

Impacto da Restrição Hídrica em Pacientes com Insuficiência
Cardíaca com Padrão de Congestão Avaliado por Ecografia
Pulmonar na Alta Hospitalar: um Ensaio Clínico Randomizado.

Tese

Marcelo Nicola Branchi

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares

Impacto da Restrição Hídrica em Pacientes com Insuficiência
Cardíaca com Padrão de Congestão Avaliado por Ecografia
Pulmonar na Alta Hospitalar: um Ensaio Clínico Randomizado.

Autor: Marcelo Nicola Branchi

Orientador: Luís Eduardo Paim Rohde

*Tese submetida como requisito para obtenção do
grau de Doutor ao Programa de Pós-graduação
em Ciências da Saúde, Área de Concentração:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Nicola Branchi, Marcelo

Impacto da restrição hídrica nos pacientes com insuficiência cardíaca com padrão de congestão a ecografia pulmonar no momento da alta hospitalar: um ensaio clínico randomizado. / Marcelo Nicola Branchi.

-- 2022.

72 f.

Orientador: Luís Eduardo Paim Rohde.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Restrição hídrica. 3. Ultrassonografia pulmonar. I. Paim Rohde, Luís Eduardo, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho contou com o apoio de diversas pessoas, fundamentais em minha vida, dentre as quais agradeço:

Aos meus pais, Gislaine e Nelson, que sempre estiveram ao meu lado, incentivando-me e dando todo o suporte em minha formação. Se hoje sou quem sou, é graças a todo amor, carinho e compreensão recebidos durante todos esses anos.

Aos meus irmãos, Maurício e Rafael, os quais tenho profunda admiração e carinho. Ter a oportunidade de trilhar os caminhos da vida com meus melhores amigos os quais amo tanto é com certeza a minha maior força para todos os momentos.

Aos meus avós, Zulmira, Doracy (em memória) e Anna (em memória), que são minha referência de carinho e sabedoria.

À Juliana e Natacha, meu muito obrigado por todos os momentos de compreensão e incentivo.

Ao meu orientador professor Luís Rohde, obrigado pelo empenho, olhar crítico e dedicação, fundamentais para a realização desse trabalho. Pesquisador e cardiologista exemplar, o qual admiro profundamente.

À Basileu, Janne (em memória), Michele e Bianca, minha família do coração. Agradeço todos os dias pelo carinho de vocês.

E, finalmente, à minha companheira de vida, Bruna, que esteve ao meu lado enfrentando e superando todas as dificuldades. Você iluminou meu caminho durante esses anos me guiando para que eu atingisse meus objetivos. Contigo, tudo foi possível. Obrigado pelo teu amor e carinho diários, fundamentais para que esta dissertação acontecesse.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	5
ARTIGO DE REVISÃO PARA PUBLICAÇÃO	6
RESUMO	8
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DA LITERATURA	11
JUSTIFICATIVA	29
OBJETIVO	32
FIGURAS E TABELAS	33
REFERÊNCIAS	38
ARTIGO ORIGINAL PARA PUBLICAÇÃO	44
ABSTRACT	46
INTRODUCTION	47
METHODS	48
RESULTS	51
DISCUSSION	53
REFERENCES	57
FIGURES AND LEGENDS	60

ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICAD	Insuficiência Cardíaca Agudamente Descompensada
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRC	Insuficiência Renal Crônica
NT-proBNP	Precursor do Peptídeo Natriurético Cerebral
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PN	Peptídeo Natriurético
RH	Restrição Hídrica
UP	Ultrassonografia Pulmonar

ARTIGO DE REVISÃO PARA PUBLICAÇÃO

TÍTULO COMPLETO EM PORTUGUÊS

Restrição Hídrica e Congestão Pulmonar Residual na Ecografia Pulmonar em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Recentemente Descompensada

TÍTULO COMPLETO EM INGLÊS

Fluid Restriction and Residual Pulmonary Congestion on Pulmonary Ultrasound in Patients with Newly Decompensated Heart Failure

TÍTULO RESUMIDO EM PORTUGUÊS

Restrição hídrica em pacientes com insuficiência cardíaca.

TÍTULO RESUMIDO EM INGLÊS

Fluid restriction in heart failure patients.

PALAVRAS-CHAVE

Restrição hídrica, insuficiência cardíaca, ultrassonografia pulmonar, congestão pulmonar residual.

KEYWORDS

Fluid restriction, heart failure, lung ultrasound, residual pulmonary congestion

RESUMO

Existe um conceito consolidado que a cada hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada há um período de vulnerabilidade clínica a qual ocorre diminuição da qualidade de vida, altas taxas de hospitalização e aumento do risco de morte. Infelizmente, os programas que reduzem efetivamente as taxas de eventos clínicos iniciais são uma necessidade global não atendida. As causas são multifatoriais e envolvem a interação de congestão clínica não resolvida, juntamente com baixa adesão ao autocuidado. Dessa forma, a detecção dessa congestão residual através da ultrassonografia pulmonar para a realização de um tratamento direcionado pode ser um alvo a ser seguido. Contudo, a utilização de altas doses de diuréticos, o tratamento padrão para congestão residual, pode estar associada a consequências desfavoráveis. Então, medidas não farmacológicas como a realização de restrição hídrica podem ser atrativas por curtos períodos após a alta hospitalar.

ABSTRACT

There is a concept increasingly consolidated by clinical evidence that at each hospitalization due to HF decompensation there is a substantial loss of quality of life, which is associated with an initial period of great clinical vulnerability, with high rates of rehospitalization and an increased risk of death. Unfortunately, programs that effectively reduce rates of early clinical events are a global unmet need. This on-going burden has multifactorial causes involving the intricate interplay of masked and unresolved clinical congestion coupled with poor adherence to self-care. In this way, the detection of this residual congestion through lung ultrasound to carry out a targeted treatment can be a goal.

Unfortunately, observational studies suggest that use of high doses of diuretics might be implicated in unfavorable consequences, with a dose dependent association with impaired survival. Thus, non-pharmacological management strategies, such as fluid restriction, might be attractive for short periods of time after an index heart failure admission.

PALAVRAS-CHAVE

Restrição hídrica, insuficiência cardíaca, ultrassonografia pulmonar, congestão pulmonar residual.

KEYWORDS

Fluid restriction, heart failure, lung ultrasound, residual pulmonary congestion.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada como a incapacidade de manter as necessidades metabólicas dos tecidos, quando o coração não consegue manter o débito cardíaco adequado, ou consegue fazê-lo à custa de aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo ao repouso ou ao esforço (1). Não consiste em um diagnóstico patológico simples, mas sim em uma síndrome clínica com sintomas cardinais (ex.: dispneia progressiva e fadiga) que é acompanhada de sinais típicos (ex.: elevação da pressão venosa jugular, estertores pulmonares e edema periférico).

Apesar de avanços recentes no tratamento, esses pacientes apresentam elevada morbidade, particularmente no cenário agudo. Dessa forma, é de suma importância a detecção do perfil de paciente que apresenta maior risco de internação precoce através da associação do exame clínico tradicional com medidas mais específicas, como mensuração de marcadores séricos de doença, e avaliação objetiva, através de métodos de imagem como a ultrassonografia pulmonar (UP), de sinais classicamente implicados em pior prognóstico na IC, como o excesso de congestão pulmonar. Portanto, nesse cenário, abre-se uma porta para a utilização de medidas não farmacológicas, como a restrição hídrica (RH), para o tratamento dos pacientes com persistência de congestão após a alta hospitalar por IC agudamente descompensada (ICAD).

O presente estudo, portanto, tem por objetivo avaliar se a RH implementada nos primeiros 30 dias após a alta hospitalar por ICAD nos pacientes com persistência de congestão pulmonar à UP pode implicar em efeitos clínicos benéficos.

REVISÃO DA LITERATURA

Epidemiologia:

A incidência da IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), estratificando-se por idade e sexo, vem decrescendo modestamente em alguns países desenvolvidos, principalmente nas menores faixas etárias e entre homens (2, 3). Isso pode ser justificado por um melhor manejo das doenças cardiovasculares, como por exemplo o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), e principalmente ao melhor atendimento ofertado àqueles que sofreram um infarto agudo do miocárdico (IAM). No entanto, devido ao envelhecimento populacional e, sobretudo, à melhora no arsenal terapêutico disponível, desde investimentos em serviços especializados em IC associado à novas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, é uma condição que vem aumentando de prevalência nas últimas décadas. Como exemplo, o Estudo de Framingham demonstrou uma prevalência de IC em 8 a cada 1000 pessoas com idade entre 50 e 59 anos, aumentando para 66 em 1000 em idades de 80 a 89 anos. Uma vez que os estudos incluem apenas os casos reconhecidos e/ou diagnosticados, a verdadeira prevalência provavelmente é maior. Incluindo todas as faixas etárias, estima-se que cerca de 23 milhões de pessoas no mundo são acometidas por essa patologia (4). Esse aumento no número é significativo ao ponto de a IC apresentar prevalência em alguns países semelhante ao número total de casos de câncer de mama, próstata, pulmão e do trato gastrointestinal combinados (5).

Prognóstico:

O prognóstico dos pacientes com IC melhorou consistentemente desde a publicação dos primeiros estudos sobre o tema algumas décadas atrás. No entanto, permanece distante de taxas consideradas excelentes, com elevada mortalidade, internações hospitalares frequentes e qualidade de vida baixa. Demonstrou-se em diversas coortes uma probabilidade de morte em 1 ano do diagnóstico em torno de 30-35% (6), podendo atingir até 67% em 5 anos após o diagnóstico da IC (3). Em relação as taxas de internação, os pacientes com IC possuem elevada probabilidade de admissão hospitalar precoce após o diagnóstico, podendo atingir uma média de uma internação ao ano (7) Nos Estados Unidos, ocorrem aproximadamente 1 milhão de internações ao ano por ICAD e, além disso, estima-se que até 20% do total de admissões hospitalares em pacientes com mais de 65 anos é devido a esse quadro (8). Além disso, estudos europeus recentes têm demonstrado uma tendência de aumento nas internações não eletivas nesse perfil de paciente para causas cardiovasculares (aumento em 28%) e, de forma interessante, para causas não cardiovasculares (aumento de 42%), que perfazem aproximadamente 2/3 de todas as admissões (6,9). O alto risco contínuo inerente à IC possivelmente reflete o envelhecimento da população que possui diversas comorbidades, ao lado de um patamar mais elevado de sobrevivência na era do tratamento eficaz e baseado em evidências para a IC (como por exemplo o maior uso de beta bloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina [IECA]). O aumento no número de internações hospitalares por eventos de doenças não cardiovasculares associado a taxas elevadas de mortes devido a um evento não cardiovascular, suportaria essa hipótese.

O cenário brasileiro se apresenta semelhante com os dados internacionais. O Registro *Breathe* (“*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*”), iniciativa recente do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia, permitiu avaliação detalhada de características de pacientes que internam com diagnóstico primário de ICAD em hospitais de todas as regiões brasileiras (10). A cardiopatia isquêmica, a miocardiopatia dilatada idiopática e cardiopatia hipertensiva foram as principais etiologias encontradas, representando aproximadamente 65% dos casos. Neste registro, a miocardiopatia chagásica foi causa da IC em 10,8% dos pacientes internados. IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) representou cerca de 24% das admissões, mimetizando os achados de outros registros internacionais.

Dessa forma, devido ao aumento populacional e seu envelhecimento, associado ao aumento na prevalência de comorbidades, o número absoluto de internações hospitalares por IC é esperado que aumente consideravelmente no futuro, talvez se elevando para níveis maiores que 50% do que os atuais nos próximos 25 anos (11).

Fatores individuais implicados no prognóstico:

A estratificação de risco e a identificação de preditores de pior desfecho podem fornecer oportunidades de explorar interações potenciais entre o risco subjacente e possíveis efeitos do tratamento. Dessa forma, tem se estudado preditores independentes que implicam no prognóstico dos pacientes com IC. Idade avançada, classificação funcional III ou IV (*New York Heart Association*) apesar do tratamento otimizado, doença renal crônica, pressão arterial sistólica baixa, baixo índice de massa corpórea (IMC) e hiponatremia são variáveis

inerentemente implicadas na mortalidade em 1 ano, independentemente da fração de ejeção (12). De fato, através de uma metanálise com mais de 39.000 pacientes advindos de 30 estudos, foram identificados 13 fatores principais implicados na mortalidade na IC e desenvolvido um escore de risco – o Maggic Score – o qual se tornou uma ferramenta única, robusta e facilmente generalizável que fornece dados em relação ao prognóstico do paciente com IC (Figura 1) (13).

Além disso, pacientes que tiveram o diagnóstico de IC de forma intra-hospitalar apresentam pior prognóstico em comparação aos que diagnosticaram essa condição de forma ambulatorial (6). Atraso no diagnóstico, maior número de comorbidades e menor uso prévio de medicamentos protetores cardiovasculares poderiam justificar uma maior gravidade no quadro da IC no momento do diagnóstico, considerado tardio.

Sabe-se que a fração de ejeção possui papel central no prognóstico dos pacientes com IC. Apesar de alguns estudos terem reportado taxas de mortalidade semelhantes entre pacientes com ICFEr e ICFEp, demonstrou-se recentemente que o prognóstico em 1 ano a partir do diagnóstico desses pacientes é diretamente correlacionado à sua fração de ejeção (9), com mortalidade por todas as causas de 8,8%, 7,6% e 6,3% para fração de ejeção < 40%, entre 40 – 50% e > 50%, respectivamente. Esses achados são corroborados por outros trabalhos, como o registro CHARM (*Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality*), onde fração de ejeção > 45% demonstrou-se ser uma variável de risco muito menor em 1 ano em comparação com valores menores (14).

