

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e diabetes



Revisão do Estado da Arte do JACC

Kelly McHugh, BA,^a Adam D. DeVore, MD, MHS,^{a,b} Jingjing Wu, MS,^b Roland A. Matsouaka, PHD,^b Gregg C. Fonarow, MD,^c Paul A. Heidenreich, MD,^{d,e} Clyde W. Yancy, MD, MSC,^f Jennifer B. Green, MD,^{g,h} Natasha Altman, MD,ⁱ Adrian F. Hernandez, MD, MHS^{a,b}

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é a forma mais comum de IC, acometendo mais de três milhões de adultos somente nos Estados Unidos. A ICFEP é uma síndrome com vários fenótipos, sendo um deles possivelmente relacionado a comorbidades, incluindo o diabetes melito (DM). O DM possui, aproximadamente, 45% de prevalência na ICFEP, mas as características e os desfechos dessa população são pouco compreendidos. Nesta revisão de literatura, são apresentados dados resumidos de diversos ensaios clínicos envolvendo o tratamento da ICFEP e dados inéditos de uma grande coorte utilizando o registro Get With The Guidelines-HF. Em conjunto, sugerem que há maior morbidade e mortalidade a longo prazo quando o DM é associado à ICFEP. A seguir, são discutidos diversos mecanismos patológicos comuns da ICFEP e do DM, incluindo retenção de sódio, transtornos metabólicos, função musculoesquelética comprometida e potenciais alvos terapêuticos. À medida que o entendimento sobre a coexistência da ICFEP e do DM cresce, espera-se que os médicos estejam melhor equipados para oferecer tratamentos efetivos centrados no paciente. (J Am Coll Cardiol 2019;73:602-11) © 2019 Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.

A insuficiência cardíaca (IC) atinge aproximadamente 6,5 milhões de pessoas apenas nos Estados Unidos, sendo esperado um aumento de 46% na prevalência até 2030 (1). Atualmente, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é a forma mais comum de IC, caracterizada pela síndrome

de IC e uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal ou praticamente normal. Cresce, ao mesmo tempo, o reconhecimento de que a ICFEP talvez não seja uma doença isolada. Na verdade, é mais provável que seja uma síndrome de variação fenotípica discreta (2-4), sendo possível que um fenótipo específico esteja



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org

^aDepartamento de Medicina, Setor de Cardiologia, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, EUA; ^bDepartamento de Medicina, Setor de Cardiologia, Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina, EUA; ^cDepartamento de Medicina, Setor de Cardiologia, Ahmanson-UCLA Cardiomyopathy Center, Ronald Reagan-UCLA Medical Center, Los Angeles, California, EUA; ^dVeterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto, California, EUA; ^eDepartamento de Medicina, Setor de Cardiologia, Stanford University, Stanford, California, EUA; ^fDepartamento de Medicina, Setor de Cardiologia, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, EUA; ^gDepartamento de Medicina, Setor de Endocrinologia, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, EUA; ^hDepartamento de Medicina, Setor de Endocrinologia, Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina, EUA; ⁱDepartamento de Medicina, Setor de Cardiologia, University of Colorado-Denver, Aurora, Colorado, EUA. Esta pesquisa foi financiada para Dr. Hernandez pela American Heart Association. O programa Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) é disponibilizado pela American Heart Association. Ele é parcialmente patrocinado pela Amgen Cardiovascular e já foi financiado pela Medtronic, GlaxoSmithKline, Ortho-McNeil e American Heart Association Pharmaceutical Roundtable. Dr. DeVore foi financiado pela Akros Medical, American Heart Association, Amgen, Bayer, Intra-Cellular Therapies, Luitpold Pharmaceuticals, National Heart, Lung, and Blood Institute, Novartis e Patient-Centered Outcomes Research Institute; também atuou como consultor para a Novartis. Dra. Wu é funcionária da Cytel. Dr. Fonarow foi financiado pelo National Institutes of Health; e atuou como consultor para a Amgen, Abbott, Janssen, Medtronic, Novartis e St. Jude Medical. Dr. Yancy é presidente do subcomitê do GWTG-Heart Failure da American Heart Association. Dra. Green foi financiada pela AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Sanofi e Intarcia Therapeutics; também atuou como consultora para AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Daiichi-Sankyo Company, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Sanofi/Regeneron e Novo Nordisk. Dra. Altman foi financiada pela American Heart Association. Dr. Hernandez foi financiado pela AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Luitpold, Merck e Novartis; também atuou como consultor para a Bayer, Boston Scientific, Merck e Novartis. Todos os demais autores informaram não ter conflitos relevantes aos conteúdos deste artigo para declarar.

relacionado a condições subjacentes. Compreender e visar os processos patológicos que contribuem para esses fenótipos pode ser mais benéfico que focar apenas na disfunção cardíaca decorrente.

