

CAPÍTULO 48

ARTIGO DE REVISÃO

IMPACTO DAS COMORBIDADES NO MANEJO CLÍNICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

Autor Principal

Guilherme Leão da Silva

Coautores

Armando Pereira Martins Filho

Javier Jesús Armenteros Vilaú

Rodrigo de Lemos Soares Patriota

Beatriz Cappatto da Silva

Otávio Tenorio de Farias

Andrey Luciano de Queiroz

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome cardiovascular complexa e de alta prevalência, caracterizada pela incapacidade do miocárdio em manter um débito cardíaco adequado, o que desencadeia complicações sistêmicas como a retenção de líquidos e arritmias. Entre 1990 e 2017, a incidência global da doença quase dobrou, atingindo aproximadamente 64,3 milhões de pessoas, tornando-se uma das principais causas de mortalidade mundial. O manejo clínico da IC é desafiado pela frequente coexistência de comorbidades não cardiovasculares, como anemia, diabetes mellitus (DM), disfunção renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e distúrbios respiratórios do sono, condições que elevam substancialmente o risco de hospitalização e óbito. A anemia, presente em até 41,9% dos casos e frequentemente associada à deficiência de ferro, agrava o quadro hemodinâmico ao ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo a suplementação de ferro intravenoso a intervenção recomendada para melhorar a capacidade funcional. O diabetes mellitus atua como um potente acelerador da progressão da IC, exigindo o uso de inibidores de SGLT2, que demonstraram eficácia robusta na redução da mortalidade cardiovascular em diversos fenótipos da doença. Paralelamente, a síndrome cardiorenal evidencia a interdependência entre coração e rins, onde a redução da taxa de filtração glomerular correlaciona-se diretamente com o aumento do risco de eventos fatais. No âmbito respiratório, a DPOC exige o uso criterioso de betabloqueadores cardiosseletivos, enquanto a apneia do sono demanda triagem polissonográfica e tratamento com CPAP para reduzir o estresse simpático. Embora a obesidade seja um fator de risco primário, o fenômeno do "paradoxo da obesidade" sugere uma complexidade adicional no prognóstico desses pacientes. O tratamento atual da IC evoluiu para uma abordagem baseada em fenótipos de fração de ejeção, consolidando os benefícios da polifarmácia na ICFer, enquanto as lacunas na ICFep reforçam a urgência de pesquisas contínuas. Portanto, o cuidado integrado e a personalização das estratégias terapêuticas são fundamentais para enfrentar a complexa interação

entre a IC e suas comorbidades, visando a melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca crônica; Comorbidades; Síndrome Cardiorenal; Diabetes Mellitus; Anemia.

1. INTRODUÇÃO E PANORAMA SISTÊMICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) não deve ser compreendida apenas como uma patologia isolada, mas como uma síndrome cardiovascular complexa e prevalente, cuja marca fundamental é a incapacidade estrutural ou funcional do coração em bombear o sangue de maneira eficaz. Essa falência hemodinâmica resulta em uma redução crítica do débito cardíaco, o que compromete a perfusão tecidual e desencadeia uma cascata de respostas neuro-hormonais mal adaptativas que tentam, sem sucesso a longo prazo, compensar a demanda metabólica do organismo.

A progressão dessa disfunção cardíaca é o gatilho para uma série de complicações sistêmicas severas. Entre as manifestações mais frequentes, destaca-se a retenção patológica de líquidos, que leva a quadros de congestão pulmonar e sistêmica, o enfraquecimento progressivo do miocárdio devido ao remodelamento adverso e a predisposição a arritmias potencialmente fatais. Esses elementos convergem para um comprometimento contínuo e muitas vezes irreversível da função cardíaca, exigindo intervenções multifatoriais para estabilização do paciente.

Do ponto de vista epidemiológico, os dados são alarmantes e revelam uma crise de saúde pública global. Um estudo evidenciou que a incidência mundial de insuficiência cardíaca praticamente dobrou em menos de três décadas, saltando de 33,5 milhões de casos em 1990 para expressivos 64,3 milhões em 2017. Esse crescimento é acompanhado por um aumento de 29,5% nas taxas de prevalência padronizadas por idade, um fenômeno particularmente acentuado em regiões com transições demográficas e epidemiológicas rápidas, como a Oceania, a Ásia Central e a Europa Oriental.

A gravidade da IC é reforçada pelos dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que inserem a insuficiência cardíaca dentro do espectro das doenças cardiovasculares (DCVs) responsáveis por 32% de todas as mortes globais. Em contrapartida, observa-se uma tendência distinta nos países industrializados, onde a prevalência da doença apresenta sinais de estabilização ou até declínio. Esse fenômeno em nações desenvolvidas é atribuído tanto aos avanços significativos nos protocolos de tratamento e na farmacoterapia quanto ao envelhecimento da população, que altera a dinâmica de cronicidade da doença.

A etiologia da insuficiência cardíaca é diversa, sendo frequentemente o desfecho comum de condições como a doença arterial coronariana isquêmica, a hipertensão arterial sistêmica não controlada e as anormalidades valvares

estruturais. Clinicamente, a síndrome manifesta-se através de um conjunto de sinais e sintomas debilitantes, incluindo dispneia (falta de ar) aos esforços, ortopneia, edema em membros inferiores e aumento da pressão venosa jugular, que servem como marcadores clínicos da gravidade da congestão e da falência de bomba.

Na prática clínica, diferencia-se a insuficiência cardíaca em formas agudas e crônicas. A IC aguda (ICA) é caracterizada por um declínio súbito e catastrófico na função cardíaca, muitas vezes exigindo hospitalização imediata, enquanto a IC crônica (ICC) desenvolve-se de maneira gradual, permitindo, em alguns casos, mecanismos temporários de adaptação. Independentemente da velocidade de instalação, ambas as formas compartilham uma sintomatologia incapacitante, ressaltando-se que a forma aguda é especialmente prevalente e letal entre a população idosa, apresentando taxas de mortalidade significativamente elevadas.