O papel dos peptídeos natriuréticos no prognóstico:

Os peptídeos natriuréticos (PN) são hormônios contra regulatórios envolvidos na regulação volumétrica e no remodelamento cardiovascular. São sintetizados no miocárdio e liberados na circulação em resposta à dilatação ventricular ou ao seu aumento pressórico (15). Os níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP) e precursor do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) demonstraram-se elevados nos pacientes com disfunção ventricular e se correlacionam com a classe funcional desses pacientes (16). No entanto, deve-se salientar que existem diversas causas que podem alterar seus níveis, tanto cardiovasculares ou não, o que diminui sua acurácia diagnóstica. Exemplos onde há elevação são fibrilação atrial, idade elevada e insuficiência renal crônica (IRC); em obesos, no entanto, os valores podem se apresentar desproporcionalmente baixos. Dessa forma, sua dosagem é recomendada como teste diagnóstico inicial em pacientes que apresentam sintomas suspeitos de IC (17). Diversos trabalhos demonstraram seu valor diagnóstico em associação a sinais e sintomas ou outros testes adicionais como eletrocardiograma ou ecocardiograma, onde os valores limítrofes de normalidade são 35 pg/ml para o BNP e 125 pg/ml para o NT-proBNP, com um valor preditivo negativo quando os valores estão abaixo desses limites de até 98% (17). Isso significa que a ausência de elevação nos PNs praticamente elimina a possibilidade de que os sinais e sintomas sejam secundários à IC.

Além de ser útil no diagnóstico da IC, os PNs são marcadores independentes de mortalidade nesse cenário, tanto na apresentação aguda quanto crônica (18). Dessa forma, a capacidade de prever um prognóstico nesses pacientes pode ser útil em permitir aos médicos a triagem e o melhor acompanhamento após a

internação, além de também selecionar os pacientes de mais alto risco nos quais novas terapias em potencial poderiam ser testadas. Nesse sentido, Salah et al (19) realizaram uma metanálise de coortes prospectivas adicionando um total de 1301 pacientes hospitalizados por IC descompensada que apresentaram alta hospitalar e que possuíam dosagem de PNs na admissão e na alta com o objetivo de avaliar o valor da dosagem desse marcador como preditor de mortalidade e/ou admissão por causas cardiovasculares dentro de 180 dias. O modelo que incorporou o valor dos PNs no momento da alta assim como a sua variação durante a hospitalização em adição com outros fatores como idade avançada, presença de edema em membros inferiores e elevação da classe funcional de NYHA foi o que atingiu a melhor capacidade de prever desfechos com uma área sob a curva de 0,78, intervalo de confiança de 95%: 0,74 – 0,82. A adição do NT- proBNP melhorou significativamente a predição de mortalidade como demonstrado pela melhoria de reclassificação total (62%, $p < 0,001$). Então, podemos concluir que esses marcadores são, através da sua variação ou valores absolutos elevados, uma importante ferramenta em prever eventos adversos no cenário da IC, gerando de forma relativamente simples, porém robusta, um marcador de risco no momento da alta que aumenta a predição de eventos adversos precoces.

A necessidade de um método de avaliação simples de mensurar, reproduzível e largamente avaliável, e que possa prever tanto sucesso terapêutico quanto prognóstico, é imprescindível para o manejo adequado de qualquer patologia. Por ser um marcador de estresse miocárdico, parece lógico estipular que a variação dos níveis de BNP e/ou NT-proBNP possa ser essa ferramenta no acompanhamento do paciente com IC. De fato, se é possível

demonstrar uma relação de causa e efeito entre a terapia instituída e os desfechos substitutos, como os PNs, abrem-se hipóteses para que sejam realizados grandes ensaios clínicos randomizados de mortalidade e morbidade. Dessa forma, existem diversos trabalhos utilizando esse marcador como avaliação prognóstica e/ou terapêutica no cenário da IC. Algumas revisões sistemáticas nessa área demonstraram dados inconclusivos, com resultados conflitantes (20 – 28). O maior estudo individual foi publicado recentemente (“*GUIDE-IT study*”) (29). Este trabalho recrutou 894 dos 1100 participantes planejados e foi interrompido precocemente devido à futilidade. A falta de eficácia para o grupo que guiou o tratamento através dos níveis de PNs comparado ao tratamento guiado de forma usual foi baseada no desfecho primário que era a combinação de hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular. Em 2020 nova metanálise (a primeira com o “*GUIDE-IT study* incluso) foi publicada (30) incluindo 19 estudos com um total de 4554 pacientes que preencheram os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Durante o seguimento houve diferença estatisticamente significativa a favor do tratamento guiado pelos PNs: 1929 participantes (18%) morreram no grupo guiado contra 2134 (22%) no grupo controle (RR 0,87, intervalo de confiança de 95%: 0,77 – 0,99), ou seja, observou-se redução de mortalidade nesse perfil de pacientes de 13%. A variabilidade nos resultados observada nos estudos pode ser justificada por uma série de fatos: 1) a falta de resultado a favor da terapia guiada no *GUIDE-IT study* pode ser em decorrência a reduções nos PNs semelhantes entres os grupos, uma vez que o grupo que não os utilizou como guia de tratamento tiveram um número maior de consultas em comparação ao atendimento usual de pessoas com IC; 2) os atendimentos foram realizados em

centros referência para pacientes com IC avançada, o que certamente melhora a qualidade da avaliação de sinais iminentes de pior prognóstico; 3) o estudo *GUIDE-IT* não apresentou cegamento; e 4) apesar dos protocolos dos estudos não recomendarem mensurações de BNP nos pacientes randomizados para o grupo não guiado, alguns desses pacientes podem ter tido seus PNs dosados em outros hospitais ou clínicas que não faziam parte do estudo original e, dessa forma, terem modificado seu tratamento após o resultado desses exames. Dessa forma, o conjunto de dados atualmente disponível indica um efeito benéfico na terapia guiada pelos PNs, sendo uma variável de desfecho substitutivo adequada para o propósito de diversos estudos nessa área.

Rehospitalização como fator prognóstico:

A necessidade de hospitalização é um importante marcador de mau prognóstico. Paciente com IC estão sob maior risco de eventos cardiovasculares, incluindo hospitalização por descompensação, IAM e acidente vascular encefálico (AVE), gerando aumento de custos.

Sabe-se que em 8% dos pacientes com diagnóstico de IC irão necessitar internação dentro de 6 meses (31). Embora não existam estudos documentando de forma precisa a prevalência de IC no Brasil, estima-se que as internações por IC em hospitais públicos brasileiros representam aproximadamente 2% de todas as admissões (32). Recente publicação (33) analisou a evolução temporal dos óbitos por IC, por sexo e faixas etárias, no Brasil entre 1980 e 2018. Esses dados foram retirados do DATASUS para estimar as taxas de mortalidade por 100.000 habitantes, brutas e padronizadas. Encontram-se 1.185.120 óbitos por IC, sendo 49,3% (584.155) no sexo masculino, com maior prevalência nas regiões sudeste

(602.105) e nordeste (245.898). Apesar de oscilações, houve uma redução das taxas de mortalidade especialmente a partir de 2008, havendo tendência a relação inversa entre os percentuais de índice de desenvolvimento humano e redução das taxas de mortalidade, achados que poderiam, ao menos em parte, se justificar por melhorias no acesso ao sistema de saúde, no tratamento da IC e nas condições socioeconômicas da população ao longo de quase quatro décadas. Em relação a população adulta idosa, a IC já representa a principal causa de hospitalização no Brasil. A Figura 2 ilustra dados comparativos de admissões hospitalares no mundo em documento recentemente publicado pela “*World Heart Failure Alliance*” (32).

A relação da adesão dos pacientes com IC ao regime complexo de tratamento, tanto farmacológico como não farmacológico, tem sido bem estudado; no entanto, as taxas de readmissão, principalmente nos primeiros 30 dias ainda assombram as equipes assistenciais (34,35). Estima-se que 25% dos pacientes que se apresentam com IC aguda são readmitidos dentro de 30 dias (36). Diversos são os fatores que contribuem para isso: 1) má aderência ao tratamento, muitas vezes por falta de compreensão do paciente em relação à tomada adequada dos medicamentos; 2) processos infecciosos, com destaque as infecções pulmonares; 3) arritmias; 4) modificação inadequada dos medicamentos; 5) ingestão irrestrita de água e sal; 6) alta precoce. Desta forma, compreende-se que diversos desses fatores são potencialmente preveníveis através de abordagens multidisciplinares, as quais envolvem desde a correta administração dos medicamentos até a compreensão por parte do paciente da gravidade de sua patologia e da importância de seguir as orientações fornecidas

pelos profissionais de saúde, sejam médico(a)s, enfermeiro(a)s, fisioterapeutas, nutricionistas ou psicólogo(a)s (37).

Sinais e sintomas de congestão são causas comuns de readmissão hospitalar. Desta forma, a diminuição desses sinais é uma meta a ser alcançada durante a hospitalização para que diminuam as chances de reinternação. Contudo, há evidências que aproximadamente $\frac{1}{4}$ dos pacientes são liberados a despeito de persistirem com sinais e sintomas de congestão (38). Na prática clínica, existem diversas formas de avaliação de congestão. Elas variam desde métodos simples como história clínica e exame físico, com demonstração de edema periférico, turgência jugular e crepitação pulmonar, métodos radiológicos e até exames laboratoriais, como a dosagem de PNs. Contudo, muitas vezes, é difícil analisar objetivamente a presença e gravidade da congestão através desses meios. Desta forma, pode-se lançar mão de outros métodos diagnósticos para melhor avaliação destes pacientes, com destaque para a UP.

Ultrassonografia pulmonar, conceitos básicos:

Consiste em uma tecnologia relativamente nova, rápida e de simples realização para avaliação de congestão pulmonar (39). Sabe-se que no tórax, fluídos e gases apresentam localizações opostas ou são misturadas por processos patológicos, gerando artefatos. Desta forma, pode-se visualizar líquido intrapulmonar por meio das reverberações de artefatos originados pelo excesso de fluídos nos septos inter-lobulares, as chamadas “linhas-B” (40). Estas são mais bem visualizadas ao utilizarmos transdutores cardíacos, convexos ou lineares, que possuem frequências de 2,5 a até 7,5 MHz. Possuem

a aparência de “cauda de cometa” ou “raio de Sol” surgindo desde o topo da imagem até a borda da tela do ultrassom (Figura 3). O exame consiste na avaliação de regiões pulmonares e na visualização direta das imagens obtidas, podendo-se utilizar o método de análise de 8 campos pulmonares ou até 28 campos pulmonares.

Existem 3 padrões principais ao visualizar-se o parênquima pulmonar (Figura – 4): 1) Padrão A: considerado o padrão normal, onde se visualiza a linha pleural associada a repetições desta mesma linha abaixo, o que significa que há presença de ar abaixo da pleura predominantemente; 2) Padrão B: consiste na presença de artefatos (normalmente líquido) no espaço inter-lobular; 3) Padrão C: visualizado quando existem consolidações e/ou atelectasias. O parênquima pulmonar assemelha-se a algum órgão sólido, como o baço.

Utilidade da ultrassonografia pulmonar:

Congestão pulmonar é algo normalmente presente em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. Ao longo do tempo, existe um longo período de acúmulo gradual de líquido extravascular pulmonar e a detecção e tratamento dessa congestão antes que seja clinicamente evidente poderia prevenir hospitalizações e a progressão da descompensação da IC. No entanto, sinais clínicos baseados no exame físico convencional possuem acurácia limitada para acessar o real grau de congestão pulmonar, o que pode atrasar o diagnóstico apropriado e o tratamento (31). Nesse cenário, estratégias mais acuradas possuem espaço para a melhor detecção e manejo dos pacientes que possuem algum grau de congestão residual. A ultrassonografia fornece uma análise

semiquantitativa da quantidade de congestão pulmonar com alta sensibilidade e especificidade. Maw et al (41) comparou através de uma meta-análise a acurácia da ultrassonografia pulmonar com a da radiografia de tórax no diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico em pacientes com dispneia. Através de 6 estudos, foram incluídos 1827 pacientes e observou-se uma maior sensibilidade favorecendo a ultrassonografia (88% vs 73%) com especificidades iguais (90% para ambas).

O número de linhas B na visualização através da análise de 28 campos nas paredes anteriores a laterais torácicas usualmente são somadas para gerar um escore quantitativo ou semiquantitativo e, dessa forma, graduar a quantidade de congestão pulmonar: a) Escore 0 (ausência de congestão): ≤ 5 linhas B; b) Escore 1 (leve congestão): 6 – 15 linhas B; c) Escore 2 (moderada congestão): 16 – 30 linhas B; d) Escore 3 (importante congestão): > 30 linhas B (42).

As linhas B também possuem um valor prognóstico atingindo não só os pacientes com IC (43, 44), mas também naqueles com síndromes coronarianas agudas (45) e dialíticos (46). Por exemplo, pacientes com IRC em estágios finais que possuem IC associada e com > 60 linhas B possuem aumento de 4,2 vezes em probabilidade de morte comparados aos com congestão leve, ou seja, < 15 linhas B (46).

Outra utilidade da UP é em fornecer um biomarcador útil para acessar as mudanças no padrão da congestão pulmonar ao longo dos tratamentos ofertados ao paciente, uma vez que dentro de minutos a horas, o número de linhas B já podem se reduzir nos pacientes com IC após o uso de diuréticos ou após dialise (47).

Estratégias para Prevenção de Rehospitalização:

A complexidade do manejo da IC implica na criação de estratégias inovadoras e criativas para aumentar a aderência às diversas facetas do seu tratamento. Muitas vezes, estas estratégias envolvem gerenciamento da síndrome com abordagens multidisciplinares, onde os profissionais de saúde não médicos têm papel fundamental. Recentemente, foi demonstrado que visitas domiciliares associadas a telefonemas periódicos de enfermeiras podem reduzir de forma significativa a taxa de rehospitalização de pacientes com IC aguda (48). A educação dos pacientes é um componente-chave para a adesão e deve ser individualizada através de uma variedade de métodos e ambientes. Além disso, para atingir melhores resultados o paciente deve estar motivado e deve sentir-se parte do tratamento. Melhorar a comunicação com o paciente é também uma das soluções mais efetivas descritas na literatura (49). Infelizmente, apesar destes avanços no atendimento de pacientes com IC os resultados após a hospitalização ainda estão aquém do esperado. Estratégias e novas abordagens são necessárias no atual cenário e panorama mundial da epidemiologia da IC, tanto no manejo das readmissões hospitalares, como morbidades ocasionadas por esta síndrome clínica.

