

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)



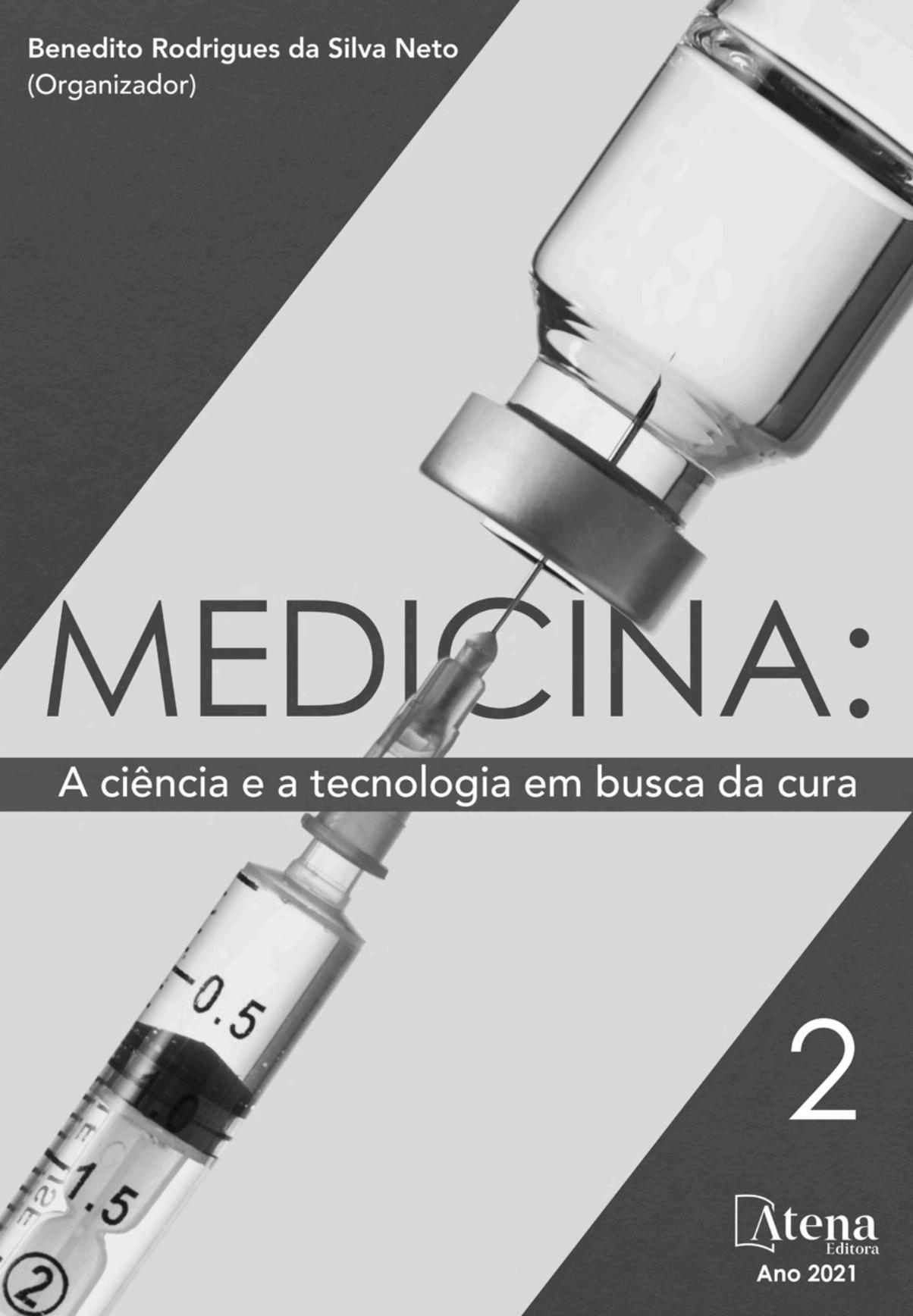
MEDICINA:

A ciência e a tecnologia em busca da cura

2


Atena
Editora
Ano 2021

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)



MEDICINA:

A ciência e a tecnologia em busca da cura

2


Atena
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^o Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^o Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^o Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^o Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^o Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^o Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^o Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^o Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^o Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^o Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^o Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^o Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^o Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^o Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^o Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^o Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Medicina: a ciência e a tecnologia em busca da cura 2

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: a ciência e a tecnologia em busca da cura 2 /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-795-3

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.953212012>

1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito
Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



APRESENTAÇÃO

Ciência é uma palavra que vem do latim, “*scientia*”, que significa conhecimento. Basicamente, definimos ciência como todo conhecimento que é sistemático, que se baseia em um método organizado, que pode ser conquistado por meio de pesquisas. Já a tecnologia vem do grego, numa junção de “*tecno*” (técnica, ofício, arte) e “*logia*” (estudo). Deste modo, enquanto a ciência se refere ao conhecimento, a tecnologia se refere às habilidades, técnicas e processos usados para produzir resultados.

A produção científica baseada no esforço comum de docentes e pesquisadores da área da saúde tem sido capaz de abrir novas fronteiras do conhecimento, gerando valor e também qualidade de vida. A ciência nos permite analisar o mundo ao redor e ver além, um indivíduo nascido hoje num país desenvolvido tem perspectiva de vida de mais de 80 anos e, mesmo nos países mais menos desenvolvidos, a expectativa de vida, atualmente, é de mais de 50 anos. Portanto, a ciência e a tecnologia são os fatores chave para explicar a redução da mortalidade por várias doenças, como as infecciosas, o avanço nos processos de diagnóstico, testes rápidos e mais específicos como os moleculares baseados em DNA, possibilidades de tratamentos específicos com medicamentos mais eficazes, desenvolvimento de vacinas e o consequente aumento da longevidade dos seres humanos.

Ciência e tecnologia são dois fatores que, inegavelmente, estão presentes nas nossas rotinas e associados nos direcionam principalmente para a resolução de problemas relacionados à saúde da população. Com a pandemia do Coronavírus, os novos métodos e as possibilidades que até então ainda estavam armazenadas em laboratórios chegaram ao conhecimento da sociedade evidenciando a importância de investimentos na área e consequentemente as pessoas viram na prática a importância da ciência e da tecnologia para o bem estar da comunidade.

Partindo deste princípio, essa nova proposta literária construída inicialmente de quatro volumes, propõe oferecer ao leitor material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, isto é, a busca de mecanismos científicos e tecnológicos que conduzam o reestabelecimento da saúde nos indivíduos.

Finalmente destacamos que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, fundamenta a importância de uma comunicação sólida e relevante na área da saúde, assim a obra “Medicina: A ciência e a tecnologia em busca da cura - volume 2” proporcionará ao leitor dados e conceitos fundamentados e desenvolvidos em diversas partes do território nacional de maneira concisa e didática.

Desejo uma ótima leitura a todos!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A (IN)VALIDADE ÉTICA DAS TATUAGENS COM DIRETIVAS ANTECIPADAS

Giovana Svaiger
Guilherme Kawabata Ajeka
Amanda Ávila Ferreira da Silva
Beatriz Nunes Bigarelli
Marina de Neiva Borba

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120121>

CAPÍTULO 2..... 8

A UTILIZAÇÃO DE ORTESES ASSOCIADAS A EXERCÍCIOS ESPECÍFICOS NO TRATAMENTO DA ESCOLIOSE

Ingrid Teixeira Benevides
Antonio Leandro Barreto Pereira
Ariany Correia Canuto
Cleber Soares Pimenta Costa
Hermano Gurgel Batista
Iris Brenda da Silva Lima
Isaac do Carmo Macário
Karina Alves de Lima
Luísa Maria Antônia Ferreira
Maíra Soares de Sousa
Rayssa Barbosa Aires de Lima
Rayssa Gama Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120122>

CAPÍTULO 3..... 18

ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR NO ATENDIMENTO AOS PACIENTES COM DOENÇAS NEUROMUSCULARES RARAS

Clarissa de Araujo Davico
Elisa Gutman Gouvea
Vivian Pinto de Almeida
Patrícia Gomes Pinheiro
Stephanie de Freitas Canelhas
Rayanne da Silva Souza
Mariana Beiral Hammerle
Deborah Santos Sales
Karina Lebeis Pires

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120123>

CAPÍTULO 4..... 30

ACHADOS PSICOPATOLÓGICOS EM VÍTIMAS DE ABUSO INFANTIL

Matheus Cassel Trindade
Rafael de Souza Timmermann

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120124>

CAPÍTULO 5	42
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS INTERNAÇÕES POR DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO BRASIL ENTRE 2011 E 2020	
Lara Pereira de Brito Breno Castro Correia de Figueiredo Adriana Rodrigues Ferraz	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120125	
CAPÍTULO 6	52
ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA HIPONATREMIA NA SÍNDROME NEFRÓTICA	
Victor Malafaia Laurindo da Silva Marcella Bispo dos Reis Di Iorio Paulo Roberto Hernandez Júnior Rossy Moreira Bastos Junior Paula Pitta de Resende Côrtes	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120126	
CAPÍTULO 7	59
CONSUMO DE VINHO E EFEITOS CARDIOVASCULARES: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA	
Ricardo Debon Rafael de Souza Timmermann	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120127	
CAPÍTULO 8	66
ESQUIZOFRENIA: A HIPÓTESE DOPAMINÉRGICA E A GLUTAMATÉRGICA	
Milena Cardoso de Oliveira Costa Ébyllin Sedano Almeida Raphael Alves Pereira Paula Macedo Reis	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120128	
CAPÍTULO 9	78
ESTUDO COMPARATIVO DAS TAXAS DE DESENVOLVIMENTO E QUALIDADE DE BLASTOCISTOS CULTIVADOS EM INCUBADORAS VERTICAIS DE BAIXA TENSÃO DE OXIGÊNIO E TENSÃO ATMOSFÉRICA	
Darlete Lima Matos Lilian Maria da Cunha Serio Daniel Paes Diógenes de Paula Fabrício Sousa Martins Karla Rejane Oliveira Cavalcanti	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.9532120129	
CAPÍTULO 10	87
FATORES DE RISCO DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA	
Marco Aurélio Joslin Augusto	

Marcos Antônio Mendonça

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201210>

CAPÍTULO 11..... 97

INFLUÊNCIA DA TERAPIA HORMONAL NO MANEJO MÉDICO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Letícia Gomes Souto Maior
Lorena Souza dos Santos Lima
Bárbara Vilhena Montenegro
Yasmin Meira Fagundes Serrano
Sabrina Soares de Figueiredo
Marina Medeiros Dias
Maria Heloísa Bezerra Vilhena
Guíllia Paiva Oliveira Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201211>

CAPÍTULO 12..... 103

INVESTIGAÇÃO DOS CONTATOS DE TUBERCULOSE: ATITUDES E PRÁTICAS DOS PROFISSIONAIS DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Érika Andrade e Silva
Isabel Cristina Gonçalves Leite
Denicy de Nazaré Pereira Chagas
Lílian do Nascimento
Luiza Vieira Ferreira
Girlene Alves da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201212>

CAPÍTULO 13..... 110

MICROBIOTA INTESTINAL E A OBESIDADE: POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO ENTRE ELAS

Luciana Martins Lohmann
João Carlos Do Vale Costa
Heloísa Silveira Moreira
Isabella De Carvalho Araújo
Aline Cardoso De Paiva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201213>

CAPÍTULO 14..... 121

MIELOMA MÚLTIPLO COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DORSALGIA EM SEXAGENÁRIO COM DPOC: RELATO DE CASO

Bruna Eler de Almeida
Idyanara Kaytle Cangussu Arruda
Guilherme Eler de Almeida
Giácommo Idelfonso Amaral Zambon
Iane da Costa Scharff

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201214>

CAPÍTULO 15..... 125

O CENÁRIO DA MEDICINA INTENSIVA NA FORMAÇÃO MÉDICA NO BRASIL

Morena Peres Bittencourt da Silva

Gerson Luiz de Macedo

Ellen Marcia Peres

Helena Ferraz Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201215>

CAPÍTULO 16..... 134

O TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO E A MEDICALIZAÇÃO DA SAÚDE

Edivan Lourenço da Silva Júnior

Luisa Fernanda Camacho Gonzalez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201216>

CAPÍTULO 17..... 140

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DISTÚRBIOS DA TIREÓIDE DE SÃO PEDRO DO IVAÍ-PR

Izabella Backes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201217>

CAPÍTULO 18..... 149

PREVALÊNCIA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS E QUEIXAS DE MEMÓRIA COM RELAÇÃO AO ESTADO CIVIL EM IDOSOS DE UM AMBULATÓRIO DE GERIATRIA

Roberta Gonçalves Quirino

Marianne de Lima Silva

Danielle Karla Alves Feitosa

Thiago Montenegro Lyra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201218>

CAPÍTULO 19..... 160

RELATO DE CASO – HEMIMELIA FIBULAR: DESAFIO TERAPÊUTICO EM LACTENTES

Kainara Sartori Bijotti

José Roberto Bijotti

Vitória Hassem

Tayra Hostalacio Gomes Brito

Fernanda Neves Freire

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201219>

CAPÍTULO 20..... 165

REPERCUSSÕES DA PANDEMIA DA COVID-19 SOBRE A ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM CÂNCER EM HOSPITAIS

Camila Lisboa Klein

Éverton Chaves Correia Filho

Felipe Lopes de Freitas

Nicole de Almeida Castro Kammoun

Daniel Amaro Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201220>

CAPÍTULO 21..... 169

SÍNDROME DE BURNOUT EN ESTUDIANTES DE MEDICINA, COMO FACTOR DE RIESGO EN SU PRAXIS PROFESIONAL

María Atocha Valdez Bencomo
Laura Sierra López

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201221>

CAPÍTULO 22..... 183

SÍNDROME DO BEBÊ SACUDIDO: A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO SOBRE O TRAUMA VIOLENTO PARA O DESENVOLVIMENTO DE ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DA VIOLÊNCIA CONTRA A CRIANÇA