Um dos maiores desafios no manejo da IC é o fato de que ela raramente se apresenta de forma isolada. Frequentemente, está entrelaçada a múltiplas comorbidades não cardiovasculares. Essas condições coexistentes complicam o diagnóstico, interferem na eficácia do tratamento e obscurecem o prognóstico clínico. Entre as comorbidades mais impactantes, se destacam a insuficiência renal, o diabetes mellitus, a apneia do sono, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a anemia. A presença desses fatores está intrinsecamente ligada ao aumento substancial das taxas de internação hospitalar e dos índices de mortalidade.

Apesar dos avanços na terapêutica cardiovascular, o manejo dessas comorbidades associadas permanece, em grande parte, subótimo. As diretrizes clínicas atuais ainda carecem de robustez no que se refere ao tratamento integrado, enfrentando lacunas críticas de evidências científicas e uma notável disparidade de gênero na representatividade de ensaios clínicos, o que limita a aplicabilidade dos dados em populações diversas.

2. PREVALÊNCIA E IMPACTO DAS COMORBIDADES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

2.1. Anemia: mecanismos fisiopatológicos e desfechos clínicos

A anemia é uma das comorbidades mais prevalentes e clinicamente relevantes em pacientes com insuficiência cardíaca. De acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a condição é definida por níveis de hemoglobina inferiores a 12,0 g/L em mulheres e 13,0 g/L em homens. A magnitude do problema é evidenciada por estudos retrospectivos que indicam que até 41,9% dos pacientes com IC sofrem de anemia concomitante, tornando-a um alvo terapêutico prioritário.

A distribuição da anemia varia conforme o fenótipo da fração de ejeção do paciente. Dados demonstram que a prevalência é maior (41%) em pacientes com

insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em comparação com aqueles que apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), onde a prevalência é de aproximadamente 32%. A etiologia predominante da anemia nesse contexto é a deficiência de ferro, que se manifesta de forma absoluta ou funcional, frequentemente associada a baixos níveis de ferritina e à elevação da hepcidina. A hepcidina, um regulador mestre do metabolismo do ferro, atua bloqueando a liberação do ferro dos estoques celulares, impedindo sua utilização na eritropoese.

O desenvolvimento da anemia na IC é influenciado por uma série de fatores de risco e condições associadas, incluindo a idade avançada do paciente, a presença de doença arterial coronariana, a doença renal crônica coexistente, a fibrilação atrial e o diabetes mellitus. Além disso, variáveis hemodinâmicas como a pressão arterial sistólica elevada e o sexo do paciente desempenham papéis importantes na origem dessa deficiência hematológica.

A fisiopatologia da anemia na IC é intrincada e envolve múltiplos mecanismos deletérios. Entre eles, destacam-se a produção deficiente de eritropoietina pelos rins (frequentemente devido à hipoperfusão renal), a ativação crônica de citocinas pró-inflamatórias que suprimem a medula óssea e a redução direta do fluxo sanguíneo renal decorrente do baixo débito cardíaco. No cenário específico da insuficiência cardíaca aguda (ICA), a etiologia torna-se ainda mais complexa e multifatorial, sendo agravada pela sobrecarga de volume que causa hemodiluição, pela disfunção renal aguda, por estados de desnutrição e pelo uso de medicamentos específicos que podem interferir na produção de células vermelhas.

É fundamental compreender que a anemia não é apenas um marcador de gravidade, mas um agente ativo no agravamento da IC. Ela reduz a resistência vascular sistêmica, forçando o coração a aumentar o débito para compensar a menor oferta de oxigênio tecidual, o que ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Essa ativação hormonal promove a retenção patológica de sal e água, gerando um ciclo vicioso de congestão e estresse miocárdico. Consequentemente, pacientes que apresentam esse binômio (IC e anemia) enfrentam maior morbidade e mortalidade, o que reforça a urgência de estratégias de identificação precoce e manejo agressivo.

Atualmente, o tratamento de escolha para pacientes com IC e deficiência de ferro comprovada é a administração intravenosa (IV) de ferro. Esta intervenção demonstrou ser eficaz na melhoria da capacidade funcional e da qualidade de vida, recebendo o endosso das principais diretrizes internacionais, como as da *American Heart Association* (AHA) de 2017 e da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2016.

3. DIABETES MELLITUS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

3.1. Sinergia fisiopatológica e marcadores fenotípicos

A coexistência entre o diabetes mellitus (DM) e a insuficiência cardíaca (IC) configura um dos cenários mais desafiadores da cardiologia. Estima-se que aproximadamente um terço da população portadora de IC também apresente diagnóstico de DM, o que consolida esta comorbidade como um dos principais fatores de risco para o agravamento da síndrome. A profundidade desta ligação é ilustrada por análises *post-hoc* de ensaios multicêntricos, randomizados e duplo-cegos — como os que compararam a eficácia do sacubitril/valsartana frente ao valsartana isolado —, revelando que 38% dos pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) possuíam DM, enquanto outros 28% já apresentavam critérios para pré-diabetes.

Indivíduos diabéticos com IC não apenas compartilham uma doença comum, mas manifestam fenótipos clínicos e antropométricos distintos. Em comparação com pacientes que mantêm níveis normais de hemoglobina glicada (HbA1c), os diabéticos exibem, de forma consistente, um índice de massa corporal (IMC) mais elevado, além de maior circunferência da cintura e relação cintura-quadril. Estes parâmetros são marcadores de adiposidade visceral, que por si só atua como um órgão endócrino pró-inflamatório, exacerbando a disfunção cardiovascular. Adicionalmente, estes pacientes enfrentam uma carga desproporcional de outras patologias, apresentando maiores taxas de doença aterosclerótica, hipertensão arterial, anemia e apneia do sono.

Curiosamente, o perfil laboratorial e de exames de imagem dos diabéticos revela nuances específicas: embora apresentem menores taxas de fibrilação atrial, exibem níveis reduzidos de hemoglobina e uma função renal significativamente mais comprometida. No âmbito da imagem cardiovascular, enquanto as diferenças ecocardiográficas convencionais podem ser sutis, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é capaz de identificar alterações estruturais profundas, como o aumento da massa ventricular esquerda e a presença de fibrose miocárdica significativa, elementos que predispõem à rigidez ventricular e à falência diastólica.

