

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**O IMPACTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 NO PROGNÓSTICO DE
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA COM
FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA**

Maria Luíza Antoniuk Martineli

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Antônio Carlos Pereira Barreto

São Paulo

2023

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	1
LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	4
1.1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	4
1.1.1. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	4
1.1.2. EPIDEMIOLOGIA.....	6
1.1.3. FATORES DE RISCO E COMORBIDADES	7
1.1.4. MORTALIDADE E HOSPITALIZAÇÕES.....	10
1.1.5. FISIOPATOLOGIA.....	11
1.1.6. DIAGNÓSTICO.....	13
1.1.7. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS.....	14
1.2. DIABETES <i>MELLITUS</i>	15
1.2.1. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO.....	15
1.2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.2.3. FATORES DE RISCO.....	16
1.2.4. FISIOPATOLOGIA.....	17
1.2.5. DIAGNÓSTICO.....	18
1.2.6. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS.....	19
2. OBJETIVO.....	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
4.1. PREVALÊNCIA DO DIABETES NA IC.....	20
4.2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.....	21
4.3. DESFECHOS CLÍNICOS.....	24
4.4. IMPACTO DOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS NA IC E DM.....	26
5. CONCLUSÃO.....	33
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
ARM	Antagonista do Receptor de Mineralocorticoide
ATP	Adenosina Trifosfato
BB	Betabloqueador
BNP	Peptídeos Natriuréticos do Tipo B
CVD/DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
ECG	Eletrocardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GDMT	<i>Guideline-Directed Management and Therapy</i>
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEIr	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Lvemente Reduzida
ICFEm	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Melhorada
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFER	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
INRA	Inibidor da Neprilisina e do Receptor da Angiotensina
ISGLT-2	Inibidore do Co-transportador de Sódio-glicose 2
LV/VE	Ventrículo Esquerdo
NT-proBNP	Peptídeos Natriuréticos do Tipo B porção N-terminal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PN	Peptídeos Natriuréticos
RAAS/SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TZD	Tiazolidinediona

RESUMO

MARTINELI, MLA. O Impacto do Diabetes *Mellitus* Tipo 2 No Prognóstico De Pacientes Com Insuficiência Cardíaca Crônica Com Fração De Ejeção Reduzida
2023. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, diabetes *mellitus*, fração de ejeção reduzida, diabetes tipo 2.

INTRODUÇÃO: O diabetes *mellitus* e a insuficiência cardíaca são doenças cada vez mais comuns atualmente e a prevalência delas tende a aumentar ao longo dos anos. Estima-se que mais de 537 milhões de pessoas no mundo convivam com a DM e, a previsão é de que sejam 783 milhões até 2045 (IDF, 2021), enquanto a IC acomete cerca de 64,3 milhões de pessoas globalmente (Lippi G e Sanchis-Gomar F, 2020). A insuficiência cardíaca é frequentemente acompanhada de comorbidades que levam ao aumento da mortalidade e à diminuição da qualidade de vida (Van Deursen, et al. 2014). Dentre as principais, destacam-se a hipertensão arterial (70,8%), dislipidemia (36,75%) e diabetes (34%) (Albuquerque DC, et al. 2015). O DM aumenta de duas a quatro vezes a chance de um paciente desenvolver a insuficiência cardíaca, e o prognóstico desses pacientes é pior que para aqueles sem DM (Park JJ, 2021). O DM2, é caracterizado por uma deficiência no funcionamento da insulina produzida pelas células beta-pancreáticas, e a forma mais comum de diabetes (Qutuba, GK, et al. 2022), acometendo cerca de 90% da população diabética e, portanto, será o tipo de diabetes estudada no presente trabalho. De acordo com a *American Heart Association*, a IC é uma condição crônica e progressiva que acomete o músculo cardíaco e o torna incapaz de bombear sangue suficiente para suprir as demandas metabólicas dos tecidos e dos órgãos. Segundo a nova classificação da *European Society of Cardiology*, existem quatro formas de apresentação da IC com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo: a ICFEr, ICFElr, ICFEp e a ICFEm (Kim AH, Jang JE, Han J. 2022). Aproximadamente 40% dos pacientes hospitalizados com IC possuem DM, reforçando que além de aumentar o risco dos pacientes com IC em geral, o DM está associado ao aumento de morte e hospitalização em pacientes com IC (Shen J, Greenberg BH. 2021). E devido a maior concentração dados consolidados sobre a ICFEr, ela será nosso foco de estudo neste trabalho, juntamente com a DM2. **OBJETIVOS:** realizar uma revisão sistemática acerca do impacto do DM2 no prognóstico de pacientes com ICFEr, analisando sua incidência, evolução e tratamento em relação aos pacientes não diabéticos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Serão realizadas pesquisas em livros e bases de dados online, buscando por artigos científicos a partir das palavras-chave “insuficiência cardíaca”, “diabetes *mellitus*”, “fração de ejeção reduzida”, “diabetes tipo 2”, pesquisadas combinadas ou separadamente. Ainda, serão considerados apenas artigos publicados entre 2014 e 2023, em sua maioria na língua inglesa, selecionando-se os artigos mais relevantes para a composição do trabalho. **RESULTADOS ESPERADOS:** Espera-se que com esse trabalho, possamos entender melhor o impacto que o diabetes *mellitus* do tipo 2 promove no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca com

fração de ejeção reduzida, e discutir os atuais tratamentos farmacológicos que podem auxiliar tais pacientes.

1. INTRODUÇÃO

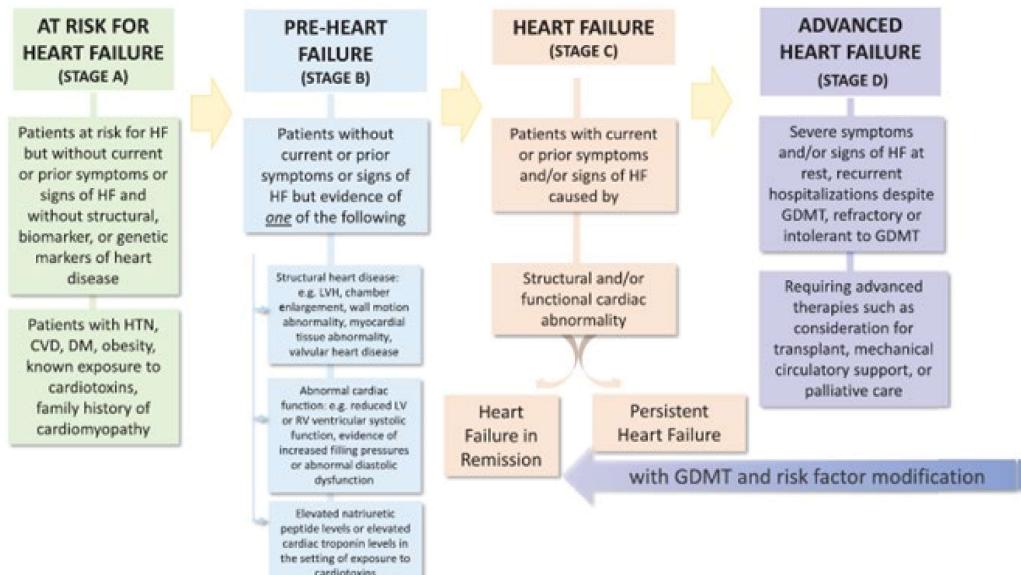
1.1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

1.1.1. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica com sintomas e/ou sinais causados por uma anomalia cardíaca estrutural e/ou funcional que corrobora em elevados níveis de peptídeos natriuréticos e/ou evidências de congestão pulmonar ou sistêmica. A IC tem implicações de amplo alcance não apenas em termos de mortalidade e morbidade para os indivíduos afetados, mas também em relação à infraestrutura necessária para fornecer cuidados a esses pacientes.

Ela é segmentada em diferentes estágios de acordo com o risco (Figura 1), sendo: em risco para IC (estágio A), para pacientes com risco de desenvolver IC mas sem sintomas ou sinais anteriores ou atuais de IC e sem evidências estruturais ou biomarcadores de doenças cardíacas; pré IC (estágio B), para pacientes sem sintomas ou sinais anteriores ou atuais de IC, mas com evidências de doença cardíaca estrutural ou função cardíaca anormal, ou com níveis elevados de peptídeos natriuréticos do tipo B; IC (estágio C), para pacientes com sintomas ou sinais anteriores ou atuais de IC causados por anormalidade cardíaca funcional e/ou estrutural; IC avançada (estágio D), para pacientes com sintomas e/ou sinais severos de IC em repouso, hospitalizações recorrentes apesar dos GDMTs, refratários ou intolerantes aos GDMTs, exigindo terapias avançadas como transplantes, suporte circulatório mecânico ou cuidados paliativos (Bozkurt, et al. 2021).

Figura 1: Estágios de desenvolvimento e progressão da IC.



Fonte: Extraída de Bozkurt, et al. 2021.

Ainda segundo a *European Society of Cardiology*, a classificação da insuficiência cardíaca se dá de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), quando a FEVE é menor que 40%, insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEIr), quando a FEVE está entre 41% e 49%, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), quando a FEVE é maior que 50%, e a insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada (ICFEm), quando a FEVE basal que era menor que 40% sofre um aumento de até 10 pontos até se tornar maior que 40%.

Entretanto, importante ressaltar que a FEVE não é uma medida singular que deve ser considerada de forma isolada para definição do tratamento do paciente, os volumes da câmara e outros parâmetros estruturais e funcionais do coração são importantes para caracterização fenotípica, etiologia ou prognóstico. Também, não se deve esquecer que esta é uma doença crônica, e que mesmo a fração de ejeção melhorada não deve significar a descontinuação do tratamento pois pode gerar piores desfechos, como demonstrado nos resultados do estudo TRED-HF. Por fim, pacientes com ICFElr que tenham melhorado a FEVE até $\geq 50\%$ também podem ser enquadrados na categoria de ICFEm (Bozkurt, et al. 2021).

