares (DCV) na redução dietético do sódio, sobretudo nas populações de mais de idade e peso.
- ❑ Diversos estudos ecológicos se fundamentam na associação direta entre maior ingestão de sódio ou excreção urinária de sódio e mortalidade por acidente vascular cerebral. O Centro de Controle de Doença (CDC) informa que os alimentos ricos em sódio são fatores diretos nas associações de DCV<sup>4, 5, 6</sup>.
- ❑ No entanto, uma das dificuldades encontradas em saúde pública é o fato da maior parte das publicações não retratarem causas e efeitos a longo prazo entre o consumo alimentar de sódio e DCV.

# Objetivo

- ❑ Análise a longo prazo das relações de causas e efeitos da redução dietética do sódio, através de dois estudos randomizados e DCV. O desse estudo está a medida das análises e acompanhamentos entre 10 e 15 anos após os primeiros resultados obtidos.

# Métodos

- ❑ **Delineamento:** Ensaio clínico randomizado
- ❑ **População de estudo:** pessoas pré hipertensas com idade entre 30 a 54 anos
- ❑ **Duração:** 10-15 anos
- ❑ **Variáveis de estudo:** sexo, idade, peso (Kg), raça pressão arterial sistólica (mmhg), pressão arterial diastólica (mmHg), índice de massa corporal (IMC), excreção de sódio, doença cardiovascular\*
- ❑ **Análises** incidência acumulada, mortalidade e regressão logística .



\*Variável de desfecho (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização coronariana ou morte cardiovascular)

# Métodos

## TOHP I

- ❑ Pacientes pré hipertensos de 10 clínicas (n=2182)
- ❑ Critério de inclusão: pressão arterial diastólica 80-89 mm(hg) - sem medicação hipertensiva
- ❑ Intervenção: redução sódio, perda de peso, controle de estresse e suplementação (ca, mg, k e óleo de peixe)

- ❑ Duração: 18 meses

### Grupo de Intervenção:

Aconselhamento dietético  
e comportamental  
(n=327)

### Grupo Controle:

Orientações Gerais para  
alimentação saudável  
(n=417)

# Métodos

## TOHP II

- ❑ Pacientes pré hipertensos de 9 clínicas (n=2383)
- ❑ Critério de inclusão: 110-165% do peso desejável, PAD 83-89 mmHg e <140 mmHg para PAS - sem medicação hipertensiva
- ❑ Intervenção: redução sódio e perda de peso na incidência de hipertensão
- ❑ Delineamento fatorial 2x2
- ❑ Duração: 3-4 anos

### Grupo de Intervenção:

\*Sódio ativo  
combinada (perda de peso  
e redução sódio) e red. Na  
(n=1191)

### Grupo Controle:

\*Controle de sódio  
Perda de peso e cuidados  
habituais  
(n=1191)

# Resultados

- ❑ Indivíduos uniformemente distribuídos
- ❑  $n$  TOHP II >  $n$  TOHP I
- ❑ Maior proporção de pessoas do sexo masculino
- ❑ Maior proporção de pessoas de raça branca
- ❑ Redução de peso no fim do ensaio no grupo de intervenção (TOHP I)
- ❑ Diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ )- grupo controle x intervenção:
  - ❑ Média de Anos de idade (TOHP II)
  - ❑ Média de mmol/ 24h de Mudança de Excreção de Sódio na Urina (TOHP I e II)

# Resultados

**Table 1 | Characteristics of participants in TOHPI and II according to allocation to sodium reduction intervention or control group. Numbers are means (SDs) unless stated otherwise**

	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 <sup>2</sup> )	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

BMI=body mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure.

\*In TOHP II (a 2×2 factorial trial), participants were grouped according to whether they did or did not receive reduced sodium intervention. Hence, active sodium reduction group includes those assigned to sodium reduction alone and to sodium reduction plus weight loss, while control group includes those assigned to weight loss alone and to usual care.

# Resultados

**Table 1 | Characteristics of participants in TOHP I and II according to allocation to sodium reduction intervention or control group. Numbers are means (SDs) unless stated otherwise**

	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 <sup>2</sup> )	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

BMI=body mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure.