O uso de diurético de alça exerce papel central no tratamento do paciente com IC agudamente descompensada durante a internação hospitalar e nas primeiras semanas após a alta, visando o controle da congestão e, por conseguinte, a prevenção de novas admissões. Infelizmente, estudos observacionais também sugeriram que o uso de altas doses de diuréticos podem

ser relacionados a consequências desfavoráveis, com associação entre dose e sobrevida (50, 51). Eshaghian et al (50) avaliou a relação entre dose de diurético e o prognóstico da ICFeR através de uma coorte com 1354 pacientes. Os pacientes foram divididos em quartis para a dose diária equivalente de diurético (0 – 40 mg, 41 – 80 mg, 81 – 160 mg e > 160 mg) e houve um decréscimo na sobrevida conforme maior a dose de diurético (83%, 81%, 68% e 53% para os quartis 1, 2, 3 e 4, respectivamente). Mesmo após ajuste de covariáveis, os quartis permaneceram como preditores independentes de mortalidade (quartil 4 versus quartil 1: hazard ratio = 4,0; intervalo de confiança de 95%: 1,9 – 8,4). Na mesma direção, Dini et al (51) também investigaram a relação em aumento da dose de diurético e sobrevida de pacientes com ICFeR tratados ambulatorialmente. Nesta coorte, 813 pacientes foram seguidos por 44 meses e o risco de morte aumentou linearmente através dos quartis de dose de furosemida (hazard ratio 1,38; intervalo de confiança de 95%: 1,14 – 1,68, $p < 0,001$), sendo que o ponto de corte de apenas 50 mg de furosemida dia foi identificado como o melhor valor limite em predizer um aumento de risco de morte em 3 anos, com área sob a curva ROC de 0,68 (intervalo de confiança de 95%: 0,64 – 0,72).

Uma vez que o uso excessivo de diuréticos pode ser danoso ao paciente com ICFeR, estratégias não farmacológicas, como RH, podem ser atrativas por curtos períodos após uma hospitalização por IC descompensada. Ela é recomendada atualmente para o tratamento da IC em estágios avançados pela maioria das diretrizes na prática clínica; porém, o nível de evidência por trás desta recomendação é fraco, baseado em poucos ensaios clínicos (sendo sua maioria com pouco número de pacientes) e na opinião de especialistas. Tanto a

American Heart Association (AHA) como a *European Society of Cardiology (ESC)* orientam a realização de RH de 1.5 – 2.0L ao dia nos pacientes com IC em estágio D, principalmente naqueles com hiponatremia associada. Existem apenas 6 ensaios clínicos randomizados (ECRs) que abordam a RH nesses pacientes (Tabela 1). Contudo, com exceção de 2 estudos, a RH foi associada a outras intervenções como restrição salina e/ou elevação da dose do diurético. Assim, não se sabe até o momento o real papel da RH isolada em pacientes com IC grave, particularmente naqueles com maior propensão a reinternação.

Houve benefícios da RH em 3 ECRs. Albert et al (52) no estudo SALT HF (*Strict Allowance of Fluid Therapy in Hyponatremic Heart Failure*) utilizou a restrição de até 1.000 ml ao dia nos pacientes que internaram por IC que se apresentavam hiponatrêmicos e avaliou a qualidade de vida destes em relação ao grupo controle após 60 dias da alta hospitalar. Observou-se uma melhora nos sintomas no grupo intervenção, associado a uma sensação de sede e aderência semelhantes entre os grupos. Além disso, houve uma tendência, porém sem significância estatística, a maior risco de visitas a emergência nos pacientes que não estavam em RH. Nos outros 2 ECRs, os grupos mesclaram uma RH associada a outras medidas. Philipson et al (53), através da restrição de 1.5L associado a restrição da ingesta de sódio de 5g ao dia, demonstrou uma melhora significativa nos desfechos em relação ao grupo controle. Houve uma melhora de sinais de congestão, classe funcional, hospitalizações, perda de peso e qualidade de vida em 51% dos pacientes no grupo intervenção contra 16% no grupo controle ($p < 0.001$), principalmente devido à melhora da classe da *New York Heart Association (NYHA)* e redução de edema de membros inferiores. Já Paterna et al (54), examinou o impacto da RH, da dose do diurético e da restrição

salina em pacientes recentemente compensados. Foram randomizados 8 grupos com variações nas doses de diurético, ingesta hídrica e ingesta natrêmica entre eles. Observou-se, então, que a combinação de uma dieta normal em ingesta de sódio, associado a altas doses de diurético e uma restrição hídrica mais restrita (120 mmol de sódio, 500 mg/dia de furosemida e 1L de água, respectivamente) reduziu significativamente nas readmissões, ativação neuro-hormonal e disfunção renal nos primeiros 30 dias de intervenção. Houve diminuição dos níveis de BNP e dos níveis plasmáticos de aldosterona e renina.

Da mesma forma que os estudos que não demonstraram benefício na restrição hídrica, esses 3 últimos ECRs possuem algumas limitações, principalmente por seu número reduzido de participantes, além da associação de outras intervenções e delineamentos não cegados.

Em 3 ECRs, a restrição hídrica não apresentou benefícios. Aliti et al (55) testaram em pacientes hospitalizados por ICAD a restrição de no máximo 800 ml ao dia associado a uma ingesta reduzida de sódio (máximo de 800 mg ao dia) em comparação a um grupo com dieta livre, com o objetivo principal de avaliar a perda de peso e melhora sintomática em 3 dias de internação. Não se observou diferença entre os grupos em relação aos desfechos esperados, sendo visualizado inclusive um padrão de congestão maior no grupo intervenção no follow-up de 30 dias, além de uma maior sensação de sede. Neste estudo, não foi relatado a ingesta real hídrica e natrêmica pelos autores. Já Holst et al (56) compararam os efeitos da restrição com a ingesta liberal em um estudo com delineamento cruzado em pacientes que melhoram de uma classe funcional da NYHA III e IV para uma condição estável, sem sinais clínicos de congestão, com o intuito de avaliar a qualidade de vida nesses grupos. Dessa forma, 65 pacientes

foram admitidos no estudo e iniciaram a primeira fase da intervenção onde foi realizada a restrição de 1,5L ao dia. Após 16 semanas, esses 65 pacientes passaram a ter uma ingesta mais liberal, em torno de 30 ml/Kg ao dia. O resultado principal demonstrou mesma qualidade de vida para ambos os grupos, sendo que durante o período de restrição, os pacientes apresentaram mais sede e maior dificuldade em aderir à prescrição. Neste estudo, a média de ingesta hídrica no grupo restrição foi de 17 ml/kg/dia e no grupo controle foi de 23 ml/kg/dia. Por fim, Travers et al (57) testaram uma restrição ainda maior (1L ao dia) em pacientes admitidos em classe funcional da NYHA IV, com a meta de avaliar o número de dias para a estabilidade clínica, ou seja, melhora de sintomas, ausência de sinais e sintomas de congestão, estabilização do peso por 48 horas e ausência do uso de terapias intravenosas. Contudo, não se observaram diferenças na duração da terapia intravenosa para IC e na dosagem de biomarcadores plasmáticos. Os autores informaram uma ingesta real no grupo intervenção de 1077 ml/dia comparado a 1467 ml/dia no grupo controle.

Pode-se justificar ausência de benefício da RH nesses ECRs por diversas causas: primeiro, os estudos tiveram um número de participantes pequeno e, dessa forma, não foi possível uma análise mais efetiva em certos subgrupos de pacientes, como nos hiponatrêmicos, por exemplo. Segundo, a maioria dos estudos incluíram pacientes com ICFEp, a qual é um grupo fenotipicamente heterogêneo de pacientes, onde diversos estudos falharam em reproduzir resultados positivos conforme vistos quando a população é predominantemente ICFEr. Terceiro, o não cegamento e o desenho cruzado utilizado em um deles potencialmente pode diminuir o poder do trabalho. Quarto, os pacientes alocados para o grupo controle realizaram uma ingesta hídrica restrita: no trabalho de

Holst, o volume médio real ingerido pelo grupo controle foi de apenas 23 ml/kg/dia e no estudo de Travers o volume final foi de 1467 ml/dia. Se considerarmos uma pessoa de 70 kgs, esse número é de 21 ml/kg/dia. Em outras palavras, é possível que os desfechos foram negativos nesses estudos não por inefetividade da restrição hídrica, mas devido que ambos os grupos realizaram restrição.

Por fim, uma meta análise recente escrita por Stein et al (58) demonstrou uma redução de 68% na mortalidade (risco relativo = 0,32, intervalo de confiança de 95%: 0,13 – 0,82, evidência de moderada qualidade) e 54 % de redução nas hospitalizações (risco relativo = 0,46, intervalo de confiança de 95%: 0,27 – 0,77, evidência de moderada qualidade) com RH de 0,8 – 1,5 L. Além disso, demonstrou que uma ingesta restrita em sódio aumenta a mortalidade em 1,92 vezes (risco relativo = 1,92, intervalo de confiança de 95%: 1,51 – 2,45, evidência de moderada qualidade) e aumenta o risco de hospitalizações em 1,63 vezes (risco relativo = 1,63, intervalo de confiança de 95%: 1,11 – 2,40, evidência de baixa qualidade). Quando ambas as intervenções são combinadas, o risco de morte e/ou hospitalização não aumenta, ou seja, ambas intervenções se anulam.

Tendo em vista esses dados, não existe definição clara na literatura o que de fato representa uma dieta com RH: menos de 1L, menos de 1,5L ou menos de 30 ml/Kg de peso? A falta de padronização entre os estudos e entre os grupos impede inferências comparativas. De forma geral, todos estudos também aplicam restrições em populações não selecionadas de pacientes com IC. Parece plausível especular que pacientes com IC em maior risco de re-internação seriam aqueles com maior chance de se beneficiar de estratégias terapêuticas que busquem reduzir o estado congestivo.

JUSTIFICATIVA:

Existe um conceito cada vez mais consolidado por evidências clínicas que a cada hospitalização por descompensação da IC existe uma perda substancial da qualidade de vida (Figura 5), que se associa com período inicial de grande vulnerabilidade clínica, com altas taxas de re-hospitalização e aumento do risco de morte.

Uma sub-análise do estudo CHARM (59) demonstra que o primeiro mês após uma hospitalização é período de alto risco para morte relacionada com IC e morte súbita (Figura 6A). Sub-análise do estudo EVEREST (60) também demonstra que o primeiro mês após alta hospitalar de admissão por IC agudamente descompensada é momento de grande vulnerabilidade clínica, com altas taxas de readmissões hospitalares (Figura 6B).

Neste cenário de vulnerabilidade inicial após internação por ICAD, estudos recentes demonstraram correlação de número de linhas B dos pacientes no momento da alta hospitalar e a predição de desfechos clínicos frequentes (42, 43). Coiro et al (43) acompanharam 60 pacientes por 3 meses após internação por IC descompensada independentemente da etiologia e da fração de ejeção, com o intuito de correlacionar o desfecho composto de morte por todas as causas e hospitalização por IC com a quantidade de linhas B visualizadas na UP previa a alta. Em 3 meses, 73% dos pacientes que apresentavam ≥ 30 linhas B no método de 28 campos na alta apresentaram o desfecho primário, comparado a apenas 22% naqueles com < 30 linhas B ($p < 0,0001$) com uma separação na curva de Kaplan-Meier considerável já de forma precoce, nos primeiro 30 dias. A análise de 8 campos também demonstrou essa diferença ao considerar ≥ 1

campo positivo bilateralmente, ou seja, com a presença de ao menos 3 linhas B em 1 campo bilateralmente. No modelo de análise multivariada, a presença de ≥ 30 linhas B foi capaz de prever significativamente o desfecho composto (hazard ratio 5,66, intervalo de confiança de 95%: 1,74 – 18,39; $p = 0,04$) e, além disso, quando em associação a classe funcional de NYHA e ao BNP apresentou uma melhora na classificação de risco (melhoria integrada da discriminação de 15%, $p = 0,02$; melhoria contínua de reclassificação integrada de 65%, $p = 0,03$). Gargani et al (44) corroboraram esses resultados em sua coorte ao analisar 100 pacientes admitidos em seu departamento de cardiologia por dispneia suspeita de IC descompensada. Em 6 meses após a alta, demonstraram que os pacientes que apresentaram ≥ 15 linhas B durante a alta apresentara 11 vezes mais chances de não sobreviveram nos 6 meses seguintes.

Observou-se, dessa forma, que a persistência de linhas B no momento da alta, foi associada a pior prognóstico (mortalidade por todas as causas e hospitalização por descompensação da IC), independentemente quando analisados 28 campos ou 8 campos pulmonares. Com isso, a utilização desta estratégia, a qual possui melhor acurácia diagnóstica que formas tradicionais de avaliação, além de adicionar informações prognósticas relevantes, pode ser meta atrativa para diminuir a incidência de readmissão desses pacientes. No entanto, não há estudos que demonstrem até o momento se um padrão de congestão detectado pela UP no momento da alta deve influenciar ou modificar condutas terapêuticas no período de vulnerabilidade clínica (primeiro mês após alta), com impacto em desfechos clínicos.

O presente estudo, portanto, por seu desenho prospectivo, randomizado, controlado, focado em desfechos clínicos, é o próximo passo para validar os

benefícios de uma intervenção guiada pela UP a beira do leito nos pacientes que permanecem com sinais de congestão durante a alta hospitalar. Desta forma, tem como hipótese avaliar se, nos pacientes que se apresentam no momento da alta hospitalar com pelo menos 2 campos pulmonares com mais de 3 linhas B cada na UP, a prescrição de RH pode ter impacto sobre desfechos intermediários (substitutos) e, secundariamente, sobre desfechos clínicos.

OBJETIVO:

Avaliar se a restrição hídrica nos pacientes com ICFeR após uma internação por ICAD que mantém um número elevado de linhas B à UP durante a alta hospitalar tem impacto benéfico em desfechos clínicos intermediários e clínicos.