É comum a coexistência do diabetes melito (DM) e da IC, influenciando o prognóstico de forma negativa e significativa. Aproximadamente 30,3 milhões de americanos são diabéticos, 84,1 milhões são pré-diabéticos e é esperado um aumento da prevalência em 54% até 2030 (5, 6). É importante ressaltar que cerca de 45% dos pacientes com IC-FEP possuem DM e a prevalência da comorbidade está aumentando de maneira expressiva entre aqueles no início da IC-FEP (7). O DM tem recebido crescente atenção entre a comunidade da IC devido tanto ao impacto negativo do DM no prognóstico de IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quanto aos resultados de ensaios clínicos demonstrando os efeitos benéficos e prejudiciais de anti-hiperglicêmicos nos desfechos da IC. No entanto, dados reunidos a partir da prática clínica, que abrangem as características e a evolução dos pacientes com IC-FEP e DM, são limitados. Há uma necessidade de compreensão das características clínicas e dos desfechos dos pacientes com IC-FEP e DM para nortear a tomada de decisão terapêutica, destacar potenciais alvos fenotípicos e auxiliar no desenvolvimento de ferramentas de estratificação de risco. Nesta revisão de literatura, expomos um quadro geral do presente paradigma da IC-FEP. Apresentamos dados resumidos de diversos ensaios clínicos que examinam o efeito do DM na IC-FEP e dados inéditos de uma grande coorte com pacientes acometidos pela IC-FEP, diabéticos e não diabéticos, no registro Get With The Guidelines (GWTG)-HF. Por fim, discutimos vários mecanismos fisiopatológicos de potencial importância em pacientes com IC-FEP e DM (Ilustração Central) e possíveis alvos terapêuticos.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Dados obtidos de registros e estudos com base na comunidade demonstram que pacientes com IC-FEP são com frequência mais velhos, do sexo feminino e propensos a ter múltiplas comorbidades, incluindo hipertensão, diabetes, doença pulmonar, doença renal crônica e obesidade (8, 9). Os desfechos da IC-FEP são infelizmente desfavoráveis e semelhantes aos da IC-FER, com 10% a 30% de mortalidade em 1 ano (10). O estudo de Cheng et al. (9), utilizando dados do registro GWTG-HF, não encontrou diferença na mortalidade em 1 ano entre a IC-FER e a IC-FEP. Enquanto pacientes com IC-FER tiveram taxas mais altas de reinternação por IC, pacientes com IC-FEP apresentaram taxas mais altas de reinternação por causas diversas. A mortalidade por

causas não cardiovasculares é mais alta na IC-FEP em relação à IC-FER, provavelmente pela maior carga de comorbidade (9). As mortes súbitas correspondem a cerca de 20% do total de mortes de acordo com os últimos estudos sobre a IC-FEP e os mais propensos são do sexo masculino e diabéticos tratados com insulina (11). Além disso, ainda que a taxa de mortalidade da IC-FER tenha diminuído nos últimos 15 anos, a da IC-FEP permaneceu a mesma, provavelmente devido à escassez de tratamentos baseados em evidências para a IC-FEP em comparação com a IC-FER (1).

Ao longo das duas últimas décadas, houve avanços significativos em relação ao tratamento da IC-FER, principalmente ao ter como alvo a ativação neuro-humoral. Embora inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona tenham reduzido a mortalidade por IC-FER, o mesmo não pode ser dito da IC-FEP, e nenhum estudo até hoje atingiu os desfechos de morbidade/mortalidade (4). Há uma necessidade urgente de desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para pacientes com IC-FEP. É importante ressaltar que o estudo PARAGON-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction – Comparação Prospectiva Entre Desfechos Globais da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Ventricular Esquerda Preservada Com Inibidores Da Neprilina e Receptores da Angiotensina Com Bloqueadores de Receptores da Angiotensina) já encerrou o seu recrutamento. Considerando as características basais do estudo PARAGON-HF, observa-se que embora os participantes tenham idades e distribuição entre sexos semelhantes aos de estudos anteriores da IC-FEP, eles possuem maior prevalência de comorbidades, incluindo DM e doença renal crônica (12).

Antes considerada uma doença primordialmente de disfunção diastólica, hoje aceita-se que existem diversos transtornos na IC-FEP, incluindo, entre outros, prejuízos no fluxo de reserva coronariana, na função atrial, no tônus autonômico e em mecanismos periféricos, como função endotelial e musculoesquelética (4, 13). Os perfis dos biomarcadores da IC-FEP também corroboram um fenótipo pró-inflamatório, em oposição a marcadores de estiramento cardíaco que predominam na IC-FER (14). No entanto, dada a multiplicidade de prejuízos estruturais e funcionais na IC-FEP, uma variedade de vias mecanicistas com efeitos diversos possivelmente contribui para a fisiopatologia no geral. A heterogeneidade fenotípica da IC-FEP é cada vez mais reconhecida, e tem

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BNP = peptídeo natriurético tipo B
DM = diabetes melito
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GWTG = Get With The Guidelines
IC = insuficiência cardíaca
IC-FEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IC-FER = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IC de 95% = intervalo de confiança de 95%
IMC = índice de massa corporal
NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
OR = razão de chances (*odds ratio*)



sido proposto um paradigma em que a ICDEF colabora para a inflamação causada por comorbidades, levando a disfunções sistêmicas e cardíacas microvasculares (3, 14, 15). Assim, há um crescente interesse em relação à necessidade de tratamentos específicos aos fenótipos. Devido à alta prevalência de DM em ICDEF e seu efeito em múltiplos órgãos, as características e os desfechos dos pacientes com coexistência de ICDEF e DM merecem avaliação mais aprofundada.

ICDEF COM DM CONCOMITANTE

O DM é associado a um maior risco de morbimortalidade em pacientes com ICDEF crônica. Embora dados de ensaios clínicos sugiram que a associação prognóstica negativa com o DM pode ser maior na ICDEF que na ICDEF, dados da prática clínica a respeito da ICDEF e do DM são limitados (16, 17).

DADOS DE ENSAIOS CLÍNICOS

Os dados de quatro grandes ensaios clínicos com pacientes acometidos pela ICDEF foram usados para avaliar o impacto prognóstico do DM. Foram priorizados estudos com critérios definitivos da FEVE, assim como aqueles que descreveram aspectos e desfechos clínicos dos pacientes com ICDEF e DM. Os principais achados estão resumidos na Tabela 1. Em conjunto, esses dados sugerem que o DM é associado a maior morbimortalidade em ICDEF.