3.2. Progressão da doença e desfechos clínicos adversos

O impacto do controle glicêmico na história natural da IC é drástico. Dados do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), que acompanhou prospectivamente uma coorte de adultos em estágios pré-clínicos de IC (estágios A ou B, conforme a Definição Universal de 2021), demonstraram que o DM não controlado (HbA1c > 7%) atua como um potente acelerador da doença. A associação é particularmente forte na transição do estágio pré-clínico B para a IC manifesta, sugerindo que a hiperglicemia persistente rompe os mecanismos de compensação miocárdica.

Essa progressão traduz-se em uma utilização massiva dos recursos de saúde. Pacientes com IC e DM apresentam taxas de internação hospitalar e tempos de

permanência em leito consideravelmente superiores aos não diabéticos. Um estudo de coorte no Reino Unido com pacientes de IC estável e fração de ejeção reduzida (ICFEr) evidenciou que os diabéticos sofrem internações anuais mais frequentes e prolongadas, motivadas não apenas pela descompensação da IC, mas também por episódios infecciosos e outros eventos cardiovasculares agudos.

Além do risco de hospitalização, a qualidade de vida é severamente impactada. Tanto diabéticos quanto pré-diabéticos apresentam uma pior distribuição na classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e escores inferiores no Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ), refletindo uma maior limitação física e fardo sintomático. Em relação à sobrevida, o DM está associado a um aumento da mortalidade por todas as causas, especialmente nos quadros de IC aguda com fração de ejeção reduzida. Diante deste cenário, a detecção precoce e uma abordagem multidisciplinar não são apenas recomendadas, mas essenciais para mitigar o curso catastrófico da interação entre estas patologias.

3.3. Mecanismos de lesão miocárdica induzida pela glicose

A ciência atual busca esclarecer os mecanismos moleculares pelos quais o diabetes lesiona o coração. O risco elevado de IC no diabético decorre de uma tríade patológica: macrovasculopatia, microvasculopatia e disfunção miocárdica direta, independente da doença coronariana. As principais causas deste processo são a hiperglicemia crônica, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória, que juntas promovem efeitos vasculopáticos e miocárdicos deletérios.

Na macrovasculopatia ocorre uma disfunção combinada do endotélio e das células musculares lisas vasculares, rompendo a homeostase e instalando um estado pró-inflamatório e pró-trombótico que culmina na doença arterial coronariana. Simultaneamente, a microvasculopatia se manifesta através de sinalizações aberrantes nas células endoteliais dos capilares, reduzindo seu diâmetro e exacerbando a hipóxia tecidual crônica. Finalmente, a disfunção miocárdica direta surge da alteração no metabolismo energético: o coração diabético abandona a via eficiente de glicose e passa a depender de uma oxidação de ácidos graxos menos eficiente, o que gera estresse oxidativo e piora a performance mecânica cardíaca.

4. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DOENÇA RENAL

4.1. Prevalência e a gravidade da disfunção renal

A interdependência funcional entre o coração e os rins é tão profunda que a disfunção de um órgão quase invariavelmente precipita a falência do outro. A disfunção renal (DR) é uma constante na IC, com estudos indicando que apenas uma minoria dos pacientes (cerca de 22,9%) mantém uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal (≥ 60 mL/min/1,73 m²). A maioria apresenta graus

moderados de DR (53,3%) ou quadros graves (23,8%), sendo que a doença renal em estágio terminal (DRET) já acomete uma parcela significativa desta população.

O impacto prognóstico da DR preexistente é severo. Em pacientes submetidos a intervenções complexas, como o uso de *MitralClip* para regurgitação mitral sob terapia medicamentosa otimizada, a presença de DR grave eleva drasticamente o risco de mortalidade em dois anos. Além disso, a doença renal crônica (DRC) é um preditor de dano estrutural progressivo. Ao longo de 8 anos, pacientes com DRC apresentam com maior frequência alterações adversas no ventrículo esquerdo que levam à redução da fração de ejeção, sendo este remodelamento um fator de risco independente para óbito e hospitalização.

4.2. Síndrome cardiorenal: mecanismos de retroalimentação negativa

A síndrome cardiorenal (SCR) representa o ápice da interação patogênica entre estes órgãos. Os rins, que recebem entre 20% e 25% do débito cardíaco, são sensíveis às flutuações hemodinâmicas da IC. Quando o coração falha, mecanismos compensatórios são ativados, incluindo o SRAA, o sistema nervoso simpático e a liberação de endotelina. Embora inicialmente adaptativas, estas respostas promovem vasoconstrição sistêmica, retenção hidrossalina e fibrogênese tanto no miocárdio quanto no parênquima renal.

O diagnóstico e monitoramento da SCR têm evoluído com o uso de biomarcadores como a troponina cardíaca e o NT-proBNP, além da utilização da relação creatinina urinária/sérica como marcador prognóstico. É essencial diferenciar a "piora verdadeira" da função renal (que exige otimização farmacológica ou terapia de substituição renal) da "pseudopiora", que pode ocorrer durante o bloqueio neuro-hormonal agressivo sem necessariamente indicar um pior prognóstico.

A patologia é bidirecional: a DRC predispõe à IC através da retenção crônica de fluidos e sobrecarga pressórica, enquanto a IC induz DRC através da hipoperfusão arterial e da congestão venosa renal. O desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores desencadeia uma expansão patológica do volume plasmático, gerando um ciclo vicioso de fibrose multiorgânica e inflamação sistêmica, acelerando inexoravelmente a progressão da insuficiência cardíaca.

5. DPOC E APNEIA DO SONO

5.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) como agravante sistêmico

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a insuficiência cardíaca (IC) frequentemente coexistem, formando um binômio patológico que desafia o diagnóstico e o manejo clínico. Estima-se que aproximadamente um terço dos pacientes com IC apresente DPOC concomitante. A prevalência desta comorbidade é ligeiramente superior na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (16%) em comparação com a IC com fração de ejeção preservada (14%). No entanto, a sobreposição de sintomas — como a dispneia e a fadiga —

dificulta a distinção precisa entre a origem cardíaca e a pulmonar da limitação funcional, o que torna a triagem espirométrica rigorosa uma ferramenta essencial para este grupo de pacientes.

