



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

GILSON NOGUEIRA FREITAS

**EFEITO CARDIOPROTETOR DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5
(PDEi5) NO MODELO DE DIABETES MELLITUS EXPERIMENTAL: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
NÚCLEO DE ENFERMAGEM

GILSON NOGUEIRA FREITAS

**EFEITO CARDIOPROTETOR DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5
(PDEi5) NO MODELO DE DIABETES MELLITUS EXPERIMENTAL: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Cristina de Oliveira Silva

Coorientador: Msc. José Jairo Teixeira da Silva

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2019

Catálogo na fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE - Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Ligia F. dos Santos, CRB4-2005

F862e Freitas, Gilson Nogueira.
Efeito cardioprotetor dos inibidores da fosfodiesterase 5 (pdei5) no modelo de diabetes mellitus experimental: uma revisão integrativa./ Gilson Nogueira Freitas. - Vitória de Santo Antão, 2019.
51 folhas.

Orientadora: Cristina de Oliveira Silva.
Coorientador: José Jairo Teixeira da Silva.
TCC (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Enfermagem, 2019.

1. Diabetes Mellitus Experimental. 2. Doenças Cardiovasculares. I. Silva, Cristina de Oliveira (Orientadora). II. Silva, José Jairo Teixeira da (Coorientador). III. Título.

616.462 CDD (23.ed.)

BIBCAV/UFPE-033/2019

GILSON NOGUEIRA FREITAS

**EFEITO CARDIOPROTETOR DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5
(PDE15) NO MODELO DE DIABETES MELLITUS EXPERIMENTAL: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

TCC apresentado ao Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovado em: 06/06/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Viviane de Araújo Gouveia
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Francisco Carlos Amanajás de Aguiar Júnior
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a Valéria Nunes de Souza
Universidade Federal de Pernambuco

A minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por permitir que tudo isso acontecesse, pois sem ele nada seria possível.

A minha família que proporcionou todo o apoio necessário para o início e conclusão desta jornada.

Obrigado a minha mãe e meus irmãos, que nos momentos de minha ausência dedicados ao estudo sempre compreenderam e fizeram entender que os sonhos são realizados a partir da constante luta e dedicação!

A Prof^a. Dra. Cristina de Oliveira Silva pela orientação, apoio, paciência e confiança. Ao Prof. José Jairo Teixeira da Silva por todo apoio no laboratório e aprendizado.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Cardiovascular por todo conhecimento.

Agradecimentos aos professores do curso, técnicos e demais profissionais que fazem parte do Centro Acadêmico de Vitória.

Meus agradecimentos aos amigos e companheiros de curso e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida.

E por fim, agradeço a mim mesmo, que mesmo diante de várias dificuldades não desiste deste sonho, sendo o primeiro da minha família a concluir o ensino superior e em uma Universidade pública.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é considerado uma pandemia do século XXI e está frequentemente associado às doenças cardiovasculares (DCVs), dentre as quais a cardiomiopatia diabética (CMD). O objetivo desta revisão integrativa foi analisar os efeitos cardioprotetores de inibidores da fosfodiesterase 5 (PDEi5) em modelos de diabetes experimental. Os artigos foram selecionados nas bases de dados PubMed, SciElo e LILACS no período de 2014 a 2019. Os descritores utilizados foram *Diabetes Mellitus Experimental AND Phosphodiesterase 5 inhibitors; Diabetic cardiomyopathies AND Phosphodiesterase 5 inhibitors*. Foi obtida uma amostra inicial de 155 artigos, dos quais seis se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. Todos os artigos foram publicados em língua inglesa em periódicos de abrangência internacional. Os estudos analisados evidenciaram que o tratamento com os PDEi5, Sildenafil (SILD), Tadalafil (TAD) e Vardenafil, apresentaram um efeito cardioprotetor em modelos de diabetes experimental. Os mecanismos de ação envolvidos na cardioproteção ainda não foram totalmente elucidados, mas é sugerido que os PDEi5 são capazes de restaurar a via de ativação da Guanilato ciclase solúvel pelo Óxido Nítrico (NO-GCs-GMPc), de promover a redução de mediadores inflamatórios e modular fatores de transcrição envolvidos na homeostasia do diabetes.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus experimental. Doenças cardiovasculares. Inibidores da fosfodiesterase 5.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is considered a 21st century pandemic and is often associated with cardiovascular diseases (CVDs), including diabetic cardiomyopathy (CMD). The objective of this integrative review was to analyze the cardioprotective effects of phosphodiesterase 5 inhibitors (PDEi5) in experimental diabetes models. The articles were selected in the PubMed, SciELO and LILACS electronic databases between 2014 and 2019. The descriptors used were Experimental Diabetes Mellitus AND Phosphodiesterase 5 inhibitor; Diabetic cardiomyopathy AND Phosphodiesterase 5 inhibitor. An initial sample of 155 articles was obtained, of which six were included in the inclusion and exclusion criteria. All articles have been published in English in international journals. The studies analyzed showed that the treatment with PDEi5, Sildenafil (SILD), Tadalafil (TAD) and Vardenafil, presented a cardioprotective effect in models of experimental diabetes. The mechanisms of action involved in cardioprotection have not yet been fully elucidated, but it is suggested that PDEi5 are able to restore the pathway of nitric oxide-soluble Guanylate cyclase (NO-GCs-cGMP) to promote the reduction of inflammatory mediators and modulate transcription factors involved in homeostasis of diabetes.