Cláudia Dutra Costantin Faria
Isabella Cardoso Costantin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201222>

CAPÍTULO 23..... 195

A VERTIGEM QUE NÃO ERA LABIRINTITE

Marcus Alvim Valadares
Felipe Duarte Augusto
Rodrigo Klein Silva Homem Castro
Gustavo Henrique de Oliveira Barbosa
Janssen Ferreira de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201223>

CAPÍTULO 24..... 197

SUPERIORIDADE DA CIRURGIA METABÓLICA EM COMPARAÇÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA REMISSÃO DA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM PACIENTES OBESOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Vitoria Henz De Negri
Keila Kristina Kusdra
Ariella Catarina Pretto
Bruna Orth Ripke
Bruna Sartori da Silva
Debora Maes Fronza
Giovanna Dissenha Conte
Giovanna Nascimento Haberli
Nathalia Cazarim Braga de Lima
Pietra Molin Lorenzoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201224>

CAPÍTULO 25..... 206

USING THE THEORY OF PLANNED BEHAVIOR TO IDENTIFY WHAT MILLENNIALS THINK ABOUT DIABETES

Wanda Reyes Velázquez
Jowen H. Ortiz Cintrón

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201225>

CAPÍTULO 26.....218

USO DO HIBISCUS SABDARIFFA L. NO AUXILIO AO EMAGRECIMENTO

Franciely Sabrina de Lima Barros

João Paulo de Melo Guedes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201226>

CAPÍTULO 27.....227

USO DOS INIBIDORES DO TRANSPORTE DA SGLT2 EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR E SEM DIABETES E SEUS POSSÍVEIS EFEITOS CARDIOPROTETORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Rhayane Duarte Rabelo

Douglas Horevitch Pitz

Wilton Francisco Gomes

Rogério Saad Vaz

Juliane Centeno Müller

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.95321201227>

SOBRE O ORGANIZADOR.....257

ÍNDICE REMISSIVO.....258

USO DOS INIBIDORES DO TRANSPORTE DA SGLT2 EM PACIENTES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR E SEM DIABETES E SEUS POSSÍVEIS EFEITOS CARDIOPROTETORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Data de aceite: 01/12/2021

Data de submissão: 03/11/2021

Rhayane Duarte Rabelo

Acadêmica do curso de medicina das Faculdades Pequeno Príncipe Curitiba, PR
<http://lattes.cnpq.br/2312684773484876>

Douglas Horevitch Pitz

Acadêmico do curso de medicina das Faculdades Pequeno Príncipe Curitiba, PR
<http://lattes.cnpq.br/9659831452489012>

Wilton Francisco Gomes

Docente do curso de medicina das Faculdades Pequeno Príncipe Curitiba, PR
<http://lattes.cnpq.br/1832763519603442>

Rogério Saad Vaz

Docente do curso de medicina das Faculdades Pequeno Príncipe Curitiba, PR
<http://lattes.cnpq.br/0970803627299150>

Juliane Centeno Müller

Docente do curso de medicina das Faculdades Pequeno Príncipe Curitiba, PR
<http://lattes.cnpq.br/2532588015236235>

RESUMO: Este artigo é uma revisão integrativa de literatura, buscando responder se os inibidores da SGLT-2 apresentam efeito cardioprotetor ou benefícios em adição a terapia padrão em pacientes não diabéticos com doenças cardiovasculares. As bases de dados utilizadas foram a Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e a *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED). O mecanismo de busca utilizado foi diferente na

BVS e na PUBMED, sendo selecionado o tempo de 2015-2021 para a publicação dos artigos; as pesquisas foram realizadas do dia 06 de novembro de 2020 ao dia 16 de abril de 2021. A seleção dos artigos foi feita em duas etapas de forma independente pelos autores, utilizando critérios de inclusão e exclusão padronizados, e nos que divergiram houve um terceiro avaliador, chegando à seleção de nove artigos. Também foi realizada busca ativa de artigos durante 2021, selecionando mais três artigos, totalizando 12 artigos utilizados nesta revisão, abrangendo alguns dos principais ensaios multicêntricos que envolvem pacientes não diabéticos, tais como DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved e EMPIREHF. Os resultados evidenciaram benefício cardiovascular, principalmente pela redução da mortalidade e hospitalização, nos indivíduos sem diabetes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida e preservada. Portanto, a indicação do uso dos iSGLT-2 nesses pacientes, a partir dos nossos resultados, mostrou-se segura e eficaz.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Insuficiência Cardíaca; Doenças Cardiovasculares; Pacientes não diabéticos; Disfunção Ventricular.

USE OF SGLT2 TRANSPORT INHIBITORS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND WITHOUT DIABETES AND THEIR POSSIBLE CARDIOPROTECTIVE EFFECTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: This article is an integrative literature review, seeking to answer whether SGLT-2 inhibitors have a cardioprotective effect or benefits in addition to standard therapy in non-diabetic patients with cardiovascular disease. The databases used were the Biblioteca Virtual da Saúde/Virtual Health Library (BVS) and the U.S. National Library of Medicine (PUBMED). The search engine used was different in the BVS and in PUBMED, with the period 2015-2021 being selected for the publication of the articles; the researches were carried out from November 6, 2020, to April 16, 2021. The selection of articles was carried out in two stages independently by the authors, using standardized inclusion and exclusion criteria, and in those that diverged, there was a third evaluator, reaching the selection of nine articles. An active search for articles was also carried out during 2021, selecting three more articles, totaling 12 articles used in this review, covering some of the main multicenter trials involving non-diabetic patients, such as DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, and EMPIRE HF. The results showed a cardiovascular benefit, mainly due to the reduction in mortality and hospitalization, in individuals without diabetes with heart failure and reduced and preserved ejection fraction. Therefore, the indication for the use of SGLT2 inhibitors in these patients, based on our results, proved to be safe and effective.

KEYWORDS: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Heart Failure; Cardiovascular Diseases; non-diabetic patients; Ventricular Dysfunction

1 | INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), como doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico (AVE), são responsáveis, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), por cerca de 18 milhões de mortes no cenário mundial, das quais 85% são por ataques cardíacos e a AVE, representando um valor expressivo de óbitos por doenças cardiovasculares não transmissíveis (OPAS, 2021). No Brasil, a mortalidade por DCV representam 28% dos óbitos, atingindo 37% da população economicamente ativa. Essas mortes geram impacto no sistema econômico e de saúde, uma vez que se referem a doenças crônicas, as quais nem sempre possuem tratamento e manejo adequados, chegando a consumir 0,7% do produto interno bruto anual brasileiro (SIQUEIRA, 2017).

Existe, portanto, um grande interesse, na busca de novos tratamentos para as DCVs, visando uma melhoria na qualidade de vida da população acometidas por elas e possibilitando o investimento desses valores em ações de prevenção de tais comorbidades. A partir desse contexto e pelo fato dessas DCVs incidirem de forma concomitante a outras doenças, como o diabetes melito tipo 2 (DM2), é de interesse comum o uso de novos medicamentos que consigam um tratamento simultâneo para essas comorbidades.

Vários estudos importantes, como o CANVAS (PERKOVIC, 2018), o DAPA- HF (MCMURRAY, 2019), o EMPA-REG OUTCOME (FITCHETT, 2018), entre outros, mostraram

os benefícios da redução da hiperglicemia por esses medicamentos na população com DM2 e DCV. Neste cenário, esses ensaios verificaram a segurança cardiovascular dos inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2), e revelaram que essa nova classe de medicamentos, além de segura, apresentava benefício cardioprotetor nessa população.

A partir disso, novos estudos foram e continuam sendo desenhados para avaliar se há uma relação causal entre a melhora do quadro diabético e a cardioproteção, e/ou se haveriam também outros mecanismos cardioprotetores envolvidos não relacionados com o controle do DM2. Para atestar ou afastar essa hipótese, estudos recrutaram pacientes com DCV com ou sem DM2 que receberam, além do tratamento convencional, um medicamento da classe dos iSGLT2. A maioria dos estudos avaliou desfechos relacionados à DCV, tais como, piora do quadro de insuficiência cardíaca (de acordo com a classificação *New York Heart Association* - NYHA), morte cardiovascular, alterações de marcadores cardíacos (como o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, NT-proBNP), além de avaliar a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG).

Em se tratando dessa questão, nossa revisão busca reunir os resultados dos estudos que avaliaram as implicações clínicas do uso dos iSGLT2 em pacientes com DCV pré-estabelecidas e que não possuíam DM2.

2 | METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, que busca reunir e resumir achados de ensaios clínicos randomizados em humanos, estudos clínicos de Coorte, casos-controle e estudos transversais, já concluídos ou em fase avançada com algum resultado preliminar publicado. Partindo dessa premissa, seguimos os 6 passos que norteiam a elaboração da revisão integrativa (SOUZA, 2010).

No primeiro momento, na Fase 1, selecionamos critérios que iriam nortear a formulação da nossa pergunta de pesquisa (SOUZA, 2010), para isso usamos como base a estratégia PICO (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). A população a ser estudada foram homens ou mulheres com insuficiência cardíaca, cardiomiopatia ou doença cardiovascular e sem diabetes (*Population*), que fizeram uso dos inibidores da SGLT- 2 (*Intervention*), comparados tanto com o placebo quanto com outros fármacos (*Comparison*), com desfechos no prognóstico de marcadores cardíacos ou cardioproteção (*Outcome*). Sendo assim, chegamos à seguinte pergunta: “Os inibidores da SGLT-2 apresentam efeito cardioprotetor ou benefícios em adição a terapia padrão em pacientes não diabéticos com doenças cardiovasculares?”

Para explorar o questionamento, na Fase 2, usamos bases de dados online e a extração manual de referências dos artigos selecionados. O levantamento de literatura foi realizado na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e na *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED). Os seguintes descritores foram previamente pesquisados nos Descritores em

Ciência da Saúde DeCS/MeSH (DECS, 2017), sendo: “*cardiopathy*”, “*cardioprotection*”, “*SGLT-2*”, “*SGLT-2 inhibitor*”, “*rat*”, “*diabetes mellitus*” e “*kidney*”. Os descritores foram unidos com os booleanos “AND”, “OR” e “AND NOT”, de formas diferentes, como na tabela 1 a seguir:

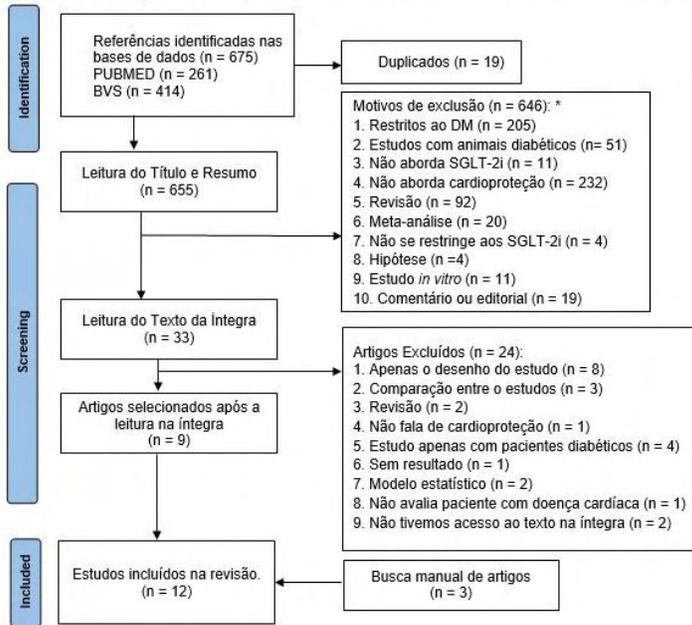
Base de Dados	Mecanismo de Busca
BVS	(sglt2 inhibitor) AND (cardiopathy) OR (cardioprotection) AND NOT (diabetes mellitus) AND NOT (rat) AND NOT (kidney) AND (year_cluster: [2015 TO 2021])
PUBMED	((((SGLT2[Title/Abstract]) AND (CARDIOPATHY [MeSH Terms])) OR (CARDIOPROTECTION [MeSH Terms])) NOT (RAT)

Tabela 1 - Relação de Base de Dados e Mecanismo de Busca

Fonte: os autores (2021).

Quanto aos critérios de elegibilidade, foram incluídos artigos na íntegra, publicados entre 2015-2021, sem exclusão por idioma, pesquisados em seres humanos e que estivessem relacionados total ou parcialmente com os nossos objetivos neste estudo. Os artigos foram excluídos de acordo com os seguintes critérios: artigos restritos ao diabetes tipo 2; estudos apenas com animais (diabéticos ou não); artigos que não abordavam os inibidores da SGLT-2; artigos que não abordavam cardioproteção; artigos de revisão e de meta-análises; estudos *in vitro*; artigos que não se restringiam aos inibidores da SGLT-2 (comparavam com outras classes farmacológicas); artigos que traziam apenas hipótese; e finalmente, comentários/editoriais.

Os artigos que apareceram como resultados nas bases de dados foram selecionados em duas etapas, inicialmente triados, por ambos os autores de maneira independente, com a leitura do título e do resumo, conforme os critérios de elegibilidade e exclusão supracitados. Alguns artigos foram selecionados também pela busca ativa dos autores, sendo estes encontrados a partir das citações em artigos previamente selecionados (relacionados com os nossos objetivos). Posteriormente, os incluídos foram lidos na íntegra, bem como os inseridos manualmente. O fluxograma com a descrição completa dos artigos incluídos e excluídos está ilustrado na Figura 1, abaixo:



*Os artigos duplicados foram removidos e houve artigos que receberam mais de um motivo de exclusão.