Pacientes que sofrem de ambas as condições enfrentam um curso clínico significativamente mais desfavorável. Eles exibem uma carga elevada de outras doenças, como hipertensão arterial (60-80%), doença vascular periférica (20-30%), além de diabetes e fibrilação atrial (20-40%). Embora a maioria das mortes na IC seja de natureza cardiovascular, a coexistência da DPOC eleva substancialmente o risco de mortalidade por causas não cardiovasculares, como pneumonias graves, insuficiência respiratória aguda e neoplasias. Estudos sugerem que o impacto deletério da DPOC é particularmente severo na IC com fração de ejeção preservada, exacerbando a mortalidade a longo prazo, especialmente em pacientes com ICFEr. Dados do estudo GISSI-HF confirmam que a DPOC atua como um preditor independente de óbito, elevando o risco em cerca de 28%.

Do ponto de vista fisiopatológico, a IC e a DPOC compartilham fatores etiológicos comuns, como o tabagismo, o envelhecimento sistêmico e a inflamação crônica de baixo grau. Esta inflamação sistêmica promove o remodelamento tanto das vias aéreas quanto do miocárdio, contribuindo para a isquemia e a falência de bomba. Além disso, a hipoxemia crônica e a inflamação pulmonar aumentam a resistência vascular nos pulmões, o que pode levar à hipertrofia do ventrículo direito e, progressivamente, ao desenvolvimento de *cor pulmonale* (IC do lado direito). Terapeuticamente, o uso de broncodilatadores pode melhorar não apenas a função respiratória, mas também o débito cardíaco ao reduzir a hiperinsuflação pulmonar, prevenindo eventos cardiovasculares agudos.

5.2. Distúrbios respiratórios do sono (DRS): apneia obstrutiva e central

Os distúrbios respiratórios do sono (DRS), especificamente a apneia obstrutiva do sono (AOS) e a apneia central do sono (ACS), são extremamente comuns e perigosos em pacientes com IC. A prevalência da ACS é notavelmente alta, variando entre 30% e 60%, embora a subnotificação seja frequente devido à triagem inadequada. Ambas as formas de apneia afetam significativamente os diferentes fenótipos de IC: cerca de 30% dos pacientes com ICFEr e 40% daqueles com ICFEp sofrem com estas condições.

A identificação destes distúrbios exige atenção a preditores distintos. A ACS está fortemente associada a pacientes com frações de ejeção muito reduzidas, hipocapnia ao despertar e classes funcionais mais avançadas da NYHA. Por outro lado, a AOS na IC não segue os padrões convencionais de risco, como o índice de massa corporal (IMC) elevado ou idade, o que torna a polissonografia um exame indispensável para o diagnóstico preciso. A importância clínica é evidente: a AOS não tratada aumenta drasticamente a mortalidade na ICFEr, enquanto a ACS é reconhecida como um fator de risco independente para desfechos adversos e reinternações hospitalares recorrentes.

No entanto, o tratamento desses distúrbios na IC ainda apresenta limitações. Intervenções como a servoventilação adaptativa (ASV) não demonstraram melhoria no prognóstico cardiovascular e, em alguns casos, podem até piorar a condição do paciente. A triagem abrangente para apneia do sono permanece uma recomendação fundamental da *European Society of Cardiology* (ESC), visando intervenções personalizadas que possam mitigar o impacto do estresse simpático e da hipóxia intermitente sobre o coração falido.

6. OBESIDADE E REMODELAMENTO CARDÍACO

6.1. Impacto hemodinâmico e inflamatório do tecido adiposo

A obesidade é um fator de risco primário para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca, de modo que cada incremento de 5 kg/m^2 no IMC eleva o risco de IC em 41%. Evidências recentes indicam que o excesso de peso tem uma correlação ainda mais forte com a ICFeP do que com a ICFeR. O tecido adiposo visceral não é apenas uma reserva de energia, mas um órgão endócrino ativo que desencadeia inflamação sistêmica crônica. Esta inflamação promove a expansão do volume plasmático e compromete o relaxamento do ventrículo esquerdo, resultando em fibrose miocárdica e rigidez ventricular.

Além dos efeitos diretos, a obesidade atua indiretamente ao estimular outros fatores de risco tradicionais, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e a doença arterial coronariana. O aumento da massa corporal exige um débito cardíaco maior, o que impõe uma sobrecarga de pressão e volume constante ao coração, acelerando o processo de hipertrofia e eventual falência estrutural.

6.2. Obesidade e estratégias terapêuticas

Apesar do seu papel claro como causadora da doença, a obesidade apresenta um fenômeno clínico intrigante conhecido como o "paradoxo da obesidade". Estudos demonstram que, uma vez instalada a IC, pacientes obesos (especialmente na ICFeP) podem apresentar um risco de mortalidade menor quando comparados a pacientes com peso normal ou baixo peso ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$). Embora os mecanismos subjacentes a este paradoxo ainda sejam desconhecidos, ele não deve desencorajar a gestão do peso.

Evidências clínicas robustas mostram que a perda de peso intencional, incluindo intervenções como a cirurgia bariátrica, traz benefícios significativos para o manejo de pacientes com IC e obesidade. Além disso, o treinamento físico e a reabilitação cardiovascular demonstraram ser fundamentais para melhorar a qualidade de vida tanto na ICFeP quanto na ICFeR. Embora os efeitos a longo prazo de estratégias extremas de perda de peso sobre a mortalidade total ainda necessitem de mais investigação, a redução da adiposidade e o aumento da capacidade funcional permanecem como pilares terapêuticos essenciais para estabilizar o paciente obeso com insuficiência cardíaca.

7. DISTÚRBIOS DA TIREOIDE NA IC

7.1. Remodelamento mal adaptativo e sinalização hormonal

Na insuficiência cardíaca, a lesão miocárdica persistente desencadeia alterações profundas na sinalização dos hormônios tireoidianos, que tentam coordenar uma resposta de adaptação estrutural. Inicialmente, o coração busca uma compensação por meio da proliferação de cardiomiócitos e da hipertrofia celular. Contudo, esse processo rapidamente se torna mal adaptativo, elevando a disfunção ventricular e acelerando a progressão da síndrome. É importante considerar o papel dessas anormalidades durante a estratificação de risco e o planejamento do prognóstico de pacientes com IC.

