

Avaliação da Adequação Terapêutica da Insuficiência Cardíaca em Doentes Diabéticos em Cuidados de Saúde Primários

Assessment of Therapeutic Adequacy of Heart Failure in Diabetic Patients in Primary Health Care

P. Parreira da Silva¹ , A. C. Pinto² , J. Vital Pinheiro³ 

1 – Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar na USF do Parque, ULS Santa Maria, Lisboa.

2 – Assistente em Medicina Geral e Familiar na USF do Parque, ULS Santa Maria, Portugal.

3 – Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar na USF do Parque, ULS Santa Maria, Portugal.

Resumo

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma comorbidade frequente na população diabética, condicionando uma maior morbidade e mortalidade cardiovascular. Em 2021 a ESC atualizou as suas recomendações sobre a IC e sobre a prevenção da doença cardiovascular, com a inclusão de fármacos modificadores do prognóstico, e com a revisão dos valores alvo de cLDL.

Objetivos: Avaliar a adequação terapêutica da IC e o controlo metabólico destes doentes.

Metodologia: Estudo retrospectivo observacional. Incluídos todos os doentes diabéticos com IC. Excluídos doentes com mais de 95 anos, dependentes, com doença terminal ou que não tenham seguimento. Foram colhidos dados demográficos e antecedentes pessoais, terapêutica, perfil glicémico, lipídico e fração de ejeção.

Resultados: Seleccionados 70 doentes. 92,8% apresentava fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ligeiramente reduzida ou preservada e 78,5% apresentavam os seus sintomas controlados (NYHA I-II). 80% dos doentes com FEVE reduzida não estavam medicados com ARNI, 40% não estavam medicados com iSGLT-2, 80% não estavam medicados com ARM e 60% não estavam medicados com B-bloqueante. 47,7% dos doentes com FEVE ligeiramente reduzida ou preservada não estavam medicados com iSGLT-2. 5 doentes foram classificados de alto risco cardiovascular, 60% dos quais não tinham os valores de cLDL no alvo (< 70 mg/dl). 63 foram classificados de muito alto risco cardiovascular, 77,8% dos quais não tinham os valores de cLDL no alvo (< 55mg/dl). 35,7% dos doentes apresentava HbA1C superior ou igual a 7% e 18,6% apresentava HbA1C superior ou igual a 8%.

Conclusão: Apesar de proporção relevante de doentes não cumprir as recomendações, os mesmos têm os seus sintomas controlados. Adicionalmente, a amostra apresenta um bom controlo glicémico, mas um mau controlo lipídico. Este trabalho abre portas à realização de um trabalho de melhoria da qualidade, dedicado à melhoria da prescrição terapêutica na IC e à melhoria do risco cardiovascular destes doentes.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; risco cardiovascular; diabetes; prognóstico; adequação terapêutica

Abstract

Introduction: Heart failure (HF) is a frequent comorbidity in the diabetic population, leading to higher cardiovascular morbidity and mortality. In 2021, the ESC updated its recommendations on HF and on the prevention of cardiovascular disease, with the inclusion of prognosis-modifying drugs, and the revision of cLDL target values.

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Pedro Parreira da Silva
Av. Brasil 53 – Pav 33 (Centro de Saúde de Alvalade – USF do Parque)
1749-080 Lisboa
Portugal
E-mail: silva.p@live.com.pt

> INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome com uma prevalência importante no nosso país (cerca de 4,36%) e no mundo (cerca de 2%), atingindo uma incidência de 5 a 10 pessoas em cada 1000 todos os anos, representando 2% do orçamento total em saúde no nosso país. ⁽¹⁾ Tendo em conta a fração de ejeção (FEVE) é possível

Objectives: Evaluate the therapeutic adequacy of HF and the metabolic control of these patients.

Methodology: Retrospective observational study. All diabetic patients with HF were included. Patients over 95 years of age, dependents, terminally ill or who have not been followed up are excluded. Demographic data, personal history, therapy, glycemic and lipid profile, and ejection fraction were collected.