O estudo CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Candesartana na Insuficiência Cardíaca: Avaliação da Redução da Mortalidade e Morbidade) acompanhou 3.023 pacientes com FEVE >40% por um período de seguimento médio de 37,7 meses. Os pacientes com DM apresentaram mais sinais e sintomas de sobrecarga vo-

Tabela 1. Características e desfechos de pacientes com ICPEP diabéticos e não diabéticos obtidos a partir de ensaios clínicos

Estudo (ano)*	Características da coorte	Características de pacientes com ICPEP diabéticos e não diabéticos	Desfecho†
CHARM (2008)	FEVE >40% N = 3.023	Maiores sinais/sintomas de sobrecarga volêmica, IMC mais alto, pior classe funcional da NYHA, hipertensão, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, insuficiência renal	Morte CV ou hospitalização por IC RR: 2,0 (1,70-2,36); p < 0,0001 Mortalidade por todas as causas: RR: 1,84 (1,51-2,26) p < 0,0001
DIG (2010)	FEVE >45% N = 987	Mais jovens, do sexo feminino, IMC mais alto, hipertensão, IC por isquemia, mais sinais de edema periférico e congestão	Mortalidade ou hospitalização por IC: RR: 1,68 (IC de 95%: 1,26 a 2,25); p < 0,001 Mortalidade por todas as causas: RR: 1,48 (IC de 95%: 1,11-1,99); p = 0,009
RELAX (2014)	FEVE >50% N = 216	Mais jovens, obesos, do sexo masculino, hipertensão, doença pulmonar, doença vascular, disfunção renal NT-proBNP similar, ácido úrico, PCR, CTX, endotelina-1 e galectina-3 mais altos Relação E/e' e massa VE maiores, função sistólica similar V _{o2} pico e teste de caminhada de 6 minutos mais baixos	Hospitalização por causas cardíacas ou renais em 6 meses: RR: 4,08 (IC de 95%: 1,60-10,36); p = 0,003
I-PRESERVE (2017)	FEVE >50% N = 4.128	Mais jovens, IMC mais alto, mais sinais de sobrecarga volêmica, IC por isquemia, pior qualidade de vida, nível de NT-proBNP mais alto Medidas sistólicas e diastólicas finais aumentadas, massa VE, área atrial e relação E/e' aumentadas, sem diferença na função sistólica	Morte CV ou hospitalização por IC: RR: 1,75 (IC de 95%: 1,49-2,05) Mortalidade por todas as causas: RR: 1,59 (IC de 95%: 1,33-1,91)

*Os estudos estão ordenados por ano de publicação. †Razões de risco (RRs) são listadas com intervalos de confiança de 95% e valores de p quando disponíveis.
CHARM = Candesartan in Heart failure: Assessment of Mortality and Morbidity; CTX = telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I; CV = cardiovascular; DIG = Digitalis Investigation Group; DM = diabetes melito; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IC = insuficiência cardíaca; ICPEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IMC = índice de massa corporal; I-PRESERVE: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; NYHA = New York Heart Association; PCR = proteína C-reativa; RELAX = Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; RR = razão de risco; VE = ventrículo esquerdo.

lêmica, pior estado funcional, índice de massa corporal (IMC) mais alto, maiores taxas de hipertensão e cardiopatia isquêmica e pior função renal quando comparados àqueles sem DM. O DM foi associado a um número de mortes cardiovasculares ou hospitalização por IC duas vezes maior, assim como maior mortalidade por todas as causas. O estudo também examinou os efeitos do DM em pacientes com baixa FEVE (<40%) e encontrou uma associação do DM com mortalidade cardiovascular e reinternações por IC mais forte na ICPEP do que naqueles com baixa FEVE (17). É importante notar que, quando o estudo foi realizado, pacientes com FEVE entre 40% e 49% eram incluídos no grupo da ICPEP. Entretanto, IC com FEVE de 40% a 49% é reconhecida atualmente como IC com fração de ejeção na faixa média, e estudos recentes mostram que esses quadros se assemelham mais à ICFER que à ICPEP (18).

O estudo DIG (Digitalis Investigation Group – Grupo de Investigação de Digitálicos) acompanhou 987 pacientes com FEVE >45% por 37 meses. Os pacientes com DM tinham IMC mais alto, maiores taxas de congestão e edema periférico, e maior probabilidade de serem mais jovens, do sexo feminino e com um histórico de hipertensão e cardiopatia isquêmica. O DM foi associado a um risco 68% maior de hospitalização ou morte por IC, assim como a um maior risco de mortalidade total (19).

O estudo I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – Irbesartana na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada) abrangeu 4.128 pacientes com FEVE ≥45% durante 4,1 anos. Os pacientes com DM eram mais jovens, tinham IMC mais alto, mais sinais de sobrecarga volêmica, pior qualidade de vida e níveis mais elevados de N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP). Dados ecocardiográficos detalhados foram obtidos de 745

pacientes. Embora os dados estivessem incompletos, os pacientes com DM apresentaram maiores dimensões sistólicas e diastólicas finais, massa ventricular esquerda e área do átrio esquerdo. Não foram observadas diferenças significativas na função sistólica ventricular esquerda, mas a relação E/e' era mais elevada em pacientes com DM. O DM foi associado a um maior risco de desfecho composto por morte cardiovascular ou reinternação por IC, assim como mortalidade por todas as causas (20).