Figura 1. Fluxograma do processo seletivo dos artigos para a revisão integrativa.

Fonte: Os autores (2021).

Depois desse processo iniciamos a Fase 3 (SOUZA, 2010), onde os artigos selecionados a partir da última etapa tiveram a extração dos seguintes dados: título, primeiro autor, ano de publicação, *Digital Object Identifier* (DOI), número de participantes, dados dos participantes, doenças dos pacientes, motivos de exclusão do estudo, quantos pacientes não tinha DM2, fármaco utilizado, posologia, fator de melhora e piora e benefício cardiovascular.

Na Fase 4, com base nos dados extraídos anteriormente, analisamos de forma criteriosa os resultados trazidos por esses estudos e suas conclusões, não deixando de considerar o rigor e a característica particular de cada estudo. E por fim, realizamos as fases 5 e 6, descritas a seguir, as quais contemplam a discussão dos resultados e apresentam a revisão integrativa construída.

3 I RESULTADOS

Esta revisão encontrou, nos bancos de dados PUBMED e BVS, respectivamente, 261 e 414 artigos relacionados aos mecanismos de busca utilizados.

Realizada a leitura do título e resumo desses 675 artigos, foram selecionados 33 artigos para leitura do texto na íntegra. Os motivos de exclusão dos 623 artigos constam

no fluxograma (Figura 1).

Dos 33 artigos lidos na íntegra, 24 foram excluídos (Figura 1), resultando em 9 artigos para terem seus dados extraídos e analisados. Soma-se aos textos incluídos nesta revisão mais 3 artigos buscados manualmente, os quais foram encontrados nas referências dos artigos triados. Portanto, esta revisão integrativa reúne 12 artigos, dos quais 1 (8,33%) foi publicado em 2019, 7 (58,33%) foram publicados em 2020 e 4 (33,33%) foram publicados em 2021.

Na Tabela 2, estão as principais características (número, ensaio, título, 1º autor, ano de publicação, DOI e base de dados) dos artigos cujos dados foram extraídos para a revisão.

Ensaio	Nº	Título	1º Autor	Ano	DOI	Base de Dados
DAPA-HF	1	Efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF.	DEWAN, P.	2020	https://doi.org/10.1002/ejhf.1867	Manual
DAPA-HF	2	Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF).	SERENELLI, M.	2020	https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa496	BVS
DAPA-HF	3	Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes.	PETRIE, M.C.	2020	10.1001/jama.2020.1906	PubMed
DAPA-HF	4	Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.	MCMURRAY, J.J.V.	2019	10.1056/NEJMoa1911303	PubMed
DAPA-HF	5	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF	MARTINEZ, F.A.	2020	10.1161/CIRCULAÇÃOAHA.119.044133	PubMed
EMPEROR-Reduced	6	Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure	PACKER, M.	2020	10.1056/NEJMoa2022190	PubMed

EMPEROR-Reduced	7	Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of Empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial.	PACKER, M.	2021	https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa968	BVS
EMPEROR-Reduced	8	Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial.	PACKER, M.	2021	mdl-33736819	BVS
EMPEROR-Preserved	9	Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction.	ANKER, S.D	2021	10.1056/NEJMoa2107038	Manual
EMPIREHF	10	Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.	OMAR, M.	2020	https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.005	PubMed
EMPIREHF	11	Twelve weeks of treatment with Empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial.	JENSEN, J.	2020	https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.07.011	BVS
EMPIREHF	12	Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial.	OMAR, M.	2021	10.1001/jamacardio.2020.6827	Manual

Tabela 2 - Características gerais dos artigos incluídos.

Fonte: autores,2021.

Almejando uma compreensão mais completa dos resultados encontrados em nossa pesquisa, os artigos foram agrupados segundo o ensaio clínico ao qual fazem referência, mas não foram unificados pois trazem análises diferentes dos resultados obtidos nos respectivos ensaios, sendo eles o DAPA-HF, o EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved e o EMPIRE HF.

Seguem as tabelas de extração de dados dos artigos selecionados para a realização desta revisão integrativa. Para tanto, dividimo-las conforme o estudo multicêntrico a que pertencem.

	1	2	3	4	5
Ensaio	Efficacy and safety of sodium–glucose co transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF	Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF)	Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes	Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction	Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF
1º Autor e Ano	DEWAN, 2020	SERENELLI, 2020	PETRIE, 2020	MCMURRAY, 2019	MARTINEZ, 2020
Nº total de participantes e idade	4744 Adultos com pelo menos 18 anos de idade.	4744 Adultos com pelo menos 18 anos de idade.	4744 Adultos com pelo menos 18 anos de idade.	4744 Adultos com pelo menos 18 anos de idade.	4744 Pacientes de 22 a 94 anos (idade média de 66,3 anos) 13,4% tinham < 55 anos de idade; 26,2% tinham 55 a 64 anos; 36,2% tinham de 65 a 74 anos; 24,2% tinham 75 anos ou mais.
Critérios de Inclusão e Exclusão	Incluídos pacientes com IC e classe funcional II-IV da NYHA, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 40% e com tratamento ideal com terapia farmacológica e dispositivo para IC. Além disso, deveriam ter concentração e peptídeo natriurético N-terminal pró- B-tipo (NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL (≥ 400 pg/mL se hospitalizado por IC nos 12 meses anteriores). Pacientes com fibrilação atrial ou flutter atrial deveriam ter um nível de NT-proBNP ≥ 900 pg/mL, independentemente da história de hospitalização por IC. Excluídos: sintomas de hipotensão ou pressão arterial sistólica (PAS) < 95 mmHg, taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) < 30 mL / min / $1,73$ m ² e diabetes tipo 1.	Incluídos pacientes com IC e classe funcional II-IV da NYHA, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 40% e com tratamento ideal com terapia farmacológica e dispositivo para IC. Além disso, deveriam ter concentração e peptídeo natriurético N-terminal pró- B-tipo (NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL (≥ 400 pg/mL se hospitalizado por IC nos 12 meses anteriores). Pacientes com fibrilação atrial ou flutter atrial deveriam ter um nível de NT-proBNP ≥ 900 pg/mL, independentemente da história de hospitalização por IC. Excluídos: Sintomas de hipotensão ou PAS < 95 mmHg; taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) < 30 mL / min / $1,73$ m ² (ou função renal em declínio rápido) e diabetes mellitus tipo 1. Um total de 8 de 4744 pacientes foram excluídos.	Incluídos pacientes com IC e classe funcional II-IV da NYHA, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 40% e com tratamento ideal com terapia farmacológica e dispositivo para IC. Além disso, deveriam ter concentração e peptídeo natriurético N-terminal pró- B-tipo (NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL (≥ 400 pg/mL se hospitalizado por IC nos 12 meses anteriores). Pacientes com fibrilação atrial ou flutter atrial deveriam ter um nível de NT-proBNP ≥ 900 pg/mL, independentemente da história de hospitalização por IC. Excluídos: Tratamento recente ou intolerância a um inibidor de SGLT2, sintomas de hipotensão ou pressão arterial sistólica inferior a 95 mm Hg, diabetes mellitus tipo 1 e taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) inferior a 30 mL/min/ $1,73$ m ² de área de superfície corporal (ou função renal em declínio rápido).	Incluídos pacientes com IC e classe funcional II-IV da NYHA, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 40% e com tratamento ideal com terapia farmacológica e dispositivo para IC. Além disso, deveriam ter concentração e peptídeo natriurético N-terminal pró- B-tipo (NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL (≥ 400 pg/mL se hospitalizado por IC nos 12 meses anteriores). Pacientes com fibrilação atrial ou flutter atrial deveriam ter um nível de NT-proBNP ≥ 900 pg/mL, independentemente da história de hospitalização por IC. Excluídos: Tratamento recente ou intolerância a um inibidor de SGLT2, sintomas de hipotensão ou pressão arterial sistólica inferior a 95 mm Hg, diabetes mellitus tipo 1 e taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) inferior a 30 mL/min/ $1,73$ m ² de área de superfície corporal (ou função renal em declínio rápido).	Incluídos pacientes com IC e classe funcional II-IV da NYHA, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor ou igual a 40% e com tratamento ideal com terapia farmacológica e dispositivo para IC. Além disso, deveriam ter concentração e peptídeo natriurético N-terminal pró- B-tipo (NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL (≥ 400 pg/mL se hospitalizado por IC nos 12 meses anteriores). Pacientes com fibrilação atrial ou flutter atrial deveriam ter um nível de NT-proBNP ≥ 900 pg/mL, independentemente da história de hospitalização por IC. Excluídos: Tratamento recente ou intolerância a um inibidor de SGLT2, sintomas de hipotensão ou pressão arterial sistólica inferior a 95 mm Hg, diabetes mellitus tipo 1 e taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) inferior a 30 mL/min/ $1,73$ m ² de área de superfície corporal (ou função renal em declínio rápido).

Participantes não diabéticos	2.605	2.761	2.605	2.605	2.605
Fármaco e Posologia	Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo adicionada ao tratamento padrão.	Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo adicionada ao tratamento padrão.	Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo adicionada ao tratamento padrão. Sem Diabetes (2.605) = 1.298 usam Dapagliflozina e 1.307 usam Placebo. Com Diabetes (2.139) = 1.075 usam Dapagliflozina e 1.064 usam Placebo.	Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo adicionada ao tratamento padrão.	Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo adicionada ao tratamento padrão.
Desfechos	Desfecho Primário: agravamento da IC (hospitalização por IC ou visita urgente devido agravamento da IC que requer terapia intravenosa) ou morte CV. Desfechos Secundários: hospitalizações por IC (primeiras ou recorrentes) ou morte cardiovascular; mudança no questionário KCCQ-TSS; piora da função renal (declínio da eTFG, tratamento com diálise crônica ou transplante, morte renal); morte por qualquer coisa.	Desfecho Primário: agravamento da IC (hospitalização por IC ou visita urgente devido agravamento da IC que requer terapia intravenosa) ou morte CV. Desfechos Secundários: hospitalizações por IC (primeiras ou recorrentes) ou morte cardiovascular; mudança no questionário KCCQ-TSS; piora da função renal (declínio da eTFG, tratamento com diálise crônica ou transplante, morte renal); morte por qualquer coisa.	Desfecho Primário: agravamento da IC (hospitalização por IC ou visita urgente devido agravamento da IC que requer terapia intravenosa) ou morte CV. Desfechos Secundários: hospitalizações por IC (primeiras ou recorrentes) ou morte cardiovascular; mudança no questionário KCCQ-TSS; piora da função renal (declínio da eTFG, tratamento com diálise crônica ou transplante, morte renal); morte por qualquer coisa.	Desfecho Primário: agravamento da IC (hospitalização por IC ou visita urgente devido agravamento da IC que requer terapia intravenosa) ou morte CV. Desfechos Secundários: hospitalizações por IC (primeiras ou recorrentes) ou morte cardiovascular; mudança no questionário KCCQ-TSS; piora da função renal (declínio da eTFG, tratamento com diálise crônica ou transplante, morte renal); morte por qualquer coisa.	Desfecho Primário: agravamento da IC (hospitalização por IC ou visita urgente devido agravamento da IC que requer terapia intravenosa) ou morte CV. Desfechos Secundários: hospitalizações por IC (primeiras ou recorrentes) ou morte cardiovascular; mudança no questionário KCCQ-TSS; piora da função renal (declínio da eTFG, tratamento com diálise crônica ou transplante, morte renal); morte por qualquer coisa.
Variáveis para analisar o fator de melhor e piora	A FEVE média foi de 31,1% e as categorias de FEVE analisadas foram: <26% (n = 1143), 26–30% (n = 1018), 31–35% (n = 1187) e >35% (n = 1396). Escore de KCCQ; Classe NYHA; Etiologia isquêmica; FEVE; Marcador NT- ProBNP; Frequência cardíaca e pressão arterial; eTGF; IMC; Revascularização coronariana.	Avaliação do efeito na PAS em pacientes com ICFrEF, com e sem diabetes, e a eficácia e segurança da Dapagliflozina de acordo com a PAS basal, no ensaio DAPA-HF. Também foram analisados a PAD e pressão de pulso No estudo, os pacientes foram divididos em quatro categorias basais de PAS: (i) 1.205 com PAS basal <110 mmHg, (ii) 981 com ≥110 a <120 mmHg, (iii) 1.149 com ≥120 a <130 mmHg, e (iv) 1.309 com ≥ 130 mmHg. A pressão arterial sistólica foi medida em cada visita de ensaio (em 14, 60,	Pacientes com um nível de hemoglobina glicada inferior a 5,7 % (<39 mmol / mL) nas visitas 1 e 2 foram considerados como tendo uma hemoglobina glicada normal. Os pacientes com uma hemoglobina glicada de pelo menos 5,7% e menos de 65% foram considerados pré-diabetes. Nível de hemoglobina glicada para estratificar os grupos, medidas nas visitas e avaliação em 14 e 60 dias após randomização, com visitas de estudo adicionais em 4 meses e em intervalos de 4 meses depois disso.	Os pacientes foram avaliados 14 dias e 60 dias após a randomização, com foco na avaliação da insuficiência cardíaca e status do volume, eventos adversos e uma avaliação da função renal e níveis de potássio. Visitas experimentais adicionais foram agendadas para 4 meses e depois em intervalos de 4 meses.	No estudo, os pacientes foram divididos em 4 categorias de idade: <55, 55 a 64, 65 a 74 e ≥75 anos. Analisou-se a incidência dos desfechos nos diferentes grupos de categorias de idade.