Outra classificação da insuficiência cardíaca, baseada na *New York Heart Association*, avalia os sintomas e capacidade funcional dos pacientes, geralmente nos estágios C e D da doença. Ela costuma ser utilizada como preditora de mortalidade e amplamente utilizada na prática clínica para determinar a elegibilidade dos pacientes para as estratégias de tratamento. Para tanto, a classificação NYHA é considerada subjetiva, visto que os sintomas e capacidade funcional dos pacientes podem variar ao longo do tempo (Heidenreich PA, et al. 2022). Esse sistema classifica a IC em uma escala de I a IV sendo: Classe I, pacientes sem sintomas com atividade física normal; classe II, ligeira limitação em atividades físicas habituais; classe III, pacientes confortáveis em repouso, mas com sintomas moderados em atividade física habitual; e classe IV, severa dispneia, mesmo em repouso (Roger VL, 2021).

É importante especificar a classe funcional NYHA assim que obtiver o diagnóstico inicial e após o início do tratamento farmacológico contínuo, visto que um paciente em fase C, por exemplo, pode tornar-se assintomático com o tratamento, sendo classificado como NYHA I. O aumento da classe funcional NYHA está relacionado a um pior prognóstico (Bozkurt, et al. 2021).

Como a maioria da literatura científica e dos estudos clínicos de insuficiência cardíaca aborda a ICFEr, e dados sobre ICFEp ainda estão em construção, devido a essa limitação de disponibilidade de dados, para o presente trabalho optou-se por direcionar a atenção para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, a fim de contribuir de forma mais significativa para a compreensão dessa condição clínica.

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

Foi realizada uma busca eletrônica no Registro *Global Health Data Exchange* (GHDx), com a palavra-chave "insuficiência cardíaca". Como resultado, estima-se que 64,34 milhões de pessoas no mundo convivam com insuficiência cardíaca (8,52 por 1000 habitantes), número que corresponde a 9,91 milhões de anos perdidos devido à incapacidade (YLDs), e que essa perda de anos é maior em homens (Lippi G e Sanchis-Gomar F, 2020). Nos países desenvolvidos, a prevalência estimada é de 1% a 2% da população adulta, afetando predominantemente a população acima de 60 anos.

O número absoluto de pacientes com IC têm aumentado como resultado do envelhecimento da população a nível global, e do aumento da sobrevida dos pacientes após o diagnóstico. As diferenças entre as taxas de prevalência encontradas nos estudos demonstram que mesmo a IC sendo uma doença de prognóstico grave, mais da metade dos casos não são identificados. As razões para essa não detecção são inúmeras, e incluem a classificação errada como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), envelhecimento ou obesidade, por conta da semelhança dos sintomas, e indisponibilidade de ecocardiografias na atenção primária.

As mulheres possuem incidência significativamente menor de insuficiência cardíaca em relação aos homens (em todas as categorias etárias, exceto maiores de 74 anos), no registro *SwedeHF*, as mulheres representavam 29% dos casos de ICFer, mas a taxa de prevalência representa aproximadamente metade dos casos.

Há uma escassez de dados epidemiológicos fora dos países da América do Norte e Europa (Groenewegen A, et al. 2020). Para tanto, são notáveis as disparidades encontradas em todos os indicadores-chave sobre IC nas populações negras, hispânicas, latinas e asiáticas. Nas populações negras, a causa raiz dessa trajetória adversa está fundamentada no racismo estrutural, que surge cedo na vida dessas pessoas e é amplificado ao longo do tempo pelos determinantes sociais de saúde prejudiciais e pela disparidade no acesso e entrega de cuidados. De modo geral, os dados sobre a incidência de IC em hispânicos e latinos são bastante escassos. Os dados disponíveis provêm principalmente do estudo MESA, que estimou a incidência de insuficiência cardíaca em hispânicos, maior do que a observada entre brancos não hispânicos e menor do que a observada entre negros não hispânicos. Além disso, a população sul-asiática possui dados quase ausentes sobre insuficiência cardíaca, importante lacuna de conhecimento a ser abordada em estudos futuros, dada a alta carga de doenças cardiovasculares ateroscleróticas e fatores de risco associados entre tal população (Roger VL, 2021).

1.1.3. FATORES DE RISCO E COMORBIDADES

Como a insuficiência cardíaca pode ser vista como a fase crônica de qualquer doença que leva a um comprometimento funcional cardíaco, atribuir uma causa

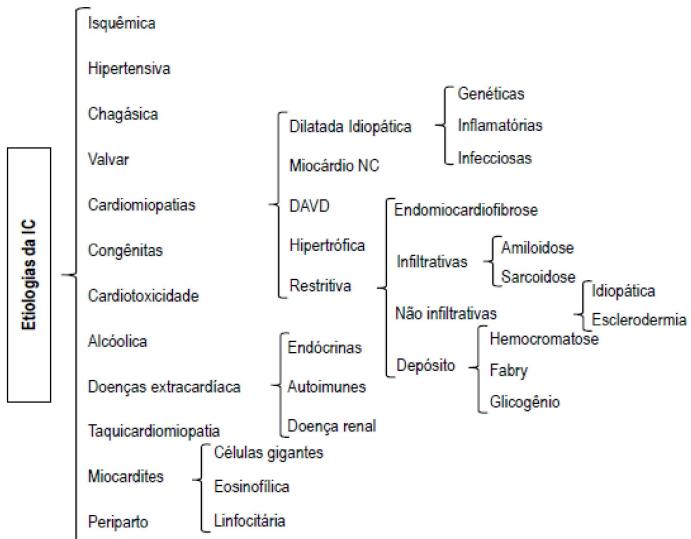
específica à IC em um indivíduo é desafiador. Múltiplas causas frequentemente coexistem e a maioria das comorbidades não ocorre independentemente da insuficiência cardíaca, mas compartilham um conjunto de fatores de risco, têm um papel na patogênese da síndrome ou funcionam como um fator perpetuante.

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca apresenta multimorbidade e o número de pacientes com três ou mais comorbidades crônicas aumentou de 68% em 2002 para 87% em 2014 (Groenewegen A, et al. 2020), sendo associadas a um aumento da morbidade, mortalidade e piora da qualidade de vida (van der Wal HH, et al. 2017). No Estudo *BOSTAT-CHF*, uma ampla coorte de pacientes com IC foi estudada para avaliar 8 comorbidades não cardíacas, sendo que as de maior prevalência foram a doença renal crônica (DRC), anemia, diabetes e obesidade.

Embora os mecanismos exatos que justifiquem o aumento do risco de mortalidade em pacientes com múltiplas comorbidades ainda não sejam claros, algumas hipóteses foram formuladas. A IC pode resultar em mais comorbidades devido à fadiga e falta de ar, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças como diabetes e obesidade. Além disso, pacientes com múltiplas comorbidades frequentemente apresentam uma IC mais grave e, portanto, estão associados a maiores riscos de mortalidade e hospitalização. As comorbidades também podem piorar a IC por meio dos medicamentos utilizados para o tratamento, influenciando seu efeito no prognóstico desses pacientes. O tratamento ideal para IC e suas comorbidades é um desafio clínico, portanto, otimizar o tratamento das comorbidades pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes (Streng KW, et al. 2018).

Várias coortes baseadas na população examinaram os fatores comuns que predispõem à insuficiência cardíaca, principalmente a doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes, obesidade e tabagismo, e exceto pelo tabagismo, a carga de fatores de risco em pacientes com insuficiência cardíaca está aumentando ao longo do tempo.

Figura 2: Principais etiologias da insuficiência cardíaca.



Fonte: Extraída de Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018.

A doença cardíaca isquêmica provavelmente continuará sendo um grande contribuinte para a incidência de IC, como um sucesso irônico da melhoria da sobrevida após o infarto do miocárdio e o envelhecimento da população em geral. A hipertensão é outro fator de risco importante, sua presença aumentou de 54% para 76% nos casos incidentes de insuficiência cardíaca entre 2002 e 2014.

Ainda, o diabetes é altamente prevalente e está presente em aproximadamente 40% dos pacientes com ICFER. O diabetes e a obesidade afetam a função ventricular esquerda também na ausência de doença arterial coronariana e hipertensão. A taxa de obesidade está aumentando rapidamente, e os efeitos cumulativos de anos vividos com excesso de gordura foram relacionados ao risco de insuficiência cardíaca.

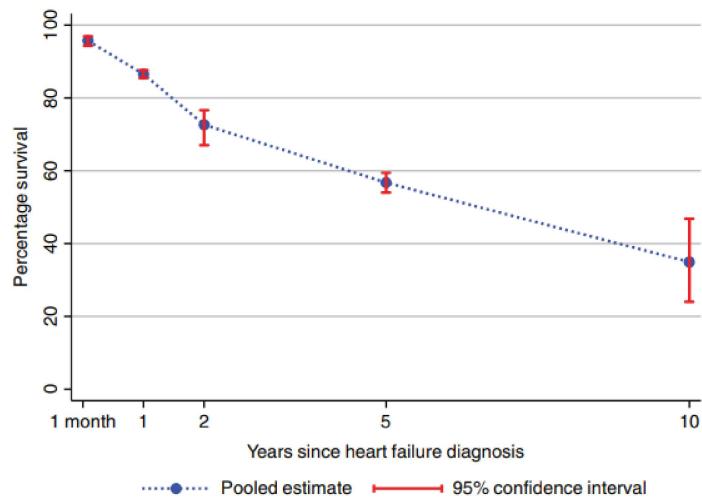
O *status socioeconômico* é um fator de risco bem reconhecido para doenças cardiovasculares. Uma meta-análise recente de 11 estudos constatou que o baixo *status socioeconômico* avaliado por todas as medidas comuns (educação, renda, ocupação e área) aumenta independentemente o risco de insuficiência cardíaca incidente em 62%, no geral. O *status socioeconômico* mais baixo está associado a uma maior prevalência de fatores de risco comportamentais desfavoráveis, incluindo inatividade física, dieta pobre, tabagismo e falta de adesão aos medicamentos. Por último, o acesso e a utilização

de cuidados de saúde diminuem com o *status* socioeconômico, mesmo em países com sistemas de saúde universal (Groenewegen A, et al. 2020).