Keywords: Experimental diabetes mellitus. Cardiovascular diseases. Phosphodiesterases 5 inhibitors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Diabetes Mellitus	11
2.2 Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares	12
2.3 Fisiopatologia da cardiomiopatia diabética	12
2.3.1 Aumento dos ácidos graxos	13
2.3.2 Hiperinsulinemia	14
2.3.3 Hiperglicemia	15
2.4 Fosfodiesterase 5	15
2.4.1 Inibidores da fosfodiesterase 5	16
3 OBJETIVOS	18
4 ARTIGO	19
5 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA	44

1 INTRODUÇÃO

A prevalência do diabetes mellitus é elevada não somente nos países da América Latina, mas em todo mundo com uma estimativa de 300 milhões de pessoas em 2025 (ADA, 2015). A principal etiologia para mortalidade e elevada morbidade dos diabéticos é a doença cardiovascular (DCV), principalmente a cardiomiopatia diabética (CMD). A maioria dos portadores de doenças cardíacas, associadas ou não a outros males, está predisposta a morte súbita, cujo fator determinante é a disfunção ventricular esquerda. A sobrecarga crônica de pressão é a causa mais comum de insuficiência cardíaca, sendo bem conhecido que após um aumento desta, ocorre hipertrofia cardíaca. Inicialmente, as variações cardíacas são assintomáticas, posteriormente a hipertrofia ventricular esquerda se desenvolve, bem como a disfunção sistólica e diastólica e finalmente ocorre insuficiência cardíaca, sendo este processo conhecido como cardiomiopatia diabética (ANEJA *et al.*, 2008).

É bem relatado na literatura que as alterações metabólicas, tais como a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e o aumento dos ácidos graxos livre (AGLs) promovem o acúmulo dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e espécies reativas de oxigênio (ROS), fatores precipitantes para o desenvolvimento da disfunção cardiovascular no diabetes, envolvendo um complexo de alteração moleculares e estruturais do miocárdio, levando a insuficiência cardíaca (IC) (CABARRETI, 2017; GILCA *et al.*, 2017). Os estudos com modelos de diabetes experimental em roedores foram essenciais para a compreensão de vários mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia da CMD. Desta forma, possibilitando o entendimento de novos mecanismos terapêuticos para a prevenção e tratamento da doença (TIAN *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, tem surgido um peculiar interesse na possibilidade do tratamento das doenças cardiovasculares, utilizando fármacos que atuam nas vias de sinalização do guanosina monofosfato cíclico (GMPc) (LUKOWSKI *et al.*, 2014). A inibição seletiva da fosfodiesterase 5 (PDEi5), enzima responsável pela degradação dos níveis de GMPc, modula a intensidade e duração da resposta intracelular deste segundo mensageiro (FREY; LANG, 2012). Os inibidores da PDEi5 foram desenvolvidos quando se estudavam novos tratamentos para doenças

das artérias coronarianas, porém seus efeitos colaterais androgênicos conduziram suas indicações para o tratamento da disfunção erétil. Embora, atualmente os PDEi5 sejam indicados para tratamento da hipertensão arterial pulmonar, seu uso continua controverso e envolve mecanismos que ainda não estão totalmente elucidados. (SCHAFFER *et al.*, 2009).

A PDE5, alvo desta investigação, não é restrita apenas ao corpo cavernoso peniano, ela também foi encontrada em outros locais, tais como, plaquetas, músculo liso vascular, cérebro, pulmão, rim, músculo esquelético. Em condições normais, a expressão da PDE5 é irrelevante do ponto de vista fisiológico no tecido cardíaco humano. Contudo, esta isoforma, encontra-se expressa no ventrículo esquerdo de pacientes com insuficiência cardíaca (LU *et al.*, 2010). Estudos epidemiológicos e experimentais correlacionam o papel do GMPc (LUKOWSKI *et al.*, 2014) e o impacto da inibição da PDE5 na função cardíaca (DAS *et al.*, 2015).