		120, 240 e 360 dias e a cada 4 meses a partir de então).			
Benefício Cardiovascular	<p>O benefício da Dapagliflozina foi consistente em todo o espectro da FEVE. Para cada um dos desfechos de hospitalização e mortalidade examinados, a taxa de eventos foi menor em pacientes recebendo Dapagliflozina, do que naqueles com placebo, em todas as categorias de FEVE. O benefício da Dapagliflozina em relação ao placebo para esses desfechos também foi consistente em pacientes com e sem diabetes analisados separadamente, em toda a faixa de FEVE estudada. O aumento médio (melhora) em KCCQ-TSS com Dapagliflozina, em comparação com placebo, foi semelhante em cada uma das categorias de FEVE.</p>	<p>O benefício da Dapagliflozina na morte e hospitalização por insuficiência cardíaca foi consistente em toda a faixa de PAS no início do estudo. Não apenas a Dapagliflozina era segura e bem tolerada, mesmo em pacientes com PAS basal <110 mmHg, mas o benefício absoluto do medicamento era particularmente grande naqueles com PAS mais baixa <110 mmHg (mesmo que esses apresentassem pior função renal). Os pacientes no grupo de PAS mais baixo experimentaram um aumento na PAS após a randomização, enquanto os pacientes no grupo de PAS mais alto experimentaram uma diminuição. É importante enfatizar que a Dapagliflozina tem benefícios além daqueles das terapias modificadoras da doença convencional, especialmente neste grupo de pacientes de alto risco. O achado mais importante deste estudo seja que não apenas a Dapagliflozina era segura e bem tolerada, mesmo em pacientes com uma PAS basal <110 mmHg, mas o benefício absoluto do medicamento era particularmente grande naqueles com a PAS mais baixa <110 mmHg.</p>	<p>A Dapagliflozina foi eficaz na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, independentemente do estado de diabetes. O efeito do inibidor SGLT2 Dapagliflozina no desfecho primário e secundário principal não diferiu em indivíduos com e sem diabetes. Pacientes sem diabetes tiveram uma taxa mais baixa do desfecho primário pré-especificado do que pacientes com diabetes (por exemplo, 17,7% vs 25,5% nos grupos de placebo). Entre os participantes sem diabetes, o desfecho primário ocorreu em 171 de 1298 (13,2%) no grupo Dapagliflozina e 231 de 1307 (17,7%) no grupo de placebo. Entre os pacientes sem diabetes e um nível de hemoglobina glicada inferior a 5,7%, o desfecho primário ocorreu em 53 de 438 pacientes (12,1%) no grupo Dapagliflozina e 71 de 419 (16,9%) no grupo de placebo. Em pacientes com diabetes, o desfecho primário ocorreu em 215 de 1075 (20,0%) no grupo Dapagliflozina e 271 de 1064 (25,5%) no grupo de placebo. Em pacientes com hemoglobina glicada de pelo menos 5,7%, o desfecho primário ocorreu em 118 de 860 pacientes (13,7%) no grupo Dapagliflozina e 160 de 888 (18,0%) no grupo de placebo.</p>	<p>A Dapagliflozina foi tão eficaz em 55% dos pacientes sem diabetes tipo 2 quanto naqueles com diabetes. O desfecho primário ocorreu em 386 pacientes (16,3%) no grupo Dapagliflozina e em 502 pacientes (21,2%) no grupo placebo. O efeito da Dapagliflozina no desfecho primário foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo em pacientes sem diabetes no início do estudo, embora os pacientes sem classe funcional III ou IV da NYHA parecessem ter menos benefício do que aqueles em classell. Dos pacientes que receberam Dapagliflozina, 231 (9,7%) foram hospitalizados por insuficiência cardíaca, em comparação com 318 pacientes (13,4%) que receberam placebo. Morte por causas cardiovasculares ocorreu em 227 pacientes (9,6%) que receberam Dapagliflozina e em 273 (11,5%) que receberam placebo. A incidência do desfecho composto secundário foi menor no grupo Dapagliflozina do que no grupo placebo. O aumento na pontuação total de sintomas no KCCQ (indicando menos sintomas) foi maior no grupo Dapagliflozina do que no grupo placebo entre a linha de base e o mês 8.</p>	<p>A razão de risco para o efeito da Dapagliflozina em comparação com o placebo no desfecho primário foi consistente em todo o espectro de idade. Dapagliflozina reduziu o agravamento dos eventos de IC e morte em todas as categorias de idade, com maiores benefícios absolutos em pacientes mais velhos. A Dapagliflozina também melhorou os sintomas em cada grupo etário, sem heterogeneidade do efeito do tratamento. A Dapagliflozina foi bem tolerada, sem diferença significativa entre a Dapagliflozina e o placebo em qualquer faixa etária.</p>

Limitações	<p>Esta foi uma análise posthoc na qual os pacientes foram divididos em categorias de FEVE arbitrárias e clinicamente relevantes. AFEVE foi medida usando métodos diferentes em locais diferentes e não havia laboratório central. PAS abaixo de 95 mmHg e TFG abaixo de 30 mL/min /1,73 m² foram critérios de exclusão em DAPA-HF e isso pode ter distorcido as características de nossos pacientes na categoria de FEVE mais baixa, mais dos quais se poderia esperar que tivessem PAS mais baixa e pior função renal.</p>	<p>Essas análises são posthoc. As categorias de PAS escolhidas foram arbitrárias. Nossos resultados não se aplicam a pacientes com PAS <95 mmHg ou que apresentem sintomas de hipotensão, pois foram excluídos do DAPA-HF. Os outros critérios de exclusão (por exemplo, e TFG reduzida) também limitam a generalização de nossos resultados.</p>	<p>Embora esta análise tenha sido pré-especificada, os resultados relatados neste estudo são baseados na análise de subgrupos. Algumas análises foram post hoc, incluindo as que avaliaram os resultados de acordo com os níveis de hemoglobina glicada por tercís em pacientes sem DM e como uma variável contínua em todos os pacientes e aquelas que avaliaram alterações nos níveis de hematócrito. Informações adicionais que podem ter ajudado a explicar os efeitos dos iSGLT2 na IC não foram coletadas. O diagnóstico de DM desconhecido foi baseado em 2 níveis de hemoglobina glicada consecutivamente elevados ($\geq 6,5\%$), e uma abordagem diagnóstica alternativa (um teste de tolerância à glicose oral e medição de glicose plasmática em jejum) pode ter recategorizado alguns pacientes.</p>	<p>Usou-se critérios específicos de inclusão e exclusão, o que pode ter limitado a generalização dos achados. Menos de 5% dos pacientes eram negros e relativamente poucos eram muito idosos com várias doenças coexistentes. O uso inicial de sacubitril-valsartan, que é mais eficaz do que o bloqueio do sistema renina-angiotensina sozinho na redução da incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte por causas cardiovasculares, foi baixo.</p>	<p>Esta é uma análise post hoc e as categorias de idade escolhidas foram arbitrárias. O número de pacientes negros foi relativamente pequeno. Os critérios de inclusão e exclusão pré-especificados terão reduzido o recrutamento de pacientes de risco muito alto. Essas limitações podem afetar a generalização dos resultados.</p>
-------------------	---	--	--	---	---

Tabela 3 - Características gerais dos artigos incluídos no ensaio DAPA-HF.

Fonte: autores, 2021.

	6	7	8
Ensaio	Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure	Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR- Reduced trial.	Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial.
1º Autor e Ano	PACKER, M.,2020	PACKER, M.,2021	PACKER, M.,2021
Nº total de participantes e idade	3730; Adultos ≥ 18 anos de idade.	3730; Adultos ≥ 18 anos de idade.	3730; Idade média dos participantes de 66,8 anos; 76,1% são homens;

Crítérios de Inclusão e Exclusão	<p>Incluídos: pacientes com IC crônica (classe funcional II, III ou IV) com FEVE de 40% ou menos; pacientes que estavam recebendo tratamentos adequados para IC, incluindo diuréticos, inibidores do SRAA e neprilisa, beta-bloqueadores, antagonistas do receptor mineralocorticóide e, quando indicado, dispositivos cardíacos; Pacientes com FEVE > 30 tiveram hospitalização por IC nos últimos 12 meses ou um nível particularmente alto de NT-proBNP proporcional à FEVE. Excluídos: pacientes com infarto do miocárdio, cirurgia em artéria coronariana ou em outra cirurgia cardiovascular maior, AVC ou ataque isquêmico transitório nos últimos 90 dias; transplantado cardíaco ou na fila do transplante; utilizando aparelho no ventrículo esquerdo; com cardiomiopatia por doença infiltrativa; distrofia muscular; cardiopatia com causas reversíveis; cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva ou constrição pericárdica.</p>	<p>Incluídos: pacientes com IC crônica (classe funcional II, III ou IV da NYHA) e fração de ejeção menor ou igual a 40%; preferencialmente pacientes com FEVE de 30% ou menos, exigindo que os pacientes com fração de ejeção > 30% tivessem sido hospitalizados por IC em 12 meses ou que tivessem níveis elevados de NT-proBNP, ou seja, ≥ 1000 ou ≥ 2.500 pg/mL naqueles com FEVE de 31–35% ou 36–40%, respectivamente; esses limiares foram duplicados em pacientes com fibrilação atrial. Excluídos: pacientes com infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio ou outra cirurgia cardiovascular importante, AVE ou AIT (Ataque Isquêmico Transitório) nos últimos 90 dias antes da Visita 1; transplantado ou listado para transplante de coração; IC descompensado agudo; Pressão sanguínea ≥ 180 mmHg na Visita 2; Hipotensão sintomática e/ou PAS <100 mmHg; indicação de doença hepática; função renal prejudicada, definida como eTFG <20 mL/min/1,73m² ou necessitando de diálise; história da cetoacidose; uso atual ou uso anterior de um inibidor iSGLT2 ou inibidor combinado SGLT-1 e 2.</p>	<p>Incluídos: pacientes com IC com classe funcional II a IV da NYHA e FEVE $\leq 40\%$, e estavam recebendo todos os tratamentos adequados para IC; pacientes com uma fração de ejeção $\leq 30\%$ exigindo que os pacientes com frações de ejeção mais altas fossem hospitalizados por IC dentro de 12 meses ou que tivessem níveis aumentados de NT-proBNP. Excluídos: pacientes com descompensação aguda ou uma mudança nos agentes diuréticos até 1 semana antes da inscrição no estudo.</p>
Participantes não diabéticos	1874	1874	1874
Fármaco e Posologia	Empagliflozina 10 mg uma vez ao dia (n = 1.863 e n = 963 sem diabetes) ou Placebo (n = 1.867 e n = 938 sem diabetes).	Empagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo. Grupo Placebo: 745 não tinham diabetes e não tomavam inibidor de neprilisa; 193 não tinham diabetes e tomavam inibidor da neprilisa. Grupo Empagliflozina e que não tomavam Inibidores de neprilisa são 758; 178 tomavam Empagliflozina e inibidores de neprilisa.	Empagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo. 587 pacientes receberam Empagliflozina, não tinham diabetes e não tinham sobrecarga. 582 Pacientes receberam Placebo, não tinham diabetes e não tinham sobrecarga. Dos pacientes sem diabetes e com sobrecarga, 341 receberam Empagliflozina e 354 receberam Placebo.
Desfechos	Desfecho primário: combinação de tempo até o primeiro evento de morte cardiovascular julgada ou julgada hospitalização por insuficiência cardíaca; os componentes individuais dos desfechos primários, ou seja, o tempo até a primeira hospitalização para insuficiência cardíaca e tempo para morte cardiovascular. Desfecho secundários: Total (primeira e recorrente) de hospitalizações julgadas por IC; Inclinação da taxa de filtração glomerular estimada (TFG)"	Desfecho primário: morte cardiovascular julgada ou hospitalização por IC analisada como o tempo até o primeiro evento. Desfecho secundário: a ocorrência de todas as hospitalizações julgadas por IC (incluindo eventos iniciais e recorrentes); análise da inclinação da mudança na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) durante o tratamento duplo-cego, que foi apoiado por uma análise de um composto de resultados renais adversos graves.	Desfecho primário: morte cardiovascular ou hospitalização por IC, analisado como o tempo até o primeiro evento. Desfecho secundário: a ocorrência de todas as hospitalizações (primeiras e recorrentes) por insuficiência cardíaca; a inclinação da mudança na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) durante o tratamento duplo-cego.