\*In TOHP II (a 2x2 factorial trial), participants were grouped according to whether they did or did not receive reduced sodium intervention. Hence, active sodium reduction group includes those assigned to sodium reduction alone and to sodium reduction plus weight loss, while control group includes those assigned to weight loss alone and to usual care.

# Resultados

- ❑ Tiveram respostas de desfechos cardiovasculares ou morte de 2415 pessoas (77%)
- ❑ 8% dos respondedores viram os resultados do estudo
- ❑ Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) no risco relativo de desenvolver doença cardiovasculares entre os que responderam o questionário do grupo de intervenção e o de controle: Redução de sódio é fator de proteção para desenvolver DCV
- ❑ Sem diferenças entre as proporções geral e por TOHP do grupo de controle e o de intervenção que: responderam o questionário, desenvolveram DCV e morreram

# 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)
<b>Follow-up response</b>				
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	—
<b>Cardiovascular disease§ (among responders in TOHP follow-up)</b>				
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)
<b>Total mortality (among all randomised)</b>				
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)

\*From Cochran-Mantel-Haenszel test stratifying by trial.

†Odds ratio from logistic regression adjusted for trial, clinic, age, race, sex, and weight loss intervention.

‡Odds ratio additionally adjusted for baseline weight and sodium excretion.

§Myocardial infarction, stroke, revascularisation, or death due to cardiovascular cause.

¶Hazard ratio from Cox regression analysis stratified by trial and adjusted for clinic, age, race, sex, and weight loss intervention.

\*\*Hazard ratio additionally adjusted for baseline weight and sodium excretion.

# 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)
<b>Follow-up response</b>				
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	—
<b>Cardiovascular disease§ (among responders in TOHP follow-up)</b>				
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)
<b>Total mortality (among all randomised)</b>				
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)

\*From Cochran-Mantel-Haenszel test stratifying by trial.

†Odds ratio from logistic regression adjusted for trial, clinic, age, race, sex, and weight loss intervention.

‡Odds ratio additionally adjusted for baseline weight and sodium excretion.

§Myocardial infarction, stroke, revascularisation, or death due to cardiovascular cause.

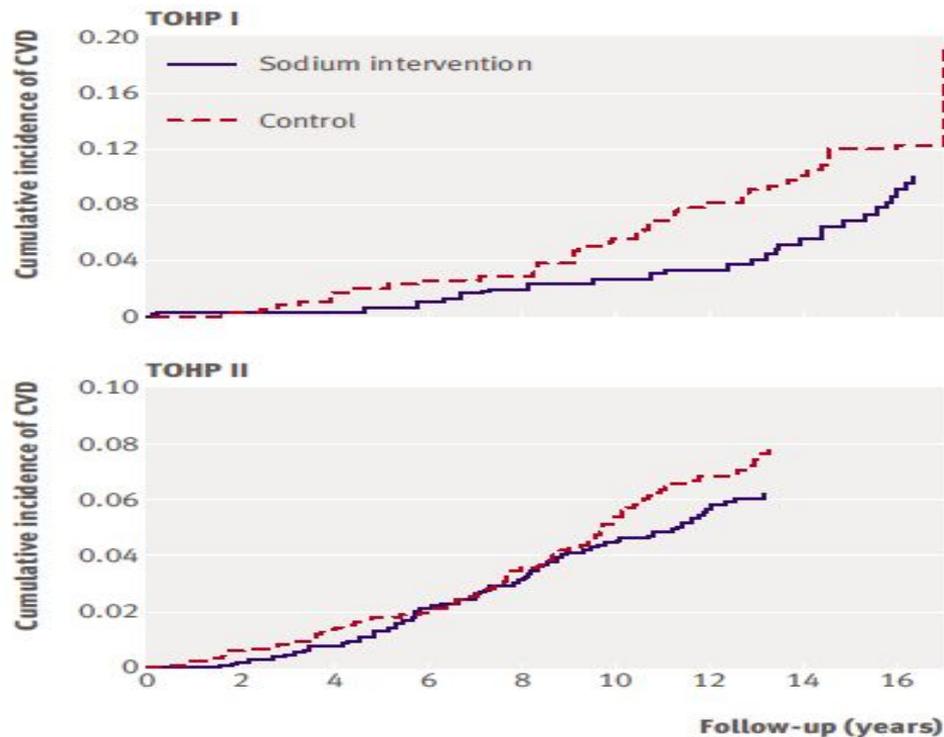
¶Hazard ratio from Cox regression analysis stratified by trial and adjusted for clinic, age, race, sex, and weight loss intervention.