Nessa perspectiva, o tratamento com tadalafil em camundongos diabéticos, exerceu um efeito anti-inflamatório, o qual estava relacionado a redução da área do infarto cardíaco, redução dos níveis de glicose pós-prandial e triglicérides, bem como, dos níveis do fator de necrose tumoral- alfa (TNF-alfa) e interleucina 1 β . Ocorre ainda, atenuação da apoptose e necrose teciduais (VARMA *et al.*, 2013). O tratamento crônico com PDE5i, foi capaz de suprimir a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), os níveis de glutathiona oxidada, a peroxidação lipídica, além de atenuar os níveis cardíacos de pRac1 e gp91phox, subunidades da enzima NADPH oxidase, (KOKA *et al.*, 2010; KOKA *et al.*, 2013).

Atualmente a principal etiologia para mortalidade e grande morbidade dos diabéticos é a CMD. Portanto, torna-se de grande relevância os estudos que visam a elucidação dos mecanismos envolvidos na gênese e/ ou manutenção deste processo em ratos diabéticos. Deste modo, torna-se relevante a realização de uma revisão da literatura sobre o potencial terapêutico dos PDEi5 nos modelos de diabetes experimental, afim de compreender as vias de sinalização envolvidas em um possível efeito cardioprotetor.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes Mellitus

A prevalência global do DM entre adultos com mais de 18 anos de idade, aumentou de 108 milhões (4,7%) em 1980 para 422 milhões (8,5%) em 2014. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (2017), estima-se que o número de diabéticos aumente para 642 milhões em 2040. Atualmente, o Brasil ocupa a 4ª posição em relação aos países com o maior número de pacientes diabéticos, aproximadamente 12,5 milhões (Federação Internacional de Diabetes, 2017).

Cerca de 80% da população com DM são dos países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos com faixa etária mais jovens. Este aumento significativo no número de diabéticos deve-se, principalmente aos processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional, a urbanização e o crescimento econômico e social contribuem para o maior risco de desenvolvimento do DM. O seu perfil crônico, a gravidade de suas complicações, bem como os meios necessários para controlá-las tornaram o DM um grande problema de saúde pública mundial (YAN; SCHMIDT; *et al.*, 2009; ADA, 2015).

O processo de hospitalização, devido as complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica) do DM, demanda um enorme custo para os serviços de saúde. Em um estudo realizado por Rosa e colaboradores (2018), verificaram que no ano de 2014, no Brasil, foram registradas 313.273 internações no Sistema Único de Saúde (SUS), decorrentes das complicações do diabetes em adultos, totalizando um custo de 264,9 milhões de dólares para os serviços públicos de saúde. Destes, 47,9% correspondiam as complicações cardiovasculares associadas ao DM. Quando comparado aos custos das internações dos pacientes diabéticos o valor é 19% maior em relação aos não diabéticos. Deste modo, o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento do DM, bem como de suas complicações associadas são de total relevância para a saúde pública (ROSA, *et al.*, 2018).

2.2 Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares

Atualmente, o DM representa um dos distúrbios metabólicos mais prevalente na população Mundial. Indivíduos diabéticos apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de complicações cardíacas. As DCVs, especialmente as cardiopatias isquêmicas, são as principais causas de morbidade e correspondem entre 50% e 80% dos óbitos desta população (BUGGER; ABBEL, 2014). O desenvolvimento da IC em pacientes diabéticos, associados ou não a outras comorbidades, predispõe a morte súbita, cujo fator determinante é a disfunção ventricular esquerda. Estudos demonstram que a CMD está entre os principais fatores para o aumento do risco de IC no DM. Um aumento de 2,4 vezes para o sexo masculino e 5 vezes para o sexo feminino (FALCAO *et al.*, 2012; CARABETTI, 2017).

A CMD é definida como a disfunção do miocárdio na ausência da hipertensão e doença cardíaca estrutural, tais como doenças valvular e doença coronarianas. As principais disfunções do miocárdio envolvem a hipertrofia do ventrículo esquerda, fibrose miocárdica e comprometimento da função sistólica / diastólica do ventrículo esquerdo. É importante ressaltar que a CMD é uma complicação comum em pacientes diabéticos assintomáticos, entretanto devido a poucas possibilidades de diagnósticos, é frequentemente subdiagnosticada em seu estágio inicial. Atualmente, ainda não há uma abordagem terapêutica bem estabelecida de prevenção e tratamento desta patologia (TIAN *et al.*, 2017).

É relatado na literatura que a disfunção sistólica e diastólica pode ser consistentemente reproduzida em modelos experimentais em roedores, incluindo modelos de diabetes tipo 1 e tipo 2. Além disso, estes animais não desenvolvem aterosclerose quando se tornam diabéticos na ausência de mutações que precipitam hipercolesterolemia grave, deste modo representam um modelo útil para investigar os mecanismos moleculares envolvidos na CMD (INSETO, 2009).