Variáveis para analisar o fator de melhor e piora	Hospitalização por IC; Morte cardiovascular; Nº total de hospitalizações por IC; Inclinação média de mudança na eFTG - ml/min/1,73 m ² por ano; Resultado renal composto (%); Mudança na pontuação de qualidade de vida no KCCQ em 52 semanas; Nº de internações por qualquer causa; Morte por qualquer causa (%); Início de novo diabetes em pacientes com pré-diabetes - n ^o /n ^o total (%); Hemoglobina glicada em pacientes com diabetes -%; Hematócrito (%); NT-proBNP médio (IQR) - pg/ml; Peso corporal - kg; Pressão arterial sistólica - mmHg. A cada 2 a 3 meses.	Hospitalizações por IC; inclinação na taxa de filtração glomerular; As análises adicionais incluíram (i) os componentes individuais do desfecho primário; (ii) análises da intensidade do tratamento recebido durante as internações por insuficiência cardíaca, conforme relatado recentemente 6; (iii) mudanças na classe funcional da NYHA e no KCCQ em 52 semanas; alterações no hematócrito, ácido úrico, hemoglobina glicada (HbA1c), NT-proBNP, peso corporal e pressão arterial sistólica	Avaliados periodicamente quanto aos principais desfechos e capacidade funcional relacionados à insuficiência cardíaca, intensificação da terapia diurética, sinais vitais, biomarcadores pertinentes à insuficiência cardíaca e eventos adversos. NT-proBNP, hospitalização por IC dentro de 12 meses, morte cardiovascular, piora da classe funcional NYHA em 3 meses.
Benefício Cardiovascular	O risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi 25% menor entre os pacientes que receberam empagliflozina do que entre aqueles que receberam placebo, uma diferença que foi principalmente relacionada a um risco 31% menor de hospitalização por insuficiência cardíaca. Esses benefícios foram observados em pacientes que receberam qualquer um dos medicamentos atualmente recomendados a para insuficiência cardíaca, incluindo sacubitril-valsartan, e foram observados independentemente da presença ou ausência de diabetes. No geral, neste ensaio, a empagliflozina foi associada a um menor risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca do que o placebo e a um declínio progressivo mais lento da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida, independentemente da presença ou ausência de diabetes.	Quando comparada com o placebo, a empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes recebendo ou não recebendo sacubitril/valsartana. Os efeitos da empagliflozina para reduzir o risco de insuficiência cardíaca e eventos renais não são diminuídos em pacientes tratados intensivamente que estão recebendo sacubitril/valsartana. Pode-se esperar que o tratamento combinado com ambos os inibidores de SGLT2 e neprilisina produza benefícios adicionais substanciais.	Em comparação com o grupo placebo, os pacientes do grupo da empagliflozina eram menos propensos a necessitar de intensificação do tratamento com diuréticos. A empagliflozina melhorou a pontuação clínica do KCCQ-TSS em 12 semanas em um grau semelhante em pacientes com e sem sobrecarga de volume recente. Para mudanças na classe funcional da NYHA em 4 semanas, os pacientes tratados com empagliflozina tiveram uma chance maior de apresentar melhora. Neste momento, os pacientes tratados com empagliflozina também tinham uma chance menor de apresentar piora da classe funcional da NYHA. Em comparação com o placebo, o NT-proBNP diminuiu no grupo tratado com empagliflozina, modestamente após 4 semanas e em maior grau após 52 semanas, mas essas diminuições não foram influenciadas pela presença ou ausência de sobrecarga de volume recente. PAS diminuiu em uma média de 1 a 2 mmHg após 4 semanas, e diminuiu em 0 a 1 mmHg após 52 semanas, sem um efeito de sobrecarga de volume recente.
Limitações	Em torno de 700 pacientes não concluíram o estudo, por outros motivos além de morte. Além disso, várias análises de sensibilidade foram realizadas para contabilizar a falta de dados de acompanhamento em 42 pacientes e para considerar o risco competitivo.	Os autores elencam que o banco de dados total com o uso combinado das duas classes foi menor dentro do estudo Emperor-reduced, do que se houvesse um estudo voltado para essa análise, com o critério de inclusão de estar usando ambas as classes.	Faltaram critérios aceitos para definir euvoolemia no ambiente clínico, não foram realizadas medições basais ou sequenciais de plasma ou volume extracelular, nem avaliados alterações na excreção urinária de sódio ou água em nos pacientes.

Tabela 4 - Características gerais dos artigos incluídos no ensaio EMPEROR-Reduced.

Fonte: autores, 2021.

	9
Ensaio	Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction
1º Autor e Ano	ANKER,2021.
Nº total de participantes e idade	5.988 Adultos (≥ 18 anos de idade).
Crítérios de Inclusão e Exclusão	Inclusão: Insuficiência cardíaca classe II-IV NYHA e uma fração de ejeção de mais de 40%. O protocolo exigia que os pacientes tivessem um nível de peptídeo natriurético tipo B-terminal N (NT-proBNP) de mais de 300 pg/mL ou, para pacientes com fibrilação atrial na linha de base, um nível de NT-proBNP de mais de 900 pg/mL. Exclusão: Infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio ou outra cirurgia cardiovascular importante, acidente vascular cerebral ou AIT (Ataque Isquêmico Transitório) nos últimos 90 dias antes da Visita 1; Destinatário de transplante de coração ou listado para transplante de coração; HF descompensado agudo; Pressão sanguínea sistólica (PAS) >= 180 mmHg na Visita 2. Hipotensão sintomática e / ou PAS <100 mmHg; Indicação de doença hepática; Função renal prejudicada, definida como eTFG (taxa de filtração glomerular estimada) <20 mL / min / 1,73 m2 (CKD-EPI (doença renal crônica - Equação de colaboração de epidemiologia)) ou necessitando de diálise; História da cetoacidose; Uso atual ou uso anterior de um inibidor SGLT (co-transportador de glicose de sódio) -2 ou inibidor combinado SGLT-1 e 2.
Participantes não diabéticos	3.050
Fármaco e Posologia	Empagliflozina 10mg uma vez por dia ou Placebo.
Desfechos	O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, com análise do tempo decorrido até o evento. O primeiro desfecho secundário - hospitalizações totais (primeiras e recorrentes) por insuficiência cardíaca. O segundo resultado secundário - a inclinação da mudança na eTFG.
Variáveis para analisar o fator de melhor e piora	Os pacientes foram avaliados periodicamente nas visitas do ensaio quanto a sintomas, estado de saúde (avaliado com o questionário de cardiomiopatia de Kansas City) e eventos adversos. Sinais vitais, peso corporal, nível de hemoglobina glicada, nível de NT-proBNP, eTFG e nível de ácido úrico também foram avaliados.
Benefício Cardiovascular	A Empagliflozina reduziu o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada, independentemente da presença ou ausência de diabetes. A análise atual - baseada em um grande número de eventos adjudicados - mostra um benefício significativo da Empagliflozina em desfechos de insuficiência cardíaca importante em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. Além disso, mostramos que os efeitos favoráveis nesse fenótipo de insuficiência cardíaca também foram observados em pacientes sem diabetes.
Limitações	Um total de 23% dos pacientes do estudo descontinuaram o tratamento por razões que não a morte. Essa porcentagem pode ter interferido nos resultados que consideram pouco benefício nos desfechos secundários.

Tabela 5 - Características gerais dos artigos incluídos no ensaio EMPEROR-Preserved.

Fonte: autores, 2021.

	10	11	12
Ensaio	Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction	Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial.	Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial
1º Autor e Ano	OMAR, M. 2020	JENSEN, J. 2020	OMAR, M. 2021
Nº total de participantes e idade	70; Idade entre 18 e 85 anos (média de idade de 57 anos).	190; média de idade 64 anos.	190; média de idade 64 anos.
Critérios de Inclusão e Exclusão	Inclusos: Pacientes com ICFr estável, com sintomas de classe funcional II a III da New York Heart Association (NYHA) e FEVE $\leq 40\%$ foram recrutados na clínica de IC, com e sem diabetes mellitus tipo 2 foram randomizados. Excluídos: pacientes com taxa de filtração glomerular estimada ≤ 30 ml/min/1,73 m ² , admissão por IC em 30 dias, admissão por hipoglicemia nos últimos 12 meses e sintomas de hipotensão com pressão arterial sistólica < 95 mm Hg.	Inclusos: Pacientes com sintomas de classe funcional I-III da New York Heart Association (NYHA) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) de 40% ou menos foram recrutados nos ambulatórios de IC participantes, sem necessidade de concentrações plasmáticas de NT-pro BNP na triagem ou randomização; Excluídos: pacientes com doença cardíaca valvular grave não corrigida; uso de metalozone; taquicardia ventricular sustentada conhecida; hipotensão sintomática e pressão arterial sistólica < 95 mmHg; incapaz de realizar um teste de esforço; imobilização; gravidez; participação em outros ensaios médicos; intolerância prévia à Empagliflozina ou excipientes; NYHA IV; idade > 85 anos; demência; hospitalização por IC < 30 dias; hospitalização por hipoglicemia < 12 meses.	Inclusos: 97 pacientes (51,1%) tinham ICFr Inclusos: 97 pacientes (51,1%) tinham ICFr isquêmica, 24 (12,6%) tinham diabetes tipo 2, e FEVE mais recente registrada de 29% (8%). Excluídos: CRT-D/-P implantado < 90 dias; doença valvular grave não corrigida; uso de metalozone; NYHA IV; idade > 85 anos; demência; admissão para HF < 30 dias; admissão por hipoglicemia < 12 meses; VT sustentado conhecido; Hipotensão sintomática e PA sistólica < 95 mmHg; incapaz de realizar um teste de esforço; Imobilização; gravidez; participação em outros ensaios médicos; intolerância prévia à Empagliflozina ou excipientes
Participantes não diabéticos	58, mas 6 tiveram seu diagnóstico durante o ensaio.	148	166
Fármaco e Posologia	Empagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo. Grupo Empagliflozina: dos 35 pacientes, 30 não tinham diabetes. Grupo Placebo: dos 35 pacientes, 28 não tinham diabetes.	Empagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou Placebo por 12 semanas. Grupo Empagliflozina: 68 eram não diabéticos. Grupo Placebo: 80 não tinham diabetes.	Empagliflozina 10 mg uma vez por dia ou Placebo por 12 semanas.
Desfechos	Desfecho primário: a relação PCWP / CI de pico de exercício com acompanhamento de 12 semanas. Desfechos secundários: diferenças entre os grupos na mudança de PCWP / CI e seus componentes em todos os estágios do exercício.	Desfecho primário: diferença entre os grupos na mudança de NT-proBNP desde o início até 12 semanas. Desfechos secundários: diferença entre os grupos na mudança do nível de atividade diária e estado de saúde desde o início até 12 semanas.	Comparar a Empagliflozina em relação ao placebo na remodelação cardíaca em pacientes com ICFr.

Variáveis para analisar o fator de melhor e piora	PCWP (pressão de oclusão do capilar pulmonar), desvio para a direita na EDPVR (relação volume-pressão diastólica final) do VE, pressão arterial média em repouso, perda de peso, redução do volume plasmático, efeito sobre o hematócrito.	Concentrações no plasma de NT-proBNP em jejum foram analisadas amostras de sangue. na mudança de hematócrito, pressão arterial sistólica, peso corporal e eTFG desde o início até 12 semanas, respectivamente. O estado de saúde foi quantificado usando o KCCQ.	As medidas de eficácia foram mudanças desde o início até a semana 12 nos índices de volume sistólico final e diastólico final do ventrículo esquerdo, índice de volume atrial esquerdo e FEVE ajustada para idade, sexo, DM 2 e fibrilação atrial. As medidas de eficácia secundárias incluíram mudanças no índice de massa ventricular esquerda, tensão longitudinal global e espessura relativa da parede.
Benefício Cardiovascular	O atual estudo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, iniciado pelo investigador em pacientes com HFrEF eurolêmica estável, demonstrou que a Empagliflozina não reduziu a proporção entre PCWP e IC em repouso ou durante o exercício. No entanto, a Empagliflozina reduziu o PCWP em comparação com o placebo em toda a gama de cargas de exercício. Esses achados sugerem que a Empagliflozina pode ter um efeito favorável na redução da pressão de enchimento cardíaco após 12 semanas de tratamento em pacientes com ICFr estável. Em relação ao desfecho primário, nos pacientes não diabéticos a Empagliflozina não obteve vantagens nem desvantagens, mas no que se refere as diferenças de tratamento em todos os estágios de PCWP, de acordo com subgrupos predefinidos, a Empagliflozina teve vantagens em relação ao placebo.	Em pacientes de baixo risco com ICFrEF com sintomas leves e em terapia recomendada para IC, a Empagliflozina não alterou o NT-proBNP após 12 semanas. É provável que os benefícios clínicos observados dos inibidores de SGLT2 não sejam mediados por uma diminuição inicial do NT-proBNP em pacientes com ICFrEF com e sem DM2.	A Empagliflozina reduziu significativamente o índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo (-4,3 [IC 95%, -8,5 a -0,1] mL/m ² ; P= 0,04), índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo (-5,5 [IC 95%, -10,6 a 0,4] mL/m ² ; P = 0,03) e índice de volume do átrio esquerdo (-2,5 [IC 95%, -4,8 a -0,1] mL/m ² ; P = 0,04) em comparação com o placebo em 12 semanas de acompanhamento, sem alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Das medidas de eficácia secundárias, o índice de massa ventricular esquerda foi significativamente reduzido pela Empagliflozina (-9,0 [IC 95%, -17,2 a -0,8] g / m ² ; P= 0,03). Neste pequeno estudo randomizado de curto prazo, a Empagliflozina foi associada a reduções modestas nos volumes do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo, sem associação com a fração de ejeção.
Limitações	Número de participantes pequeno; diminuição do poder de detectar um efeito hemodinâmico, uma vez que as medidas de variabilidades também podem ser somadas; o estudo não foi feito para avaliar o PCWP/CI de forma individual. deforma individual.	Amostra de participante pequena e restrita à uma determinada população local.	Realização num curto período de tempo e um número de participantes um tanto quanto limitado.

Tabela 6 - Características gerais dos artigos incluídos no ensaio EMPIREHF.

Fonte: autores, 2021.

3.1 DAPA-HF

Sobre o ensaio DAPA-HF selecionamos 5 artigos (3 pela base PubMed, 1 pela base BVS e 1 manualmente). O artigo N° 4 “*Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*” (MCMURRAY, 2019) da Tabela 2 é referente ao artigo do estudo original, publicado em 2019. Os demais artigos relacionados ao ensaio DAPA-HF são análises da população, desfechos e dos resultados do ensaio multicêntrico original.

Dessa maneira, os 5 artigos utilizam os mesmos 4744 participantes do estudo, todos adultos com pelo menos 18 anos de idade. Foram incluídos pacientes com insuficiência

cardíaca (IC) com classe funcional pela NYHA de II a IV e fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 40%, os quais seguiam com tratamento farmacológico ideal e/ou dispositivo para IC. Além disso, os pacientes estudados precisaram ter a concentração do fragmento NT-proBNP ≥ 600 pg/mL (≥ 400 pg/mL se hospitalizado por IC nos 12 meses anteriores). Os pacientes com fibrilação atrial ou *flutter* atrial deveriam ter nível de NT-proBNP ≥ 900 pg/mL para inclusão no estudo. Dos 4744 participantes iniciais do ensaio, 2605 não tinham DM2.