O estudo RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction – Inibidores da Fosfodiesterase 5 Para Melhora do Estado Clínico e Aptidão Física na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada) acompanhou 216 pacientes com FEVE ≥50% por 6 meses. Os pacientes com DM eram mais jovens e obesos, do sexo masculino e tinham maiores taxas de hipertensão, doença vascular, cardiopatia isquêmica, doença pulmonar obstrutiva e doença renal. Uma análise de biomarcadores revelou que pacientes com DM tinham níveis similares de NT-proBNP se comparados aos não diabéticos, mas tinham níveis mais elevados de vasoconstritor, endotelina-1, marcadores inflamatórios, proteína C-reativa e ácido úrico, marcadores profibróticos, galectina-3 e telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I. Os dados ecocardiográficos mostraram que pacientes com DM apresentavam relação E/e' mais elevada, mas não houve diferenças em outras medidas de função sistólica e diastólica. Os pacientes com DM apresentavam massa ventricular esquerda aumentada, mas nenhuma diferença no volume ou na espessura da parede ventricular esquerda. Nos testes físicos, pacientes com DM apresentaram V_{o2} pico mais baixo, menores distâncias na caminhada de seis minutos e taxas mais elevadas

de incompetência cronotrópica. Os pacientes com DM tinham maior probabilidade de serem hospitalizados em 6 meses por causas cardíacas ou renais (21).

Dados de ensaios clínicos sugerem que o DM na ICFEP é associado a multimorbidade, estado funcional e aptidão física comprometidos, maior quantidade de marcadores de inflamação, fibrose e disfunção endotelial, pior congestão, pressão de enchimento ventricular esquerdo mais alta e maior mortalidade e internações por IC. Embora esses dados sejam úteis, os estudos incluem uma população muito específica, e a capacidade para recrutamento é relativamente pequena se comparada a dos estudos retrospectivos. Por isso, os autores conduziram uma análise retrospectiva de uma grande coorte de pacientes com ICFEP diabéticos e não diabéticos utilizando o registro GWTG-HF para melhor caracterizar essa população.

ICFEP COM E SEM DM: ACHADOS DO REGISTRO GWTG-HF

O registro GWTG-HF, criado pela American Heart Association em 2005, é uma iniciativa nacional de dados hospitalares que busca a melhoria da qualidade, conforme previamente descrito (22, 23). Com mais de uma década de dados obtidos de internações por IC, o GWTG-HF é o maior registro contemporâneo de pacientes com IC e tem contribuído para melhorias no manejo da IC nos Estados Unidos, sendo uma robusta fonte de dados para nossa análise. Conduzimos um estudo de coorte retrospectivo de 232.656 pacientes com ICFEP (ejeção de fração >50%) hospitalizados pelo surgimento ou piora da IC no registro GWTG-HF entre 2006 e 2017, incluindo 62.402 pacientes ligados a solicitações de reembolso ao Medicare, para análise dos desfechos pós-alta (Figura On-line 1). Comparamos as características basais, os desfechos hospitalares e os desfechos pós-alta em 30 dias de diabéticos e não diabéticos. Os desfechos de curto prazo relevantes incluíram mortalidade hospitalar, tempo de internação (<4 ou ≥4 dias) e destino pós-alta (casa ou unidade de cuidados paliativos, clínicas de repouso, etc.). Desfechos pós-alta incluíram mortalidade, reinternações por todas as causas e reinternações por IC em 30 dias (confira a metodologia completa no Apêndice On-line).

Os pacientes com ICFEP e DM eram propensos a serem mais jovens, do sexo masculino e não caucasianos, e a apresentarem maiores taxas das seguintes comorbidades: hipertensão, hiperlipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica/asma, acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica, histórico de isquemia, insuficiência cardíaca prévia, insuficiência renal, anemia e depressão. Os pacientes diabéticos tinham pressão arterial sistólica,

TABELA 2 Desfechos hospitalares em pacientes com ICFEP diabéticos e não diabéticos no Registro GWTG-HF

	Taxa de desfecho, %	OR ajustada	IC de 95%	Valor de p
Mortalidade hospitalar				
Total	2,47			0,1301
Diabéticos	2,09	1,05	0,99-1,11	
Não diabéticos	2,79			
Tempo de internação ≥4 dias				
Total	47,58			<0,0001
Diabéticos	50,01	1,27	1,23-1,31	
Não diabéticos	45,50			
Alta hospitalar				
Total	70,55			<0,0001
Diabéticos	72,83	0,83	0,81-0,86	
Não diabéticos	68,61			

IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; GWTG = Get With The Guidelines; OR = odds ratio; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

índice de massa corporal e peso maiores no momento da internação e da alta, mas níveis de peptídeos natriuréticos do tipo B (BNP) mais baixos se comparados aos dos não diabéticos (Tabela On-line 1).