Results: A total of 70 patients were selected. 92.8% had slightly reduced or preserved left ventricle ejection fraction (LVEF) and 78.5% had their symptoms controlled (NYHA I-II). 80% of patients with reduced LVEF were not medicated with ARNI, 40% were not medicated with iSGLT-2, 80% were not medicated with MRA, and 60% were not medicated with B-blocker. 47.7% of patients with slightly reduced or preserved LVEF were not receiving iSGLT-2. 5 patients were classified as high cardiovascular risk, 60% of whom did not meet target cLDL values (< 70 mg/dl). 63 were classified as very high cardiovascular risk, 77.8% of whom did not meet target cLDL values (< 55mg/dl). 35.7% of patients had HbA1C greater than or equal to 7% and 18.6% had HbA1C greater than or equal to 8%.

Conclusion: Although many patients do not comply with the recommendations, their symptoms are controlled. In addition, the sample has good glycemic control but poor lipid control. This work opens the door to a quality improvement study, dedicated to improving the therapeutic prescription in HF and the cardiovascular risk of these patients.

Keywords: heart failure; cardiovascular risk; diabetes; prognosis

classificar a IC em 3 categorias: preservada (>50%), ligeiramente reduzida (40-50%) e reduzida, verificando-se que a forma mais frequente de IC é a de fração de ejeção preservada. ⁽²⁾

Os doentes diabéticos têm um risco 2 a 4 vezes superior de ter insuficiência cardíaca comparativamente aos doentes não diabéticos, sendo a diabetes uma comorbilidade presente em 45% dos doentes com IC de fração de ejeção preservada. ⁽³⁻⁵⁾

Sabe-se também que os doentes diabéticos com IC têm um pior prognóstico comparativamente aos não diabéticos, apresentando uma maior morbilidade e mortalidade cardiovascular a longo prazo. ⁽⁶⁾ Nesse sentido, em 2021 a ESC publicou novas recomendações de prevenção da doença cardiovascular, revendo os valores alvo de c-LDL a atingir e apresentando um novo *score* de cálculo do risco CV (*Score2/Score 2 - OP*). Assim, os doentes diabéticos são automaticamente classificados como moderado (cLDL <100 mg/dl) a alto risco (cLDL < 70 mg/dl) consoante o tempo de doença que apresentem, ou de muito alto risco (cLDL < 55 mg/dl) se já apresentarem história de lesão de órgão alvo ou DCV estabelecida. ⁽⁷⁾

Até há cerca de uma década, poucas terapêuticas tinham demonstrado alterar o prognóstico dos doentes com IC, apenas os beta-bloqueantes demonstravam algum benefício a longo prazo.

No entanto, surgiram novos trabalhos que demonstraram o benefício de fármacos da classe dos inibidores da SGLT-2 na morbilidade e mortalidade cardiovascular. O estudo EMPA-REG OUTCOME mostrou que a empaglifozina proporciona uma redução do risco de morte por causas cardiovasculares nos doentes diabéticos de alto risco cardiovascular em cerca de 38%, e uma redução na hospitalização por descompensação da insuficiência cardíaca na ordem dos 35%. ^(5,8,9) Estes benefícios verificaram-se posteriormente nos doentes diabéticos de

não alto risco, bem como em todos os doentes com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção. Estudos que envolveram a dapaglifozina tiveram resultados sobreponíveis. ^(10,11)

Adicionalmente, os inibidores da SGLT-2 demonstraram atrasar a degradação da função renal nos doentes com insuficiência cardíaca (cerca de 50% menor redução da função renal). ⁽¹²⁾

Outras armas terapêuticas como os inibidores da angiotensina-nepresilina (sacubitril/valsartan – ARNI), mostraram também benefício no prognóstico dos doentes com fração de ejeção reduzida. ⁽²⁾

Desta forma, desenvolvemos este trabalho com vista a avaliar se o plano terapêutico prescrito dos doentes diabéticos com IC está de acordo com as novas recomendações da ESC de 2021 e, secundariamente, avaliar o seu controlo glicémico e lipídico.

> METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, observacional e transversal, realizado ao longo de um mês na Unidade de Saúde Familiar (USF) do Parque. A população em estudo incluiu doentes diabéticos com insuficiência cardíaca. Os critérios de inclusão consistiram na codificação de Insuficiência Cardíaca (K77) e Diabetes insulínica dependente (T89) ou Diabetes não insulínica dependente (T90) no mês de maio de 2023. Foram excluídos doentes com idade superior a 95 anos, dependência moderada ou grave, conforme o Índice de Barthel ou registos clínicos, ausência de consultas ou exames/análises nos últimos três anos e doentes em situação terminal, com esperança de vida inferior a 12 meses.