Os critérios de exclusão do estudo original DAPA-HF (MCMURRAY, 2019) foram adotados pelos 5 artigos selecionados, sendo os principais: tratamento recente ou intolerância a um inibidor de SGLT2, sintomas de hipotensão ou pressão arterial sistólica inferior a 95 mmHg, diabetes mellitus tipo 1 e eTFG inferior a 30 mL/min/1,73m² de área de superfície corporal, ou função renal em rápido declínio.

O ensaio DAPA-HF utilizou o fármaco inibidor do SGLT2 Dapagliflozina, seguindo a posologia de 10 mg de Dapagliflozina uma vez ao dia ou placebo, sempre adicionados ao tratamento padrão para IC dos participantes. A Dapagliflozina foi interrompida por razões além da morte em 249 pacientes e o placebo foi interrompido em 258 pacientes, conforme consta no artigo N° 4.

Todos os artigos relacionados com o ensaio DAPA-HF utilizam os mesmos desfechos avaliados, sendo o desfecho primário composto de agravamento da IC por hospitalização ou visita urgente devido a um agravamento da condição que necessitasse de terapia intravenosa, ou morte cardiovascular (CV). Os desfechos secundários analisados foram hospitalizações por IC (primárias ou recorrentes) ou morte cardiovascular, mudança no questionário *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-TSS), piora da função renal (por declínio da eTFG, tratamento com diálise crônica ou transplante, morte renal) ou morte por qualquer motivo.

O artigo N° 4 “*Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*” (MCMURRAY, 2019) expõe como se deu o acompanhamento e medição das variáveis analisadas durante o tempo de estudo. Os pacientes foram avaliados 14 e 60 dias após a randomização dos grupos, com avaliação da insuficiência cardíaca e status do volume, eventos adversos e avaliação renal e níveis de potássio. Outras visitas foram agendadas para 4 meses e depois em intervalos de 4 meses. A duração mediana do acompanhamento foi de 18,2 meses.

Em se tratando dos resultados, o artigo N° 4 traz que o desfecho primário foi estatisticamente menor no grupo Dapagliflozina em relação ao grupo placebo (16,3% versus 21,2%, respectivamente). Os efeitos da Dapagliflozina no desfecho primário foram constantes nos grupos pré-especificados, como os pacientes sem diabetes. A Dapagliflozina foi tão eficaz nos pacientes sem DM2 quanto nos com diabetes, corroborando suas ações além do efeito hipoglicêmico.

A incidência do desfecho secundário foi menor no grupo Dapagliflozina do que no

grupo placebo. O aumento na pontuação total de sintomas no KCCQ foi maior no grupo Dapagliflozina do que no grupo placebo. As mortes por causas cardiovasculares ocorreram menos estatisticamente no grupo Dapagliflozina do que no grupo placebo (11,5% versus 9,6%, respectivamente).

Os autores concluíram, portanto, que a Dapagliflozina está associada a um menor risco de agravamento da IC ou mortes por causas CV e melhora nos escores de sintomas em relação ao grupo placebo. As limitações do estudo incluem os critérios específicos para inclusão e exclusão dos participantes, pouca porcentagem de pacientes negros e poucos tinham idade muito avançada com comorbidades associadas, além do uso baixo de sacubitril-valsartan inicialmente, sendo mais eficaz do que os bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRAA) sozinho para reduzir a hospitalização por IC e morte por causas CV.

O artigo Nº 1 "*Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF*" (DEWAN, 2020), uma análise post hoc do ensaio DAPA-HF, verificou os resultados separando os participantes em categorias de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo 1143 pessoas com FEVE < 26%, 1018 entre 26 e 30%, 1187 entre 31 e 35% e 1396 com FEVE > 35%. Os resultados obtidos afirmam que a Dapagliflozina beneficiou todo o espectro da FEVE, com menores desfechos em relação ao grupo placebo. Afirmando os autores, ainda, que independente da presença ou ausência de diabetes, o fármaco apresentou benefícios nas diferentes faixas de FEVE.

Entre as limitações do artigo, por se tratar de uma análise post hoc, os pacientes foram categorizados de acordo com a FEVE de maneira arbitrária, além do fato que a FEVE não foi medida de forma padronizada e em diferentes locais. Os autores ressaltam que dois critérios de exclusão do ensaio (Pressão Arterial Sistólica < 95 mmHg e eTFG < 30 mL/min/1,73m²) podem ter alterado as características da população com FEVE mais baixa.

O artigo Nº 2 "*Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF)*" (SERENELLI, 2020), uma análise *post hoc*, buscou avaliar a eficácia e segurança da Dapagliflozina de acordo com categorias de pressão arterial sistólica (PAS) como variável, com desfecho primário de agravamento da IC ou morte cardiovascular (CV), e desfechos secundários como hospitalizações por IC, mudanças no questionário KCCQ, piora da função renal ou morte por qualquer motivo. Para isso, os participantes foram agrupados em 4 categorias de PAS: 1205 pessoas com PAS basal < 110 mmHg; 981 com ≥ 110 a < 120 mmHg; 1149 com ≥ 120 a < 130 mmHg e 1309 com ≥ 130 mmHg. Medições da PAS foram feitas nas visitas durante o ensaio (em 14, 60, 120, 240 e 360 dias e a cada 4 meses a partir de então). A pressão arterial diastólica e pressão de pulso também foram aferidas e analisadas.

Os resultados encontrados revelaram que o benefício da Dapagliflozina no desfecho

primário (mortes CV e agravamento da IC) foi consistente em todos os grupos de PAS. Observou-se que o benefício do fármaco foi destacadamente maior nos pacientes com PAS mais baixa (< 100 mmHg), havendo aumento da PAS durante o estudo. Na ICFrEF (Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida), o grupo com PAS mais baixa é ligada a piores desfechos, portanto o aumento desse índice é um fator benéfico com o uso da Dapagliflozina. Os demais resultados demonstraram a segurança e eficácia da Dapagliflozina nos espectros de PAS. Dentre as limitações do artigo, os autores destacam que as categorias de PAS foram definidas arbitrariamente e o fato de que o ensaio DAPA-HF exclui pacientes com PAS < 95 mmHg ou com sintomas de hipotensão, além de eFTG reduzida que impedem uma conclusão generalizada dos resultados.

O artigo N° 3 "*Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes*" (PETRIE, 2020) separou os desfechos do ensaio DAPA-HF entre a população diabética e não diabética. Os resultados confirmam que a Dapagliflozina foi eficaz ao reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular nos pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, com ou sem diabetes (esses considerados com nível de hemoglobina glicada inferior a 5,7%).

Pacientes não diabéticos tiveram estatisticamente uma redução menor do desfecho primário em relação aos pacientes diabéticos (17,7% versus 25,5% nos grupos placebo). Considerando os pacientes sem diabetes, o desfecho primário foi estatisticamente menor no grupo Dapagliflozina em comparação ao placebo (13,2% versus 17,7%, respectivamente). Nos pacientes não diabéticos e com hemoglobina glicada inferior a 5,7%, o desfecho primário também mostrou estatisticamente menores resultados para o grupo Dapagliflozina em relação ao placebo (12,1% versus 16,9%, respectivamente).

Nos pacientes diabéticos (nível de hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$), o desfecho primário ocorreu em 20% no grupo Dapagliflozina e 25,5% no grupo placebo, em análise estatística. Nos pacientes com hemoglobina glicada de pelo menos 5,7% (considerados pré-diabéticos quando $> 5,7\%$ e $< 6,5\%$), o desfecho primário foi estatisticamente menor no grupo Dapagliflozina do que no grupo placebo (13,7% versus 18%, respectivamente).

Dentre as limitações do artigo, uma análise exploratória, os autores destacam que os resultados do estudo são baseados na análise dos subgrupos pré-especificados e algumas análises foram post hoc (como os resultados de acordo com os níveis de hemoglobina glicada). Adicionam ainda, que informações adicionais ajudariam a justificar os efeitos da Dapagliflozina na IC, que não foram coletadas, e que o diagnóstico de diabetes com base em duas medições de hemoglobina glicada pode ter deslocado os pacientes dentro das categorias de diabéticos, somado ao fato de que a categoria "pré-diabetes" foi definida em uma única medição dos níveis de hemoglobina glicada.

O artigo N° 5 "*Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF*" (MARTINEZ, 2020) é uma análise *post hoc* que verifica o risco e eficácia da Dapagliflozina nos diferentes grupos

etários, assim categorizados: < 55 anos, de 55 a 64 anos, de 65 a 74 anos e ≥ 75 anos.

A Dapagliflozina reduziu a taxa de desfecho primário (agravamento da IC ou morte CV) em todas as categorias de idade, observando-se maiores benefícios em pacientes mais velhos. Houve melhora dos sintomas dos grupos etários e o fármaco foi bem tolerado, sem diferenças significativas entre a Dapagliflozina e o placebo nas faixas etárias. Os autores citam como limitações do estudo o fato de ser uma análise post hoc e das categorias de idade terem sido arbitrariamente designadas. O número de pacientes negros foi baixo e os critérios de inclusão e exclusão do DAPA-HF limitam as generalizações dos resultados encontrados.

3.2 EMPEROR-REDUCED

Quanto ao ensaio EMPEROR-Reduced foram selecionados um artigo da plataforma PubMed, de 2020, e dois artigos da plataforma BVS, ambos de 2021. Ostrês usaram o mesmo grupo de 3730 pessoas, com idade maior ou igual a 18 anos, os pacientes tinham insuficiência cardíaca crônica, pertencendo as classes funcionais II, III e IV, conforme a NYHA, com fração de ejeção do ventrículo de 40% ou menos, estavam recebendo tratamento adequado para a IC, houve a exigência de que os pacientes com fração de ejeção superior a 30 tivessem sido hospitalizados nos últimos 12 meses ou que estivessem com os níveis de NT-pro BNP aumentados, os limiares de avaliação foram duplicados para pacientes com fibrilação atrial. Pacientes não diabéticos formavam uma amostra de 1874 pessoas, sendo o mesmo grupo para os três artigos. O inibidor da SGLT-2 utilizado foi a Empagliflozina.

Em relação aos motivos de exclusão dos pacientes, o artigo "*Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*" excluiu os pacientes com infarto do miocárdio, com cirurgia de revascularização miocárdica ou com outra cirurgia cardiovascular maior, com AVC ou ataque isquêmico transitório nos últimos 90 dias, transplantado cardíaco ou na fila de transplante, utilizando dispositivos de assistência ventricular esquerda, além de pacientes com cardiomiopatia por doença infiltrativa, distrofia muscular, cardiopatia com causas reversíveis, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva ou constrição pericárdica (PACKER, 2020).

Já o artigo "*Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial*." além dos critérios em comum com o artigo anterior, foram excluídos pacientes com IC descompensada agudo; Pressão sanguínea sistólica ≥180 mmHg na Visita 2; hipotensão sintomática e/ou PAS < 100 mmHg; indicação de doença hepática; função renal prejudicada, histórico de cetoacidose, ou uso atual ou anterior de um iSGLT2 (PACKER, 2021). E o artigo "*Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR- Reduced Trial*." traz como motivo de exclusão os pacientes que tiveram descompensação aguda ou que tiveram uma mudança nos agentes diuréticos até 1 semana antes da inscrição no estudo (PACKER, 2021).

Os desfechos primários e secundários analisados foram semelhantes nos 3 artigos, sendo o primeiro a morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca analisada em relação ao tempo até o primeiro evento, e o segundo dividido em duas avaliações, a primeira foi a ocorrência de todas as hospitalizações por insuficiência cardíaca, inclusive os eventos iniciais e recorrentes, e a segunda foi a eTFG.

No estudo “*Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*”, dos 1874 pacientes que tomaram Empagliflozina, 963 não tinham diabetes, e no grupo placebo 938 de 1867 não tinham diabetes. As variáveis analisadas foram hospitalização por insuficiência cardíaca, morte cardiovascular, mudança na eTFG, resultado renal composto, mudança no KCCQ em 52 semanas, número de internações por qualquer causa, desenvolvimento de diabetes em pacientes pré-diabéticos, HbA1c em diabéticos, hematócrito, NT-proBNP médio, peso corporal, pressão arterial sistólica (PACKER, 2020).

A partir dessas variáveis, foi possível perceber que o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, estatisticamente, foi 25% menor entre o grupo da Empagliflozina, 341 pacientes (19,4%), quando comparado com os que receberam placebo, 462 pacientes (24,7%). O desfecho secundário também foi menor no grupo da Empagliflozina, com 388 eventos frente a 553 eventos do grupo placebo (PACKER, 2020). Além disso, foi observado um declínio progressivo mais lento da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida que receberam a Empagliflozina $-0,55$ ml por minuto por $1,73$ m² por ano vs. placebo $-2,28$ ml por minuto por $1,73$ m² por ano. Por conta da distribuição equilibrada de pacientes não diabéticos em ambos os grupos, placebo e Empagliflozina, os autores afirmam que esses benefícios se estendem aos pacientes não diabéticos e que foram observados em pacientes que receberam qualquer fármaco recomendado para IC atualmente.

O estudo “*Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial*”, teve os pacientes randomizados da seguinte maneira: no grupo placebo foram 745 pacientes não diabéticos e que não tomavam um inibidor de neprilisina e 193 que não tinham diabetes e tomavam inibidor da neprilisina. Já no grupo que recebeu a Empagliflozina e que não tomavam inibidores de neprilisina, são 758 pacientes não diabéticos, 178 pacientes não diabéticos que tomavam Empagliflozina e inibidores de neprilisina. As variáveis foram as mesmas realizadas pelo artigo anterior, acrescidas dos componentes individuais do desfecho primário e de análises da intensidade do tratamento recebido durante as internações por insuficiência cardíaca (PACKER, 2021).