2.3 Fisiopatologia da cardiomiopatia diabética

A fisiopatologia da CMD é resultante de complexas alterações metabólicas desencadeadas pelo DM e suas consequências celulares, que levam a disfunção

estrutural do miocárdio (BUGGER *et al.*, 2014). A sua principal causa são as variações metabólicas caracterizadas pelo aumento sustentado dos níveis de glicose e de lipídeos no sangue, as quais favorecem a formação dos produtos avançados de glicação não-enzimática (AGEs) e espécies reativas de oxigênio (EROS) (CHENG, 2011).

Na literatura são descritas três principais vias de sinalização pela qual o DM induz a CMD: o aumento de ácidos graxos, a hiperglicemia e a hiperinsulinemia. A disfunção da microcirculação e ativação neuro-hormonal também podem ser gatilhos para a CMD. O conhecimento das consequências a nível celular, provocadas pelas alterações metabólicas são fundamentais para a compreensão das modificações estruturais evidenciadas nos cardiomiócitos dos pacientes diabéticos. (TIAN *et al.*, 2017; CABARRETI, 2017).

2.3.1 Aumento dos ácidos graxos

Em condições fisiológicas, os ácidos graxos livres (AGLs) são o principal substrato para a atividade celular, determinando a concentração de oxigênio nas células e produção de adenosina trifosfato (ATP), proporcionando a homeostase energética celular. A nível cardíaco a glicose e os ácidos graxos livres (AGL) são as duas principais fontes metabólicas para a geração da ATP. Sendo que o AGL corresponde entre 60% e 70% da produção. Na presença de complicações associadas a alterações na via de sinalização da insulina, seja pelo defeito no DM1 ou resistência no DM2 e hiperlipidemia, pode ocorrer diminuição na expressão do transportador de glicose-4 (GLUT 4), que por sua vez acarreta na diminuição da captação de glicose, consequentemente reduzindo a oxidação pelos cardiomiócitos. Deste modo, a supressão da glicose é compensada com uma maior oxidação dos AGL, seja direcionada pelo seu próprio aumento ou por ativação do PPAR- α (fator de transcrição e importante regulador do metabolismo lipídico) (SAMET, *et al.*, 2015; CUSI; DEFRONZO, 2011).

É importante destacar que o aumento dos AGLs tem um papel importante na fisiopatologia da disfunção cardíaca no DM, uma vez que alteram a transdução de sinais mediados pela insulina e geram acúmulo de acil carnitina, levando a disfunção mitocondrial. Além disso, a supressão da glicose pelo aumento da oxidação dos

AGLs, contribui para a diminuição da expressão gênica de enzimas como a SERCA-2a e o transportador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Deste modo, a lipotoxicidade e alteração no transporte de íons, resultantes do aumento de AGLs no DM, contribuem direta e indiretamente para o comprometimento do miocárdio, através do estresse oxidativo, morte celular, disfunção mitocondrial, encurtamento do potencial de ação e alterações no transporte de Ca^{2+} (BUGGER, *et al.*, 2010).

2.3.2 Hiperinsulinemia

A hiperinsulinemia reflete uma resposta compensatória das células beta pancreáticas para devido a resistência a insulina subjacente, desempenhando um importante papel na fisiopatologia da CMD. O transporte de glicose no tecido cardíaco é mediado via GLUT4 como ocorre no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. A ligação entre a insulina e seu receptor promove a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS), o qual ativa a via PI3K / Akt, translocando a GLUT-4 e permite o transporte de glicose para a célula. No miocárdio, promove a sinalização de eNOS e biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) para regulação microvascular coronariana e função miocárdica (HU, *et al.*, 2017).

A Akt-1 é responsável pela inativação da glicogênio sintase quinase (GSK-3B), que regula a inibição da transcrição nuclear e o processo inflamatório via NFAT-3 e ativa a mTOR, regulando a síntese protéica (POLLI, *et al.*, 2009). Além disso, em condições crônicas a hiperinsulinemia pode ativar indiretamente a Akt pela estimulação do sistema nervoso simpático, via receptor β_2 -adrenérgico, proteína quinase A e Ca^{2+} -calmodulina quinase (JIA, *et al.*, 2005). Outra via pela qual a hiperinsulinemia pode está relacionada a hipertrofia cardíaca são as vias de proteínas quinases ativadas por mitógenos ERK/MAP, contribuem apenas para os efeitos nucleares e mitogênicos da insulina (WANG, *et al.*, 2004).