1.1.4. MORTALIDADE E HOSPITALIZAÇÕES

As altas taxas de mortalidade em estudos observacionais contrastam com as taxas em populações de ensaios clínicos, que geralmente incluem pacientes ambulatoriais "estáveis", mais jovens e com menos comorbidades, resultando em uma taxa de mortalidade mais baixa. Uma meta-análise recente que incluiu mais de 1,5 milhão de pacientes com insuficiência cardíaca de todos os tipos estimou a sobrevida em 1, 2, 5 e 10 anos em 87%, 73%, 57% e 35%, respectivamente, conforme Gráfico 1. A mortalidade foi menor em estudos realizados na atenção secundária, o que foi atribuído a taxas mais elevadas de prescrição de medicamentos para IC (Groenewegen A, et al. 2020).

Gráfico 1: Taxa de sobrevivência combinada para pessoas com insuficiência cardíaca ao longo do tempo.



Fonte: Extraído de Jones NR, et al. 2019.

Estimar o número de mortes atribuíveis à insuficiência cardíaca como a causa real da morte é difícil, e geralmente é considerada a causa mais provável. Anteriormente, a maioria dos pacientes com IC morria de causas cardiovasculares. No Estudo de Framingham, as causas de morte foram adjudicadas por um painel de especialistas para 463 participantes que morreram entre 1974 e 2004. Cerca de 66% morreram de causas

cardiovasculares, dos quais 70% tinham ICFer. Em uma análise recente de 12 ensaios clínicos (1995-2014), a morte cardíaca súbita (ou inesperada) ocorreu em 8,9% dos pacientes com ICFer. Houve uma queda no risco de morte súbita de 44% ao longo dos 19 anos estudados (Groenewegen A, et al. 2020).

Já as hospitalizações por insuficiência cardíaca representam de 1% a 2% de todas as internações hospitalares e a insuficiência cardíaca é o diagnóstico mais comum em pacientes hospitalizados com idade acima de 65 anos. Após o diagnóstico inicial, o paciente com IC é hospitalizado em média uma vez por ano. Na coorte *Get With The Guidelines-Heart Failure*, foram explorados os desfechos de longo prazo entre quase 40.000 pacientes hospitalizados por IC, e foi encontrada uma taxa de mortalidade de 75% em 5 anos, independentemente da FEVE. No Brasil, de acordo com os dados do DATASUS, a IC é a terceira maior causa de hospitalizações em pacientes acima de 60 anos, ficando atrás das hospitalizações por câncer (somando-se todos os tipos) e pneumonia apenas (Ministério da Saúde, 2022).

A insuficiência cardíaca é, de todos os diagnósticos, a que está associada à maior taxa de readmissão em 30 dias (cerca de 20-25%). Aproximadamente metade dos pacientes será readmitida pelo menos uma vez no primeiro ano após o diagnóstico, 20% serão readmitidos novamente nesse mesmo ano, e mais de 80% serão readmitidos em até 5 anos. As readmissões muitas vezes são por motivos diferentes da IC, refletindo a alta carga de comorbidades nesses pacientes. Apenas cerca de 35% das readmissões em 30 dias são por insuficiência cardíaca e cerca de metade são por causas cardiovasculares em geral. Os números absolutos de internações hospitalares por IC são projetados para aumentar em cerca de 50% nos próximos 25 anos, devido ao envelhecimento e ao crescimento da população (Groenewegen A, et al. 2020).

1.1.5. FISIOPATOLOGIA

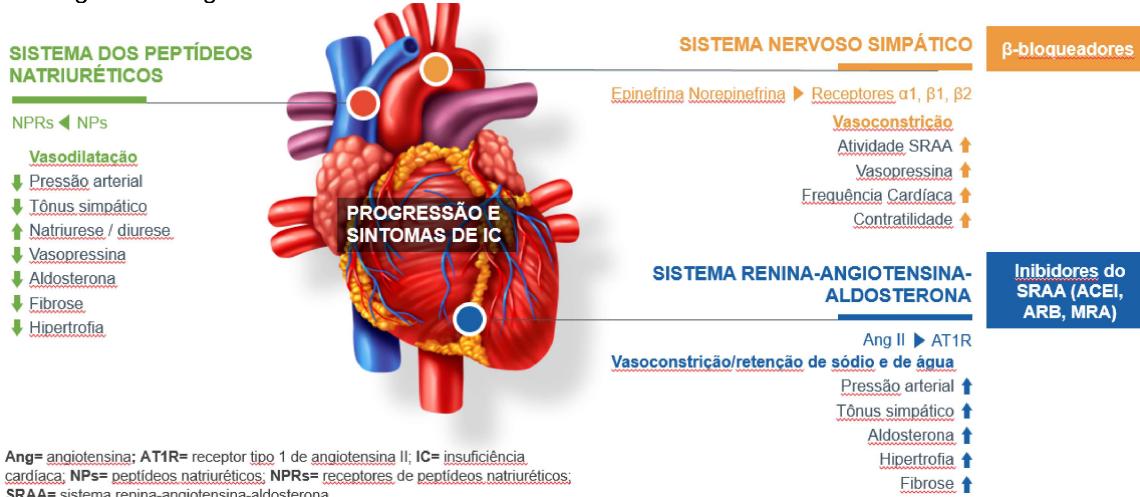
Uma série de eventos é ativada pelo organismo por meio de mecanismos neuro-hormonais, a fim de compensar a redução do débito cardíaco provocado pela IC. Contudo, devido à constante descompensação desses indivíduos, há uma sobrecarga do sistema cardiovascular em diversos aspectos funcionais. No que tange a disfunção neuro-hormonal, há a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do sistema

nervoso simpático e aumento da secreção de peptídeos natriuréticos. Essas alterações levam a um aumento da retenção de sódio e água pelos rins, vasoconstrição periférica e remodelação ventricular progressiva. A ativação prolongada desses sistemas neurohormonais pode levar a alterações estruturais, como hipertrofia cardíaca, apoptose celular, fibrose, inflamação e disfunção endotelial.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado quando há baixo débito cardíaco e renal, em que ocorre a liberação da renina, que após algumas transformações é convertida em angiotensina II (Ang-II), ativando os receptores AT1R, e promovendo uma série de mecanismos, como demonstrado na Figura 3 abaixo. Juntamente com a ativação do SRAA ocorre a ativação do sistema nervoso simpático.

Os peptídeos natriuréticos atuam contrabalanceando os efeitos causados pela ativação do SRAA e SNS. Tais peptídeos amenizam a vasoconstrição e a retenção de sódio, retardando o remodelamento cardíaco e vascular. Uma das vias de metabolização dos PNPs é através da ação enzimática das neprilisinas, que catalisam sua degradação e de alguns Ang-II (Scolari FL, et al. 2018).

Figura 3: Progressão e sintomas da IC.



Fonte: adaptado de Levin ER, Gardner DG, Samson WK. 1998; Nathiswan S, Talbert RL. 2002; Kemp CD, Conte JV. 2012; Schrier RW, Abraham WT. 1999.

A ICFEr é caracterizada por uma perda substancial de cardiomiócitos aguda ou crônica, resultando no desenvolvimento de disfunção sistólica, seguida por incapacidade do ventrículo esquerdo de contrair adequadamente. Em consequência, pode ser observado remodelamento excêntrico com tecido fibroso excessivo. Além disso, os

cardiomiócitos são mais finos, mais alongados e apresentam menor densidade miofibrilar (Schwinger RHG, 2021).

1.1.6. DIAGNÓSTICO

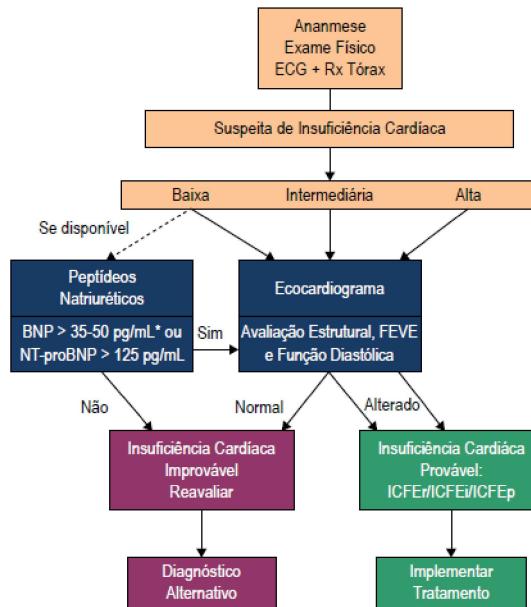
Dentre as formas de manifestação da IC, temos certos sintomas, como baixo débito cardíaco e/ou congestão pulmonar ou sistêmica, tanto em repouso como durante o esforço físico. Para detectar a presença da IC, é necessário realizar uma anamnese detalhada e um exame físico minucioso, buscando identificar tais sinais e sintomas, especialmente: dispneia, ortopneia, fadiga e intolerância aos exercícios, tosse noturna, ganho de peso, dor abdominal, perda de apetite e de peso. Entretanto, em pacientes crônicos, os sinais clínicos de congestão podem estar atenuados ou ausentes, devido aos mecanismos adaptativos e à capacidade do sistema linfático de lidar com a congestão. Portanto, esses sinais clínicos podem ter baixa sensibilidade e especificidade e por isso alguns escores clínicos têm sido desenvolvidos para auxiliar nessa detecção.

Ainda segundo a Diretriz Brasileira de IC Crônica e Aguda, além da anamnese e exame físico são recomendados alguns exames clínicos, como ecocardiograma transtorácico e dosagem de peptídeos natriuréticos. Outros exames de imagem podem ser utilizados quando os não invasivos forem inconclusivos, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. A ecocardiografia é um dos exames mais úteis e com amplo acesso para estabelecer o diagnóstico de pacientes com suspeita de IC. Ela fornece informações imediatas sobre os volumes da câmara, a função ventricular sistólica e diastólica, a espessura da parede, a função valvar e a hipertensão pulmonar.

A concentração plasmática de PN pode ser usada como um teste diagnóstico inicial, especialmente nos casos não agudos quando a ecocardiografia não está imediatamente disponível. Pacientes com resultados abaixo do ponto de corte que excluiria disfunção cardíaca importante não precisam de ecocardiografia. Pacientes com concentrações plasmáticas normais de PN provavelmente não possuem IC (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018).