Os dados foram recolhidos através da plataforma MIMUF, identificando doentes com as comorbilidades incluídas no estudo. A informação foi posteriormente consultada nos sistemas SClínico[®], RSE[®] e PEM[®], abran-

gendo as seguintes variáveis: sexo, idade, fração de ejeção (em percentagem ou classificação), sintomatologia descrita no registo clínico e classificação NYHA, terapêutica prescrita no último ano (iSGLT-2, sacubitril/valsartan, IECA, espirolactona, furosemida, beta-bloqueante, estatina), HbA1C, pressão arterial, creatinina/TFGe, cLDL, *Score2/Score2OP*, história de fibrilhação auricular (K78), enfarte agudo do miocárdio/angina (K74/75/76), AVC/AIT (K89/90), doença arterial periférica (K92) e hospitalizações por insuficiência cardíaca descompensada em 2022. Os dados recolhidos foram semi-anonimizados, permitindo que situações anómalas fossem comunicadas pelo investigador principal ao médico assistente do doente. As informações foram armazenadas no *OneDrive* institucional do investigador principal, protegido por palavra-passe.

O *outcome* primário foi o cumprimento das recomendações da European Society of Cardiology (ESC) de 2021 para insuficiência cardíaca, com avaliação dos quatro pilares terapêuticos (ARNI/IECA/ARA, ARM, iSGLT-2 e beta-bloqueantes) em doentes com fração de ejeção reduzida ou prescrição de iSGLT-2 nos casos de fração de ejeção preservada ou moderadamente reduzida. Os *outcomes* secundários incluíram cLDL no alvo, considerando o risco cardiovascular individual, e controlo do perfil glicémico. Após a recolha dos dados, estes foram inseridos no Excel® e posteriormente analisados no SPSS®. Realizou-se estatística descritiva das variáveis contínuas (média, desvio padrão, frequências absolutas e relativas) e qualitativas (frequências absolutas e relativas). Para análise do *outcome* primário, os doentes foram divididos em dois subgrupos com base na fração de ejeção: inferior a 40% (fração reduzida) ou superior/igual a 40% (ligeiramente reduzida e preservada). Dentro de cada subgrupo, elaboraram-se tabelas de frequências relativas às terapêuticas prescritas. Para os *outcomes* secundários, analisou-se o risco cardiovascular dividindo os doentes em subgrupos de alto ou muito alto risco,⁽⁷⁾ com posterior avaliação das frequências de cLDL e prescrição de estatinas. No que respeita ao controlo glicémico, os doentes foram agrupados segundo os níveis de hemoglobina glicada (superior ou inferior/igual a 6,5%), com análise das frequências e prescrição de iSGLT-2. O estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética da ARSLVT (parecer 028/CES/INV/2023).

> RESULTADOS

Caracterização da Amostra e Subgrupos

Foram selecionados 98 doentes de acordo com os crité-

rios de inclusão acima mencionados, tendo sido excluídos 2 doentes por não terem seguimento na USF, 3 doentes pelo critério de idade, 8 doentes por não terem registo de ecocardiograma válido e 15 doentes pelo grau de dependência descrito. Assim, foram elegíveis 70 doentes para este trabalho, 55,7% homens e 44,3% mulheres, com uma idade média de 78,67 anos (desvio padrão de 8,69 anos).

No Quadro I encontra-se caracterizada a amostra geral. No Quadro II encontra-se caracterizado o subgrupo de doentes com FEVE reduzida quanto à sua sintomatologia e prescrição terapêutica (5 doentes).

No Quadro III encontra-se caracterizado o subgrupo de doentes com FEVE ligeiramente reduzida quanto à sua sintomatologia e prescrição terapêutica (65 doentes).

Avaliação do Risco Cardiovascular da Amostra

Dos 70 doentes, 6 doentes foram excluídos desta avaliação dado terem mais de 90 anos e não apresentarem nenhuma das comorbilidades em estudo. Em média, a amostra apresenta um cLDL de 80,61 mg/dl, com um desvio padrão de 33,65 mg/dl.

Pelas suas comorbilidades ou pelo cálculo do *Score 2/Score 2 - OP*, 4 doentes foram classificados de alto risco e 60 doentes foram classificados de muito alto risco.