FIGURAS E TABELAS:

Figura 1: Risco de morte em 3 anos para pacientes classificados em 6 grupos de risco. Grupos de risco 1 – 4 representam os primeiros 4 quartis de risco (escore de Maggic 0 – 16, 17 – 20, 21 – 24 e 25 – 28, respectivamente). Grupos de risco 5 e 6 representam os 2 quartis com maior risco (escore de Maggic 29 – 32 e > 33, respectivamente).

Figura 2: Proporção e números de admissões hospitalares por insuficiência cardíaca como diagnóstico primário no Mundo

Figura 3: Áreas de investigação na USG pulmonar: método de 8 pontos de visualização de parênquima pulmonar (linhas hemiclaviculares superior e inferior, esquerda e direita; linhas hemiaxilares superior e inferior, esquerda e direita) e 2 pontos de visualização direta do diafragma (1 a esquerda e 1 a direita), para detecção de derrame pleural

Figura 4: Padrões à ultrassonografia pulmonar: A) Padrão A, com visualização da reverberação pleural; B) Presença de linhas B, indicando provável presença de líquido pulmonar; C) Presença de pulmão “hepatizado”, com comparação da consolidação ao baço (S); D) Presença de volumoso derrame pleural.

Figura 5: História Natural da IC. Setas vermelhas demonstram que a cada hospitalização há perda da qualidade de vida.

Figura 6: Tipos de morte em avaliação temporal após internação por IC no estudo CHARM (A) e risco de hospitalização em avaliação temporal após internação por IC no estudo EVEREST (B). As setas vermelhas indicam o período de maior vulnerabilidade clínica (primeiro mês).

Figura 1:

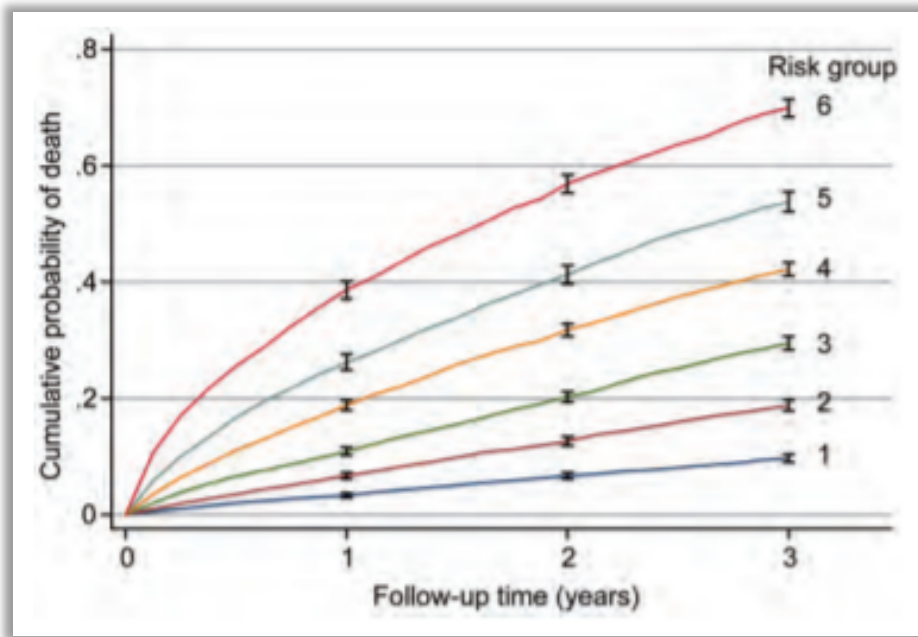


Figura 2:

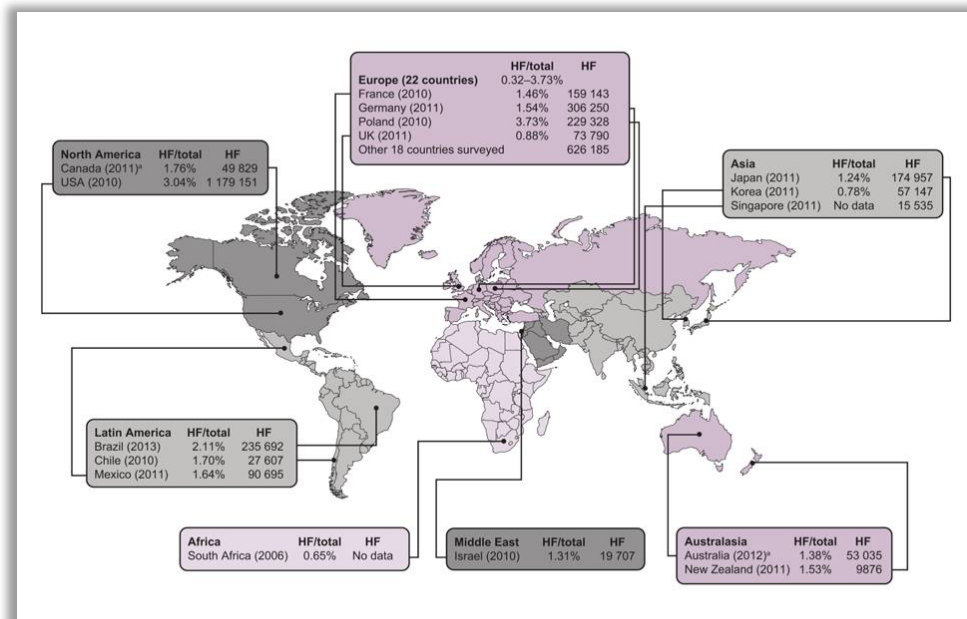


Figura 3:

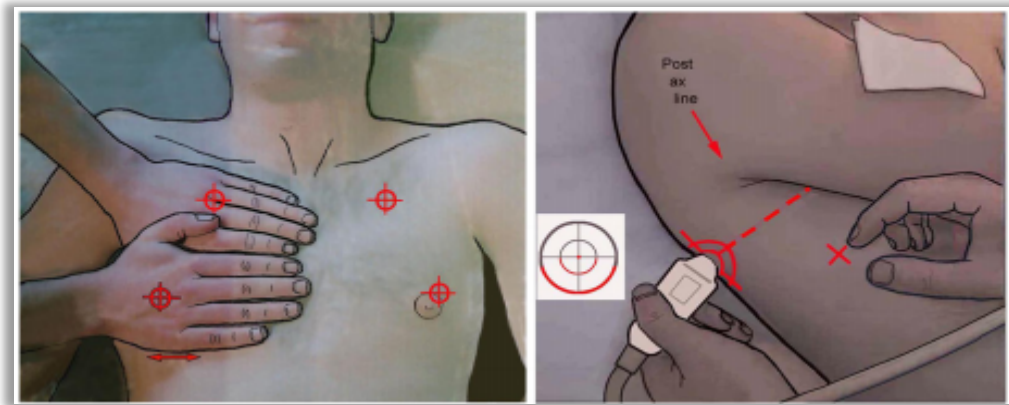


Figura 4:

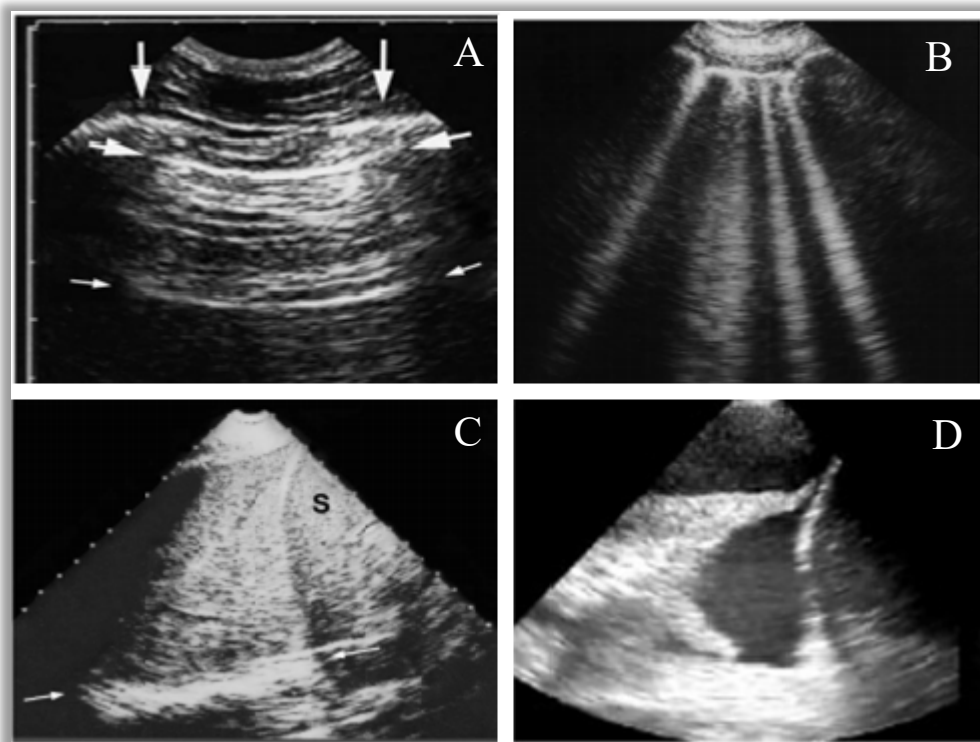


Figura 5:

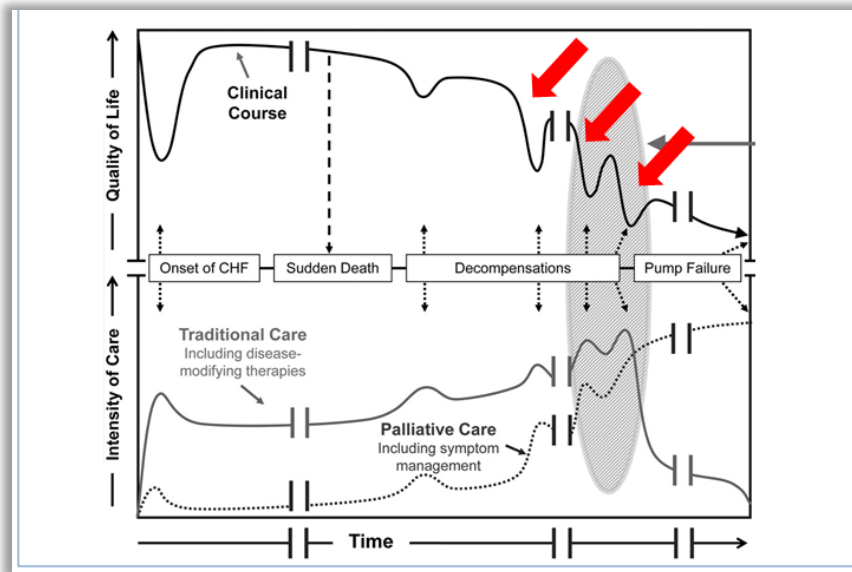


Figura 6:

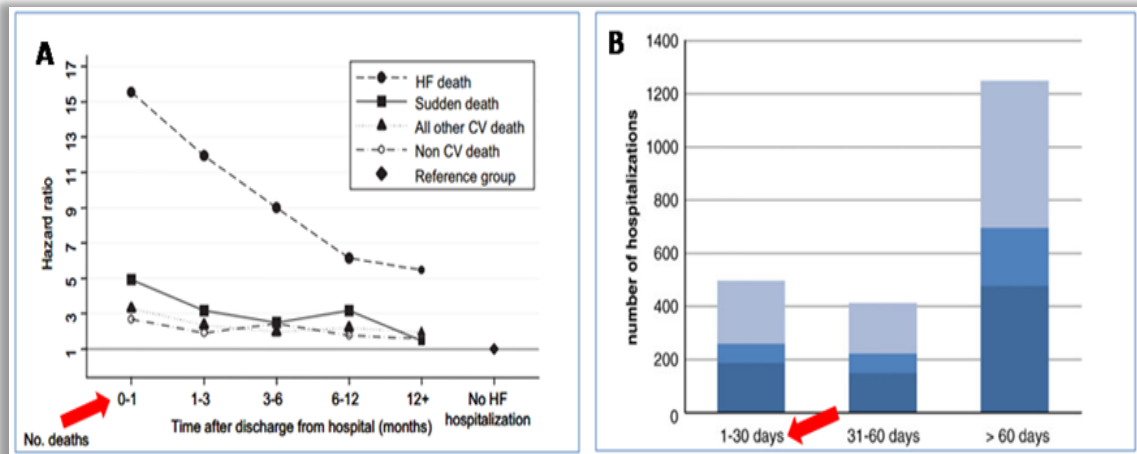


Tabela 1:

Autor	Delineamento	Intervenção	Local	População	Conclusão
Aliti et al	Ensaio clínico, randomizado, cegado para avaliação dos desfechos	Restrição hídrica (800ml/d) + Restrição natrêmica (800mg/d)	Intra-hospitalar	75 pacientes ICFEr (FE ≤ 45%) descompensada	Sem benefícios em relação à perda de peso ou estabilidade clínica em 3 dias
Holst et al	Estudo de "cross-over", randomizado, não cego	Intervenção 1: 16 semanas com restrição hídrica de 1.5L ao dia. Intervenção 2: 16 semanas com ingestão 30ml/kg/d	Extra-hospitalar	65 pacientes ICFEr (FE ≤ 45%) + Melhora da classe funcional NYHA + Ausência de sinais de congestão	Sem benefícios em relação à melhora de qualidade de vida e readmissão
Travers et al	Ensaio clínico, randomizado, cegado	Restrição hídrica de 1L ao dia	Intra-hospitalar	67 pacientes NYHA IV	Sem benefícios em relação aos desfechos clínicos
Albert et al	Ensaio clínico, randomizado, simples-cego	Restrição hídrica de 1L ao dia	Intra-hospitalar	46 pacientes ICFEr ou ICFEp descompensada + hiponatremia (≤ 137mg/dL)	Benefício em relação à melhora em qualidade de vida em 60 dias
Philipson et al	Ensaio clínico, randomizado, cegado	Restrição hídrica de 1.5L/d + Restrição natrêmica de 5g/d	Extra-hospitalar	97 pacientes ICFEr ou ICFEp descompensada + sinais de congestão + uso prévio de diurético	Benefícios em relação à melhora na qualidade de vida e sinais de congestão
Paterna et al	Ensaio clínico, randomizado, cegado	8 grupos com combinações variadas de restrição hídrica, salina e dose de diurético	Extra-hospitalar	410 pacientes Pacientes compensados + em classe NYHA II + 30 dias após a alta	Benefícios em relação à readmissão hospitalar

REFERÊNCIAS:

1. Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure aetiology. *BMJ*. 2000;20(7227): p. 104–107.
2. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572580.
3. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6:678685.
4. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl P:P9.
5. Cancer Research UK. Cancer incidence statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancerstatistics/incidence> (accessed March 3, 2017).
6. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, Mamas MA, Khunti K, Kadam UT. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019;4:e406e420.
7. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:2532.
8. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348(20):2007.
9. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure LongTerm Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:15741585.
10. BREATHE I (Brazilian rEgistry of AcuTe Heart FailurE). Clinical characteristics, indicators of quality care and Intra-hospital Outcomes. *ArqBrasCardiol*. 2015 Jun;104(6):433-42.
11. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:404415.
12. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:744–758.

13. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1404-13.
14. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, Pfeffer MA; Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738–3744.
15. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–8.
16. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710–8.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 00, 1128.
18. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710–8.
19. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. *Heart* 2014;100:115–125.
20. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, et al. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009;158:422–30.
21. Li P, Luo Y, Chen YM. B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ* 2013;22:852–60.
22. Li Y, Pei H, Zhou X, et al. Efficacy, modifiable factors to efficacy, safety of B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Cardiology* 2014;66.
23. Porapakkhram P, Porapakkhram P, Zimet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:507–14.
24. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One* 2013;8:e58287.
25. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1559–67.
26. Xin W, Lin Z, Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Ver* 2015;20:69–80.
27. McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, et al. B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:Cd008966.
28. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, et al. Effectiveness and cost-effectiveness

- of serum B-type natriuretic peptide testing and monitoring in patients with heart failure in primary and secondary care: an evidence synthesis, cohort study and cost-effectiveness model. *Health Technol Assess* 2017;21:1–150.
29. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:713–20.
 30. McLellan J, Bankhead CR, Oke JL, et al. Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2020;25:33–37.
 31. Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonowo RO. Rehospitalization for heart failure. *J Am CollCardiol*. 2013;61:391 – 403.
 32. Ponikowski P, Anker SD, Cowie MR, Force TL, Hu S, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Siswanto BB, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: Preventing Disease and Death Worldwide. World Heart Failure Alliance - Global Heart Failure Awareness Programme. *ESC Heart Failure*; 2014; 1(1): 4–25.
 33. Santos et al. Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2021; [online].ahead print, PP.0-0.
 34. Lee K, et al. Post-discharge Follow-up Characteristics Associated With 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *Medical Care*. April 2016 - Volume 54 - Issue 4 - p 365–372.
 35. Whellan D, et al. Dichotomous Relationship Between Age and 30-Day Death or Rehospitalization in Heart Failure Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure: Results From the ASCEND-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure* 2016 Jun;22(6):409-16.
 36. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Hennen J . Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries.*ArchIntern Med*. 1997;157(1):99.
 37. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, Avezum A Jr, Barretto AC, Carvalho AC, Isaac DL, Kitching AD, Piegas LS, Teo KK, Yusuf S. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations.*ArchIntern Med*. 2001;161(19):2337.
 38. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1076–1084.
 39. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of Intensive Care* 2014, 4:1.

40. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar–interstitial syndrome. *Am J RespCrit Care Med* 1997;156:1640–1646.
41. Anna M. Maw, MD, MS; Ahmed Hassanin, MD; P. Michael Ho, MD, PhD; Matthew D. F. McInnes, MD, PhD; Angela Moss, MS; Elizabeth Juarez-Colunga, PhD; Nilam J. Soni, MD, MS; Marcelo H. Miglioranza, MD, MHSC, PhD; Elke Platz, MD, MS; Kristen DeSanto, MSLS, MS, RD; Anthony P. Sertich, MD; Gerald Salame, MD; Stacie L. Daugherty, MD, MSPH. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019;2(3):e190703.
42. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw164.
43. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, Tritto I, Zannad F, Girerd N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015 Nov;17(11):1172-81. doi: 10.1002/ejhf.344. Epub 2015 Sep 29.
44. Gargani L, Pang OS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini LF, Landi P, Picano E. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovascular ultrasound* (2015) 13:40.
45. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, Gianfaldoni ML, Molinaro S, Picano E. Comparison of prognostic value of echocardiographic risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106:1709 –1716.
46. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, Tripepi G, D'Arrigo G, Postorino M, Gargani L, Sicari R, Picano E, Mallamaci F, on behalf of the Lung US in CKD Working Group. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:639 –646.
47. Noble VE, Murray AF, Capp R, Sylvia-Reardon MH, Steele DJ, Liteplo A. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution. *Chest* 2009;135:1433 – 1439.
48. de Souza EN, Rohde LE, Ruschel KB, Mussi CM, Beck-da-Silva L, Biolo A, Clausell N, Rabelo-Silva ER. A nurse-based strategy reduces heart failure morbidity in patients admitted for acute decompensated heart failure in Brazil: the HELEN-II clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2014 Sep;16(9):1002-8. doi: 10.1002/ejhf.125. Epub 2014 Jul 17.
49. Reed B, et al. Polypharmacy in heart failure: drugs to use and avoid. *Heart Fail Clin*. 2014 Oct;10(4):577-90.

50. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759-1764.
51. Dini FL, Ghio S, Klersy C, Rossi A, Simioniuc A, Scelsi L, Genta FT, Cicoira M, Tavazzi L, Temporelli P. Effects on survival of loop diuretic dosing in ambulatory patients with chronic heart failure using a propensity score analysis. *Int J Clin Pract* 2013;67:656-664
52. Albert NM, Nutter B, Forney J, et al. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALTHF). *J CardFail* 2013;19(1):1–9. 17.
53. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, et al. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15(11):1304–10. 20.
54. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, 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. *J Cardiol* 2009;103:93-102.
55. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA InternMed* 2013;173(12):1058–64. 18.
56. Holst M, Stromberg A, Lindholm M, et al. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilized patients with chronic heart failure: result of a randomized crossover study of the effects on health-related quality of life. *ScandCardiovasc J* 2008;42:316–22. 19.
57. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J CardFail* 2007;13:128–32. 21.
58. Stein C, Hela L, Migliavaca CB, Sangalli CN, Colpani V, Raupp da Rose P, Beck-da-Silva L, Rohde LE, Polanczyk CA, Falavigna M. The benefits of fluid restriction and the harms of low sodium intake in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2021 (submitted).
59. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al., for the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116:1482-1487.
60. O'Connor MC, Miller AB, Blair JEA, et al. for the Efficacy of Vasopressin Antagonism in heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) investigators. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: Results from efficacy of vasopressin antagonism in

heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) program. Am Heart J
2010;159:841-849.e1

ARTIGO ORIGINAL PARA PUBLICAÇÃO

Full title of the manuscript:

Impact of fluid restriction in patients with pulmonary congestion after discharge from an acute decompensated heart failure hospitalization: a randomized clinical trial.

Full names of all authors:

Marcelo Nicola Branchi^{1,2}, Eduardo Grespan¹, Thaís Gonzaga Krebs¹, Simoni Pokorski¹, Luís Eduardo Paim Rohde^{1,2}.

The department and institution where work was performed, as well as the affiliations of the individual authors:

1 Cardiology Division - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

2 Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Grant support:

This study was supported by the Research Incentive Fund, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA), Brazil.

Name, address, phone and fax numbers and e-mail address of the author to whom communications regarding the manuscript should be directed:

Corresponding author: Luis Eduardo Rohde

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Cardiology Division

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Room 2061 90035-903 – Porto Alegre – RS – Brazil

/ FAX: +55 51 33111230

Rohde.le@gmail.com

A shortened version of the title to be used as a running title:

Fluid restriction in heart failure patients.

ABSTRACT

Background: Acute decompensated heart failure (ADHF) is associated with an initial period of great clinical vulnerability with increased morbidity and mortality. Residual concealed pulmonary congestion might mediate in part the elevated risk of early hospital readmissions.

Objectives: To evaluate the effects of short-term fluid restriction in patients with residual pulmonary congestion assessed by lung ultrasonography (LUS) at hospital discharge after an ADHF admission.

Methods: In a “proof-of-concept”, single-center, open label clinical trial with blinded endpoint assessment we randomly assigned 50 HF patients with elevated number of B-lines at LUS at hospital discharge to 4 weeks of fluid restriction (20 ml/kg/day) or normal fluid ingestion (30 ml/kg/day). The primary outcome of the trial was the variation on NT-proBNP plasma levels within 30±7 days after hospital discharge.

Results: HF patients enrolled (age = 65±14 years-old) were predominately male (70%) with moderate to severe left ventricular (LV) dysfunction (LV ejection fraction = 26±6%). In the intention-to-treat analysis, NT-proBNP levels decreased in the fluid restriction group (-1512[-4338 to 1312]pg/ml) and increased in the normal ingestion group (2117 [-829 to 5064]pg/ml) from hospital discharge to the 30-day outpatient visit (p=0.03). In the per-protocol analysis, the difference in NT-proBNP variation was more pronounced between groups (p<0.001). Variation of NT-proBNP levels had a moderate correlation with the actual amount of fluid consumption (r=0.55; p<0.001) and a moderate to strong correlation with body weight change (r=0.70; p<0.001).

Conclusion: Fluid restriction (20 ml/kg/day) was associated with reductions in NT-proBNP levels 30 days after hospital discharge in patients with persistence of B-lines at hospital discharge after an ADHF.

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a leading cause of hospitalization worldwide, accounting for approximately 20% of total hospital admissions in patients over 65 years of age (1,2). Despite recent advances in treatment strategies, overall morbidity continues to be substantially impacted by HF, particularly in the acute setting. For each acute hospitalization for decompensated HF, there is a substantial loss of health-related quality of life and an initial period of marked clinical vulnerability with increased risk of readmissions and death (3-6). Unfortunately, programs that effectively reduce rates of early clinical events are a global unmet need. This on-going burden has multifactorial causes involving the intricate interplay of masked and unresolved clinical congestion coupled with poor adherence to self-care (7). This scenario becomes more complex because traditional clinical signs based on conventional physical examination have a limited accuracy to assess the degree of pulmonary congestion (8). Lung ultrasound (LUS) provides an accurate semi-quantitative assessment of the degree of congestion with high sensitivity and specificity (9-14) and persistence of B-lines at hospital discharge represents an independent marker of early readmission (15-18). Thus, treatment strategies directed by persistence of ultrasound-based residual pulmonary congestion can be an appealing approach after an index HF admission.

Preliminary data suggest that HF patients treated with increased diuretic therapy guided by the number of B-lines on LUS during hospitalization or after discharge may have better clinical outcomes (19-21). Unfortunately, observational studies also suggest that use of high doses of diuretics might be implicated in unfavorable consequences, with a dose dependent association with impaired survival (22,23). In this scenario, non-pharmacological management strategies, such as fluid restriction, might be attractive for short periods of time after an index HF admission. The efficacy of fluid restriction, however, has been controversial (24-28), with mixed findings in clinical trials, varying according to the clinical scenario and the aggressiveness of restriction.

The present study aimed to evaluate whether fluid restriction implemented during the first month after an index hospitalization might implicate

in beneficial clinical effects in patients with residual pulmonary congestion at hospital discharge in a randomized clinical trial.

METHODS

Study population and design:

The study is a proof-of-concept open label randomized clinical trial with blinded end-point assessment to evaluate whether fluid restriction in patients with acute decompensated HF who persist with a high number of B-lines at lung ultrasonography at hospital discharge improve markers of pulmonary congestion. Protocol inclusion criteria were: (i) age \geq 18 years old, (ii) hospital admission for acute decompensated HF (ADHF), regardless of etiology, (iii) LV ejection fraction equal or below 40% and (iv) presence of pulmonary congestion in LUS, defined as at least 2 pulmonary fields with more than 3 B-lines in each lung ultrasound field. Pregnant women and patients with pulmonary fibrosis or other diseases that impair image assessment (significant pleural effusion, severe pulmonary emphysema, previous pneumonectomy or lobectomy, primary or metastatic lung cancer, breast implants) were excluded. The study was approved by the hospital's ethics committee, and all patients provided written informed consent before enrollment and randomization. The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04611594). Patients were enrolled between July 2018 and May 2021 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary care public and university hospital in the southmost state in Brazil. Hospital de Clínicas de Porto Alegre has approximately 900 beds, is a COVID-19 reference center, has a dedicated HF outpatient clinic and performs complex cardiovascular procedures (including heart transplants).

Study logistics:

After fulfilling eligibility criteria and signing the written informed consent, a bedside lung ultrasound was performed by trained cardiologists, along with blood drawing for N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) measurement. Eligible and consenting patients were then randomly allocated in a 1:1 ratio to an intervention arm (20 ml/kg of fluid restriction) or a control arm (normal fluid consumption of 30 ml/kg). Randomization was stratified by loop

diuretic dose at discharge (furosemide < 120 mg per day, furosemide between 120 and 160 mg per day and furosemide >160 mg per day). Allocation was computer generated for each furosemide dose strata in blocks of 10 and performed by a different researcher.

After the initial assessment, eligibility confirmation and randomization, patients from both groups received two identical measuring bottles and a booklet containing a visual representation of the expected fluid ingestion per day, along with written instructions of how much fluid they should consume according to their weight. Patients from both groups were instructed to assess and register daily fluid ingestion in the booklet to address adherence to group allocation. During the 30 days follow-up, 2 telephone calls were performed by research personnel to assure adherence to the recommendations related to fluid intake for both groups (no other pharmacological or non-pharmacological orientation was provided during telephone interviews). The final outpatient visit was planned 30 (\pm 7) days after hospital discharge to assess clinical status, weight, lung ultrasound and perform blood drawing for NT-proBNP measurement. The patient's booklet was retrieved to evaluate information regarding their fluid consumption throughout the protocol.