Embora pacientes diabéticos apresentassem taxa de mortalidade hospitalar mais baixa que a de pacientes não diabéticos (2,1% vs. 2,8%), o DM, em uma análise ajustada, não foi associado de forma independente à mortalidade hospitalar [odds ratio (OR): 1,05; intervalo de confiança de 95%: 0,99 a 1,11] (Tabela 2). O DM foi associado a uma internação significativamente mais longa (OR: 1,27; IC de 95%: 1,23 a 1,31) e probabilidade significativamente menor de alta para casa (OR: 0,83; IC de 95%: 0,81 a 0,86). Pacientes com DM tiveram uma taxa de mortalidade em 30 dias mais baixa que a de não diabéticos (4,8% vs. 6,2%; p < 0,0001); porém, em uma análise ajustada, o DM não foi associado de forma independente à mortalidade

TABELA 3 Desfechos pós-alta em pacientes com ICFEP diabéticos e não diabéticos no Registro GWTG-HF

	Taxa de eventos cumulativos, %	OR ajustada	IC de 95%	Valor de p*
Mortalidade em 30 dias				
Total	5,64			
Diabéticos	4,75	1,027	0,948-1,111	0,5165
Não diabéticos	6,22			
Reinternação em 30 dias por todas as causas				
Total	14,67			
Diabéticos	16,03	1,099	1,052-1,149	<0,0001
Não diabéticos	13,77			
Reinternação em 30 dias por IC				
Total	4,64			
Diabéticos	5,29	1,208	1,117-1,307	<0,0001
Não diabéticos	4,21			

*Valores de p refletem a relevância das razões de risco; valores de p para testes de log rank e testes de Gray para incidência cumulativa não são exibidos. Abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.

TABELA 4 Estudos em andamento sobre inibidores de SGLT-2 em pacientes com IC-FEP e DM

Estudo	Terapia	População	Desfecho primário	Recrutamento esperado
EMPEROR-PRESERVED (NCT03057951)	Empaglifozina	FE >40%, ± DM tipo 2, NT-proBNP elevado	Tempo até morte CV ou hospitalização por IC em 38 meses	4.126
EMBRACE-HF (NCT03030222)	Empaglifozina	FE >40% ou <40% DM tipo 2 Pressão AP diastólica ≥12 mmHg	Varição na pressão AP diastólica da linha de base até 8 a 12 semanas	60
ERADICATE-HF (NCT03416270)	Ertuglifozina	FE >20% (IC-FEP e IC-FER) e DM BNP elevado	Reabsorção de sódio pelo túbulo proximal em 1 e 12 semanas	36
PRESERVED-HF (NCT03030235)	Dapaglifozina	FE ≥45% DM tipo 2 BNP elevado	Varição no NT-proBNP da linha de base até 6 e 12 semanas	320

AP = arterial pulmonar; BNP = peptídeo natriurético cerebral; EMBRACE-HF = Empaglifozin Impact on Hemodynamics in Patients With Heart Failure; EMPEROR-PRESERVED = Empaglifozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; ERADICATE-HF = Ertuglifozin in Diabetes With Preserved or Reduced Ejection Fraction Mechanistic Evaluation in Heart Failure; IC = insuficiência cardíaca; PRESERVED-HF = Dapaglifozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure; SGLT-2 = cotransportador de sódio e glicose 2; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

em 30 dias (RR: 1,03; IC de 95%: 0,95 a 1,11) (Tabela 3). O DM foi associado a uma probabilidade significativamente maior de readmissão em 30 dias por todas as causas (RR: 1,10; IC de 95%: 1,05 a 1,15) e readmissão por IC (RR: 1,21; IC de 95%: 1,12 a 1,31).

Também examinamos a associação de níveis de BNP e desfechos hospitalares em diabéticos e não diabéticos. Na análise ajustada, quartis mais altos de BNP foram associados a maior risco de mortalidade hospitalar, internações mais longas e menor probabilidade de alta. No entanto, foi observada interação significativa entre o BNP e o DM, tanto que o efeito do BNP elevado era menor na mortalidade hospitalar e no tempo de internação em pacientes diabéticos (Figura On-line 2).

Neste grande estudo retrospectivo, observamos um aumento significativo de morbidade hospitalar e pós-alta associada ao DM em pacientes com IC-FEP. Esses achados destacam a necessidade crítica de estratégias de tratamento e manejo para IC-FEP e DM a fim de melhorar a qualidade de vida e reduzir a utilização de recursos. Apesar de ensaios clínicos revelarem maior mortalidade associada ao DM, tanto a mortalidade hospitalar quanto a de 30 dias não foram afetadas de maneira significativa pelo DM. As associações diferenciais do DM com a mortalidade e morbidade de curto prazo podem refletir dois mecanismos distintos associados ao DM na IC-FEP. Os mecanismos hemodinâmicos com ação mais rápida podem contribuir para a sobrecarga volêmica e se manifestar na internação e logo após a alta. Os mecanismos de remodelamento com ação mais lenta podem levar a uma maior mortalidade, mas sem evidência em 30 dias. No texto a seguir, discutimos esses e outros mecanismos fisiopatológicos possíveis na IC-FEP com DM concomitante.

MECANISMOS POSSÍVEIS E ALVOS TERAPÊUTICOS

Embora os mecanismos fisiopatológicos definitivos do DM na IC-FEP ainda precisem ser elucidados, com

base em dados coletados de ensaios clínicos e da coorte GWTG-HF, propomos diversos mecanismos possíveis e formas de visar esses processos a fim de melhorar os desfechos.

RETENÇÃO DE SÓDIO E SOBRECARGA VOLÊMICA

A sobrecarga volêmica e a congestão ainda são causas comuns de hospitalizações por IC. Os pacientes diabéticos têm ativação neuro-humoral elevada e alterações no manejo do sódio, que podem predispor a congestão, síndrome cardiorenal e menor responsividade diurética. A hiperglicemia no quadro diabético causa suprarregulação de cotransportador de sódio e glicose 2, levando a maior absorção de sódio no túbulo proximal, expansão volêmica e menor responsividade diurética (24). Evidências também reforçam uma correlação positiva entre a síndrome metabólica e a ativação excessiva do sistema renina-angiotensina e do sistema simpático (25).