7.2. Hipotireoidismo subclínico e a síndrome da triiodotironina baixa (STTB)

Os estados de hipotireoidismo mais frequentes no contexto da IC são o hipotireoidismo subclínico (HSC) e a chamada síndrome da triiodotironina baixa (STTB). A STTB, em particular, é interpretada pela literatura como um marcador de doença crônica sistêmica, apresentando uma incidência superior em pacientes com IC quando comparada a indivíduos com síndrome coronariana aguda. Tanto a STTB quanto o HSC estão intimamente associados a marcadores de gravidade clínica em ambos os fenótipos, ICFer e ICFEp.

Evidências demonstram que níveis reduzidos de T3 são preditores independentes de maior mortalidade, tanto de origem especificamente cardíaca quanto por todas as causas. No campo terapêutico ainda persiste um debate clínico sobre qual hormônio (T3 ou T4) e qual via de administração (oral ou intravenosa) seria mais eficaz. Entretanto, há um consenso absoluto de que o tratamento não deve, sob hipótese alguma, induzir ao hipertireoidismo farmacológico, o que poderia desencadear taquiarritmias e exacerbar a demanda metabólica do miocárdio.

8. HIPERCALEMIA E MANEJO FARMACOLÓGICO

8.1. O paradoxo dos inibidores do SRAA

A hipercalemia representa uma complicação frequente e perigosa na insuficiência cardíaca, atuando como um entrave direto à eficácia das terapias modificadoras da doença. O grande desafio clínico reside no fato de que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) — pilares do tratamento da IC — são causas comuns de elevação dos níveis de potássio. Consequentemente, a ocorrência de hipercalemia frequentemente leva à suspensão ou subdose desses medicamentos, comprometendo o desfecho clínico e aumentando as taxas de hospitalização.

8.2. Riscos arrítmicos e monitoramento clínico

O impacto da hipercalemia na sobrevida foi detalhado pelo estudo *Diamond* de 2022, que envolveu 1.642 pacientes e confirmou que níveis elevados de potássio aumentam significativamente a mortalidade e o risco de arritmias fatais na IC. O

manejo dessa condição é particularmente complexo devido à presença de fatores de risco concomitantes comuns nesses pacientes, como a idade avançada, o diabetes mellitus e a insuficiência renal crônica. Por esses motivos, o monitoramento meticuloso e frequente dos níveis de potássio e da função renal é crucial, especialmente durante a titulação de doses de inibidores do SRAA.

9. DISFUNÇÃO COGNITIVA: O IMPACTO DO EIXO CORAÇÃO-CÉREBRO

9.1. Prevalência e mecanismos de lesão cerebral

A disfunção cognitiva é uma comorbidade subestimada que afeta aproximadamente 43% dos pacientes com insuficiência cardíaca, exercendo um impacto profundo na capacidade do indivíduo de aderir ao regime medicamentoso e cumprir o planejamento terapêutico. Embora a fisiopatologia completa ainda esteja sob investigação, acredita-se que a combinação da redução crônica do fluxo sanguíneo cerebral (hipoperfusão) e a inflamação sistêmica persistente sejam os principais estímulos do declínio cognitivo.

9.2. Contribuintes secundários e intervenções

Outras condições frequentes na IC, como a depressão e a fibrilação atrial, contribuem adicionalmente para o agravamento desse quadro neurológico. Estudos de neuroimagem corroboram a existência de danos precoces: déficits cognitivos podem ser detectados mesmo em estágios de disfunção ventricular esquerda leve. Para mitigar esses efeitos, é necessária uma abordagem de cuidados abrangentes que inclua programas educacionais personalizados para o paciente e sua família, além de treinamento cognitivo específico para preservar a autonomia e a segurança do tratamento.

10. HIPERTENSÃO ARTERIAL: UM PRECURSOR DA IC

10.1. A dinâmica da sobrecarga pressórica e remodelamento

A hipertensão arterial sistêmica e a insuficiência cardíaca estão intrinsecamente conectadas em uma relação de causalidade e exacerbação mútua, onde cada uma acelera a progressão da outra. A hipertensão não atua apenas como um precursor hemodinâmico significativo da insuficiência cardíaca, mas também se consolida como um fator de risco transversal para outras patologias vasculares graves, como o acidente vascular cerebral e a doença arterial coronariana obstrutiva.

Mecanicamente, a exposição crônica do miocárdio a uma sobrecarga de pressão elevada resulta no desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Este processo de remodelamento concêntrico afeta tanto pacientes que evoluem para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) quanto aqueles com fração de ejeção reduzida (ICFER). Com o passar do tempo, o espessamento das paredes ventriculares e a fibrose intersticial culminam na disfunção diastólica,

um estágio precursor da IC sintomática, caracterizado por um prejuízo severo no enchimento ventricular e pelo aumento patológico da pressão no átrio esquerdo.

10.2. Progressão para a cardiomiopatia dilatada

Entre os indivíduos que sofrem de hipertensão arterial de longa data, uma parcela significativa progride inexoravelmente para o fenótipo de ICFeR. Esse declínio funcional é frequentemente mediado por uma perda desproporcional e progressiva de miócitos, que são substituídos por tecido fibrótico não contrátil. O resultado é a evolução para uma cardiomiopatia dilatada, onde o coração perde sua estrutura elipsoide e sua capacidade de ejeção, agravando o prognóstico e limitando drasticamente as opções terapêuticas.

11. DESEQUILÍBRIO AUTONÔMICO E REGULAÇÃO NEURO-HORMONAL

11.1. O conflito entre os sistemas simpático e parassimpático

As características fundamentais da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e da insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEm) incluem uma redução crítica da função diastólica, o que provoca a elevação das pressões de enchimento e uma redução na complacência do ventrículo esquerdo. A ativação neuro-hormonal desenfreada, especificamente o desequilíbrio no sistema nervoso autônomo, desempenha um papel central na fisiopatologia dessas condições.

Nesse cenário, observa-se uma hiperatividade do sistema nervoso simpático em oposição a um sistema parassimpático deprimido, o que se manifesta clinicamente como um baixo tônus vagal cardíaco. Essa desregulação resulta no aumento persistente da frequência cardíaca, promove a retenção patológica de sódio e água pelos rins e reduz a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), um marcador importante de vulnerabilidade cardiovascular.