\*\*Hazard ratio additionally adjusted for baseline weight and sodium excretion.

# Resultados

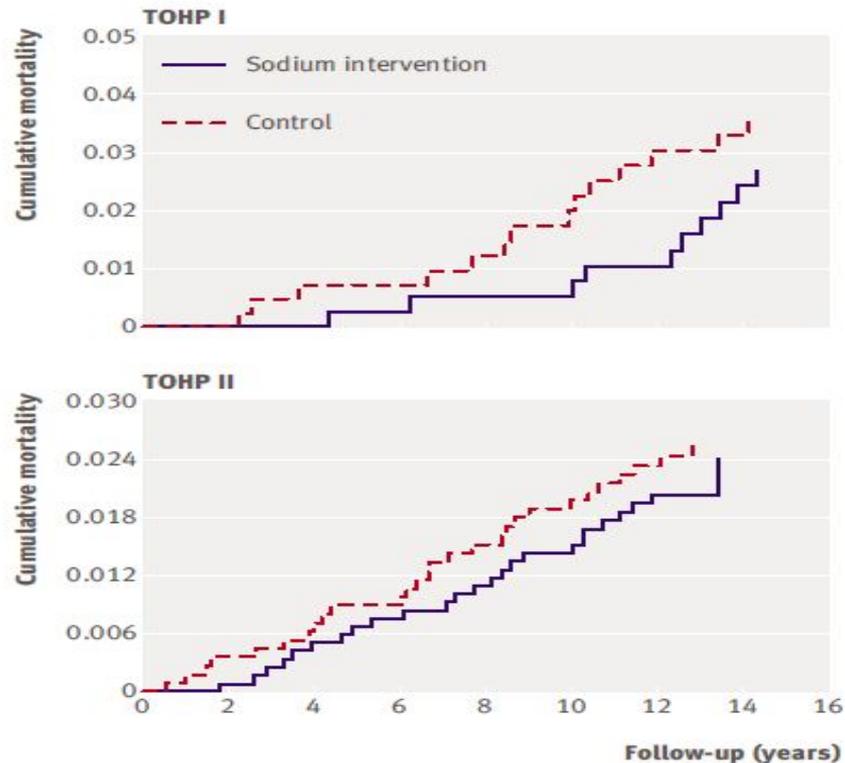
- ❑ Ajustes por local da clínica, informações demográficas, e randomização para uma intervenção de perda de peso (no TOHP II)= Risco relativo significativo
- ❑ Resultados de ajustes adicionais para proporção geral de DCV:
  - ❑ RR 0,70; IC 95% 0,53 a 0,94; p=0,02
  - ❑ RR 0,74; IC 95% 0,55 a 1,01; p=0,06
- ❑ Exclusão de procedimentos de revascularização do resultado composto: 124 participantes tiveram experiência de doença cardiovascular (76 infartos do miocárdio, 19 derrames, seis ambos, e 23 mortes cardiovasculares sem infarto do miocárdio relatado anteriormente ou acidente vascular cerebral).

# Resultados



**Fig 2 | Cumulative incidence of cardiovascular disease (CVD) by sodium intervention group in TOHP I and II, adjusted for age, sex, and clinic**

# Resultados



**Fig 3 | Total mortality by sodium intervention group in TOHP I and II, adjusted for age, sex, and clinic**

# Resultados

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

	Total	Events	Hazard ratio (95% CI)	P value	P value for interaction
<b>Sex:</b>					
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	
<b>Race:</b>					
White	1889	163	0.71 (0.52 to 0.98)	0.034	0.79
Black	381	20	0.86 (0.33 to 2.26)	0.76	
Other	68	6	0.08 (0.00 to 22.90)	0.38	
<b>Age (years):</b>					
30-44	1253	62	0.61 (0.36 to 1.03)	0.066	0.43
45-54	1085	127	0.76 (0.53 to 1.08)	0.12	
<b>BMI:</b>					
<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	
<b>Concurrent weight loss intervention:</b>					
Yes†	909	73	0.63 (0.39 to 1.01)	0.056	0.55‡
No:	1429	116	0.76 (0.52 to 1.10)	0.15	
TOHP I	519	44	0.48 (0.25 to 0.92)	0.027	
TOHP II	910	72	1.00 (0.62 to 1.59)	0.98	

BMI=body mass index.