Nos estudos CHARM, DIG e I-PRESERVE, os pacientes diabéticos apresentaram mais sinais de congestão. Embora o estado volêmico não tenha sido analisado diretamente no estudo GWTG-HF, pacientes com IC-FEP e DM mostraram maiores frequências de ventilação mecânica e diálise/ultrafiltração e pior função renal, o que pode sugerir sobrecarga volêmica. Um volume aumentado no momento da hospitalização e uma pior resposta diurética podem contribuir para uma internação mais longa de pacientes diabéticos, enquanto uma diurese alterada na alta pode explicar o aumento de reinternações por IC em 30 dias. Apesar da propensão à maior sobrecarga volêmica em diabéticos, a associação entre o BNP e o NT-proBNP, marcadores de sobrecarga volêmica, e o DM em pacientes com IC-FEP mostra-se inconsistente nos estudos. Os diferentes critérios de inclusão da FEVE podem explicar a heterogeneidade dos resultados, pois verifica-se que peptídeos natriuréticos se elevam

menos na IC-FEP do que na IC-FER (15). A atenuação da associação entre o BNP e piores desfechos hospitalares no estudo GWTG-HF pode ser explicada pelo fato de comorbidades ou outros fatores clínicos em pacientes diabéticos afetarem o tempo de internação em maior grau que o BNP.

As terapias que têm como alvo a ativação do sistema renina-angiotensina e do sistema simpático não mostraram baixa da mortalidade na IC-FEP. No entanto, esses tratamentos podem ter benefícios específicos no DM, e estudos nessa subpopulação de pacientes diabéticos com IC-FEP merecem maior consideração. Em contrapartida, recentes estudos de desfechos com inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 tiveram resultados promissores em relação aos desfechos de IC em pacientes diabéticos. No estudo EMPA-REG OUTCOME [BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Ensaio sobre Eventos e Desfechos Cardiovasculares com Empagliflozina em Pacientes com Diabetes Mellito Tipo 2], a empagliflozina foi associada não só a uma redução de desfechos cardiovasculares adversos graves, mas também a uma redução significativa das hospitalizações por IC (26). Ao restaurar o transporte de sódio ao túbulo distal, inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 promovem diurese e natriurese, sem ativação simpática (27). A obtenção da natriurese e o alívio da sobrecarga volêmica podem reduzir a morbidade em pacientes com IC-FEP e DM. Estudos sobre os efeitos dos inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 na população com IC-FEP estão em andamento (Tabela 4) (4).

TRANSTORNOS METABÓLICOS E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

Apesar da natureza pró-inflamatória da IC-FEP, terapias que têm como alvo a inflamação e a disfunção endotelial subsequente, tais como estatinas, inibidores do sistema renina-angiotensina e da fosfodiesterase-5, não demonstraram benefício de longo prazo na IC-FEP (4). Uma abordagem única para tratar todos os casos de inflamação não parece ser adequada. É possível que os processos patológicos causando inflamação e remodelamento no DM precisem ser lidados de uma forma mais específica. A resistência à insulina no DM leva a uma maior utilização de ácidos graxos livres por cardiomiócitos, o que pode, por sua vez, causar disfunção mitocondrial, produção de intermediários de lipídios tóxicos e aumento de espécies reativas de oxigênio (28). Uma maior adiposidade no epicárdio e na periferia, vista com mais frequência na população diabética, resulta também na liberação de citocinas pró-inflamatórias. Os produtos finais da glicação avan-

çada derivados da hiperglicemia prejudicam a função microvascular e diminuem a disponibilidade de óxido nítrico (28). Todos esses processos podem contribuir para mudanças estruturais dos cardiomiócitos, disfunção endotelial e danos a múltiplos órgãos. Os dados ecocardiográficos dos estudos RELAX e I-PRESERVE sugerem que o DM está associado à disfunção diastólica grave e à hipertrofia ventricular esquerda, sendo prováveis responsáveis por esse fenótipo as alterações metabólicas e inflamatórias subjacentes.

Uma estratégia para lidar com esses transtornos pode ser a diminuição da adiposidade através de restrição calórica. Isso provavelmente teria efeitos benéficos para risco de isquemia, pressão arterial, aptidão física, responsividade à insulina e inflamação em geral. Além disso, vários novos agentes anti-hiperglicêmicos podem ter efeitos anti-inflamatório, antirremodelamento e redutor da glicose, com possibilidade de melhorar a função vascular e retardar o dano a órgãos em pacientes com IC-FEP diabéticos. Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 são uma classe de agentes anti-hiperglicêmicos que demonstraram em estudos *in vivo* e em humanos reduzir a carga da aterosclerose, a inflamação e a disfunção endotelial (29, 30). Embora os ensaios clínicos sobre os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 não mostrem melhora nos desfechos da IC, esses agentes ainda precisam ser estudados de forma específica na população com IC-FEP. Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 também demonstraram diminuição de marcadores de inflamação, e foi levantada a hipótese de que eles alteram o metabolismo cardíaco em prol das citocinas, o que reduziria o consumo de oxigênio e a produção de radicais livres (27). Por fim, a inibição de neprilisina, uma enzima que quebra peptídeos natriuréticos, pode restaurar os níveis de GMPc (monofosfato cíclico de guanosina), levando a uma maior ativação de proteína quinase G, com efeitos posteriores de melhora na função endotelial e na rigidez cardiomiocítica (2). O uso de sacubitril/valsartan, um inibidor da neprilisina e angiotensina, na IC-FEP será testado no estudo PARAGON-HF (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction - Comparação da Eficácia e Segurança entre LCZ696 e Valsartana na Morbidade e Mortalidade de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Com Fração de Ejeção Preservada), sendo seus resultados ansiosamente esperados (2). É provável que os processos pró-inflamatórios operem em um menor espaço de tempo em pacientes com IC-FEP e DM se comparados a mecanismos hemodinâmicos, e estudos com seguimento de longo prazo serão necessários para avaliar a melhora da mortalidade com essas intervenções.