No Quadro IV encontram-se caracterizados os valores de cLDL de cada subgrupo consoante o alvo preconizado pelas recomendações da ESC.⁽⁷⁾

Avaliação do Controlo Glicémico

A amostra apresenta uma HbA1C média de 6,8% com desvio padrão de 0,9969. No Quadro V encontram-se descritos os valores de HbA1C da amostra consoante as recomendações da ADA.⁽¹³⁾

> DISCUSSÃO

Analisando a amostra constata-se uma elevada prevalência de IC com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada o que está de acordo com a literatura no que respeita ao doente diabético com insuficiência cardíaca. No que concerne ao *outcome* primário: "cumprimento das recomendações da ESC para a Insuficiência Cardíaca" é necessário fazer uma análise por sub-grupos. Relativamente aos doentes com fração de ejeção reduzida há a destacar um incumprimento importante destas recomendações, com mais de metade dos doentes não medicados com os quatro pilares terapêuticos. Já no sub-grupo de doentes com fração de ejeção ligeira-

Quadro I - Caracterização da amostra.

	Frequência	%
Sexo		
Masculino	39	55,7
Feminino	31	44,3
Comorbilidades		
HTA	66	94,3
DRC (3a a 5)	32	45,7
Estadio 1	16	22,9
Estadio 2	22	31,4
Estadio 3a	11	15,7
Estadio 3b	12	17,2
Estadio 4	8	11,4
Estadio 5	1	1,4
FA	27	38,6
SCC	18	25,4
EAM	12	17,2
DAP	7	10
AVC	6	8,6
AIT	3	4,3
Internamentos por IC descomp.	4	6
NYHA		
I	26	37,1
II	29	41,4
III	15	21,4
IV	0	0
FEVE		
Reduzida	5	7,1
Lig. Reduzida	11	15,7
Preservada	54	77,1
Terapêutica		
iSGLT-2	37	52,9
ARNI	7	10
iECA/ARA-II	54	77,1
ARM	22	31,4
B-Bloqueante	41	58,6
Furosemida	38	54,3
Estatina	62	88,6

Quadro II - Caracterização do subgrupo com FEVE reduzida (5 doentes).

	Frequência	%
NYHA		
I	1	20
II	3	60
III	1	20
IV	0	0
Terapêutica		
iSGLT-2	3	60
ARNI	2	40
iECA/ARA-II	1	20
ARM	1	20
B-Bloqueante	2	40
Furosemida	3	60
Estatina	4	80

Quadro III - Caracterização do subgrupo com FEVE ligeiramente reduzida para (65 doentes).

	Frequência	%
NYHA		
I	14	21,5
II	36	40
III	25	38,5
IV	0	0
Terapêutica		
iSGLT-2	34	52,3
ARNI	5	7,7
iECA/ARA-II	53	81,5
ARM	21	32,3
B-Bloqueante	39	60
Furosemida	35	53,8
Estatina	58	89,2

mente reduzida e preservada constata-se também que cerca de metade dos doentes não está medicada com iSGLT-2.

Várias razões podem justificar esta não conformidade com as novas *guidelines* da ESC, desde logo o facto de contemplarem fármacos novos, para os quais ainda não

Quadro IV - Valores de cLDL e de prescrição de estatina da amostra consoante o risco cardiovascular individual.

	Frequência	%
Alto risco cardiovascular		
cLDL ≤ 70 mg/dl	2	50
cLDL > 70 mg/dl	2	50
Estatina	4	100
Muito alto risco cardiovascular		
cLDL ≤ 55 mg/dl	13	21,7
cLDL > 55 mg/dl	47	78,3
Muito alto risco cardiovascular c/ cLDL > 55 mg/dl		
cLDL < 70 mg/dl	13	27,7
70 ≥ cLDL ≤ 100 mg/dl	18	38,3
> 100 mg/dl	16	34
Estatina	41	85,2

Quadro V - Valores de HbA1C da amostra.