Um eletrocardiograma anormal aumenta a probabilidade do diagnóstico de IC, mas tem baixa especificidade. Algumas anormalidades no ECG fornecem informações sobre a etiologia (por exemplo, infarto do miocárdio) e os achados no ECG podem fornecer indicações para a terapia (ESC, 2016).

Figura 4: Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca.



Fonte: Extraída de Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018.

1.1.7. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Com numerosas terapias farmacológicas pré-existentes e novas opções surgindo, a abordagem de priorizar e prescrever múltiplas terapias em sequência para pacientes continua sendo um desafio para alguns clínicos, especialmente para aqueles que possuem recursos limitados disponíveis. Para tanto, quatro medicações foram incluídas no *GDMT* para tratamento da ICFEr, segundo Heidenreich PA, et al. 2022.

O objetivo principal dessa proposta é proporcionar aos pacientes acesso a todas as classes de medicamentos mostradas para melhorar os resultados do paciente na ICFEr por meio de vias mecanísticas independentes. Essa abordagem permitirá o direcionamento simultâneo da modulação da angiotensina II, norepinefrina, aldosterona, neprilisina e SGLT2, por meio da administração de uma combinação de quatro medicamentos: INRA, betabloqueadores, ARMs e inibidores do SGLT2.

O INRA é uma classe terapêutica de agentes que atuam simultaneamente no SRAA e no sistema de endopeptidase neutra. O primeiro da classe é o sacubitril valsartana sódico hidratado, uma molécula que combina a valsartana e o sacubitril em uma única substância. Ao inibir a neprilisina, a degradação de BNP é retardada. Este, por sua vez, inibe a secreção de renina e aldosterona, reduzindo a vasoconstrição, a retenção

de sódio e água e a hipertrofia miocárdica (ESC, 2016). A classe de betabloqueadores é composta principalmente por carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol (Park JJ, 2021). Eles causam redução no consumo de oxigênio pelo miocárdio e previnem as consequências prejudiciais de uma estimulação adrenérgica prolongada. Os antagonistas do receptor de mineralocorticoide possuem ações antifibróticas e antipertróficas. Representados principalmente pela espironolactona e eplerenona (Ghionzol N, et al. 2022), contribuem através da retenção de água e sódio, e perda de potássio (Fernandes SL, et al. 2020). Por fim, os iSGLT-2, que incluem principalmente a dapaglifozina e a empaglifozina, reduzem o estresse oxidativo, a inflamação e a fibrose no sistema CV, possuem proteção cardiorrenal, diminuem as concentrações de potássio e cálcio e podem atuar na ativação simpática (Ghionzol N, et al. 2022).

1.2. DIABETES MELLITUS

1.2.1. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

O termo diabetes descreve um grupo de desordens metabólicas caracterizadas e identificadas pela presença de hiperglicemia na ausência de tratamento. É consensual que a característica subjacente comum a todos os tipos de diabetes é a disfunção ou destruição das células beta pancreáticas. Compreender o estado das células beta pode ajudar a definir subtipos de diabetes e orientar o tratamento (World Health Organization, 2019).

Ainda de acordo com a Organização Mundial da Saúde, existem alguns tipos de diabetes, em que se destaca: o tipo 1, também chamado de diabetes insulinodependente, em que as células beta pancreáticas são destruídas, resultando na deficiência absoluta de insulina; o tipo 2, também conhecido como diabetes não insulinodependente ou insulinorresistente (Karwi QG, et al. 2022), caracterizado pela resistência periférica à ação da insulina ou da redução progressiva da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas; diabetes gestacional, que ocorre durante a gravidez em mulheres que apresentam resistência à insulina, levando a aumentos dos níveis de glicose sanguínea, podendo inclusive desaparecer após o parto; e outros tipos de diabetes, causadas por doenças pancreáticas, defeitos genéticos da função das células beta, doenças

endócrinas, uso de medicamentos e outras condições médicas (World Health Organization, 2019).

1.2.2. EPIDEMIOLOGIA

O diabetes *mellitus* representa um importante problema de saúde pública, sendo reconhecida como uma das doenças crônicas mais comuns em quase todos os países, associada a morte prematura e incapacidade (Lovic D, et al. 2020). Estima-se que 537 milhões de pessoas no mundo, entre 20 e 79 anos, convivam com a DM atualmente e, mesmo sendo esperado um aumento da população diabética com mais de 60 anos devido ao envelhecimento da população mundial, se não houver intervenções, são esperados mais de 783 milhões de casos até 2045 (IDF, 2021).

A prevalência é maior em países de baixa e média renda, em comparação aos de alta renda (World Health Organization, 2019). Além disso, a prevalência estimada de DM em mulheres de 20 a 79 anos é ligeiramente menor do que em homens (10,2% vs 10,8%) (IDF, 2021). Dentre os tipos de DM, a mais comumente encontrada é a do tipo 2, presente em cerca de 90% dos pacientes com diabetes (Triposkiadis F, et al. 2021), e por isso, a DM2 será objeto de estudo deste trabalho.

1.2.3. FATORES DE RISCO

Mesmo sendo uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo e com uma alta quantia de dados coletados e analisados, o mecanismo real de desenvolvimento do DM2 não é totalmente compreendido. Sabe-se, porém, que certos fatores desempenham um papel fundamental no início do DM2, tanto genéticos quanto epigenéticos.

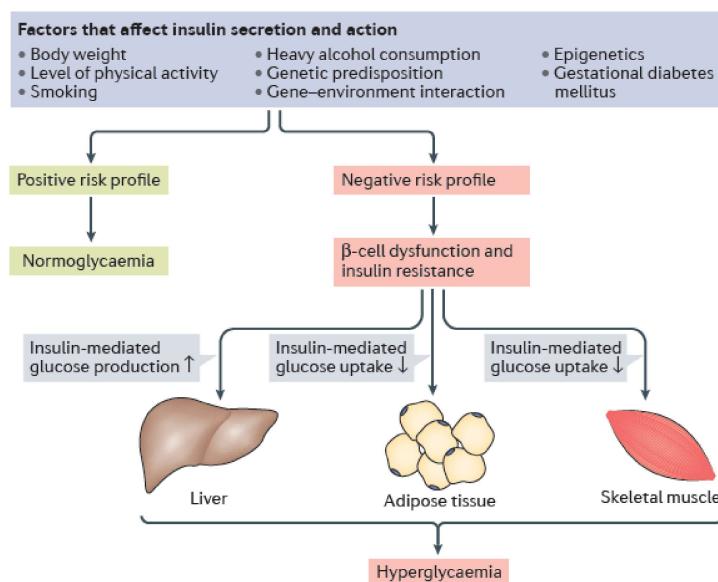
A obesidade desencadeia uma via de sinalização inflamatória no tecido adiposo, que pode promover resistência à insulina. Aproximadamente 50% das pessoas com DM2 são obesas, e cerca de 90% dos pacientes diabéticos estão acima do peso; o estilo de vida sedentário é comprovado como uma das principais causas de desenvolvimento do DM2, não só porque está fortemente correlacionado ao ganho de peso e a obesidade, mas também porque há uma relação inversa entre o sedentarismo e a sensibilidade à insulina; em relação à idade, um número considerável de estudos constatou que as chances de desenvolver DM2 aumentam com a idade, sendo observado que o corpo

produz cada vez menos insulina a medida que envelhece; a probabilidade de desenvolver diabetes de acordo com o gênero decorre de vários fatores biológicos e ambientais. Anatomicamente, homens e mulheres têm distribuição de gordura corporal e tecido adiposo marrom (TAM) diferentes, e o aumento da atividade do TAM reverte à obesidade, aumenta a adiponectina e reduz a resistência à insulina; a hipertensão também é um fator de risco reconhecido para desenvolvimento do DM, assim como o tabagismo e o álcool; por fim, vários estudos identificaram que pessoas de certos grupos étnicos têm maiores chances de desenvolver DM2 que outras. Por exemplo, índios Pima que vivem em países ocidentais têm o dobro do risco de DM2 em comparação com europeus nativos. Também foi constatado que pessoas cujos pais têm DM2 têm 6 vezes mais risco de desenvolver DM2, em comparação com o grupo de controle (Khan RMM, et al. 2019).

1.2.4. FISIOPATOLOGIA

Quando os loops de feedback entre a ação e a secreção de insulina não funcionam corretamente, a ação da insulina nos tecidos sensíveis a ela, como fígado, músculo e tecido adiposo, e a secreção de insulina pelas células beta das ilhotas pancreáticas são afetadas, o que resulta em níveis anormais de glicose no sangue (Figura 05).

Figura 05: Fisiopatologia da hiperglicemia no DM2.



Fonte: Extraída de Zheng Y, Ley SH e Hu FB, 2021.