Em resumo, a hiperinsulinemia leva a diminuição da captação de glicose cardíaca, aumento das espécies reativas de oxigênio (EROS), induzindo disfunção mitocondrial e diminuição da biodisponibilidade do NO (BUGGER, *et al.*, 2012), resultando no aumento da deposição de colágeno, enzimas de ligação cruzada, tais como a transglutaminase, promovendo assim fibrose e rigidez cardíaca (JIA, *et al.*, 2015).

2.3.3 Hiperglicemia

Além da lipotoxicidade causada pela hiperlipidemia, a hiperglicemia também causa toxicidade celular conhecida como glicotoxicidade, que contribui para as alterações cardíacas observadas no DM. A hiperglicemia causa aumento da oxidação e geração de superóxido, que também conduzem ao aumento dos AGEs (OKOSHI, *et al.*, 2007). Os AGEs atuam modificando a via de regulação gênica e interferem na sinalização da matriz extracelular. A disfunção celular leva ativação dos receptores para AGEs (RAGE), que por sua vez estimula a produção de citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral alfa, fator nuclear kappa (NFkB) prostaglandinas e fator estimulador de granulócitos (BROWNLEE, 2005; GOLDIN, 2006).

Os AGEs se acumulam na maioria dos órgãos-alvo acometidos pelo diabetes. A nível cardíaco a ligação cruzada com a matriz extracelular leva a fibrose e a disfunção diastólica. Eles também podem promover alterações estruturais e energéticas do miocárdio, por meio da ligação com o receptor RAGE, reduzindo a resposta adaptativa pró-inflamatória e aumento da produção de proteínas e tecido conjuntivo na matriz (JIA, *et al.*, 2016). A ligação com a SERCA -2A e aos canais sensíveis a riandina (RyR), responsável pela liberação de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático, induz a redução ou a inativação de suas funções. Pode ocorrer também a diminuição da expressão da SERCA-2A, devido ao aumento e hexosaminas nos cardiomiócitos. Consequentemente, a hiperglicemia piora o relaxamento, a contratilidade e aumenta da rigidez miocárdica (DING, *et al.*, 2006).

2.4 Fosfodiesterase 5

As fosfodiesterases (PDEs) são metalo-hidrolases que catalisam a degradação de segundo mensageiros (DAS *et al.*, 2015). São divididas em 11 subfamílias, compreendendo 21 produtos gênicos, com base na homologia de sequência, diferentes graus de afinidade pelo substrato e sensibilidade a diferentes reguladores e inibidores endógenos (ZACCOLO; MOVSESIAN, 2017). De acordo

com sua atividade catalítica as PDEs são específicas para AMPc (PDE4, PDE7, PDE8), para GMPc (PDE5, PDE 6, PDE9) ou hidrolisam ambos (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11) (DAS *et al.*, 2015). A localização específica das PDEs fornecem grande parte da base molecular para modulação da dinâmica espaço-temporal da sinalização de nucleotídeos cíclicos no coração.

A PDE5 é um dos principais controladores da hidrólise de cGMP em muitos tipos de células, incluindo células musculares, células endoteliais, fibroblastos cardíacos / miofibroblastos cardíacos e plaquetas (LUKOWSKI *et al.*, 2014). O direcionamento para as PDEs é de grande interesse, uma vez que os inibidores moleculares são altamente específicos para suas isoformas, e sua expressão em tipos específicos de células e a regulação intracelular proporcionam influências direcionadas sobre sinalização de nucleotídeos cíclicos (KIM *et al.*, 2017). A PDE5 é específica para o GMPc. Essa isoforma está presente no corpo cavernoso peniano, plaquetas, músculo liso vascular, cérebro, pulmão, rim e músculo esquelético. (BENDER; BEAVO, 2006).

Em condições normais, a expressão da PDE5 é irrelevante do ponto de vista fisiológico no tecido cardíaco humano. Entretanto, esta isoforma, encontra-se expressa no ventrículo esquerdo de pacientes com IC (LU *et al.*, 2010). Estudos epidemiológicos e experimentais correlacionam o papel do GMPc (LUKOWSKI *et al.*, 2014) e o impacto da inibição da PDE5 na função cardíaca (DAS *et al.*, 2015).

2.4.1 Inibidores da fosfodiesterase 5

Os PDEi5 representam uma classe farmacológica em potencial para a elevação dos níveis intracelular do GMPc, uma vez que inibem sua hidrólise em GMP. Os mecanismos dos PDEi5 ainda não foram totalmente elucidados, entretanto é bem conhecido que o aumento dos níveis de GMPc pode resultar em vasodilatação, aumento do relaxamento do miocárdio e vasodilatação pulmonar (POLSINNELI; SHAH, 2017; SENNI *et al.*, 2014). Além dos efeitos favoráveis para a hipertensão pulmonar, a inibição da PDE5 exerce efeitos cardioprotetores documentados em diferentes patologias cardíacas (GUAZZI, *et al.*, 2011).