Echocardiographic assessment:

Ultrasound evaluation was performed with a Sonosite M-turbo equipment (Fujifilm Sonosite, Bothell, WA, USA) and a curvilinear or "phased array" transducer. Lung ultrasound examinations was performed with patients lying in the supine or near to supine position. Briefly, ultrasound scanning was performed based on the eight lung zones method (10,12), with two upper and two lower-anterior (between the sternum and anterior axillary line) and -lateral chest (between the anterior and posterior axillary line). B-lines were defined as discrete, laser-like vertical hyperechoic reverberation artefacts arising from the pleural line, extending to the bottom of the screen without fading and moving synchronously with lung sliding. Analysis was performed both as the sum of B-lines in the eight zones and as the sum of positive zones (a zone was considered as positive if there were >2 B-lines, with a score ranging from 0 to 8). Scanning sites with missing B-line data (e.g. due to minimal pleural effusions or difficulty in detecting pleural sliding) were not taken into account and were consequently judged as

'zero B-lines'. All exams were performed by a single operator (M.B.), unaware of laboratory data and group allocation, and who took no part in the clinical management or in the final decision to discharge the patient.

Measurement of NT-proBNP:

NT-proBNP levels were measured using a point-of-care equipment according to the manufacturer's recommendations (Cobas® h 232, Roche Inc., Switzerland).

Primary and secondary outcomes:

The primary end point of the trial was the variation of NT-pro-BNP plasmatic levels from the day of hospital discharge to the planned 30-day outpatient visit (± 7 days). Secondary outcomes were: (i) variation in the total number of B-lines in all lung fields as measured by ultrasound from the day of hospital discharge to the planned 30-day outpatient visit, (ii) variation in the patients' weight from the day of hospital discharge to the planned 30-day outpatient visit, (iii) clinical events related to HF (hospital admissions and death) and (iv) major cardiovascular and non-cardiovascular clinical events (hospital admissions and death).

Statistical analysis:

Data are expressed as mean and standard deviation, median and interval interquartile numbers, absolute numbers and percentages, according to the type of variable and its distribution. Comparison between groups was performed by the T test of Student, chi-square, Fischer's or Wilcoxon's exact test, according to the variable in analysis. Comparisons between groups were analyzed by Student's t test (normal and continuous variables) or Chi-square test (categorical variables). Primary analyzes were carried out according to intention-to-treat principle. Post-hoc per-protocol analysis was also planned and performed as adherence to fluid restriction is typically limited and/or unpredictable. Statistical significance was established for a p value less than 0.05 for primary and secondary outcomes. Magnitude of associations were assessed using Pearson and Spearman correlation coefficients, as appropriate. We estimated a sample of 75 patients, with an 80% statistical power and 5% alpha error,

considering an NT-proBNP average of 835 pg/ml in the control group, standard deviation of 500 pg/ml and a difference of 27%. Because of the COVID-19 pandemic, the study could not reach the proposed sample size. As the actual levels of NT-proBNP at hospital discharge were substantially higher than predicted and the differences between interventional arms were greater than expected, the statistical power of the study was not significantly decreased. Statistical analysis was performed in SPSS v18.0 software and STATA v16.

RESULTS

Study patients:

From July 24, 2018, through March 11, 2021, a total of 225 patients were screened and 50 patients were randomized; 25 were randomly assigned to the fluid restriction group (20 ml/kg/min) and 25 to the normal ingestion group (30 ml/kg/min) for the intention-to-treat analysis (Figure 1, Consort Flowchart). Overall, baseline characteristics in the two groups were balanced (Table 1). Median age was 65 (\pm 14) years, patients were predominately male (70%), the most frequent HF etiology was ischemic heart disease (42%), mean left ventricular ejection fraction was 26 (\pm 6%) and mean MAGGIC score (Meta-Analyses Global Group in Chronic Heart Failure Risk Score) was 28 (\pm 6). Most patients were receiving recommended pharmacologic therapy for chronic HF according to international guidelines. Discharge furosemide doses were similar between groups (134 [\pm 84] mg versus 98 [\pm 56] mg for the fluid restriction and normal ingestion groups, respectively; $p = 0.20$). In addition, lung ultrasound indices and systemic markers of congestion were also comparable. Several clinical markers of hypervolemia and/or congestion were present at hospital discharge in both groups: median NT-proBNP (5631 [1180 – 10644] vs 4366 [1749 – 13011] pg/ml, respectively, $p = 0.76$), mean number of B-lines at lung ultrasound (13 [\pm 1.4] vs 14 [\pm 1.1], respectively, $p = 0.82$) and mean E/e' ratio (20 [\pm 2.7] vs 15 [\pm 2.8], respectively, $p = 0.28$). Minor differences in the estimated pulmonary arterial systolic pressure and central venous pressure were observed (Table 1).

Primary outcomes:

Table 2 describes the primary results of the intention-to-treat analysis. Median NT-proBNP at follow-up was numerically lower in the fluid restriction group compared to the normal ingestion group, although this difference did not reach statistical significance (4069 [1952 – 8760] vs 7546 [5473 – 9022] pg/ml; $p = 0.12$). Variation of NT-proBNP levels from hospital discharge to the 30-day outpatient visit was significantly different in the fluid restriction compared to the normal ingestion group (Figure 2). NT-proBNP levels decreased in the fluid restriction group (-1512[-4338 to 1312]pg/ml) and increased in the normal ingestion group (2117 [-829 to 5064]pg/ml) from hospital discharge to the 30-day outpatient visit ($p=0.03$). Body weight at follow-up was similar in the 2 study groups (Table 2) but variation of body weight from hospital discharge to the 30-day reassessment was also significantly different in the fluid restriction compared to the normal ingestion group ($p = 0.03$; Table 2). There were no significant between-group differences in mean number of B-lines at LUS at the 30-day follow-up outpatient visit or in variation of B-lines at LUS (Table 2). Figure 3 illustrate the percentage change in NT-proBNP levels, body weight and B-line at LUS from hospital discharge to the outpatient reassessment visit.

Per-protocol analysis:

Adherence to group allocation was registered daily by each patient in the booklet received after randomization. Most patients (88%) were adherent to group allocation and performed the fluid intake correctly. Overall, only 6 patients inadvertently crossovered: 1 subject from the fluid restriction group to the normal ingestion group (2%) and 5 from the normal ingestion group to the fluid restriction group (10%). In the per-protocol analysis, the same pattern of results was observed but with greater differences and statistical significance between groups (Supplementary Table 1). For instance, in the fluid restriction group there was 18% reduction in NT-proBNP levels while it increased by 94% in the normal ingestion group ($p < 0.001$). In addition, variation of LUS B-lines was also statistically different between groups in the per-protocol analysis (-6 ± 1.5 in the fluid restriction group versus 0 ± 8 in the normal ingestion group; $p = 0.02$).

Clinical and safety outcomes:

The combination of death from any cause, HF hospitalization and hospitalization for renal failure occurred in 16 patients (32%) with no difference between groups ($p = 0.55$). Changes from baseline in blood urea nitrogen (BUN) differed significantly between patients in the fluid restriction group compared to the normal ingestion group ($46 [\pm 29]$ mg/dl vs $27 [\pm 16]$ mg/dl; respectively, $p = 0.023$). Variation in creatinine levels also increased during follow-up in the fluid restriction group, with borderline statistical significance ($1.8 [\pm 0.1]$ mg/dl vs $1.4 [\pm 0.4]$ mg/dl; $p = 0.051$).

Correlations:

Figure 5A illustrates the linear correlation between variation of NT-proBNP levels and the actual fluid ingestion per day based on the patients' registry. Most patients that decreased NT-proBNP levels at the follow-up visit reported less than 20 ml/kg/day of ingestion, while most subjects that increased NT-proBNP levels at the follow-up visit took more than 20 ml/kg/day ($r = 0.55$; $p < 0.01$). A similar pattern was observed between variation of NT-proBNP and variation of LUS-lines ($r = 0.56$; $p < 0.01$) and weight ($r = 0.70$; $p < 0.01$) during the protocol.

DISCUSSION:

In this proof-of-concept randomized clinical trial we assessed whether short-term fluid restriction during the first month after an ADHF admission in patients with residual pulmonary congestion at hospital discharge implicates in improvement in biomarkers of body congestion, weight, and B-lines on LUS. In the intention-to-treat analysis, we observed significant and clinically meaningful benefits related to weight-adjusted fluid restriction of 20 ml/kg/min on variation of NT-proBNP levels and weight after follow-up. In a per-protocol analysis, these differences were even more clear and pronounced. Interestingly, a moderate association between the amount of actual fluid ingestion and NT-proBNP variation and a moderate to strong correlation with weight change was observed. We believe that our trial was the first study to adequately demonstrate the potential clinical benefits of isolated and short-range fluid restriction targeted to a

specific high-risk subgroup of HF patients, using an appropriate group comparison in a randomized protocol with blinded end-point assessment.

Fluid restriction is widely recommended in current and past HF management guidelines (24,25), but the scientific evidence behind these recommendations has not been robust. Results from randomized clinical trials depict inconsistent findings, interventions have been heterogeneous among studies, involving combined fluid and sodium restriction, and definition of usual, restricted, or liberal fluid intake has not been consensual. Importantly, few reports adjust fluid intake by weight or body surface area, a neglected factor that might substantially influence the intrinsic efficacy of each intervention. Albert et al (27) randomized hyponatremic HF patients regardless of their LV ejection fraction to receive usual care or 1,000 mL/d fluid restriction at hospital discharge and demonstrated improvement in quality of life (QoL) scores in the interventional group after 60 days of follow-up. Other reports, however, did not demonstrate beneficial effects of fluid restriction. Travers et al (29) evaluated 67 HF patients admitted to the hospital in NYHA class IV randomized to fluid restriction (1000 mL/day) compared to free ingestion and observed no clinical meaningful differences in the duration of intravenous HF therapies or in biochemical markers. In this study, however, the fluid intake gradient between groups was minimal (< 400 ml/day). Aliti et al (30) compared the effects of short-term and intensive combined fluid and sodium restriction (800 mL/day and 800 mg/day, respectively) versus “usual” ingestion during an ADHF hospitalization. After three days of follow-up, they observed that this aggressive strategy had no effect on weight loss or clinical stability and was associated with significant increase in perceived thirst. Holst et al (31) also failed to demonstrate improvements on QoL, NYHA class or body weight with fluid restriction (1500 ml/day) compared to 30 ml/kg/day ingestion in a crossover design for 16 weeks. In this study, actual differences in fluid ingestion were only 5 ml/kg/day. Paterna et al (26) evaluated the effects of different sodium diets associated with different diuretic doses and different levels of fluid intake on hospital readmissions and neurohormonal changes after a 6-month protocol in compensated HF outpatients. The best clinical results were observed in subjects randomized to the combination of a normal-sodium diet with

high diuretic doses and fluid intake restriction, that was defined as a fixed restriction of 1000 mL/day.

There are several explanations for these erratic results among different reports. First, most studies allowed inclusion of subjects with HF with preserved ejection fraction, which is a phenotypically heterogeneous group of patients in whom usual HF therapies failed to reproduce positive and beneficial findings. Second, negative trials were predominantly conducted during the acute phase of HF decompensation in the hospital setting testing short-term fluid restriction usually coupled with high-dose intravenous diuretic therapy. Third, most studies compared strict fluid restriction on one side to an unreliable comparator group (“free” intake or “usual” care). In several studies the fluid gradient between groups was negligible (29,31) and some patients allocated to the control arms might ultimately underwent relative fluid restriction. In other words, it is possible that results were neutral because both groups performed different but close grades of restriction. Finally, a recent meta-analysis from our group involving 16 studies totaling 3545 patients demonstrated that the combination of sodium and fluid restriction in clinical trials resulted in a null effect in clinical outcomes, although results in the opposite direction were observed for each intervention independently. Fluid restriction reduced mortality and of hospitalization (relative risk of 0.32 and 0.46, respectively, moderate quality of evidence), while sodium restriction increased mortality and hospitalization (relative risk of 1.92 and 1.63, moderate and low quality of evidence, respectively) (32). These findings are in complete agreement with our results and explain why trials that performed combined restriction therapy were negative.

The design of the current trial has several unique features. We tested an isolated weight-adjusted fluid restriction, with a rigorous comparison group that allowed a standard but suitable fluid intake gradient (10 ml/kg) between both interventional arms. This strategy was initiated soon after an ADHF admission, in a period of marked clinical vulnerability with greater risk of clinical events. In addition, we selected patients most likely to benefit from a non-invasive decongestion therapeutic strategy based on the presence of residual pulmonary congestion identified on LUS. Concealed pulmonary congestion not appraised by traditional methods is not uncommon at discharge and predicts comorbid events

(15). Finally, clinical endpoints in our protocol were assessed by blinded investigators. As such, our results add important and novel insights on the efficacy of fluid restriction for HF patients by selecting the adequate clinical scenario, the precise temporal frame, and the appropriate patient in whom such strategy might be beneficial.

Some aspects of our study design deserve consideration. First, we conducted a single-center trial with a short follow-up period and a small sample size that was not designed to determine efficacy on hard clinical outcomes. Although worsening of renal function occurred more frequently with fluid restriction in our protocol, there was no evidence of worse clinical outcomes at 30 days. This result is consistent with other reports that also used strategies for blood volume control (33) and suggest that transient worsening of renal function may not affect hard outcomes. Second, we opted to use telephone contacts to encourage adherence to both interventional arms during follow-up. This type of periodic reinforcement might be essential to reassure effectiveness of therapeutic strategies for chronic conditions. Finally, we did not reach the *a priori* calculated sample size primarily because our study took place during the pandemic and our institution was a reference center for Covid-19, limiting the enrollment of HF patients. As differences between interventional arms were greater than anticipated, the small number of patients did not prevent our results from being clinically meaningful and statistically significant.