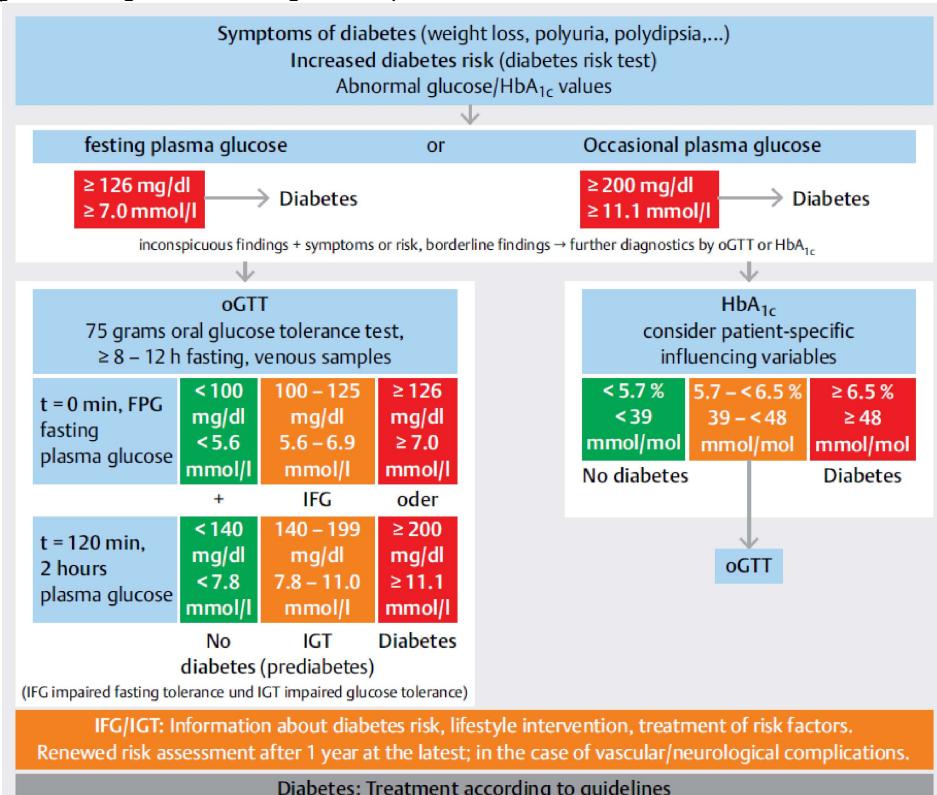
No DM2, a resistência à insulina contribui para o aumento da produção de glicose no fígado e diminuição da captação de glicose no músculo e no tecido adiposo em um nível de insulina definido. Além disso, a disfunção das células beta resulta em liberação reduzida de insulina, que é insuficiente para manter níveis normais de glicose. Embora a predisposição individual ao DM2 tenha uma forte base genética, evidências de estudos epidemiológicos sugerem que muitos casos de diabetes podem ser prevenidos com modificações no estilo de vida (Zheng Y, Ley SH e Hu FB. 2021).

1.2.5. DIAGNÓSTICO

A maioria das diretrizes usa os critérios diagnósticos propostos pela IDF e pela OMS para o diagnóstico de pacientes diabéticos (IDF, 2021). Atualmente, são recomendados quatro testes, sendo eles (World Health Organization, 2019): teste de glicose plasmática em jejum (FPG), em que o jejum se refere à ausência de ingestão de alimentos e bebidas, exceto água, por pelo menos 8 horas antes do teste; teste de tolerância oral à glicose (OGTT), em que o paciente consome uma solução de xarope de glicose contendo 75 g de glicose e, em seguida, é realizado um exame de sangue para determinar a glicose plasmática em 2 horas (PG); níveis de A1C (hemoglobina glicada) por meio de um teste laboratorial; glicose plasmática aleatória igual ou superior a 200 mg/dL ou 11,1 mmol/L em pacientes que apresentaram sintomas de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica (Khan RMM, et al. 2019).

A Figura 06 abaixo, sumariza os resultados esperados desses exames para que, na presença de sinais e sintomas, a pessoa seja considerada dentro da normalidade, com diabetes ou com pré diabetes. Se valores elevados forem detectados em pessoas assintomáticas, é recomendado repetir o teste para confirmar o diagnóstico (World Health Organization, 2019). Como os resultados de cada teste individualmente pode ter mais de um significado clínico, é recomendado que mais de um teste seja usado para conclusão do diagnóstico de DM (Khan RMM, et al. 2019).

Figura 06: Algoritmo de diagnóstico para o diabetes.



Fonte: Extraída de Petersmann A, et al. 2019.

1.2.6. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Dentre as diversas classes de antidiabéticos disponíveis para o tratamento da DM2, algumas contempladas são: a metformina, pertencente a classe das biguanidas, e um dos medicamentos antidiabéticos mais comumente utilizados. Ela atua principalmente diminuindo a taxa de produção de glicose hepática e potencializando a ação da insulina nos músculos esqueléticos (Khan RMM, et al. 2019); A classe das sulfonilureias, representada pelas glicazidas, glimepiridas e glipizidas, atuam estimulando a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas; Os inibidores da DPP-4 contemplados pelas gliptinas, possuem como mecanismo de ação o aumento da secreção de insulina e a diminuição da secreção de glucagon; Os iSGLT-2, representado pelas glifozinas (canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina, principalmente), atuam sobretudo no aumento da excreção urinária de glicose pelos rins; Os agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida, agem no aumento da secreção de insulina e redução da secreção do glucagon, além de diminuírem o esvaziamento gástrico e promoverem saciedade,

principalmente através da ligação a receptores no hipotálamo e tronco cerebral (Ahmad E, et al. 2022); Por fim, as tiazolidinedionas têm como alvo os receptores PPAR- γ , e funcionam tornando os adipócitos, o fígado e as células musculares mais sensíveis à insulina e preservando a função das células beta (Khan RMM, et al. 2019).

2. OBJETIVO

O objetivo do trabalho é realizar uma revisão sistemática acerca do impacto do diabetes *mellitus* do tipo 2 no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, analisando sua incidência, evolução e tratamento nos pacientes com ICFer, em relação aos pacientes não diabéticos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática sobre o tema a partir de textos e publicações obtidos nas bases de dados científicos e de livre acesso como PubMed, Web of Science, Google Acadêmico, Scielo, Embase e ScienceDirect, bem como revistas e jornais científicos, além de publicações oficiais do governo. Foram selecionados os artigos conforme os seguintes parâmetros:

- Pesquisa individual ou em combinação dos seguintes termos, incluindo-se os seus equivalentes em inglês: “insuficiência cardíaca”, “diabetes mellitus”, “fração de ejeção reduzida”, “diabetes tipo 2”;
- Critérios de inclusão: artigos científicos publicados entre 2014 e 2023 que tenham relação com o tema tratado neste trabalho, escritos em português ou em inglês;
- Critérios de exclusão: artigos científicos publicados anteriormente ao ano 2014 e que não tenham relação com o objetivo desta revisão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. PREVALÊNCIA DO DIABETES NA IC

O diabetes é um fator de risco significativo para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (Park JJ, 2021). Dado que a prevalência de IC e DM são altas, é esperado que as duas doenças coexistam em muitos pacientes (Shen J e Greenberg H, 2021), acometendo cerca de 25% na IC crônica (Rosano GMC, Vitale C, Seferovic P.

2017), dos quais 40% são pacientes com ICFer (Groenewegen A, et al. 2020). Isso pode complicar o tratamento e resultar em um pior prognóstico em relação àqueles sem alguma das doenças (Park JJ, 2021). O Estudo do Coração de Framingham, que incluiu 5209 pacientes acompanhados por 18 anos, relatou uma incidência de IC 5 vezes maior nas mulheres em relação aos homens (2,4 vezes), mesmo após ajuste para outros fatores de risco (Triposkiadis F, et al. 2021).

Cada aumento de 1% na hemoglobina A1c glicada está associado a um aumento de 8% no risco de IC em pacientes com DM2. A prevalência de disfunção cardíaca é alta em pacientes com DM2, chegando 35%. Ainda, em um estudo com mais de 100.000 pacientes com IC, a incidência anual de DM2 foi de aproximadamente 2% nos primeiros anos após o diagnóstico de IC, aumentando para cerca de 3% após 5 anos (Triposkiadis F, et al. 2021). Embora os pacientes com as duas comorbidades apresentem mais de duas vezes o risco de mortalidade e quase cinco vezes mais risco de hospitalizações por IC em comparação com aqueles sem nenhuma das condições, menos de 15% dos participantes de ensaios clínicos de desfecho cardiovascular para DM2 apresentaram IC no início do estudo (McAlister FA, et al. 2020).

O risco de IC é ainda maior em pacientes com diabetes diagnosticados antes dos 40 anos. De fato, esses pacientes têm um risco relativo 4,8 vezes maior para IC em comparação com não diabéticos. Aqueles com pré-diabetes também têm um risco de doença cardiovascular semelhante ao de indivíduos com DM2. Portanto, é crucial que pacientes com diabetes e pré-diabetes recebam constante vigilância para IC e tratamento intensivo de fatores de risco cardiorrenais para reduzir o risco de IC e outras complicações cardiovasculares (Liu JJ, et al. 2022). Ainda, como ambas as doenças podem resultar em tolerância reduzida ao exercício, e como ter um estilo de vida sedentário pode mascarar os sintomas da IC, os pacientes com diabetes que desenvolvem insuficiência cardíaca correm o risco de permanecerem não reconhecidos (Groenewegen A, et al. 2020).

4.2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

O DM pode contribuir para o desenvolvimento de doença cardíaca estrutural e insuficiência cardíaca por meio de mecanismos sistêmicos, miocárdicos e celulares

(Dunlay SM, et al. 2019). A patogênese da insuficiência cardíaca de início recente em DM é complexa e têm sido em grande parte atribuída ao efeito tóxico direto da hiperglicemia e da cardiomiopatia diabética, bem como à frequentemente coexistência da hipertensão, doença arterial coronariana, disfunção microvascular coronariana e nefropatia diabética. Em pacientes com DM2, a insuficiência cardíaca se desenvolve principalmente no contexto de sobrepeso/obesidade (Triposkiadis F, et al. 2021).

O metabolismo glicêmico cardíaco prejudicado e a troca de glicose para oxidação de ácidos graxos que ocorre no coração diabético têm um efeito negativo significativo na contratilidade e funcionamento cardíaco, induzindo disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, mesmo na ausência de doença arterial coronariana ou doença cardíaca estruturada. A alteração da função cardíaca em diabéticos ocorre por vários mecanismos diferentes, como diminuição do transporte e oxidação de carboidratos de glicose, aumento da utilização de ácidos graxos, diminuição do transporte de cálcio e alterações em proteínas contráteis regulatórias miofibrilares.

A hiperglicemia e a resistência à insulina também contribuem para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca por meio de vários mecanismos diferentes, atuando de forma independente e sinérgica, como a função endotelial microvascular prejudicada, o metabolismo cardíaco anormal (desvio do uso do miocárdio da glicose para a oxidação de ácidos graxos menos eficientes), aumento da fibrose miocárdica, aumento do estresse oxidativo e ativação local do SRAA e do SNS, conforme será detalhado abaixo (Rosano GMC, Vitale C e Seferovic P, 2017).

O círculo vicioso entre a IC e o DM2 é mostrado na Figura 07, e mostra a relação entre a resistência à insulina e o desenvolvimento do diabetes (Fig. 7a), e a presença da hipersecreção de insulina (Fig. 7b). Com a progressão, a secreção de insulina pelo pâncreas, embora maior do que o normal, é insuficiente para evitar a hiperglicemia, promovendo a DM2 (Fig. 7c).