COMPROMETIMENTO PERIFÉRICO

Os comprometimentos periféricos, como baixa função musculoesquelética, fornecimento periférico de oxigênio prejudicado e incompetência cronotrópica, provavelmente contribuem para menor capacidade de realizar exercícios e estado funcional prejudicado no DM e na IC-FEP. Foram observados piores resultados de V_{O_2} pico e testes de caminhada de seis minutos entre os pacientes diabéticos no estudo RELAX. Embora uma baixa tolerância a exercícios possa estar relacionada a um aumento da pressão de enchimento ventricular esquerdo, estudos mostram que pacientes com IC-FEP apresentam alterações no músculo esquelético e redução da diferença arteriovenosa de oxigênio, sendo o último em virtude do menor fornecimento ou captação de oxigênio pelo músculo esquelético. Menor reserva vasodilatadora, disfunção endotelial e anemia podem contribuir para a diminuição do fornecimento de oxigênio (21). Uma maior infiltração de tecido adiposo no músculo esquelético, resultando em menor densidade capilar e V_{O_2} pico, também pode contribuir para fraqueza muscular e baixa tolerância a exercícios. Os pacientes com IC-FEP exibem menos fibras musculares oxidativas do tipo I e mais fibras musculares glicolíticas do tipo II, ocasionando menor uso de oxigênio (2). Esses mecanismos são possivelmente exacerbados em pacientes diabéticos, devido à maior adiposidade. A incompetência cronotrópica também compromete o débito cardíaco durante os exercícios, e a provável causa é a neuropatia autonômica, uma complicação comum do DM. Embora a neuropatia possa ser irreversível, o músculo esquelético pode ser regenerado e reparado através de um programa de exercícios progressivo, aumentando a aptidão física e a qualidade de vida (2). De fato, observou-se o aumento do V_{O_2} pico em pacientes com IC-FEP após a realização de um programa de treinamento. Essa opção de tratamento não invasiva pode ter benefícios para a população diabética.

MULTIMORBIDADE

Sabe-se que pacientes com IC-FEP apresentam múltiplas comorbidades. Os dados do registro GWTG-HF e de outros estudos mostram claramente a maior carga de comorbidades na população com IC-FEP diabética. Isso não é surpreendente, pois o DM é conhecido pelo maior risco de isquemia, doença vascular, acidente vascular cerebral, disfunção renal, etc. A maior carga de comorbidades pode explicar as internações mais longas devido à complexidade do tratamento, assim como a menor probabilidade de alta para casa e o grande número de readmissões observadas na população com IC-FEP. Esses dados subestimam a

necessidade de cuidado multidisciplinar e holístico em pacientes com IC-FEP e DM. A coordenação entre profissionais de serviços ambulatoriais, como cardiologistas, endocrinologistas, nefrologistas e médicos da atenção primária à saúde, é necessária. O seguimento imediato deve ser planejado no momento da alta para prevenir reinternações nessa população de alto risco. As clínicas multidisciplinares, onde os pacientes podem consultar vários médicos em uma única visita, talvez possam melhorar a coordenação do cuidado e diminuir a carga de múltiplas consultas médicas para o paciente. O nosso entendimento sobre as áreas da saúde mais carentes de atenção crescerá com futuros estudos que categorizem os motivos precisos das reinternações e da mortalidade não cardiovascular de pacientes com IC-FEP e DM.

PERSPECTIVAS GLOBAIS

A IC é uma pandemia global. Ainda que o registro GWTG-HF e os estudos citados sejam restritos a pacientes americanos, existem vários registros de pacientes com IC hospitalizados fora dos Estados Unidos, inclusive na Europa Ocidental, Japão e outros países em desenvolvimento da Ásia e da Europa Oriental (31). As variações de comorbidades e de padrões de vida em cada região, assim como de nutrição, prática de exercícios e predisposição genética, podem levar a diferenças nas características e nos desfechos de pacientes com IC-FEP e DM ao redor do mundo. A Ásia é o epicentro da epidemia de DM, por exemplo, e os asiáticos desenvolvem a doença mais jovens e com menor IMC em relação à população ocidental (32). Os diferentes fenótipos metabólicos podem ocasionar interações distintas entre a IC-FEP e o DM. Além disso, embora a isquemia seja a etiologia mais comum da IC no geral, a hipertensão, as anomalias valvulares e a cardiopatia congênita podem ser as etiologias mais comuns nos países em desenvolvimento, possivelmente reduzindo o papel do DM na patogênese da IC-FEP (31). Futuras pesquisas utilizando registros globais de IC são necessárias para identificar essas potenciais diferenças.