	Frequência	%
HbA1C < 7%	45	64,3
HbA1C ≥ 7%	25	35,7
HbA1C ≥ 7% c/ iSGLT-2	15	60
HbA1C ≥ 8%	13	18,6
HbA1C ≥ 8% c/ iSGLT-2	4	69,2

há alternativa em formato genérico, tendo consequentemente um custo económico que muitos doentes não conseguem comportar. Outra razão plausível tem que ver com o perfil de efeitos adversos dos novos fármacos que as *guidelines* recomendam. No caso dos doentes com fração de ejeção reduzida, o sacubitril/valsartan (ARNI) tem um potencial hipotensor importante e alguns doentes não toleram estas pressões arteriais mais baixas, descontinuando a toma do fármaco. ⁽¹⁴⁾

Transversalmente a todos os doentes, as cistites/balanites associadas à toma do iSGLT-2 são também outro fator a ter em conta. ⁽¹⁵⁾

Para além do doente há que ter em conta o profissional de saúde e a sua inércia para a mudança. É algo que está bem relatado na literatura e não é novidade, podendo ser também um contributo para a não atualização dos regimes terapêuticos. ⁽¹⁶⁾ De mencionar ainda que mui-

tos destes doentes são igualmente seguidos em cardiologia e, por conseguinte, o regime terapêutico é gerido pelo cardiologista, sendo por vezes difícil a articulação com a cardiologia, não permitindo mudanças farmacológicas consistentes. ⁽¹⁷⁾

Apesar da não conformidade com as *guidelines* ⁽²⁾ verificada, a maioria dos doentes apresenta um bom controlo dos sintomas, com apenas 21,4% dos doentes com cansaço para pequenos esforços, refletindo-se igualmente na baixa taxa de internamentos por IC agudizada (6%).

No que respeita aos *outcomes* secundários, começando pela avaliação do risco cardiovascular, é claro o elevado risco cardiovascular inerente aos doentes da amostra. Trata-se de doentes com uma prevalência importante de comorbilidades cardiovasculares além do diagnóstico de diabetes, o que justifica que a maior parte dos doentes seja classificado como de muito alto risco. Nesses observou-se uma grande proporção (77,8%) de doentes com os valores de cLDL fora do alvo e que nem todos estavam medicados com uma estatina. Ainda assim, um resultado melhor que o descrito na literatura em Portugal (cerca de 3% no alvo). ⁽¹⁸⁾ Nos doentes de alto risco a proporção de doentes com cLDL fora do alvo é menor mas ainda assim constituem mais de 50% do sub-grupo, apesar de todos estarem medicados com estatina.

Este achado pode relacionar-se com a atualização recente das *guidelines* (2021), não tendo havido ainda tempo para uma atualização dos profissionais e dos regimes terapêuticos, quer com a implementação de estatina, quer com a atualização para uma estatina de elevada intensidade, recomendada nestes doentes. O que gera também outro fator a ter em conta, novamente, que é a questão económica, dado que as estatinas de alta intensidade são mais caras, principalmente se associadas ao ezetimibe.

Adicionalmente, ainda relacionado com as estatinas, há a ressaltar o ceticismo do doente perante este grupo de fármacos, fruto de um *mito urbano* de que as estatinas têm efeitos nefastos a nível hepático ou que provocam mialgias intensas, preferindo muitas vezes os doentes tomar suplementos naturais ditos anti-dislipidémicos como o arroz vermelho. ⁽¹⁹⁾

Finalizando, acerca do segundo *outcome* secundário, nomeadamente sobre o controlo glicémico da nossa amostra, é possível constatar um bom controlo glicémico, com cerca de 65% da amostra a apresentar HbA1C inferior a 7%. Tendo em conta que a nossa amostra é constituída maioritariamente por doentes idosos com algumas comorbilidades, é lícito assumir um valor alvo de HbA1C mais liberal (8%), verificando-se assim um

controlo do perfil glicémico em mais de 80% da amostra.⁽¹³⁾ Ainda assim há a ressaltar que no sub-grupo de doentes com HbA1C superior ou igual a 8%, cerca de 30% não estão medicados com iSGLT-2, havendo aqui espaço para melhorar os regimes terapêuticos dos nossos doentes.

Invariavelmente a todos os *outcomes* analisados com este trabalho há sempre uma grande limitação à obtenção de melhores resultados relacionados com o controlo destes doentes, que se relaciona com a adesão à terapêutica por parte do doente, pilar fundamental na gestão do doente e na relação médico-doente.⁽²⁰⁾

> CONCLUSÃO

Em suma, existe uma proporção ainda importante de doentes que não cumpre as mais recentes recomendações da ESC para a insuficiência cardíaca, principalmente no que concerne à prescrição de iSGLT-2 e ARNI.