Há ainda, as relações entre HbA1c e a pressão arterial com resultados adversos em pacientes com DM2, incluindo complicações vasculares, que podem ser divididas em duas categorias principais: as complicações macrovasculares (doença coronariana epicárdica, doença cerebrovascular, doença arterial aórtica e periférica (Fig. 7d)); e as complicações microvasculares (nefropatia diabética, neuropatia, retinopatia e doença

coronariana de pequenos vasos), sendo comum ter múltiplas complicações vasculares, principalmente em pacientes com DM2 de longa duração. Pacientes com complicações microvasculares apresentam risco aumentado de desenvolver complicações macrovasculares também.

A resistência aumentada à insulina dos cardiomiócitos reduz a sua utilização de glicose e contribui para a hiperglicemia. Isso também aumenta a captação e o metabolismo de ácidos graxos livres, o que prejudica a eficiência da contração cardíaca. Quando em excesso, essa captação pode levar ao armazenamento de triglicerídeos nos cardiomiócitos, causando lipotoxicidade, um contribuinte para a deterioração da contratilidade cardíaca (Braunwald E, 2019). Embora a mudança da utilização de substrato energético cardíaco da glicose para a oxidação de ácidos graxos livres que ocorre no coração diabético seja essencial para garantir a geração contínua de ATP para manter a função cardíaca, essa mal adaptação crônica leva a reservas energéticas e eficiência cardíaca diminuídas. Na verdade, os corações diabéticos são caracterizados por uma produção diminuída de fosfato de alta energia, uma vez que a beta-oxidação de ácidos graxos livres é menos eficiente do que a glicólise na geração de energia (em relação ao consumo de oxigênio) e pode aumentar o risco de disfunção cardíaca durante demandas metabólicas aumentadas ou isquemia (Rosano GMC, Vitale C e Seferovic P, 2017).

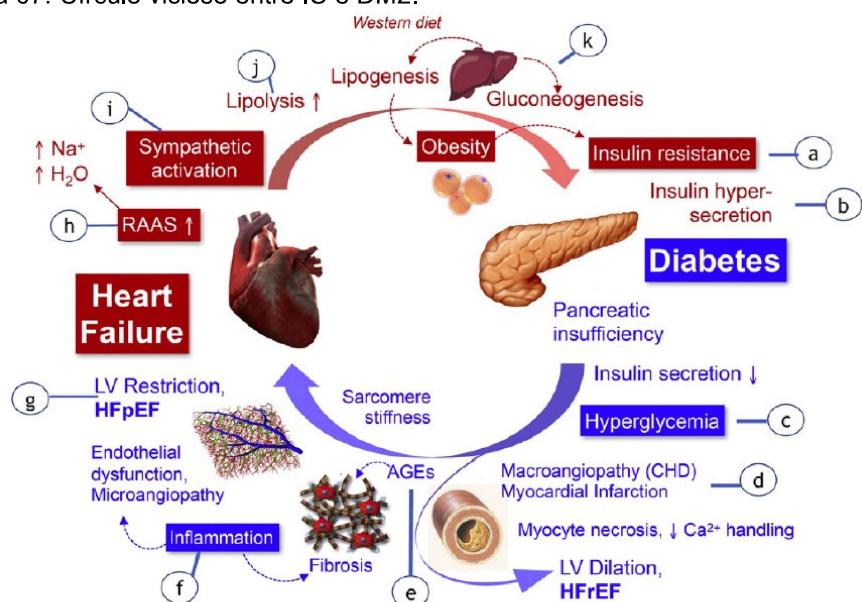
Um importante mecanismo pelo qual a hiperglicemia é responsável por resultados clínicos adversos na DM2 é através da obtenção de produtos finais de glicação avançada (AGE) (Fig. 7e), que atuam sobre e ativam um receptor específico, RAGE, e desencadeiam inflamações (Fig. 7f) tanto no miocárdio quanto na microcirculação (Braunwald E, 2019). Os AGEs causam ligações cruzadas nas moléculas de colágeno, levando a um aumento da fibrose com aumento da rigidez miocárdica e relaxamento cardíaco prejudicado. (Swedberg K, 2021).

O estresse oxidativo e a inflamação miocárdica podem levar à apoptose dos miócitos, bem como à disfunção mitocondrial; este último pode reduzir a produção de ATP miocárdico, que pode reduzir a captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático dos cardiomiócitos e, assim, interferir com a contração. AGEs também podem levar à fibrose

cardíaca, que causa rigidez miocárdica e ICFEp (Fig. 7g), podendo ser responsáveis pela disfunção endotelial e microangiopatia.

O desenvolvimento de IC causa a ativação de dois sistemas: o sistema SRAA (Fig. 7h), que causa retenção de sódio e água; e o sistema nervoso simpático (Fig. 7i), causando lipólise (Fig. 7j), o que, combinado com uma dieta típica ocidental e obesidade (Fig. 7k), pode levar à resistência à insulina (Fig. 7a), completando assim o "círculo vicioso" (Braunwald E, 2019). A ativação do SRAA leva à superprodução de angiotensina II e aldosterona, que induzem hipertrofia e fibrose cardíaca e exacerbam a disfunção diastólica (Swedberg K, 2021).

Figura 07: Círculo vicioso entre IC e DM2.



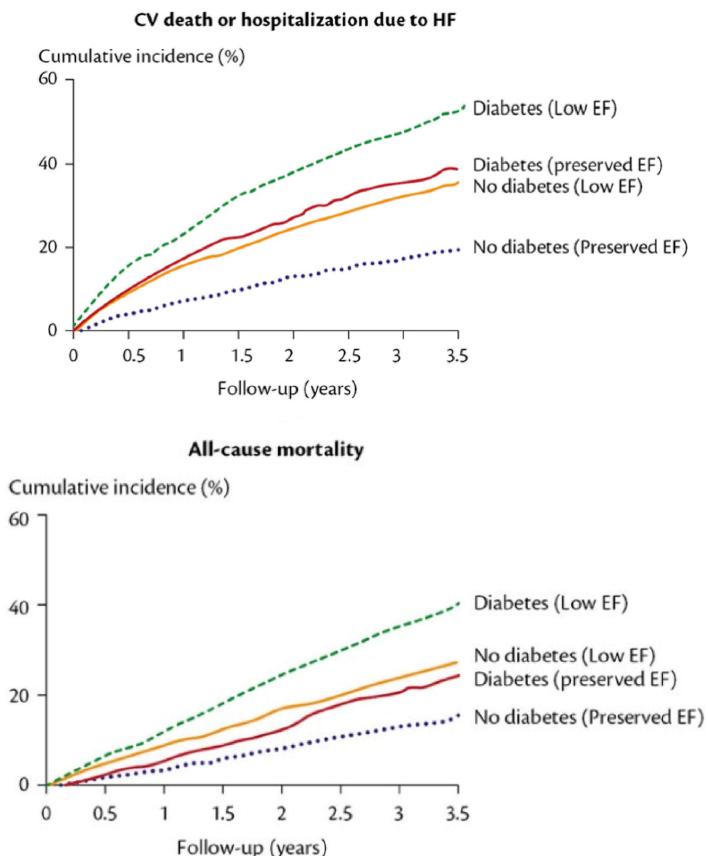
Fonte: Extraído de Braunwald E. 2019.

4.3. DESFECHOS CLÍNICOS

Em pacientes diabéticos, a insuficiência cardíaca é a principal causa cardiovascular de internações hospitalares, sendo ainda mais prevalente do que o infarto do miocárdio ou o acidente vascular cerebral (Fairman E, et al. 2021), e está entre as 5 principais causas de readmissão por DM (Thyagaturu HF, et al. 2021). Tanto os estudos populacionais como os ensaios clínicos demonstram que a DM aumenta significativamente o risco de hospitalizações recorrentes por IC, e a duração da

hospitalização nesses pacientes está associada a um maior risco de mortalidade comparado aos pacientes sem diabetes (Rosano GMC, Vitale C e Seferovic P, 2017).

Figura 08: A incidência acumulada de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas em pacientes diabéticos e não diabéticos com base na fração de ejeção.



Fonte: Gráficos extraídos de Swedberg K, 2021.

No estudo CHARM, que analisou o efeito da candesartana *versus* placebo em uma população com ICFEr e ICFEp, foi demonstrado que pacientes com diabetes apresentaram um risco duas vezes maior de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com indivíduos sem diabetes, com uma taxa de incidência cumulativa de aproximadamente 40% ao longo de 3 anos. Análises diferenciadas adicionais em pacientes com ou sem diabetes e IC, mostraram que esse risco é maior em pacientes com diabetes e ICFEr (Lehrke M, Marx N. 2017).

Por fim, o gerenciamento do estilo de vida deve ser parte integrante dos cuidados de pacientes com DM e IC. O exercício pode melhorar a capacidade funcional de

pacientes com DM e IC. No estudo *HF-ACTION*, 2.331 indivíduos com ICFer foram randomizados para treinamento de exercícios ou cuidados médicos ótimos. Pacientes com DM (32% dos inscritos) apresentaram um estado funcional mais prejudicado no início e apresentaram menor adesão ao treinamento de exercícios. Apesar disso, pacientes com DM randomizados para exercícios apresentaram melhorias significativas no consumo máximo de oxigênio (VO_2) e na distância percorrida em caminhada de 6 minutos em comparação com os cuidados habituais, sem preocupações com segurança. Programas de reabilitação cardíaca representam uma excelente maneira de incentivar a participação em exercícios em pacientes com DM e IC. O encaminhamento é crucial e representa uma barreira primária para a inscrição na reabilitação cardíaca (Dunlay SM, et al. 2019).

4.4. IMPACTO DOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS NA IC E DM

O tratamento da insuficiência cardíaca é semelhante para pacientes com e sem diabetes. No entanto, os medicamentos antidiabéticos, apesar de melhorarem significativamente o controle glicêmico, têm efeitos diferentes em pacientes com IC (Nakamura K, et al. 2022), e o uso dessas terapias não necessariamente se traduz em menor risco de desenvolver IC ou de controlá-la (Karwi QG, et al. 2022), por isso, é necessário priorizar medicamentos que sejam seguros e reduzam os eventos relacionados à insuficiência cardíaca.