11.2. Intervenções neuromoduladoras e recuperação funcional

Esse entendimento motivou a investigação de intervenções regulatórias direcionadas ao sistema autônomo. Pesquisas sobre a utilização da estimulação transcutânea do nervo vago em populações com ICFEp sugerem que o restabelecimento do tônus vagal pode reequilibrar o sistema autônomo. Os resultados indicam melhorias contínuas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e na recuperação da frequência cardíaca (RFC) após o exercício.

Embora alguns estudos após 12 meses de terapia não tenham demonstrado alterações significativas em marcadores puramente mecânicos, como o índice de massa do VE, a melhora clínica subjetiva e funcional foi evidente. Pacientes apresentaram evolução na classe funcional da NYHA, maior tolerância na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e uma percepção superior de qualidade de vida, tudo isso acompanhado por uma baixa incidência de eventos adversos graves.

12. ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS BASEADAS EM EVIDÊNCIAS

12.1. Classificação e necessidades fenotípicas específicas

O manejo moderno da IC baseia-se na classificação rigorosa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): preservada (FEVE \geq 50%), intermediária (FEVE 41-49%) e reduzida (FEVE $<$ 40%). Embora os avanços nos cuidados tenham estabilizado a incidência global, os casos de ICFeP estão em ascensão, impulsionados pela escassez de terapias direcionadas e específicas para este fenótipo.

As diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2021 e sua atualização de 2023 consolidam o uso de "pilares" terapêuticos para a ICFeR, incluindo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores e antagonistas do receptor de mineralocorticoides (ARM). Um destaque fundamental é o papel dos inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), que provaram superioridade frente aos IECA tradicionais, como o enalapril, na redução de desfechos duros.

12.2. A revolução dos inibidores de SGLT2 e terapias emergentes

Os inibidores de SGLT2 emergiram como uma classe revolucionária, recebendo recomendação IA para o tratamento de IC, independentemente do fenótipo da fração de ejeção. No contexto da IC aguda, a adição de hidroclorotiazida ou acetazolamida aos diuréticos de alça tem se mostrado eficaz para acelerar a descongestão, embora o impacto a longo prazo em reinternações ainda demande cautela.

Outras inovações incluem:

- **Ferro intravenoso:** Fundamental para pacientes com ICFeR e deficiência de ferro, melhorando sintomas e capacidade funcional.
- **ARM não esteroidais (Finerenona):** Demonstram efeitos protetores renais significativos.
- **Polifarmácia sinérgica:** A combinação de ARNI, betabloqueadores, ARM e inibidores de SGLT2 oferece benefícios superiores quando comparada às terapias isoladas.

12.3. Desafios na ICFeP e IC de fração intermediária

Diferente da ICFeR, os tratamentos para a ICFeP permanecem em uma zona de complexidade devido às múltiplas comorbidades, como obesidade e diabetes. Ensaios com espirolactona e sacubitril/valsartana não atingiram significância estatística plena nos desfechos primários de mortalidade. Entretanto, o estudo com empagliflozina demonstrou uma redução robusta no risco combinado de mortalidade cardiovascular e hospitalização em pacientes com ICFeP, independentemente do status glicêmico.

Já a IC com fração de ejeção intermediária (ICFEm) é frequentemente vista como uma zona de transição, com características clínicas que se assemelham à ICFer, incluindo uma alta prevalência de etiologia isquêmica. Devido à escassez de ensaios exclusivos, as estratégias para a ICFEm são frequentemente adaptadas dos protocolos de ICFer, onde evidências preliminares sugerem benefícios similares com o uso dos medicamentos básicos.

13. SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO NO MANEJO DA ANEMIA

13.1. A Natureza dual da deficiência de ferro na IC

A anemia e a deficiência de ferro não são meros achados laboratoriais, mas comorbidades críticas que exercem influência direta nos desfechos clínicos e na sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca (IC). A deficiência de ferro na IC é classificada em dois fenótipos distintos: a deficiência absoluta e a deficiência funcional. Na deficiência absoluta, que afeta aproximadamente 15% dos pacientes, as reservas corporais totais de ferro estão exauridas. Já na deficiência funcional, observada em cerca de 18% dos casos, os estoques podem estar presentes, mas o ferro não é mobilizado adequadamente para as células que dele necessitam, como os cardiomiócitos e as células musculares esqueléticas.

Esta distinção é importante porque o ferro desempenha um papel fundamental no metabolismo oxidativo mitocondrial. No paciente com IC, a carência de ferro compromete a produção de energia celular, exacerbando a fadiga e reduzindo a tolerância ao exercício, mesmo na ausência de anemia franca.

13.2. Superioridade da terapia intravenosa sobre a via oral

A escolha da via de administração do ferro é um divisor de águas na eficácia terapêutica. A terapia com ferro intravenoso (IV) demonstrou, em diversos ensaios, a capacidade de melhorar a capacidade de exercício e reduzir significativamente as taxas de hospitalização, embora ainda não tenha demonstrado uma alteração isolada nas taxas de mortalidade global.

Em contraste, a suplementação por via oral tem se mostrado ineficaz neste grupo de pacientes. O estudo IRONOUT-HF revelou que o ferro oral não oferece benefícios clínicos tangíveis em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Essa falha terapêutica é atribuída a limitações do estudo, como seu foco restrito e poder estatístico limitado, mas, fundamentalmente, deve-se à fisiopatologia da IC. A inflamação crônica na IC eleva os níveis de hepcidina, uma proteína que inibe a absorção intestinal de ferro e bloqueia sua liberação dos macrófagos. Dessa forma, o ferro IV é a via preferencial, pois contorna o bloqueio da hepcidina, garantindo benefícios a longo prazo, como a melhora sintomática e a redução de custos hospitalares por descompensação.

Para garantir a segurança do tratamento, as dosagens devem ser rigorosamente personalizadas. Frequentemente, utiliza-se a fórmula de Ganzoni para calcular a

necessidade total de ferro, prevenindo riscos de sobrecarga férrica e potenciais eventos coronários adversos.