\*For other v white.

†TOHP II only.

‡Test comparing sodium effects in overall weight loss v no weight interventions. P=0.17 for difference in sodium effect by weight loss intervention in TOHP II only.

# Resultados

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

	Total	Events	Hazard ratio (95% CI)	P value	P value for interaction
<b>Sex:</b>					
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	
<b>Race:</b>					
White	1889	163	0.71 (0.52 to 0.98)	0.034	0.79
Black	381	20	0.86 (0.33 to 2.26)	0.76	
Other	68	6	0.08 (0.00 to 22.90)	0.38	0.63*
<b>Age (years):</b>					
30-44	1253	62	0.61 (0.36 to 1.03)	0.066	0.43
45-54	1085	127	0.76 (0.53 to 1.08)	0.12	
<b>BMI:</b>					
<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	
<b>Concurrent weight loss intervention:</b>					
Yes†	909	73	0.63 (0.39 to 1.01)	0.056	0.55‡
No:	1429	116	0.76 (0.52 to 1.10)	0.15	
TOHP I	519	44	0.48 (0.25 to 0.92)	0.027	
TOHP II	910	72	1.00 (0.62 to 1.59)	0.98	

BMI=body mass index.

\*For other v white.

†TOHP II only.

‡Test comparing sodium effects in overall weight loss v no weight interventions. P=0.17 for difference in sodium effect by weight loss intervention in TOHP II only.

# Resultados

- Houveram diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) dos riscos relativos da ocorrência de DCV entre pessoas dos grupos de intervenção e controle:
  - Do sexo masculino
  - De raça branca
  - Que possuíam entre 30 e 44 anos de idade
  - Com Índice de Massa Corporal maior ou igual e 25
  - Que Perderam peso ao longo da intervenção no TOHP I
- Não houve diferença na ocorrência geral de DCV entre categorias das variáveis Sexo, Raça, Faixa Etária, IMC e Perda de Peso ao Longo da Intervenção

# Resultados

Questionário final de acompanhamento em 2004-5:

- 65% dos 2164 participantes sem eventos:
  - Relataram não gostar de alimentos salgados: 48% x 32% ( $P < 0,001$ );
  - Gostavam de alimentos sem sal ou com baixo teor de sódio: 71% x 64% ( $P = 0,003$ )
  - Geralmente/ sempre usa produtos com baixo teor de sódio: 47% x 29% ( $P < 0,001$ );
  - Lêem rótulos de alimentos para ver a quantidade de sódio: 66% x 44% ( $P < 0,001$ ); e
  - Pelo menos às vezes mantiveram o controle da ingestão diária de sódio: 28% x 20% ( $P < 0,001$ ).

# Discussão

- ❑ Duração de estudo suficiente para avaliar os desfechos cardiovasculares
- ❑ Fornece evidências
- ❑ Declínio seguimento completo
- ❑ Ausência de acompanhamento continuado

# Conclusão

- ❑ As intervenções do estudo reduziram a ingestão de sódio em cerca de 35%, valor próximo ao recomendado nos EUA (50%).
- ❑ Além de abaixar a pressão e prevenir a hipertensão, a redução no consumo de sódio se mostrou associada à redução de riscos cardiovasculares de forma substancial e fornece apoio à toda população para diminuir a ingestão do sódio.

# Referências

- ❑ 1 Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, Brook RA, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study. *BMJ* 1997;315:722-9.
- ❑ 2 Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357:848-51.
- ❑ 3 Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke* 2004;35:1543-7.
- ❑ 4 Alderman MH, Cohen JD, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Lancet* 1998;351:781-5.
- ❑ 5 Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med* 2006;275.e7- 14.
- ❑ 6 He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999;282:2027-34.