Para os pacientes que receberam a Empagliflozina e que não tomavam um inibidor de neprilisina a redução do desfecho primário, risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, foi de 23%, e no grupo que recebia um inibidor de neprilisina a redução foi de 36%. O número total de hospitalizações por IC, em pacientes que receberam o composto, foi diminuído em 29% nos que não recebiam um inibidor da neprilisina, e 35%

nos que possuíam os dois fármacos em associação. Já quanto a eFTG, houve declínio de $1,71 \pm 0,35$ mL/min/ $1,73$ m²/ano nos pacientes que não recebiam os dois fármacos e de $1,92 \pm 0,80$ mL/min/ $1,73$ m²/ano nos pacientes que recebiam inibidores da neprilisina e Empagliflozina (PACKER, 2021).

Ao ser comparada com o placebo a Empagliflozina reduziu os riscos de morte cardiovascular ou de hospitalização por IC, independente do uso de inibidores da neprilisina. Além disso, o estudo demonstrou que o efeito da Empagliflozina para reduzir a IC não é diminuído em pacientes que estão recebendo sacubitril/valsartana intensivamente. Ao analisarmos a distribuição dos grupos, é possível inferir que os resultados trazem benefícios tanto para os diabéticos como para os não diabéticos.

Como limitações, os autores elencam que o banco de dados total com o uso combinado das duas classes foi menor dentro do estudo EMPEROR-Reduced do que se houvesse um estudo voltado para essa análise, com o fato de o critério de inclusão estar usando ambas as classes.

No artigo "*Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial*", dos pacientes randomizados 587 não tinham diabetes e não tinham sobrecarga de volume e receberam Empagliflozina, já os não diabéticos e com sobrecarga de volume que receberam Empagliflozina foram 341. E no grupo placebo 582 não tinham diabetes e não tinham sobrecarga e 354 pacientes não tinham diabetes e tinham sobrecarga. Somado as variáveis anteriores, foi realizada a análise de piora da classe funcional da NYHA em 3 meses (PACKER, 2021).

Os pacientes tratados com Empagliflozina foram menos propensos a intensificar o tratamento com diuréticos, com razão de risco de 0,68 nos pacientes com sobrecarga de volume recente e de 0,67 nos sem sobrecarga de volume recente, assim como tiveram suas pontuações melhoradas no KCCQ em 12 semanas, bem como tinham menor chance de piora de classe funcional com razão de risco de 1,43 (IC de 95%: 1,04 a 1,97) e de 1,34 (IC de 95%: 0,99 a 1,82) para pacientes com ou sem sobrecarga de volume recente, respectivamente. Somado a isso foi observado uma diminuição média de 1 a 2 mmHg na pressão arterial sistólica em 4 semanas e após 52 semanas essa diminuição variou de 0 a 1 mmHg. Durante o artigo, os autores evidenciam que tanto pacientes diabéticos como não diabéticos participaram do estudo. Dessa forma, as evidências suportam que os mecanismos de cardioproteção vão além do efeito diurético, e que os benefícios não se restringem, principalmente, por ser um grupo misto, apontando para benefícios em não diabéticos. No que se refere as limitações do artigo é levantado a questão da falta de critérios aceitos para definir euvolemia no ambiente clínico, além de não terem sido realizadas medições basais ou sequenciais de plasma ou volume extracelular, nem avaliadas alterações na excreção urinária de sódio ou água nos pacientes.

No que se refere as limitações do artigo é levantado a questão da falta de critérios aceitos para definir euvolemia no ambiente clínico, além de não terem sido realizadas

medições basais ou sequenciais de plasma ou volume extracelular, nem avaliadas alterações na excreção urinária de sódio ou água nos pacientes.

3.3 EMPEROR-PRESERVED

O ensaio “*Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*” (ANKER, 2021), extraído manualmente, representa um estudo envolvendo 5.988 participantes para avaliar os efeitos dos inibidores de SGLT-2 nos pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. Todos os participantes com 18 anos de idade ou mais, apresentavam IC de classe funcional II, III e IV NYHA e uma FEVE maior que 40%, e ainda um nível de NT-proBNP maior que 300 pg/ml.

Dentre os principais critérios de exclusão do estudo estavam: infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio ou outra cirurgia cardiovascular importante, AVE ou ataque isquêmico transitório nos últimos 90 dias, destinatário de transplante cardíaco ou listado para isso, PAS < 100 mmHg, indicação de doença hepática, função renal prejudicada (eTFG < 20 ml/min/1,73m²).

O fármaco utilizado no ensaio, a Empagliflozina, foi administrada 10 mg uma vez ao dia ou placebo. O desfecho primário foi composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, enquanto o desfecho secundário, composto por hospitalizações totais (tanto primeiras como recorrentes) por IC e mudança na eTFG.

Os pacientes do estudo foram avaliados periodicamente quanto a sintomas, estado de saúde (uso do questionário KCCQ) e eventos adversos, assim como sinais vitais, peso corporal, nível de hemoglobina glicada, nível de NT-proBNP, eTFG e nível de ácido úrico. O uso da medicação do ensaio foi interrompido, por outras razões além da morte, em 696 pacientes que receberam Empagliflozina (23,2%) e em 699 pacientes que receberam placebo (23,4%), além da interrupção devido a eventos adversos em 571 pacientes no grupo da Empagliflozina (19,1%) e em 551 pacientes no grupo controle (18,4%).

Em relação aos resultados, um evento de desfecho primário composto foi estatisticamente menor no grupo Empagliflozina em comparação ao grupo placebo (13,8% versus 17,1%, respectivamente). O número total de hospitalizações por insuficiência cardíaca foi menor com Empagliflozina do que com placebo, e a taxa de declínio na eTFG foi mais lenta no grupo da Empagliflozina do que no grupo placebo. A Empagliflozina reduziu o risco relativo de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (desfecho primário) em 21% nos pacientes com IC e fração de ejeção preservada. Esses resultados são vistos consistentemente nos grupos pré- especificados do estudo, como em pacientes com ou sem diabetes.

Em 1436 pacientes no grupo da Empagliflozina apresentaram eventos adversos graves (insuficiência renal aguda, infecções do trato geniturinário, fraturas em ossos, lesão hepática) e em 1543 pacientes no grupo placebo, estatisticamente maior no grupo placebo do que no grupo Empagliflozina (51,6% versus 47,9%) Esses eventos adversos graves

causaram a descontinuação do tratamento em 571 pacientes do grupo da Empagliflozina e em 551 pacientes no grupo placebo. No grupo da Empagliflozina foram mais frequentes as infecções não complicadas do trato geniturinário e a hipotensão.

Dentre as limitações do estudo, os autores ressaltam que um total de 23% dos pacientes descontinuou o tratamento, e que essa porcentagem significativa pode ter interferido nos resultados dos desfechos secundários.

3.4 EMPIRE HF

Já no que se refere ao estudo EMPIRE-HF selecionamos três artigos que abordavam o ensaio, todavia um dos artigos usou 70 pacientes, com média de idade de 57 anos, e os outros dois usaram uma amostra com 190 pacientes, com média de idade de 64 anos, o fármaco utilizado foi a Empagliflozina, os desfechos primários e secundários que foram avaliados diferiram entre as análises.

No artigo "*Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*" (OMAR, 2020), os pacientes tinham IC, com sintomas de classe funcional II e III da NYHA e FEVE menor ou igual a 40%. Foram excluídos pacientes que tiveram eTFG menor ou igual a 30 ml/min/1,73m², ou que foram admitidos com IC nos últimos 30 dias, ou por admissão por hipoglicemia nos últimos 12 meses ou com sintomas de hipotensão (PAS < 95 mmHg). A posologia da Empagliflozina foi de 10 mg uma vez por dia, 35 pacientes pertenciam a esse grupo, dos quais 30 eram não diabéticos, e no grupo dos 35 pacientes que receberam placebo, 28 não tinham diabetes (OMAR, 2020).

O desfecho primário analisado foi a relação POCP (pressão de oclusão do capilar pulmonar) / CI (índice cardíaco) de pico de exercícios com acompanhamento de 12 semanas, e os desfechos secundários incluíam a diferença entre os grupos na mudança de POCP / CI e seus componentes em todos os estágios do exercício. As variáveis para observar os fatores de melhora ou piora nos pacientes foram a POCP, o desvio para a direita na Relação de Volume de Pressão Diastólica Final do Ventrículo Esquerdo, a pressão arterial média em repouso, a perda de peso, a redução do volume plasmático, e o efeito sobre o hematócrito.

A partir disso, eles conseguiram demonstrar que a Empagliflozina não reduziu as proporções entre POCP e CI durante o repouso ou durante o exercício (-0,13 mmHg / l / min / m² ; intervalo de confiança de 95%: -1,60 a 1,34 mm Hg / l / min / m² ; p = 0,86), mas reduziu o POCP em toda gama de cargas de exercício quando comparado ao placebo (-2,40 mm Hg; intervalo de confiança de 95%: -3,96 a -0,84 mm Hg; p = 0,003), sugerindo que a Empagliflozina possa ter um efeito favorável na redução das pressões de enchimento cardíaco após 12 semanas de tratamento em pacientes com ICFrEF estável. De todo modo, ao final do estudo, evidencia-se que não houve vantagens nem desvantagens para os pacientes não diabéticos no que cabe ao desfecho primário, mas quanto as diferenças de tratamento em todos os estágios de PCWP a Empagliflozina obteve vantagens (OMAR,

2020).

As limitações levantadas para esse estudo estão no seu número de pacientes pequeno, na diminuição do poder de detectar um efeito hemodinâmico, além disso, o estudo não foi feito para avaliar o POCPC/CI de forma individual. Junto disso, é importante ressaltar que eles utilizaram um desfecho primário substituto, uma medida de exame, e não um desfecho clínico.

O outro artigo incorporado a revisão foi o *“Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial [15]”*, a amostra do estudo é composta por 190 pacientes, os quais possuíam sintomas de classe funcional de I a III da NYHA e FEVE de 40% ou menos, sem a necessidade de concentrações plasmáticas de NT-proBNP na triagem ou randomização. Foram excluídos pacientes com doença cardíaca valvular grave não corrigida, pacientes em uso de metalazona, taquicardia ventricular sustentada conhecida, hipotensão sintomática, PAS < 95 mmHg, intolerância prévia ao fármaco, ou hospitalização por IC nos últimos 30 dias. Dos 190 indivíduos, 148 não tinham diabetes, desses 68 receberam Empagliflozina e 80 receberam placebo (JENSEN, 2020).

O desfecho primário foi a diferença entre os grupos na redução de NT-proBNP desde o início até 12 semanas, sendo de 29% no grupo da Empagliflozina e de 20% no grupo placebo, os desfechos secundários avaliados foram as mudanças do nível de atividade diária e estado de saúde desde o início até 12 semanas, nesse último houve melhora de 43% no grupo da Empagliflozina e de 42% no grupo placebo, o número de pacientes era semelhante nos dois grupos, demonstrando que, estatisticamente, não houve diferença entre os grupos. Para tanto, as concentrações no plasma de NT-proBNP em jejum, as mudanças de hematócrito, a PAS, o peso corporal, a eFTG, foram avaliados do início até 12 semanas, concomitante o KCCQ também foi utilizado.

Partindo dos dados obtidos, os autores afirmam que em pacientes de baixo risco com ICFrEF com sintomas leves e em terapia recomendada para a IC, a Empagliflozina não alterou os níveis de NT-pro BNP. Demonstrando que os benefícios clínicos associados aos inibidores da SGLT-2 não estão relacionados com a diminuição desse peptídeo em pacientes com ICFrEF com e sem DM2. Mas foram observados, em análises exploratórias, diferenças importantes na alteração do hematócrito, o qual teve aumento, na PAS e no peso corporal houve redução com Empagliflozina quando comparada ao placebo. Dentre as limitações do artigo, podemos citar uma amostra pequena e restrita a uma determinada população.

Por fim, analisamos o artigo *“Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial”*, o qual contou com 190 participantes, dos quais 166 não possuíam diabetes. Esses pacientes tinham como doença base a ICFrEF de etiologia isquêmica e com a média mais recente de FE registrada de

29%. A posologia foi 10 mg de Empagliflozina uma vez ao dia, por 12 semanas. O desfecho buscava comparar a Empagliflozina com o placebo no que se refere a remodelação cardíaca em pacientes com ICFrFE (OMAR, 2021).

Para avaliar a melhora ou piora primária dos pacientes, foram observadas mudanças nos índices de volume sistólico final e diastólico final do VE, do início até a 12ª semana, as alterações do índice de volume atrial esquerdo e a fração de ejeção ventricular esquerda ajustada para idade, se sexo feminino ou masculino, ter ou não DM2 e a fibrilação atrial. Já as medidas de eficácia secundárias incluíram mudanças no índice de massa ventricular esquerda, tensão longitudinal global e espessura relativa da parede do ventrículo.

O grupo que recebeu Empagliflozina teve o índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo significativamente reduzido (-4,3[ICde95%,-8,5a-0,1] mL/m²;P = 0,04), bem como o índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo (-5,5[IC de 95%, - 10,6 a -0,4] mL / m²; P = 0,03) e índice de volume do átrio esquerdo (-2,5[ICde95%,-4,8a-0,1] mL/m²;P=0,04), quando comparado com o placebo em 12 semanas de acompanhamento, não houve alteração na FEVE. Das medidas de eficácia secundárias, o índice de massa ventricular esquerda foi significativamente reduzido pela Empagliflozina (OMAR, 2021). No estudo, pode ser apontado como fator limitante a sua realização em um curto período de tempo e um N de participantes um tanto quanto limitado.