Uma meta-análise de 13 estudos com 34.533 pacientes com DM2 mostrou que o tratamento intensivo para redução da glicose não reduziu os eventos cardiovasculares, mas aumentou o risco de desenvolver insuficiência cardíaca em 47%. Um dos mecanismos envolvidos é a hipoglicemia, que é aumentada por esse tratamento intensivo e pela ativação do SNS associado a ele (Nakamura K, et al. 2022). Conclui-se que a redução apenas da glicose no sangue não é suficiente para prevenir o desenvolvimento da cardiomiopatia diabética. No entanto, alguns medicamentos têm impactos consideráveis no curso das complicações cardiovasculares no diabético, como detalharemos a seguir.

- ISGLT-2 (inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2)

Existem dois principais mecanismos pelos quais os inibidores de SGLT-2 previnem e melhoram a insuficiência cardíaca, sendo eles mecanismos metabólicos e hemodinâmicos. Os mecanismos metabólicos incluem um efeito hipoglicêmico, proteção contra lipotoxicidade, perda de peso, aumento de cetonas no sangue, diminuição de insulina e melhora da resistência à insulina. Os mecanismos hemodinâmicos incluem um efeito diurético e uma diminuição da pressão arterial (Nakamura K, et al. 2022).

O Programa CANVAS foi uma combinação do estudo original de segurança cardiovascular da canagliflozina e um estudo separado chamado CANVAS-R, projetado para examinar a segurança cardiovascular. Pacientes com DCV estabelecida (65%) ou com alto risco de eventos cardiovasculares (35%) tratados com canagliflozina tiveram uma redução de 14% no risco de eventos cardiovasculares graves e uma redução relativa de 33% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com o placebo. Análises adicionais sugeriram que os benefícios em morbidade e mortalidade podem ser maiores em pacientes com histórico prévio de insuficiência cardíaca (Inzucchi SE, et al. 2020).

O estudo *EMPEROR-Reduced* demonstrou que a empagliflozina reduziu significativamente o desfecho composto primário de morte cardiovascular ou hospitalização por piora da insuficiência cardíaca em comparação com o grupo placebo em pacientes com ICFer, com ou sem DM2 (Nakamura K, et al. 2022). No estudo *DAPA-HF*, 4.500 pacientes com ICFer foram randomizados para receber dapagliflozina ou placebo, além da terapia recomendada (Swedberg K, 2021). Os resultados demonstraram uma redução no risco de mortalidade e de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com ICFer, com ou sem diabetes tipo 2 (Karwi QG, et al. 2022).

Um estudo observacional internacional amplo, *CVD-REAL*, combinou dados de registros de 6 países e avaliou mais de 300.000 pacientes com diabetes *mellitus*, dos quais 87% não tinham doença cardiovascular no início do estudo. Após emparelhamento por propensão, o início de inibidores de SGLT-2 em comparação com outros agentes hipoglicemiantes foi associado a uma redução relativa de 39% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. No estudo subsequente multinacional *CVD-REAL2*, que utilizou uma abordagem semelhante, mas incluiu pacientes de outros 6 países, os

inibidores de SGLT-2 foram associados a um risco 49% menor de morte e um risco 36% menor de hospitalização por insuficiência cardíaca (Inzucchi SE, et al. 2020).

- **METFORMINA**

Análises mais recentes têm apoiado a ideia de que a metformina oferece benefícios de sobrevida em pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca em comparação com outros regimes de redução da glicose, e ela foi associada a um melhor prognóstico a curto e longo prazo do que qualquer outro tratamento antidiabético em pacientes com síndrome coronariana aguda e insuficiência cardíaca (Kenny HC e Abel ED, 2019).

Uma meta-análise de nove estudos de coorte, incluindo 34.504 pacientes com DM e IC, mostrou que a metformina estava associada a uma redução de 20% na mortalidade por todas as causas em comparação com o grupo controle (Shen J e Greenberg BH, 2021). De fato, vários estudos têm mostrado um benefício de sobrevida do uso da metformina, e esses resultados sugerem a existência de uma proteção miocárdica direta e um efeito benéfico na insuficiência cardíaca pela metformina, que não depende da melhoria da glicemia (Nakamura K, et al. 2022).

- **INSULINA**

A insulina pode alterar o ambiente metabólico dos cardiomiócitos, resultando em remodelação mal adaptativa e disfunção miocárdica. Estudos observacionais sugeriram uma maior mortalidade cardiovascular e maior prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com insulina. Poucos ensaios avaliaram prospectivamente a relação entre o tratamento com insulina e os desfechos da insuficiência cardíaca. Esses estudos são desafiadores porque a terapia com insulina geralmente é recomendada em combinação com outros medicamentos ou quando os medicamentos orais falham, o que pode confundir os resultados clínicos.

Uma meta-análise retrospectiva de 24.012 pacientes constatou que a insulina estava associada a um maior risco de mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca. O estudo *ORIGIN*, que randomizou 12.537 pacientes com diabetes, tolerância à glicose prejudicada ou glicemia de jejum prejudicada para receber

insulina glargina ou terapia sem insulina, relatou um efeito neutro tanto nas hospitalizações iniciais quanto nas recorrentes por insuficiência cardíaca durante um acompanhamento médio de 6,2 anos (Shen J e Greenberg BH, 2021). Esses estudos são tranquilizadores, pois sugerem que o uso de insulina em pacientes de alto risco não leva inevitavelmente a desfechos cardiovasculares adversos ou a um aumento na insuficiência cardíaca (Kenny HC e Abel ED, 2019).

- AGONISTA DO RECEPTOR DE GLP-1

Diversos estudos randomizados menores exploraram a eficácia dos agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com ou sem diabetes. No estudo *FIGHT*, a liraglutida não melhorou a função cardíaca em 300 pacientes com insuficiência cardíaca avançada durante um período de 180 dias, porém ela aumentou numericamente o desfecho combinado de morte e insuficiência cardíaca, o que se tornou significante no subgrupo de pacientes com diabetes. Além disso, a liraglutida não alterou a FEVE no estudo *LIVE*, no qual 241 pacientes com ICFer foram tratados randomicamente por 24 semanas.

Esses resultados demonstram diferenças relevantes entre os diferentes tipos de agonistas do receptor de GLP-1. A redução da mortalidade cardiovascular na ausência de melhora na insuficiência cardíaca no estudo *LEADER* sugere eficácia vasoprotetora como um mecanismo primário de cardioproteção, o que é apoiado pelos resultados do estudo *SUSTAIN-6* (Lehrke M e Marx N, 2017). Em um estudo aberto, Sokos et al. infundiram GLP-1 por 5 semanas em 12 pacientes com classe funcional NYHA III a IV, que aumentaram a FEVE, a capacidade de exercício e a qualidade de vida (Dunlay SM, et al. 2019). Finalmente, em uma meta-análise ampla com 111.029 pacientes, o tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 não foi associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca. Os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 são heterogêneos e podem reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores e mortalidade na população geral de pacientes com DM2. Embora pareçam seguros de usar em pacientes com ICFer, eles não mostraram reduzir as hospitalizações por IC (Shen J e Greenberg BH, 2021).

- **SULFONILUREIA**

Apesar do uso comum de sulfonilureias (SU) em pacientes com insuficiência cardíaca, não há ensaios clínicos randomizados examinando seus efeitos nos desfechos clínicos, (Dunlay SM, et al. 2019) e por essa razão a controvérsia em relação aos efeitos das SUs nos desfechos cardiovasculares continua. Um estudo observacional de coorte com mais de 500.000 pacientes, que revelou um risco aumentado de mortalidade por qualquer causa em pacientes tratados com SUs, não encontrou aumento estatístico de insuficiência cardíaca (Kenny HC e Abel ED, 2019).

Em um estudo retrospectivo, o risco de infarto do miocárdio, mortalidade total e o risco de desenvolver insuficiência cardíaca foram comparados entre grupos de medicamentos para o tratamento do diabetes. Foi relatado que a mortalidade total aumentou de 24% a 61% e a insuficiência cardíaca aumentou de 18% a 30% quando as sulfonilureias foram usadas isoladamente em comparação com a monoterapia com metformina (Nakamura K, et al. 2022). Em uma meta-análise de rede, foram estudados 167.327 pacientes para avaliar o risco de eventos cardiovasculares com diferentes sulfonilureias. Gliclazida e glimepirida mostraram ter um risco menor de mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em comparação com glibenclamida, constatando que existem diferenças no risco de mortalidade mesmo dentro da classe das sulfonilureias (Karwi QG, et al. 2022).

- **TZD (tiazolidinediona)**

As diretrizes atuais da ACC/AHA para o manejo da insuficiência cardíaca recomendam que as tiazolidinedionas sejam evitadas ou interrompidas em pacientes com insuficiência cardíaca de classe funcional III a IV (Bozkurt B, et al. 2016). No entanto, a pioglitazona não reduz a função cardíaca, mas promove a reabsorção de sódio e a retenção de líquidos. Por outro lado, ela também é frequentemente usada para fins de prevenção secundária porque possui um forte efeito preventivo em eventos cardiovasculares. Nesse caso, para prevenir o desenvolvimento de insuficiência cardíaca devido à retenção de líquidos, é recomendado o uso em combinação com um antagonista do receptor mineralocorticoide ou diuréticos tiazídicos (Nakamura K, et al. 2022). No estudo *PROACTIVE*, pacientes com DM2 e histórico de doença macrovascular foram

randomizados para receber pioglitazona ou placebo. A pioglitazona aumentou as hospitalizações por IC.

O estudo *DREAM*, que incluiu pacientes com intolerância à glicose em jejum e sem doença cardiovascular conhecida, constatou que, embora a rosiglitazona reduza o diabetes e o desenvolvimento de doença renal, ela aumenta o risco de insuficiência cardíaca de início recente. No ensaio *RECORD*, um estudo aberto multicêntrico com pacientes diabéticos tipo 2, a rosiglitazona aumentou o risco de IC ou hospitalização em mais de duas vezes (Karwi QG, et al. 2022).