A cardioproteção atribuída pelo PDE5i é proporcionada pelos efeitos vasodilatadores associados à regulação do tônus vascular e a liberação de moléculas

cardioprotetoras como a adenosina, abradicinina e a fenilefrina das células endoteliais, mediados pela PKC e sinalização do NO (KUKREJA, *et al.*, 2007). Foi sugerido que os PDEi5 podem modular respostas ao estresse cardíaco crônico por suprimir a contratilidade cardíaca estimulada, por exemplo com dobutamina (BORLAUG *et al.*, 2005).

Alguns estudos verificaram que a administração de SILD, um PDEi5, melhorou parâmetros hemodinâmicos e clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, atenuou o remodelamento cardíaco, preservou a função ventricular esquerda, além de reduzir os níveis de fibrose, apoptose e hipertrofia ventricular em camundongos (CHAU *et al.*, 2011; SALLOUM *et al.*, 2008). Ademais, a utilização de PDEi5 aumentou o tônus vascular mediado pelo simpático e melhorou a função endotelial (DOPP *et al.*, 2013).

O SILD é relatado por atenuar hipertrofia e fibrose após coarctação da aorta e danos cardíacos induzidos por isoproterenol e doxorubicina em roedores. O efeito cardioprotetor do SILD em modelos animais é consequência do aumento dos níveis da enzima óxido nítrico sintase induzível e endotelial (SALLOUM *et al.*, 2008). Em humanos, alguns estudos mostraram que os PDEi5 melhoram a disfunção microvascular e endotelial, exercendo efeitos positivos em diferentes casos de doenças cardiovasculares (SCHWARTZ *et al.*, 2012). Efeitos anti-hipertroficóforam observados em vários modelos como os de sobrecarga pressórica (ZHANG *et al.*, 2010), os causados por deleção do gene da distrofina, além daqueles induzidos por tratamento com doxorubicina (FISHER *et al.*, 2005) ou estresse por isquemia/reperfusão com evidente redução da área de infarto (SALLOUM *et al.*, 2008). Foi ainda observado que o tratamento com os PDEi5 atenuou a miocardiopatia diabética, exercendo um efeito antiremodelagem em pacientes diabéticos (GIANETTA *et al.*, 2012).

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Analisar os resultados de estudos que avaliaram os efeitos cardioprotetores dos PDEi5 em modelos de diabetes experimental, a fim de compreender as vias de sinalização relacionadas a uma possível cardioproteção.

Objetivos Específicos:

- Realizar um levantamento bibliográfico sobre o efeito cardioprotetor dos PDEi5 no modelo de diabetes experimental.
- Verificar quais as potenciais vias envolvidas no potencial mecanismo cardioprotetor após o tratamento com o PDEi5.
- Verificar quais os PDEi 5 e doses utilizadas no tratamento.

4 ARTIGO

O PRESENTE TRABALHO ESTÁ APRESENTADO NO FORMATO DE ARTIGO REQUERIDO PELA REVISTA **ABCS Health Sciences**, CUJAS NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS SE ENCONTRAM EM ANEXO.

**EFEITO CARDIOPROTETOR DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5
(PDEi5) NO MODELO DE DIABETES MELLITUS EXPERIMENTAL: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA
CARDIOPROTECTOR EFFECT OF PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS 5
(PDEi5) IN THE DIABETES MELLITUS MODEL EXPERIMENTAL: AN
INTEGRATIVE REVIEW**

Gilson Nogueira Freitas¹, José Jairo Teixeira da Silva², Cristina de Oliveira Silva³

¹ Graduando em Enfermagem, Universidade Federal de Pernambuco/Centro Acadêmico de Vitória, Vitória de Santo Antão-PE, Brasil.

² Bacharel em Enfermagem, Doutorando em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

³ Bacharel em Ciências Biomédicas, Doutora em Sciences chimiques & Biologie pour la santé, Docente Associada da Universidade Federal de Pernambuco/Centro Acadêmico de Vitória, Vitória de Santo Antão-PE, Brasil. Endereço: Rua do Alto do Reservatório S/N, Bela Vista, Vitória de Santo Antão-PE. E-mail: Cristina.descomps@gmail.com