14. OTIMIZAÇÃO DO MANEJO DO DIABETES MELLITUS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

14.1. Inibidores de SGLT2: uma nova referência

A seleção da farmacoterapia adequada é vital para mitigar os riscos em pacientes que sofrem de IC e diabetes concomitante. As diretrizes de 2022 estabelecem os inibidores de SGLT2 (gliflozinas) como recomendação de primeira linha. Meta-análises robustas confirmam que esses agentes reduzem drasticamente a mortalidade e as hospitalizações, tanto na ICFER quanto na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Além dos desfechos de sobrevivência, os inibidores de SGLT2 promovem melhoras substanciais na percepção subjetiva de saúde do paciente, conforme medido pelo Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ).

14.2. Evidências dos estudos DELIVER e PRESERVED-HF

A eficácia da dapagliflozina foi amplamente validada por estudos de grande escala. O estudo DELIVER explorou a administração de 10 mg de dapagliflozina em pacientes com fração de ejeção superior a 40%, demonstrando que o medicamento é eficaz em todos os subgrupos glicêmicos, independentemente da gravidade do diabetes. Paralelamente, o estudo PRESERVED-HF evidenciou que o uso da dapagliflozina melhorou substancialmente a qualidade de vida em pacientes com ICFEp. Essa melhora foi notavelmente superior quando comparada a resultados de estudos anteriores que utilizaram a empagliflozina em condições clínicas similares.

14.3. Nefroproteção e a dinâmica da filtração glomerular

Além dos benefícios cardiovasculares, estudos de desfechos como EMPA-REG e CREDENCE demonstraram que os inibidores de SGLT2 possuem propriedades nefroprotetoras potentes a longo prazo. Observou-se uma redução de 30% na albuminúria e uma diminuição de 30-40% no risco de progressão para a doença renal crônica (DRC) terminal.

Clinicamente, é importante notar que o início do tratamento com inibidores de SGLT2 pode causar uma queda inicial na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de aproximadamente 5 ml/min/1,73m². No entanto, esse "dip" inicial é transitório, e os valores retornam ao patamar pré-tratamento em um período de 3 a 9 meses. Dados de estudos como o DAPA-CKD confirmam que, ao longo do tempo, os pacientes tratados com gliflozinas apresentam uma perda de função renal muito mais lenta do que aqueles que recebem placebo.

14.4. Eficácia comparativa e o papel da metformina

Ao comparar diferentes classes de antidiabéticos, meta-análises de 23 ensaios cardiovasculares mostram que os inibidores de SGLT2 superam os agonistas do receptor de GLP-1 e os inibidores da DPP-4 na redução de hospitalizações por IC e mortalidade. Contudo, a ausência de ensaios de comparação direta entre essas classes ainda limita conclusões definitivas sobre a superioridade absoluta.

Quanto à metformina, embora historicamente tenha havido receio de sua utilização na IC devido ao risco teórico de acidose láctica, ela continua sendo amplamente prescrita. Evidências contemporâneas sugerem que o risco de acidose láctica está mais associado às comorbidades graves do que à droga em si. Atualmente, a terapia combinada de metformina com inibidores de SGLT2 ou agonistas de GLP-1 demonstrou ser altamente eficaz tanto no controle glicêmico quanto na proteção cardiovascular.

14.5. Individualização do tratamento

As diretrizes europeias e americanas convergem para a necessidade de tratamentos personalizados. Na ICFER, o ajuste terapêutico é guiado predominantemente pelas comorbidades e não apenas pela fração de ejeção, integrando medicamentos como inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina conforme os critérios clínicos individuais. Já na ICFEp, o foco primordial ainda reside no controle rigoroso dos sintomas, visto que muitas terapias tradicionais ainda não demonstraram impacto estatisticamente significativo na mortalidade desta população específica.

15. MANEJO INTEGRADO DA DPOC NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

15.1. O equilíbrio farmacológico: betabloqueadores seletivos

Para indivíduos que enfrentam a sobreposição patológica de IC e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a implementação de uma abordagem terapêutica integrada é relevante para evitar o agravamento de qualquer uma das condições. Os principais pilares farmacológicos para a IC — incluindo betabloqueadores, inibidores da ECA (ou BRA), diuréticos e estatinas — devem ser administrados com precisão técnica. No que tange aos betabloqueadores, a seletividade é o critério de maior relevância clínica. Recomenda-se enfaticamente o uso de betabloqueadores cardiosseletivos, como o metoprolol, o nebivolol e, preferencialmente, o bisoprolol.

A escolha do bisoprolol fundamenta-se na sua capacidade de manter a função pulmonar estável, minimizando o risco de broncoespasmo em pacientes com vias aéreas hiper-responsivas. Estes agentes são particularmente vitais durante episódios de exacerbação aguda da DPOC, onde sua manutenção ou introdução criteriosa está associada a uma redução significativa nas taxas de mortalidade e recorrência de eventos. Além disso, os betabloqueadores exercem um papel

protetor ao mitigar os riscos cardíacos, como taquiarritmias e isquemia, que são frequentemente exacerbados pelo uso de β -2 agonistas inalatórios.

15.2. Otimização da terapia inalatória e diurética

O manejo ventilatório e volêmico requer cautela extrema. Os diuréticos de alça, embora essenciais para o controle da congestão na IC, devem ser administrados com vigilância em pacientes com DPOC para prevenir complicações metabólicas graves, como a alcalose metabólica. Este estado pode induzir uma hipoventilação compensatória, resultando em hipercapnia (retenção de CO₂) e agravamento da insuficiência respiratória. Em contrapartida, os antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, demonstraram benefícios consistentes na sobrevida global para pacientes com IC, incluindo o subgrupo com DPOC.

No campo dos broncodilatadores, os antimuscarínicos de longa duração (LAMA) são preferíveis aos β -2 agonistas de longa duração (LABA) no manejo combinado de ambas as doenças. Quando o uso de β -2 agonistas é indispensável, eles permanecem seguros desde que associados aos betabloqueadores β -1 seletivos, devendo-se evitar terminantemente os betabloqueadores não seletivos nesta população. Adicionalmente, o uso de corticosteroides deve ser criteriosamente avaliado e limitado ao estritamente necessário, dado o risco intrínseco de promover a retenção de fluidos e descompensar o quadro hemodinâmico da IC.