CONCLUSÕES

A IC-FEP não é mais considerada uma doença única de disfunção diastólica, sendo redefinida como um grupo heterogêneo de fenótipos com alterações em diversos órgãos causadas por comorbidades. Considerando que a carga do DM e da IC-FEP está crescendo, essa população precisa de terapias específicas. Os dados de ensaios clínicos mostram que pacientes diabéticos com IC-FEP apresentam maior morbidade e mortalidade a longo prazo que os não diabéticos. Os

achados recentes do registro GWTG-HF demonstram que, na ICDEF, o DM está ligado a maior morbidade hospitalar e pós-alta, internações mais longas, menor probabilidade de alta e mais reinternações em 30 dias por IC e por todas as causas. A morbidade a curto prazo associada ao DM pode ser mediada pela retenção de sódio, ativação neuro-humoral e sobrecarga volêmica, e os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 podem aliviar a sobrecarga volêmica e reduzir reinternações de pacientes com ICDEF e DM. O DM é um fator da inflamação sistêmica na ICDEF por diversas vias, incluindo a oxidação de ácidos graxos, a menor disponibilidade de óxido nítrico e os produtos da glicação avançada. Utilizar novos agentes anti-hiperglicêmicos pode retardar o remodelamento a longo prazo e diminuir a mortalidade. Um programa de exercícios

progressivo pode melhorar os transtornos periféricos pela utilização de oxigênio pelo músculo esquelético e melhorar a tolerância aos exercícios e a qualidade de vida. Por fim, é necessário um esforço conjunto entre uma equipe multidisciplinar de profissionais da saúde para tratar as múltiplas comorbidades em pacientes diabéticos com ICDEF a fim de diminuir a mortalidade e prevenir a reinternação. Precisa-se de mais estudos para avaliar desfechos de longo prazo e efeitos de novas terapias em pacientes com ICDEF e DM.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Adrian F. Hernandez, 200 Trent Drive, Davison Building, Suite 120, P.O. Box 17969, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina 27710. E-mail: adrian.hernandez@duke.edu. Twitter: @texhern.

REFERÊNCIAS

1. E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 135 (2017), pp. e146-e603.
2. S.J. Shah, D.W. Kitzman, B.A. Borlaug, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*, 134 (2016), pp. 73-90.
3. B.R. Lindman. The diabetic heart failure with preserved ejection fraction phenotype: is it real and is it worth targeting therapeutically? *Circulation*, 135 (2017), pp. 736-740.
4. K.S. Parikh, K. Sharma, M. Fiuzat, et al. Heart failure with preserved ejection fraction expert panel report: current controversies and implications for clinical trials. *J Am Coll Cardiol HF*, 6 (2018), pp. 619-632.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA (2017).
6. W.R. Rowley, C. Bezold, Y. Arikian, E. Byrne, S. Krohe. Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends. *Popul Health Manag*, 20 (2017), pp. 6-12.
7. J.B. Echouffo-Tcheugui, H. Xu, A.D. DeVore, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J*, 182 (2016), pp. 9-20.
8. G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol*, 50 (2007), pp. 768-777.
9. R.K. Cheng, M. Cox, M.L. Neely, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*, 168 (2014), pp. 721-730.
10. A. Dhingra, A. Garg, S. Kaur, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*, 11 (2014), pp. 354-365.
11. M. Vaduganathan, B.L. Claggett, N.A. Chatterjee, et al. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction: a competing risks analysis from the TOPCAT trial. *J Am Coll Cardiol HF*, 6 (2018), pp. 653-661.
12. S.D. Solomon, A.R. Rizkala, M.P. Lefkowitz, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Heart Fail*, 11 (2018), p. e004962.
13. B.A. Borlaug. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 11 (2014), pp. 507-515.
14. J. Tromp, M.A.F. Khan, R.J. Mentz, et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*, 5 (2017), pp. 507-517.
15. A. Garg, D. Virmani, S. Agrawal, et al. Clinical application of biomarkers in heart failure with a preserved ejection fraction: a review. *Cardiology*, 136 (2017), pp. 192-203.
16. P. De Groot, N. Lamblin, F. Mouquet, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 25 (2004), pp. 656-662.
17. M.R. MacDonald, M.C. Petrie, F. Varyani, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 29 (2008), pp. 1377-1385.
18. L.H. Lund, B. Claggett, J. Liu, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*, 20 (2018), pp. 1230-1239.
19. D. Aguilar, A. Deswal, K. Ramasubbu, D.L. Mann, B. Bozkurt. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 105 (2010), pp. 373-377.
20. S.L. Kristensen, U.M. Mogensen, P.S. Jhund, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*, 135 (2017), pp. 724-735.
21. B.R. Lindman, V.G. Davila-Roman, D.L. Mann, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 541-549.
22. L.A. Smaha, American Heart Association. The American Heart Association Get With The Guidelines program. *Am Heart J*, 148 Suppl (2004), pp. S46-S48.
23. B.A. Steinberg, X. Zhao, P.A. Heidenreich, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*, 126 (2012), pp. 65-75.
24. H.J. Heerspink, B.A. Perkins, D.H. Fitchett, M. Husain, D.Z. Cherney. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*, 134 (2016), pp. 752-772.
25. A.A. Thorp, M.P. Schlaich. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res*, 2015 (2015), p. 341583.
26. B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2117-2128.
27. J. Butler, C.E. Hamo, G. Filippatos, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 1390-1400.

28. A. Dei Cas, S.S. Khan, J. Butler, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*, 3 (2015), pp. 136-145.
29. B.J. von Scholten, F. Persson, S. Roslund, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria: a sub-analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*, 19 (2017), pp. 901-905.
30. T. Jojima, K. Uchida, K. Akimoto, et al.

Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*, 261 (2017), pp. 44-51.

31. A.P. Ambrosy, G.C. Fonarow, J. Butler, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1123-1133.

32. F.B. Hu. Globalization of diabetes. *Diabetes*

Care, 34 (2011), pp. 1249-1257.

KEY WORDS ensaios clínicos, comorbidade, insuficiência cardíaca, registros

APÊNDICE Para acesso a uma seção de Métodos expandida, figuras suplementares e uma tabela, confira a versão *on-line* deste artigo.