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é considerado uma pandemia do século XXI e está frequentemente associado às doenças cardiovasculares (DCVs), dentre as quais a cardiomiopatia diabética (CMD). O objetivo desta revisão integrativa foi analisar os efeitos cardioprotetores de inibidores da fosfodiesterase 5 (PDEi5) em modelos de diabetes experimental. Os artigos foram selecionados nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS no período de 2014 a 2019. Os descritores utilizados foram *Diabetes Mellitus Experimental AND Phosphodiesterase 5 inhibitors; Diabetic cardiomyopathies AND Phosphodiesterase 5 inhibitors*. Foi obtida uma amostra inicial de 155 artigos, dos quais seis se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. Todos os artigos foram publicados em língua inglesa em periódicos de abrangência internacional. Os estudos analisados evidenciaram que o tratamento com os PDEi5, Sildenafil (SILD), Tadalafil (TAD) e Vardenafil, apresentaram um efeito cardioprotetor em modelos de diabetes experimental. Os mecanismos de ação envolvidos na cardioproteção ainda não foram totalmente elucidados, mas é sugerido que os PDEi5 são capazes de restaurar a via de ativação da Guanilato ciclase solúvel pelo Óxido Nítrico (NO-GCs-GMPc), de promover a redução de mediadores inflamatórios e modular fatores de transcrição envolvidos na homeostasia do diabetes.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus experimental; Doenças cardiovasculares; Inibidores da fosfodiesterase 5.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is considered a 21st century pandemic and is often associated with cardiovascular diseases (CVDs), including diabetic cardiomyopathy (CMD). The objective of this integrative review was to analyze the cardioprotective effects of phosphodiesterase 5 inhibitors (PDEi5) in experimental diabetes models. The articles were selected in the PubMed, SciELO and LILACS electronic databases between 2014 and 2019. The descriptors used were Experimental Diabetes Mellitus AND Phosphodiesterase 5 inhibitor; Diabetic cardiomyopathy AND Phosphodiesterase 5 inhibitor. An initial sample of 155 articles was obtained, of which six were included in the inclusion and exclusion criteria. All articles have been published in English in international journals. The studies analyzed showed that the treatment with PDEi5, Sildenafil (SILD), Tadalafil (TAD) and Vardenafil, presented a cardioprotective effect in models of experimental diabetes. The mechanisms of action involved in cardioprotection have not yet been fully elucidated, but it is suggested that PDEi5 are able to restore the pathway of nitric oxide-soluble Guanylate cyclase (NO-GCs-cGMP) to promote the reduction of inflammatory mediators and modulate transcription factors involved in homeostasis of diabetes.

Keywords: Experimental diabetes mellitus; Cardiovascular diseases; Phosphodiesterases 5 inhibitors.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) está entre as doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes na população mundial, aproximadamente 425 milhões em 2017 e estima-se que esse número aumente para 629 milhões até 2045¹. As doenças cardiovasculares (DCVs), especialmente a cardiomiopatia diabética (CMD), são as principais causas de morbimortalidade e incapacidade entre os pacientes diabéticos². A CMD é considerada uma disfunção do miocárdio que envolve alterações epigenéticas, moleculares e estruturais, independente da presença de doenças valvulares e hipertensão arterial^{3,4}. Ela é a principal DCV associada a insuficiência cardíaca (IC) a longo prazo em pacientes diabéticos, contudo o seu tratamento atual ainda não é bem estabelecido^{4,5}.

As alterações metabólicas presentes no DM tais como, a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e o aumento da oxidação dos ácidos graxos livres (AGLs) promovem o aumento na formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs) e de espécies reativas de oxigênio (EROS) com consequente diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), disfunção endotelial e desregulação dos exossomas que resultam em disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e alterações na homeostasia do cálcio. Estas anomalias estão associadas à hipertrofia cardíaca, fibrose e rigidez do miocárdio que conduzem a disfunção diastólica e IC^{3,6}.

Nos últimos anos, tem surgido um interesse na possibilidade do tratamento das DCVs, utilizando fármacos que atuem nas vias de sinalização do guanosina monofosfato cíclico (GMPc)⁷. A expressão da fosfodiesterase 5 (PDE5), enzima responsável pela degradação do GMPc é irrelevante do ponto de vista fisiológico no tecido cardíaco humano, todavia encontra-se expressa no ventrículo esquerdo de pacientes com IC. Deste modo, a inibição seletiva da PDE5, modula a intensidade e duração da resposta intracelular deste segundo mensageiro⁸.

A nível cardíaco, o GMPc é produto da hidrólise da guanosina trifosfato (GTP) através da ação de duas diferentes guanilato ciclases (GCs), uma localizada na membrana plasmática (pGCs), sensível ao peptídeo atrial natriurético (ANP) e outra solúvel (GCs), que são receptores ativados pelo NO. O GMPc pode ser ativado diretamente pela proteína quinase dependente de AMPc e pela proteína quinase I dependente de GMPc (cGKI), além de ser modulado indiretamente pela ação das fosfodiesterases (PDEs) do tipo 2 e 3⁷. Vale destacar, que as isoformas PDE5, PDE6, PDE9 apresentam alta especificidade pelo GMPc⁹. Nesse contexto, experimentos que atuam nos componentes envolvidos nessa via de sinalização, tais como a expressão constitutiva da GCs¹⁰, uma super-expressão do receptor de ANP, bem como o aumento da expressão da cGKI, demonstraram efeitos anti-hipertroóficos e cardioprotetores¹¹.