In conclusion, fluid restriction was associated with significant reductions in NT-proBNP values and weight loss 30 days after hospital discharge in patients with HFrEF and persistence B-lines on LUS. As fluid restriction is traditionally associated to low adherence as a long-term therapy, selecting the appropriate time frame for high-risk HF patients during short periods of time might be the most rational pathway to implement this simple, inexpensive, and effective therapeutic strategy.

REFERENCES:

1. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl P:P9.
2. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348(20):2007
3. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al., for the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116:1482-1487
4. O'Connor MC, Miller AB, Blair JEA, et al. for the Efficacy of Vasopressin Antagonism in heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) investigators. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: Results from efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J* 2010;159:841-849.e1
5. Fonarow GC, Heywood JT, Heindenreich PA, et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments and outcomes for heart failure hospitalizations. 2002 to 2004: findings from acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007;153:1021 -8.
6. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008;156:662-73.
7. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Hennen J . Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *ArchIntern Med*. 1997;157(1):99
8. Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonowo RO. Rehospitalization for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:391 – 403.
9. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar–interstitial syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:1640–1646
10. Gargani L, Frassi F, Soldati G, et al. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnea: a comparison with natriuretic peptides. *European Journal of Heart Failure*. 10 (2008) 70 – 77.
11. Wang Y, Shen Z, Lu X, et al. Sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of acute pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason* 2018, 20(1): 32-36.

12. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *American Journal of Emergency Medicine* (2006) 24, 689 – 696.
13. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, et al. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensate heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jun;21(6):754-766.
14. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides and echocardiography. *JACC: cardiovascular imaging* (2013): 1141-51.
15. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, Tritto I, Zannad Girerd N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015 Nov;17(11):1172-81. doi: 10.1002/ejhf.344. Epub 2015 Sep 29
16. Gargani L, Pang OS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini LF, Landi P, Picano E. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovascular ultrasound* (2015) 13:40.
17. Gustafsson M, Alehagen U, Johansson P. Imaging congestion with pocket ultrasound device: prognostic implications in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2015;21:548-554.
18. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2016;218:104-108.
19. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018 Feb; 5(1): 120–128.
20. Garaygordobil DA, Nieto RG, Amezcua PA, et al. A randomized controlled trial of lung ultrasound guided therapy in heart failure (CLUSTER-HF study). *Am Heart J.* 2020 Sep;227:31-39.
21. Lasarte MR, Garcia JÁ, Martínez JF. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail.* 2019 Dec;21(12):1605-1613.
22. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759-1764.
23. Dini FL, Ghio S, Klersy C, Rossi A, Simionici A, Scelsi L, Genta FT, Ciccoira M, Tavazzi L, Temporelli P. Effects on survival of loop diuretic dosing in ambulatory patients with chronic heart failure using a propensity score analysis. *Int J Clin Pract* 2013;67:656-664
24. Clyde WY, Jessup M, Butler J, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC* vol. 62, No. 16, 2013:e147-239.

25. Ponikowski P, Voors AA, Anker ST, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *EHJ* (2016) 37 (27):2129-2200.
26. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, et al. Medium Term Effects of Different Dosage of Diuretic, Sodium, and Fluid Administration on Neurohormonal and Clinical Outcome in Patients With Recently Compensated Heart Failure. *Am J Cardiol* 2009;103:93-102
27. Albert NM, Nutter B, Forney J, et al. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALTHF). *J CardFail* 2013;19(1):1–9. 17.
28. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, et al. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15(11):1304–10. 20.
29. Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J CardFail* 2007;13:128–32.
30. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA InternMed* 2013;173(12):1058–64. 18.
31. Holst M, Stromberg A, Lindholm M, et al. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilized patients with chronic heart failure: result of a randomized crossover study of the effects on health-related quality of life. *ScandCardiovasc J* 2008;42:316–22. 19.
32. Stein C, Hela L, Migliavaca CB, Sangalli CN, Colpani V, Raupp da Rose P, Beck-da-Silva L, Rohde LE, Polanczyk CA, Falavigna M. The benefits of fluid restriction and the harms of low sodium intake in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2021 (submitted).
33. Felker GM, et al. Diuretic strategies in patients with acute descompensated heart failure. *The New England Journal of Medicine*.2011. 364(9):797-805.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Consort Flowchart of the trial

Figure 2. Absolute and percentage variation of NT proBNP levels from baseline (discharge day after an acute decompensated heart failure admission) to the follow-up outpatient reassessment (30 ± 7 days) in the fluid restriction group (20 ml/kg/min) and normal ingestion group (30 ml/kg/min). * $p = 0.03$ and # $p = 0.01$

Figure 3. Percentage variation of NT proBNP levels, lung ultrasound (LUS) B-lines and weight from baseline (discharge day after an acute decompensated heart failure admission) to the follow-up outpatient reassessment (30 ± 7 days) in the fluid restriction group (20 ml/kg/min, blue bar) and normal ingestion group (30 ml/kg/min, red bar).

Figure 4. Individual variation of lung ultrasound (LUS) B-lines from baseline (discharge day after an acute decompensated heart failure admission) to the follow-up outpatient reassessment (30 ± 7 days) in the fluid restriction group (20 ml/kg/min, blue lines) and normal ingestion group (30 ml/kg/min, red lines).

Figure 5. Linear correlation between variation of NT proBNP levels (pg/mL) and actual fluid ingestion (A), variation of lung ultrasound (LUS) B-lines (B) and variation of weight from baseline (discharge day after an acute decompensated heart failure admission) to the follow-up outpatient reassessment (30 ± 7 days) in both groups.

Table 1. Clinical characteristics

	All patients (n = 50)	Fluid Restriction (n = 25)	Normal Ingestion (n=25)	p value
Age (years)	65 ± 14	63 ± 14	66 ± 11	0.37
Male sex (%)	35 (70.0)	19 (76.0)	16 (64.0)	0.36
NYHA Class (%)				0.547
I	2 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	
II	10 (20.0)	7 (28.0)	3 (12.0)	
III	19 (38.0)	9 (36.0)	10 (40.0)	
IV	19 (38.0)	8 (32.0)	11 (44.0)	
Etiology (%)				0.26
Idiopathic	10 (20.0)	3 (12.0)	7 (28.0)	
Hypertensive	5 (10.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	
Ischemic	21 (42.0)	9 (36.0)	12 (48.0)	
Alcoholic	4 (8.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	
Chagas Disease	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	
Valvular	4 (8.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	
Amyloidosis	2 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	
Peripartum	2 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	
	1 (2.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	
Tachycardiomyopathy				
Clinical profile (%)				0.68
B	37 (74.0)	19 (76.0)	18 (72.0)	
C	10 (20.0)	4 (16.0)	6 (24.0)	
L	3 (6.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	
Physical Exam				
Systolic BP (mmHg)	112 ± 17	109 ± 17	116 ± 18	0.16
Diastolic BP (mmHg)	68 ± 12	69 ± 14	68 ± 10	0.56
Maggic score	28 ± 6	29 ± 6	28 ± 7	0.88
Laboratory Exam				
Hemoglobin (g/dL)	13.1 ± 2.2	13.3 ± 2.5	13.0 ± 1.9	0.49
Creatinine (mg/dL)	1.61 ± 0.8	1.71 ± 0.9	1.51 ± 0.5	0.39
BUN (mg/dL)	41 ± 26	40 ± 23	42 ± 28	0.83
Sodium (mEq/L)	138 ± 4	137 ± 4.0	139 ± 3	0.17

Potassium (mEq/L)	4.6 ± 0.6	4.7 ± 0.6	4.5 ± 0.7	0.20
Echocardiography				
LVEF (%)	26 ± 6	25 ± 5	27 ± 7	0.19
Left Atrium (ml/m ²)	50 ± 9	51 ± 10	47 ± 6	0.14
LV diastolic diameter (mm)	64 ± 9	65 ± 11	64 ± 7	0.92
EKG				
Sinus (%)	24 (48.0)	7 (36.8)	9 (45.0)	0.34
Atrial fibrillation (%)	20 (40.0)	7 (36.8)	5 (25.0)	
LBBB (%)	13 (26.0)	6 (24.0)	7 (28.0)	
RBBB (%)	2 (4.0)	2 (8.0)	0 (0)	
Medication				
Beta-blocker (%)	40 (80.0)	21 (84.0)	19 (76.0)	0.48
ACEi (%)	28 (56.0)	15 (60.0)	13 (52.0)	0.57
ARB (%)	6 (12.0)	2 (8.0)	4 (16.0)	0.34
Spironolactone (%)	22 (44.0)	11 (44.0)	11 (44.0)	1.00
Digoxin (%)	15 (30.0)	8 (32.0)	7 (28.0)	0.76
Amiodarone (%)	4 (10.3)	2 (10.5)	2 (10.0)	0.81

Data expressed as mean ± standard deviation, median (Q1-Q3) or absolute number (percentage).

NYHA: New York Heart Association; BP: blood pressure; BUN: blood urea nitrogen; NT porBNP: LVEF: left ventricular ejection fraction; LV: left ventricular; EKG: electrocardiogram; LBBB: left ventricular bundle branch block; RBBB: right ventricular bundle branch block; ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensinogen receptor blocker.

Table 2. Ultrasound and systemic markers of congestion at baseline

	All patients (n = 50)	Fluid Restriction (n = 25)	Normal Ingestion (n=25)	<i>p value</i>
NT-proBNP (pg/ml)				
Median	4558	5631	4366	0.76
Interquartile range	2256 - 8713	1180 - 10644	1749 - 13011	
Log NT-proBNP (pg/ml)	3.5 ± 0.42	3.5 ± 0.41	3.6 ± 0.39	0.92
LUS				
8-zone LUS B-lines (n)	13.5 ± 0.7	13.8 ± 1.2	13.3 ± 0.9	0.76
Diastolic function				
E/e'	16 ± 5.4	20 ± 2.7	15 ± 2.8	0.28
PASP (mm Hg)	44.7 ± 13.0	47.7 ± 12.9	39.1 ± 12.3	0.03
CVP (mm Hg)	9 ± 5	10.0 ± 2.1	8 ± 1.5	0.04

Data expressed as mean ± standard deviation, median (Q1-Q3) or absolute number (percentage). NT-proBNP: N-terminal pro-type natriuretic peptide; LUS: lung ultrasound; PASP: pulmonary artery systolic pressure; CVP: central venous pressure.

Table 3. Clinical Outcomes (Intention to treat analysis)

	All patients (n = 36)	Fluid Restriction (n = 17)	Normal Ingestion (n=19)	<i>p</i> <i>value</i>
Primary outcomes				
Log NT-proBNP at follow-up, mean (SD)	3.63 (± 0.43)	3.53 (± 0.14)	3.82 (± 0.05)	0.07
Delta NT-proBNP - pg/ml, median (IQR)	744 (- 7100 to 7999)	-1512 (- 4338 to 1312)	2117 (- 829 to 5064)	0.03
Secondary Outcomes				
Weight at follow-up – kg, mean (SD)	74.3 (± 21)	74.7 (± 6.3)	73.3 (± 6.4)	0.96
Delta weight – kg, mean (SD)	0.59 (± 4.1)	- 0.8 (± 1.0)	2.5 (± 1.5)	0.03
LUS B-lines at follow-up, mean (SD)	10.1 (± 1.3)	7.9 (± 1.5)	12.2 (± 2.0)	0.10
Delta LUS B-lines, mean (SD)	-3.2 (± 1.3)	- 4.8 (±1.5)	-3.2 (± 1.3)	0.22
Secondary Clinical Outcomes				
Death - no. (%)	7 (14.0)	3 (12.0)	4 (16)	0.55
Hospitalization for heart failure – no (%)	7 (14.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	0.55
Hospitalization for renal failure – no. (%)	2 (4)	1 (4.0)	1 (4.0)	0.55
Safety outcomes				
Creatinine	1.6 (± 0.7)	1.8 (± 0.1)	1.4 (± 0.43)	0.051
BUN	37 (± 25)	46 (± 29)	27 (± 16)	0.02

Data expressed as median (Q1 – Q3), mean ± standard deviation or absolute number (percentage). NT-proBNP: N-terminal pro-type natriuretic peptide; LUS: lung ultrasound.

Supplementary Table 1. Clinical outcomes (per-protocol analysis)

	All patients (n = 36)	Fluid Restriction (n = 21)	Normal Ingestion (n=15)	<i>p value</i>
Primary outcomes				
Log NT-proBNP at follow-up, mean (SD)	3.63 (± 0.43)	3.52 (± 0.48)	3.78 (± 0.30)	0.059
Delta NT-proBNP - pg/ml, median (IQR)	242 (- 411 to 1397)	- 443 (- 2512 to 431)	4185 (1514 to 4731)	< 0.0001
Secondary Outcomes				
Delta weight – kg, mean (SD)	0.6 (± 4.1)	- 1.3 (± 3.0)	4.1 (± 3.7)	0.001
LUS B-lines at follow-up, mean (SD)	10 (± 7.0)	7 (± 6.0)	14 (± 8.0)	0.009
Delta LUS B-lines, mean (SD)	-3 (± 8.0)	- 6 (±1.5)	0 (± 8.0)	0.024

Data expressed as median (Q1 – Q3), mean ± standard deviation or absolute number (percentage). NT-proBNP: N-terminal pro-type natriuretic peptide; LUS: lung ultrasound.

Figure 1.