Apesar disso grande parte dos doentes tem os seus sintomas controlados, com baixos índices de internamento por agudização da IC, o que reflete o empenho e trabalho dos profissionais da USF do Parque.

Relativamente à análise de risco cardiovascular, a maioria dos doentes encontra-se muito aquém dos valores alvo de cLDL adequados ao seu risco cardiovascular individual, havendo, por conseguinte, um caminho a percorrer na melhoria destes resultados.

Finalmente, acerca do controlo glicémico, conclui-se que a amostra apresenta na sua globalidade um bom controlo da sua diabetes.

Este trabalho abre portas à realização de um trabalho de melhoria da qualidade, especificamente dedicado à melhoria da prescrição terapêutica na IC e à melhoria do risco cardiovascular destes doentes. <

Conflitos de Interesses e Patrocínios/Conflicts of Interests and Sponsorships:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses e de patrocínios./The authors declare no conflicts of interests or sponsorship.

BIBLIOGRAFIA

- Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Feb;37(2):97-104. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2017.11.010. Erratum in: *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Oct;37(10):871-872. doi: 10.1016/j.repc.2018.10.002.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A,

- Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21; 42(36): 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Dec 21; 42(48): 4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
- Karwi QG, Ho KL, Pherwani S, Ketema EB, Sun Q, Lopaschuk GD. Concurrent diabetes and heart failure: interplay and novel therapeutic approaches. *Cardiovasc Res*. 2022 Feb 21;118(3): 686-715. doi: 10.1093/cvr/cvab120. Erratum in: *Cardiovasc Res*. 2022 Jun 22; 118(7): 1850. doi: 10.1093/cvr/cvab355.
- Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med*. 2017 Jun; 130(6S): S40-S50. doi: 10.1016/j.amj-med.2017.04.010.
- McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 12; 73(5): 602-611. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.033.
- Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2021 Mar; 45(2): 146-157. doi: 10.4093/dmj.2020.0282. Epub 2021 Mar 25. Erratum in: *Diabetes Metab J*. 2021 Sep;45(5):796. doi: 10.4093/dmj.2021.0239.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böhm M, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7; 42(34): 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22): 2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21; 381(21): 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21; 381(21): 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22; 387(12): 1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.

12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8; 383(15): 1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11; 371(11): 993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
14. Saijo Y, Okada H, Hata S, Nakajima H, Kitagawa N, Okamura T, et al. Reasons for Discontinuing Treatment with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Diabetes in Real-World Settings: The KAMOGAWA-A Study. *J Clin Med*. 2023 Nov 9; 12(22): 6993. doi: 10.3390/jcm12226993.
15. Verhestraeten C, Heggermont WA, Maris M. Clinical inertia in the treatment of heart failure: a major issue to tackle. *Heart Fail Rev*. 2021 Nov; 26(6): 1359-1370. doi: 10.1007/s10741-020-09979-z.
16. Hossain MZ, Chew-Graham CA, Sowden E, Blakeman T, Wellwood I, Tierney S, Deaton C. Challenges in the management of people with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in primary care: A qualitative study of general practitioner perspectives. *Chronic Illn*. 2022 Jun; 18(2): 410-425. doi: 10.1177/1742395320983871.
17. Hossain MZ, Chew-Graham CA, Sowden E, Blakeman T, Wellwood I, Tierney S, Deaton C. Challenges in the management of people with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in primary care: A qualitative study of general practitioner perspectives. *Chronic Illn*. 2022 Jun;18(2):410-425. doi: 10.1177/1742395320983871.
18. Gavina C, Carvalho DS, Pardal M, Afonso-Silva M, Grangeia D, Dinis-Oliveira RJ, et al. Cardiovascular Risk Profile and Lipid Management in the Population-Based Cohort Study LATINO: 20 Years of Real-World Data. *J Clin Med*. 2022 Nov 18; 11(22): 6825. doi: 10.3390/jcm11226825.
19. Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins - myths and reality. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(9): 1220-6. doi: 10.2174/1381612820666141013134447.
20. Jarrah M, Khader Y, Alkouri O, Al-Bashaireh A, Alhalaiqa F, Al Marzouqi A, et al. Medication Adherence and Its Influencing Factors among Patients with Heart Failure: A Cross Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023 May 16; 59(5): 960. doi: 10.3390/medicina59050960.