- Inibidores da DPP-4

Ensaio recente de desfechos cardiovasculares indicaram que o tratamento com iDPP-4 não melhora a morbidade ou mortalidade cardiovascular em comparação com o placebo. Ainda, no que diz respeito à insuficiência cardíaca, o ensaio *SAVOR-TIMI-53* relatou um aumento significativo de 27% do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes tratados com saxagliptina em comparação com o placebo. Isso também foi observado nos ensaios *EXAMINE* (alogliptina) e *TECOS* (sitagliptina), em que não houve aumento estatisticamente significativo na hospitalização por IC, mas meta-análises que incluíram dados desses ensaios sugeriram um pequeno efeito dos iDPP-4 em aumentar a hospitalização por insuficiência cardíaca.

Em contrapartida, uma grande análise retrospectiva incluindo 78.553 novos usuários de saxagliptina ou 298.124 novos usuários de sitagliptina relatou menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca com o tratamento com inibidores da DPP-4 em comparação com pioglitazona, sulfonilureias ou tratamento com insulina. Além disso, os inibidores da DPP-4 não foram associados a um aumento na hospitalização por insuficiência cardíaca em uma análise retrospectiva de coorte de 1.499.650 pacientes com diabetes, incluindo 79.800 com histórico de insuficiência cardíaca (Lehrke M e Marx N, 2017). O estudo *VIVIDD*, com vildagliptina, foi um estudo mecanístico que incluiu especificamente pacientes com DM e ICFer. O desfecho primário, a mudança na FEVE desde o início até 52 semanas, não mostrou diferença entre a vildagliptina e o placebo; no entanto, os volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo foram

significativamente maiores nos pacientes tratados com vildagliptina (Dunlay SM, et al. 2019).

Os mecanismos responsáveis por essas observações não são totalmente compreendidos (Kenny HC e Abel ED, 2019), e embora ainda não tenham sido tiradas conclusões sobre se os inibidores da DPP4 aumentam o risco de desenvolver insuficiência cardíaca, é improvável que eles reduzam o risco de desenvolvimento da doença em pacientes diabéticos (Nakamura K, et al. 2022). No geral, os inibidores da DPP-4 podem ser considerados como agentes de terceira ou quarta linha em pacientes com insuficiência cardíaca e DM2, atrás da metformina, dos iSGLT-2 e dos agonistas do receptor de GLP-1 (Shen J e Greenberg BH, 2021).

- BB (betabloqueador)

Os BB de terceira geração não seletivos (carvedilol) possuem propriedades sensibilizadoras à insulina e melhoram o controle glicêmico, enquanto o antagonismo seletivo do beta-1 de segunda geração (metoprolol) piora o controle glicêmico. Para ressaltar os benefícios distintos entre os betabloqueadores, os não vasodilatadores (metoprolol, propranolol e atenolol) têm demonstrado piorar o controle glicêmico, enquanto os vasodilatadores (carvedilol, labetalol, nebivolol) melhoram os perfis de glicose.

Ainda, o betabloqueador é fundamental no tratamento de pacientes com ICFEr. O carvedilol melhora o controle glicêmico, a FEVE e diminui o estresse oxidativo no coração humano em falência, sendo uma opção de betabloqueador preferencial (Kenny HC e Abel ED, 2019). Mas devido ao pior controle glicêmico de alguns BB, pacientes com IC e diabetes têm menos probabilidade de receber alta hospitalar com um betabloqueador do que pacientes não diabéticos com IC (Rosano GMC, Vitale C e Seferovic P, 2017).

- ARM (antagonistas do receptor de mineralocorticoide)

Houve um aumento dramático no conhecimento sobre o papel da aldosterona e dos antagonistas do receptor mineralocorticoide na fisiopatologia das doenças cardiovasculares nos últimos anos. O receptor mineralocorticoide é o principal mediador do efeito da aldosterona na reabsorção de sódio renal e moduladores sistêmicos da

matriz extracelular, inflamação e fibrose. Nos últimos três anos, o ARM não esteróide finerenona também mostrou eficácia na redução do risco de hospitalização por IC descompensada em pacientes com DM2 e doença renal crônica em dois ensaios clínicos (*FIDELIO-DKD* e *FIGARO-DKD*) (Siau WZ, et al. 2022).

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho ressaltou o significativo impacto do diabetes *mellitus* do tipo 2 no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida. A presença do diabetes foi associada a piores desfechos clínicos, incluindo maior taxa de hospitalizações, mortalidade cardiovascular e comprometimento da função cardíaca. Além disso, foram identificados mecanismos fisiopatológicos complexos que contribuem para a interação negativa entre o diabetes e a insuficiência cardíaca, como a resistência à insulina, a inflamação crônica e o estresse oxidativo. Essas descobertas ressaltam a importância de uma abordagem integrada no manejo dessas condições coexistentes, envolvendo o controle glicêmico rigoroso, a otimização do tratamento da IC e uma abordagem multidisciplinar para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes.

No entanto, apesar dos desafios e da complexidade da interação entre o DM e a IC, e da necessidade de mais estudos tratando o impacto das abordagens farmacológicas nas duas patologias, avanços recentes têm sido alcançados no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Medicamentos como os iSGLT-2, metformina e os agonistas do receptor de GLP-1 têm demonstrado benefícios significativos na redução de eventos CV adversos e melhoria dos desfechos hospitalares em pacientes com diabetes e ICFer. Além disso, uma abordagem integrada de cuidados, que envolva uma equipe multidisciplinar, é fundamental para um manejo adequado e individualizado desses pacientes. Com base no panorama apresentado, é possível ser otimista em relação ao manejo futuro do DM2 em pacientes com ICFer, resultando numa melhor qualidade de vida e reduzindo a morbimortalidade associada a essas condições complexas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad E, et al. Type 2 diabetes. Seminar. The Lancet. Vol 400. Nov 19, 2022.
- Albuquerque DC, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (BREATHE) – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2015; 104(6):433-442.
- Bozkurt B, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure. AHA Scientific Statement. Circulation. 2016;134:e535–e578.
- Bozkurt B, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. ESC. European Journal of Heart Failure (2021) 23, 352–380.
- Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. Progress in Cardiovascular Diseases 62 (2019) 298–302.
- Dunlay SM, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. AHA Scientific Statement. Circulation. 2019;140:e294–e324.
- ESC. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200.
- Fairman E, et al. Diabetes as a Predictor of In-Hospital and One-Year Outcomes After Decompensated Heart Failure. Curr Probl Cardiol, March 2021.
- Fernandes SL, et al. Fisiopatologia e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Estado da Arte e Perspectivas para o Futuro. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(1):120-129.
- Ghionzol N, et al. Current and emerging drug targets in heart failure treatment. Heart Failure Reviews (2022) 27:1119–1136.
- Groenewegen A, et al. Epidemiology of heart failure. ESC. European Journal of Heart Failure (2020) 22, 1342–1356.
- Heidenreich PA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145:e876–e894.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Tenth edition, 2021.

Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print, published online December 18, 2020.

Jones NR, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 1306–1325.

Karwi QG, et al. Concurrent diabetes and heart failure: interplay and novel therapeutic approaches. *ESC. Cardiovascular Research* (2022) 118, 686–715.

Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology* 2012;365–71; 4.

Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose Lowering Agents, Heart Failure Therapies and Novel Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 2019 January 04; 124(1): 121–141.

Khan RMM, et al. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina* 2019, 55, 546.

Kim AH, Jang JE, Han J. Current status on the therapeutic strategies for heart failure and diabetic cardiomyopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 145 (2022) 112463.

Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *The American Journal of Medicine*, Vol 130, No 6S, June 2017.

Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–8.

Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J* 2020;5:15.

Liu JJ, et al. Risk of Incident Heart Failure in Individuals With Early-Onset Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, Vol. 107, No. 1, e178–e187.

Lovic G, et al. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 2020, 18, 104-109.

McAlister FA, et al. Association between glycated haemoglobin levels and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the TECOS randomized clinical trial. *ESC. European Journal of Heart Failure* (2020) 22, 2026–2034.

Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). TabNet Win32 3.0 Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acessado em: 12/10/2022.

Nakamura K, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3587.

Nathiswan S, Talbert RL. A review of vasopeptidase inhibitors: a new modality in the treatment of hypertension and chronic heart failure. *Pharmacotherapy* 2002;22:27–42.

Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J* 2021;45:146-157.

Petersmann A, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127 (Suppl 1): S1–S7.

Qutuba, GK, et al. Concurrent diabetes and heart failure: interplay and novel therapeutic approaches. *ESC. Cardiovascular Research* (2022) 118, 686–715.

Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research*. 2021;128:1421–1434.

Rosano GMC, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. © RADCLIFFE CARDIOLOGY 2017.

Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):577-85.

Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11(1):263-276.

Scolari FL, et al. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA - FISIOPATOLOGIA ATUAL E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2018;28(1):33-41.

Shen J, Greenberg BH. Diabetes Management in Patients with Heart Failure. *Diabetes Metab J* 2021;45:158-172.

Siau WZ, et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *J. Pers. Med.* 2022, 12, 1698.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):436-539.

Steng KW, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology* 271 (2018) 132–139.

Swedberg K. Heart failure subtypes: Pathophysiology and definitions. Diabetes research and clinical practice. 175 (2021). 108815.

Thyagaturu HS, et al. Effect of Diabetes Mellitus on 30 and 90-Day Readmissions of Patients With Heart Failure. Am J Cardiol 2021;155:78–85.

Triposkiadis F, et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure. J. Clin. Med. 2021, 10, 3682.

Van der Wal HH, et al. Comorbidities in Heart Failure. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer. 2017; Vol 243.

Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail. 2014 Jan;16(1):103-11.

World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. © World Health Organization 2019.

Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature Reviews. Endocrinology. Vol 14. Feb, 18. 2021.

DocuSigned by:

Maria Luiza A. Martineli

0EF1DEAA837A469...

Data: 23/05/2023

Maria Luíza Antoniuk Martineli

DocuSigned by:

Antônio Barreto

CBF3BADEAC17414...

Data: 23/05/2023

Prof. Dr. Antônio Carlos Pereira Barreto