4 | DISCUSSÃO

Os resultados do ensaio DAPA-HF mostram que o uso da Dapagliflozina 10 mg em pacientes com IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 40% está associada a menores riscos de agravamento da insuficiência cardíaca ou mortes por causas cardiovasculares, além de melhorar os escores sintomáticos quando comparada ao placebo (MCMURRAY, 2019). A redução nos desfechos com Dapagliflozina também é observada em todos diferentes faixas de FEVE em relação ao placebo, assim como nas variadas categorias de PAS (benefício principalmente aos pacientes com PAS < 100 mmHg) (SERENELLI, 2020). A administração de Dapagliflozina se mostrou segura e eficaz em diferentes faixas etárias, possuindo maiores benefícios nos pacientes mais velhos (MARTINEZ, 2020). Comparando-se os pacientes diabéticos e não diabéticos, a Dapagliflozina reduziu a morbidade e mortalidade cardiovascular em ambos os grupos com um benefício maior (maior redução do desfecho primário) nos pacientes diabéticos (PETRIE, 2020).

No EMPEROR-Reduced, houve redução do risco de morte cardiovascular ou internação, junto de uma piora mais lenta da função renal, conforme já estudado por Yuliya Lytvin e demais pesquisadores, a qual demonstrou possíveis mecanismos para explicar esses efeitos (LYTVYN, 2017). Já no que se refere a influência de inibidores da neprilisina na ação da Empagliflozina, estudos demonstram (PACKER, 2021) não haver interações

entre os fármacos capazes de alterar a redução dos riscos de morte cardiovascular ou de internações por IC proporcionados pelo segundo fármaco. Além disso, nesse ensaio foi possível observar melhora na qualidade de vida dos pacientes, menores chances de alterações negativas nos tratamentos com diuréticos e de piora da classificação funcional da IC, somado a uma redução da PAS, possibilitando menor sobrecarga para o coração (SERENELLI, 2020).

No ensaio EMPEROR-Preserved, o uso de Empagliflozina 10 mg em pacientes com IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 40% levou a uma menor hospitalização por IC e taxa de declínio na eTFG de forma mais lenta em comparação ao placebo. O desfecho primário foi reduzido em 21% nos pacientes que usaram a Empagliflozina em relação ao placebo. Esses benefícios foram observados com presença ou ausência de diabetes. Nesse estudo, contudo, observou-se uma elevada taxa de efeitos adversos graves, 47,9% nos pacientes em uso de Empagliflozina e 51,6% nos pacientes com placebo, sendo que as reações adversas mais frequentes no grupo com uso de Empagliflozina foram as infecções não complicadas do trato geniturinário e a hipotensão (ANKER, 2021).

No EMPIRE-HF, a Empagliflozina reduziu a POC (pressão de oclusão do capilar pulmonar) nas cargas de exercício quando comparada com o placebo, mas não reduziu suas proporções com CI (índice cardíaco) durante o repouso ou exercício, o que demonstra uma possível redução das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. Outra análise feita no ensaio foi de que os benefícios proporcionados pela Empagliflozina não estão relacionados com a redução do NT-proBNP, em especial em pacientes de baixo risco e seguindo a terapia recomendada, uma vez que nesses pacientes não houve alteração desse peptídeo, mas os benefícios continuaram sendo observados. No mais, os índices de volume sistólico e diastólico final do VE e o índice de volume do átrio esquerdo foram reduzidos, mas a FEVE não sofreu alterações. Junto disso, demonstrou-se redução do índice de massa ventricular esquerda.

Em comum aos estudos, observa-se uma incidência relativamente baixa de efeitos adversos nos ensaios analisados, tanto em pacientes diabéticos quanto em não diabéticos, são eles: hipotensão, depleção do volume, efeito renal adverso, hipoglicemia, fratura óssea, infecção geniturinárias, hipocalcemia e hipercalemia (MCMURRAY, 2019; PAKER, 2021; JENSEN, 2020; ANKER, 2021).

Diante desses resultados, é possível afirmar que os inibidores da SGLT2, em especial, Dapagliflozina e Empagliflozina, são capazes de produzir benefícios ao tratamento de pacientes sem diabetes e que possuam insuficiência cardíaca. Esses benefícios não se restringem a diminuição do nível de glicose sanguínea, com conseqüente não ativação adicional do SRAA (BUCKLEY, 2019), mas parece estar associado a mecanismos como inibição da troca de Sódio-Hidrogênio no miocárdio, que reduz a hipertrofia e o remodelamento por fibrose (LYTVYN, 2017), bem como a diminuição de deposição de

colágeno no tecido cardíaco (LAHNWONG, 2018).

Outra hipótese é a alteração do metabolismo do miocárdio, uma vez que os iSGLT-2 influenciam na cetogênese, e esses corpos cetônicos são fonte de energia para o miocárdio, em especial nos corações insuficientes (LAHNWONG, 2018). Os iSGLT-2 promovem natriurese que reduz o volume plasmático e a pressão arterial, com consequente diminuição da pré e pós-carga cardíaca, o que favorece um melhor trabalho cardíaco. No entanto, esses são apenas alguns dos possíveis mecanismos que precisam de melhores estudos e maior aprofundamento.

4.1 Limitações

Dentre as limitações deste estudo, nos deparamos com a falta de acesso a alguns artigos na íntegra, bem como uma verificação precisa dos dados segregados entre os pacientes não diabéticos versus diabéticos que recebera a intervenção. Alguns ensaios que possuíam grande potencial de serem aceitos pelos nossos critérios de inclusão, estavam cadastrados no site “ClinicalTrials.gov” da NIH (CLINICAL TRIALS, 2021), mas ainda não estavam finalizados, ou seja, tivemos acesso apenas aos desenhos dos estudos, e não aos resultados, e outros, encontravam-se finalizados e sem a publicação dos resultados. Visando contornar essas limitações, tentamos entrar em contato com os autores correspondentes desses estudos para conseguir esses dados e melhorar os resultados aqui apresentados. Felizmente conseguimos ter êxito com um artigo, mas nos demais não obtivemos respostas.

5 | CONCLUSÃO

De acordo com a abrangência da nossa pesquisa, a maioria dos artigos tinham como alvo de estudo a IC, com FE preservada ou reduzida em indivíduos diabéticos e não diabéticos, o que dificultou avaliar os potenciais benefícios em outras condições cardiovasculares além dessa. Ademais, os inibidores da SGLT-2 relatam, conforme os dados apresentados, efeitos cardioprotetores ou benéficos quando em adição a terapia padrão em pacientes não diabéticos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, como atestam os ensaios DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPIRE-HF, ou com fração de ejeção preservada, como visto no estudo EMPEROR- Preserved.

Por fim, este estudo conclui que os iSGLT2 apresentam eficácia cardioprotetora nos indivíduos com IC e fração de ejeção reduzida e preservada, resultando em redução nos desfechos de mortalidade e hospitalização por causas CV e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Nesse sentido, a terapia com iSGLT2 deve ser individualizada e os pacientes devem ser monitorizados quanto a potenciais efeitos adversos, sobretudo na população mais idosa.

REFERÊNCIAS

ANKER, S. D.; et al. **Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction**. The New England Journal of Medicine, v. 365, out., 2021. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>>. Acesso em: 20 out. 2021.

BUCKLEY, L. F.; SHAH, A. M. **Recent advances in the treatment of chronic heart failure [version 1; peer review: 3 approved]**. F1000Research, dez., 2019. Disponível em: <<https://f1000research.com/articles/8-2134/v1>>. Acesso em: 21 out. 2021.

Descritores em Ciência da Saúde: DeCS. Edição revista e ampliada São Paulo. BIREME, OPAS, OMS, 2017. Disponível em: <<https://decs.bvsalud.org/>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

DEWAN, P.; et al. **Efficacy and safety of sodium–glucose co- transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA- HF**. Eur. J. Heart Fail., jun., 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1867>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

FITCHETT, D.; et al. **Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial**. European Heart Journal, v. 37, n. 19, mai., 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/19/1526/2240594>>. Acesso em: 21 out. 2021.

JENSEN, J.; et al. **Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial**. American Heart Journal, v. 228, out., 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870320302179?via%3Dihub>>. Acesso em: 29 mar. 2021.

LAHNWONG, S.; et al. **Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors**. Cardiovascular Diabetology, v. 17, n. 101, jul., 2018. Disponível em: <<https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-018-0745-5>>. Acesso em: 21 out. 2021.

LYTVYN, Y.; et al. **Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials**. Circulation, v. 136, n. 17, out. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061576/>>. Acesso em: 21 out. 2021.

MARTINEZ, F. A.; et al. **Efficacy and Safety if Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age**. Circulation, v. 141, n. 2, jan., 2020. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133>>. Acesso em: 17 março 2021.

MCMURRAY, J. J. V., et al. **Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction**. The New England Journal Medicine, v. 381, nov., 2019. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>>. Acesso em: 17 de mar. de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, 2012. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2021.

OMAR, M.; et al. **Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial**. JAMA Cardiol., v. 6, n. 7, 2021. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2774809>>. Acesso em: 30 mar. 2021.

OMAR, M.; et al. **Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction**. Journal of the American College of Cardiology, v. 76, n. 23, dez., 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0735109720374647?via%3Dihub>>. Acesso em: 29 mar. 2021.

OPAS. Doenças Cardiovasculares. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>>. Acesso em: 28 jun. 2021.

PACKER, M. P.; et al. **Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure**. The New England Journal Medicine, v. 383, out., 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

PACKER, M. P.; et al. **Empagliflozin in Patients with Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial**. Journal of the American College of Cardiology, v. 77, n. 11, mar., 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721002023?via%3Dihub>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

PACKER, M. P.; et al. **Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial**. European Heart Journal, v. 42, n. 6, fev., 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/6/671/6081935>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

PERKOVIC, V.; et al. **Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials**. Lancet Diabetes Endocrinol., v. 6, n. 9, set., 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937267/>>. Acesso em: 21 out. 2021.

PETRIE, M. C.; et al. **Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes**. JAMA, v. 323, n. 14, mar., 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763950>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

SERENELLI, M.; et al. **Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF)**. European Heart Journal, v. 41, n. 36, set., 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/36/3402/5895186>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

SIQUEIRA, A. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. **Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil**. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 109, n. 1, jul, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/abc/a/TjBMVD83F7NMGNCJsP9kXKD/?lang=pt>>. Acesso em: 28 jun. 2021.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. **Integrative review: what is it? How to do it?** Einstein, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJz qcWr TT34cXLjtBx/?lang=en&format=pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

U.S. National Library of Medicine – ClinicalTrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Abuso infantil 30, 31, 33, 35, 36, 38, 39, 183, 186, 188, 191

Atenção primária à saúde 103, 104, 106, 107, 108

Avaliação em saúde 104

B

Bioética 1

C

Cardiovascular 4, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 100, 102, 116, 197, 198, 199, 200, 222, 227, 228, 229, 231, 232, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 252, 253, 255, 256

Causalidade 87, 90, 93, 158

Colite ulcerativa 42, 43, 44, 45

Contraindicação 97, 100, 101

Cuidados críticos 125

Cuidados parentais 134

Cultivo embrionário 78, 79

D

Depressão pós-parto 87, 88, 94, 95, 96

Diretivas antecipadas 1, 2, 3, 4, 5, 6

Disbiose 43, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119

Distúrbio hidroeletrólítico 52, 53, 54

Doença de Crohn 42, 43, 44, 45

Doenças raras 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 28, 29

Dor ventilatório dependente 121

E

Educação infantil 134

Ensino 66, 119, 125, 127, 129, 131, 132, 133

Epidemiologia 40, 42, 44, 45, 49, 240

Escoliose 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16

Esquizofrenia 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77

F

Fatores de risco 26, 35, 48, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 149, 183, 189, 190, 191, 192, 200, 203

Filtração glomerular 52, 54, 57, 229, 234, 238, 239, 240, 241

Fisioterapia 8, 9, 11, 14, 16, 18, 20, 26, 29, 205, 257

G

Glândula tireóide 140, 141, 144, 148

H

Hipertensão 91, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 140, 147, 148, 197, 198, 199, 205, 220, 221, 222, 224

Hipertireoidismo 140, 142, 148

Hiponatremia 52, 53, 54, 55, 56, 57

Hipotireoidismo 140, 142, 148

I

Incubadora Trigas 78

L

Lesão osteolítica 121

M

Medicina 1, 3, 5, 7, 23, 42, 50, 56, 57, 76, 103, 108, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 148, 151, 158, 160, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 177, 181, 183, 220, 225, 227, 257

Microbiota intestinal 43, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120

Mieloma múltiplo 121, 122, 123

N

Neuromuscular 10, 19, 22

O

Obesidade 63, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 218, 219, 221, 222, 223, 224, 225, 226

Ordens de não ressuscitar 1, 3, 4, 6

Órtese 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16

P

Pedopsiquiatria 30

Pesquisas no serviço de saúde 104

Proteinúria 52, 54, 55, 56

Psicopatologia 30, 35, 36, 37, 38, 40, 73, 74, 77

Psicose endógena 66

Q

Qualidade de vida 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 39, 42, 44, 48, 49, 75, 115, 150, 160, 161, 163, 188, 222, 228, 239, 253, 254

R

Resveratrol 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65

S

Síndrome nefrótica 52, 53, 54, 55, 56, 57

Sistemas de dopamina 66

Sistemas de glutamato 66

T

Tatuagem 1, 4, 6

Tensão de oxigênio 78

Terapia hormonal 97, 147

Transtorno da falta de atenção 134

Tuberculose 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109

U

Unidade de Terapia Intensiva 125, 126, 133

V

Vinho 59, 60, 61, 62, 63, 64

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



MEDICINA:

A ciência e a tecnologia em busca da cura

2


Atena
Editora
Ano 2021

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br



MEDICINA:

A ciência e a tecnologia em busca da cura

2


Atena
Editora
Ano 2021