CONSORT

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

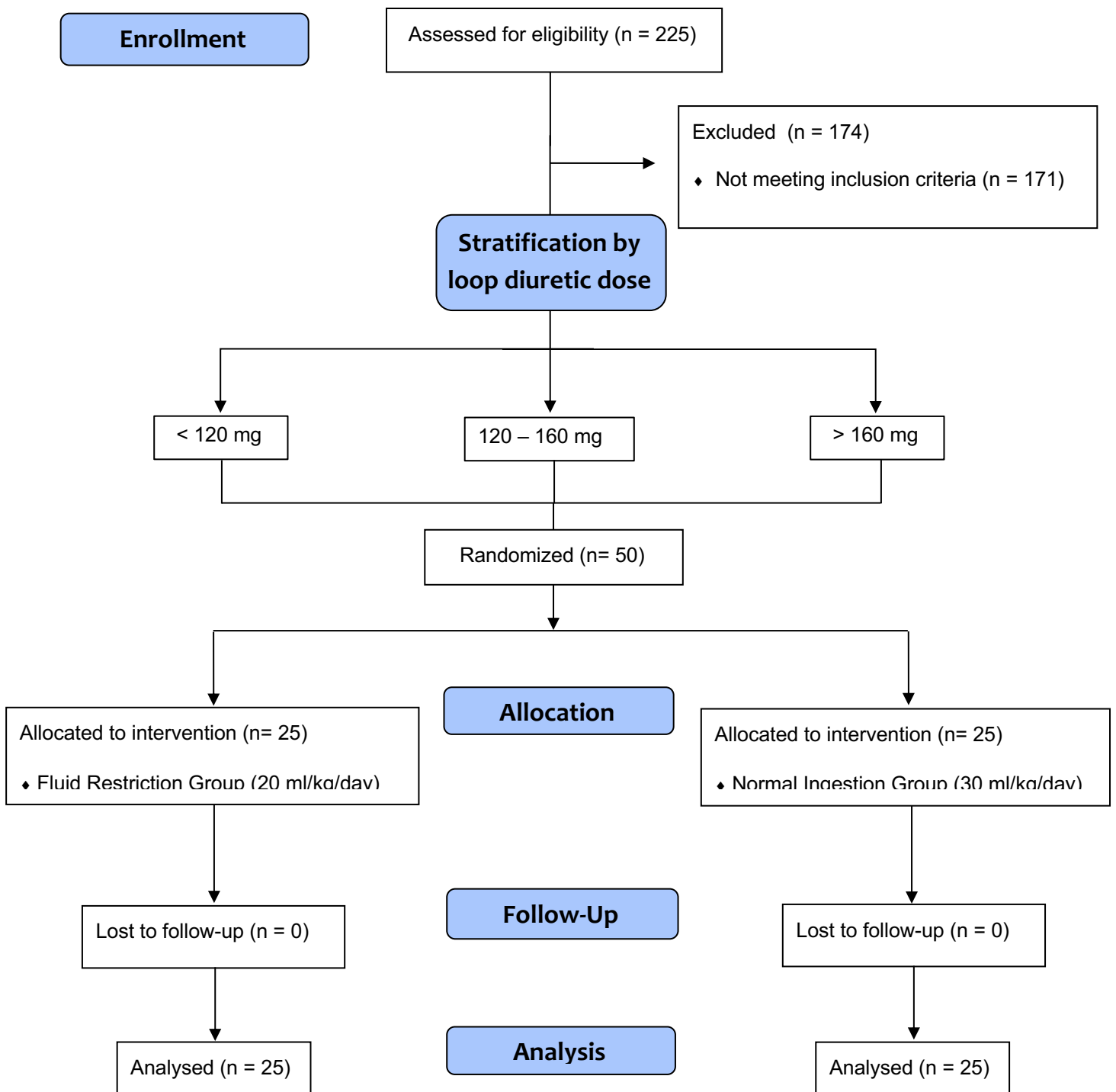


Figure 2.

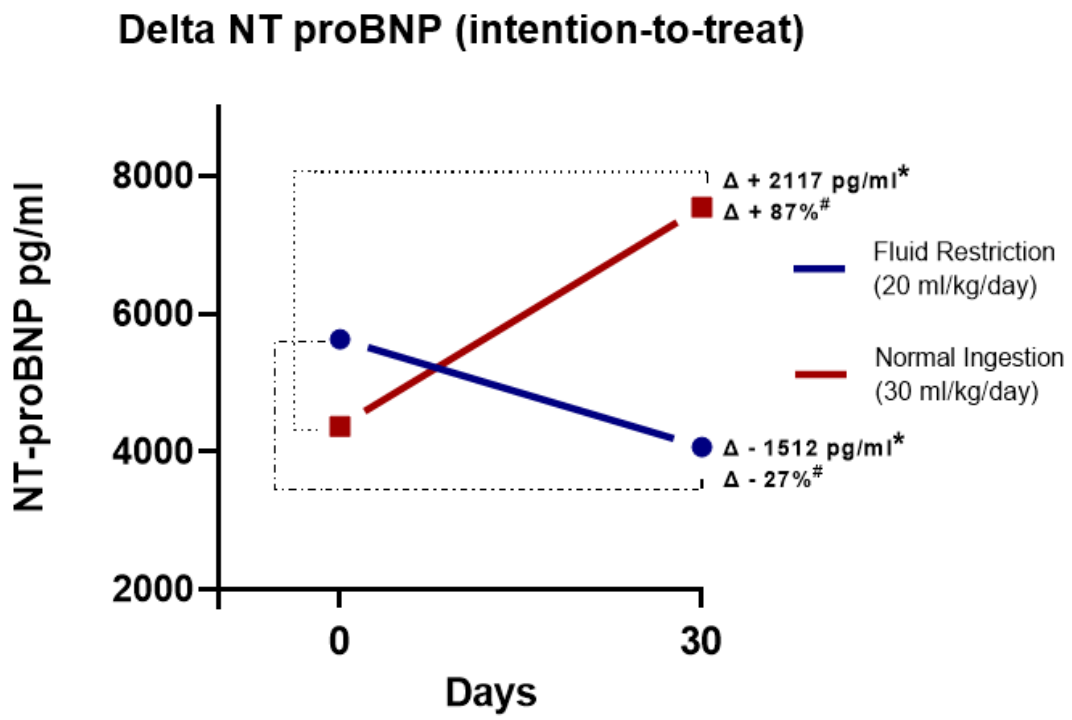


Figure 3.

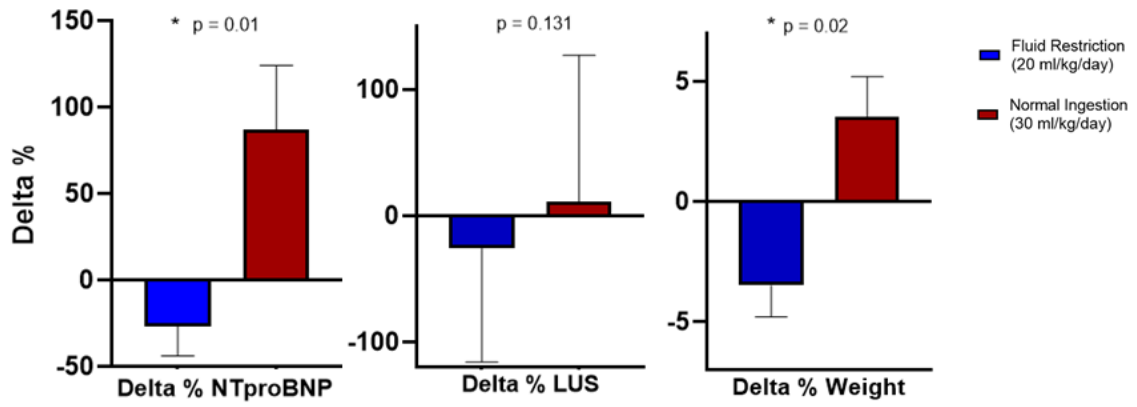


Figure 4.

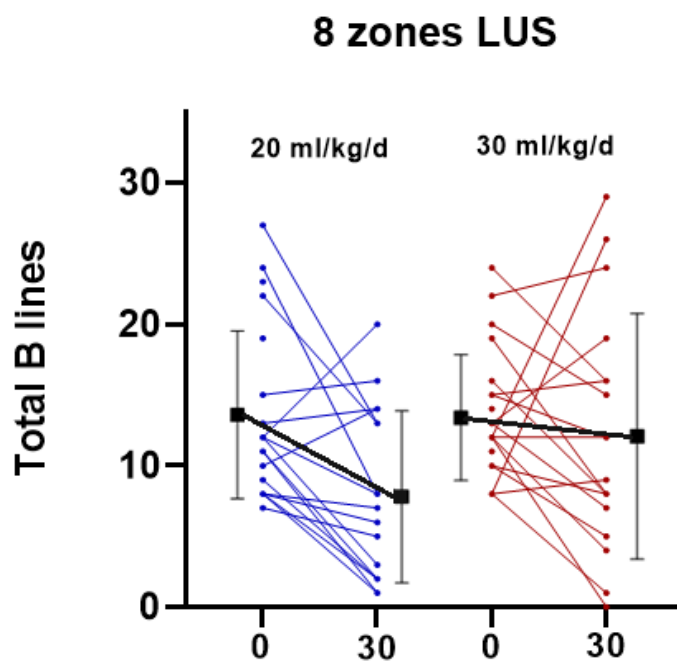


Figure 5A

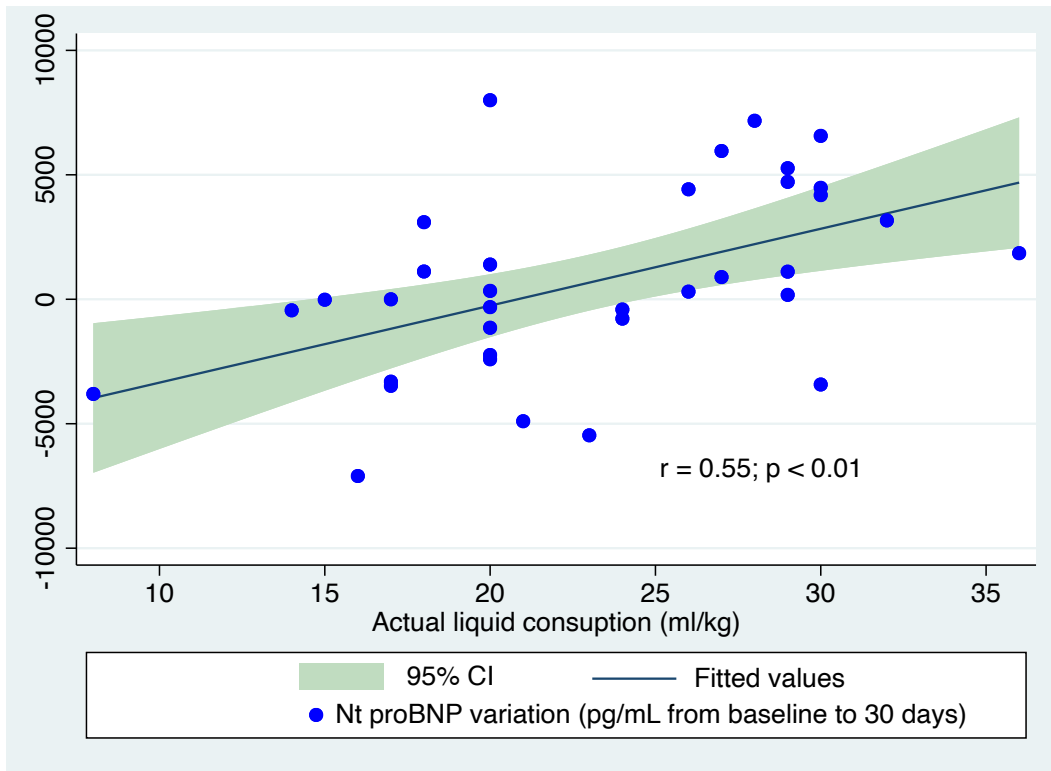


Figure 5B

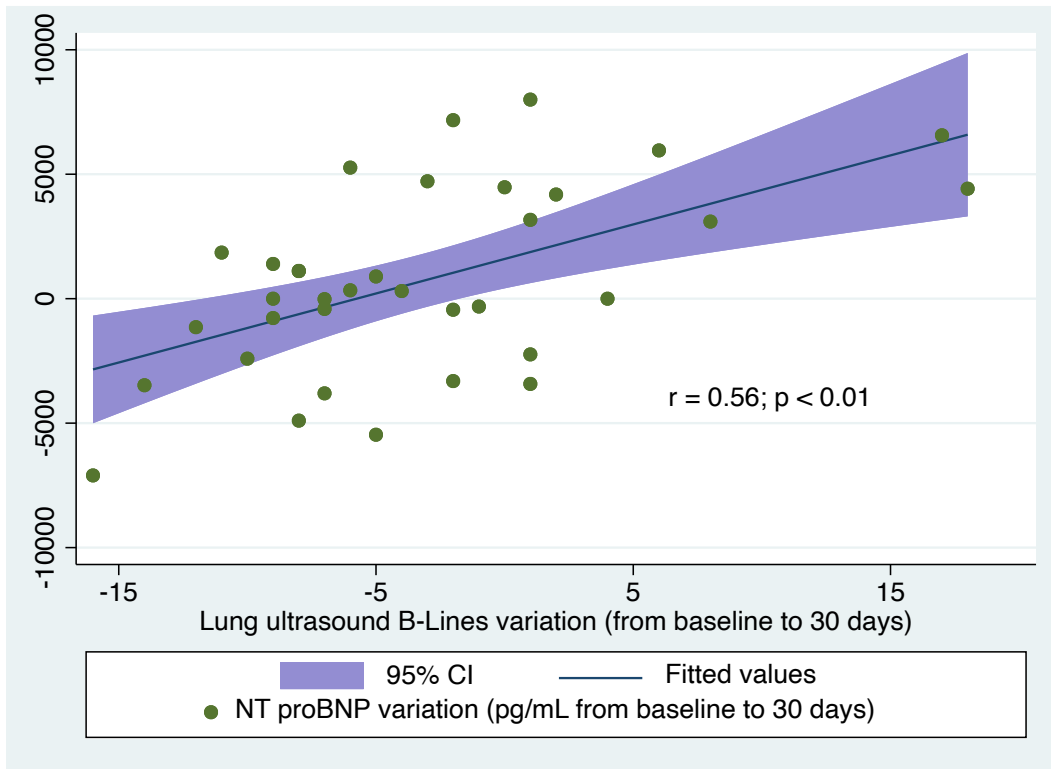


Figure 5C