16. ESTRATÉGIAS DE MANEJO PARA A APNEIA DO SONO NA IC

16.1. Triagem e terapia com pressão positiva (CPAP)

A *European Society of Cardiology* (ESC) estabelece que a triagem para distúrbios respiratórios do sono deve ser uma parte integrante da avaliação diagnóstica de todo paciente com insuficiência cardíaca. Caso a apneia obstrutiva do sono (AOS) seja confirmada, o tratamento é a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). A evidência clínica sugere que a terapia com CPAP, quando integrada ao regime medicamentoso padrão, pode não apenas melhorar a qualidade do sono, mas também reverter processos de remodelamento cardíaco adverso.

Os benefícios da CPAP manifestam-se na melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, muitas vezes observada já nos primeiros três meses de tratamento. Além disso, a adesão a essa terapia está correlacionada à redução da mortalidade e a ganhos significativos na eficiência cardíaca global e na função nervosa simpática miocárdica, especialmente em quadros de AOS grave.

16.2. Desafios de adesão e alternativas terapêuticas

Apesar dos benefícios claros, a adesão do paciente ao uso do CPAP é um obstáculo clínico relevante, com taxas de abandono entre 8% e 15% logo na primeira noite de uso. Esta realidade impulsiona a necessidade de identificar perfis de pacientes que melhor se adaptariam à terapia e de buscar alternativas eficazes. Estudos preliminares apontam que o exercício físico supervisionado pode atuar como uma

alternativa viável ou complementar ao CPAP, resultando em melhorias na sonolência diurna, na qualidade de vida e em parâmetros fisiológicos como o consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx) e o desempenho muscular.

17. DESAFIOS NA PESQUISA E NA PRÁTICA CLÍNICA

17.1. Limitações metodológicas e classificatórias

A prática clínica em IC enfrenta desafios substanciais devido a inconsistências nas classificações atuais. A escala da *New York Heart Association* (NYHA), embora amplamente utilizada, classifica a gravidade com base na sintomatologia subjetiva, e não na patologia estrutural subjacente. Essa subjetividade gera populações heterogêneas em ensaios clínicos, o que compromete a generalização dos resultados e dificulta a criação de protocolos universais.

O ritmo da pesquisa científica é igualmente afetado por barreiras éticas, regulatórias e financeiras, além da dificuldade inerente ao recrutamento de pacientes com perfis complexos para ensaios clínicos randomizados (ECR). A gestão terapêutica é ainda mais obscurecida pela polifarmácia, que eleva exponencialmente o risco de interações medicamentosas adversas. Exemplos críticos incluem o uso de sacubitril/valsartana e suas interações com diuréticos como a furosemida e estatinas, como a atorvastatina.

17.2. Medicina personalizada e de precisão

A não adesão ao tratamento, muitas vezes agravada por desafios logísticos, sociais e pela presença de comprometimento cognitivo, continua sendo uma barreira para o sucesso clínico. Para superar essas complexidades, defende-se a adoção de abordagens mais robustas, como a análise de classes latentes (ACL), que permite agrupar pacientes com características fenotípicas e de comorbidades semelhantes para um tratamento mais assertivo.

18. A NECESSIDADE DO CUIDADO INTEGRADO

A alta incidência de comorbidades em pacientes com insuficiência cardíaca exige uma mudança de paradigma: de um modelo centrado no órgão para uma abordagem de cuidado integrada e holística. Esta revisão demonstrou que condições como anemia, diabetes e disfunção renal não são apenas acompanhantes, mas determinantes fundamentais da mortalidade e do sucesso do manejo clínico. É urgente a implementação de estratégias de rastreamento robustas para identificar precocemente sintomas sobrepostos que ocultam essas condições.

Embora os tratamentos farmacológicos tenham avançado, eles trazem riscos inerentes, como a hipercalemia, exigindo uma avaliação clínica constante e equilibrada. Intervenções não farmacológicas, como a terapia com exercícios, surgem como opções valiosas para o manejo de complicações como a apneia do

sono. Em última análise, o futuro do tratamento da IC reside na tradução do conhecimento sobre a complexa interação entre comorbidades em planos de cuidados rigorosamente personalizados e baseados em evidências sólidas, o que demanda a continuidade de pesquisas clínicas que incluam, de forma ética e representativa, a realidade do paciente multicomórbido.

REFERÊNCIAS

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet. 2021.
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-3287.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421.
6. Savarese G, Jonsson Å, Hallberg AC, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic role of anemia in heart failure across the ejection fraction spectrum. *Int J Cardiol*. 2020;298:59-65.
7. Venkateswaran RV, Myat A, Ahsan A, et al. Anemia and its association with clinical outcome in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43(2):147-154.
8. Ye S, Sun J, Zhang J, et al. Association between anemia and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes: findings from Beijing Acute Heart Failure Registry. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1219-1226.
9. Seko Y, Kato T, Morimoto T, et al. Improved and new-onset anemia during follow-up in patients with acute decompensated heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(11):e25184.
10. Magri D, Gallo G, Sciomer S, et al. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15(3):365-373.
11. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(12):2273-2284.

12. Lejeune S, Ladeiras-Lopes R, de Antonio M, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):153.
13. Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Florido R, et al. Diabetes and Progression of Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(23):2285-2293.
14. Kong MG, Han S, Lee J, et al. Impact of diabetes mellitus on mortality in patients with acute heart failure: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):150.
15. Beohar N, Kirtane AJ, Genereux P, et al. Impact of baseline renal dysfunction on cardiac outcomes and end-stage renal disease in heart failure patients with mitral regurgitation: The COAPT trial. *Eur Heart J*. 2022;43(17):1644-1654.
16. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2893-2904.
17. 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;16(1):103-111.
18. Canepa M, Straburzyńska-Migaj E, Drozd J, et al. Prevalence, Characteristics and Prognostic Role of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Heart Failure: Data From the GISSI-HF Trial. *Cardiology*. 2017;136(4):270-279.
19. Xu S, Liu Y, Jin J, et al. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on hospitalization and mortality in patients with heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(12):e13636.
20. Butler J, Anker SD, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DIAMOND Trial. *Circulation*. 2022;145(21):1582-1591.
21. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia and cognitive impairment in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2017;23(2):125-135.
22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
23. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73-84.
24. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620.

25. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461.
26. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(19):1958-1966.
27. Inzucchi SE, Sapa M, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12):869-881.
28. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021;27(11):1954-1960.
29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
30. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):42.