A nível vascular, o NO derivado do endotélio se difunde para o músculo liso vascular, ativando diretamente a GCs, a qual aumenta os níveis intracelulares de GMPc, por hidrolisar moléculas de GTP, de maneira similar àquela observada no tecido cardíaco. Por sua vez, o GMPc ativa proteína quinase G (PKG), uma quinase específica dependente de GMPc, a qual fosforila diversas proteínas e causa o relaxamento do músculo liso vascular por reduzir as concentrações intracelulares de cálcio¹².

Os mecanismos dos inibidores da PDE5 (PDEi5) ainda não são totalmente elucidados. É bem estabelecido que o aumento dos níveis de GMPc pode resultar em vasodilatação, aumento do relaxamento do miocárdio e vasodilatação pulmonar^{13,14}. Dessa forma, representa um alvo farmacológico em potencial, cujos principais representantes são o sildenafil [SILD] (Viagra®), o Tadalafil [TAD] (Cialis®), o Vardenafil (Levitra®) e o Avanafil (Stendra®)¹⁵. Lu *et al.*⁸ correlacionaram o aumento do estresse oxidativo cardíaco aos níveis elevados de PDE5. O tratamento com Tadalafil em camundongos diabéticos exerceu um efeito anti-inflamatório, o qual estava relacionado à redução da área do infarto cardíaco, redução dos

níveis de glicose pós-prandial e triglicerídeos, bem como dos níveis do fator de necrose tumoral- alfa e interleucina 1 β . Ocorreu ainda, atenuação da apoptose e necrose teciduais ¹⁶. O tratamento crônico com PDE5i, também foi capaz de suprimir a produção de EROS, os níveis de glutathiona oxidada e a peroxidação lipídica ^{17,18}.

Visto o potencial terapêutico dos PDEi5 no tratamento das DCVs, o objetivo desta revisão foi analisar os resultados de estudos que avaliaram os efeitos cardioprotetores dos PDEi5 em modelos de diabetes experimental, a fim de compreender as vias de sinalização relacionadas a uma possível cardioproteção.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa descritiva qualitativa que, de forma sistemática e ordenada, reúne e sintetiza resultados de múltiplas pesquisas sobre os efeitos dos PDEi5 no tratamento das complicações cardiovasculares associadas ao modelo de DM experimental, bem como responde questões a partir da temática de interesse. Esta revisão foi dividida em seis etapas: identificação do tema e seleção das questões de pesquisa; estabelecimento os critérios de inclusão e exclusão; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos resultados; apresentação da revisão/ síntese do conhecimento ¹⁹.

A identificação do tema de pesquisa e elaboração da pergunta norteadora foi fundamentada na estratégia PICO²⁰, na qual “P” refere-se à população do estudo (modelos de Diabetes Mellitus experimental); “I” à intervenção estudada ou à variável de interesse (tratamento com PDEi5); “C” à comparação com outra intervenção (animais controle não tratados ou tratados com solução tampão); “O” refere-se ao desfecho de interesse (melhora dos parâmetros metabólicos associados a disfunção cardiovascular, bem como a preservação da função do miocárdio, resultando em cardioproteção. Dessa forma, as perguntas norteadoras para a condução desta revisão integrativa foram: a inibição seletiva da PDE5 em ratos diabéticos, resultaria em cardioproteção? Quais são os mecanismos de ação envolvidos na cardioproteção após tratamento com PDEi5 no modelo de diabetes experimental?

A busca dos artigos, a fim de responder às questões norteadoras foi realizada nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE – PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO). Para isto, foram utilizados os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS) combinados com o indicador booleano AND: *Diabetes Mellitus experimental AND phosphodiesterase 5 inhibitors; Diabetic*

cardiomyopathies AND phosphodiesterase 5 inhibitors, resultando em uma amostra inicial de 155 artigos.

Para seleção dos estudos foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra, publicados nos idiomas português e inglês, no período de janeiro de 2014 a abril de 2019. Foram excluídos: resumos, anais de eventos, monografias, dissertações, teses e os demais estudos que não faziam parte da temática de interesse. Após a seleção, quatro artigos completos foram elegíveis. A partir das referências citadas nos artigos, dois estudos foram selecionados, totalizando seis artigos para a síntese desta revisão. A estratégia de busca utilizada nas respectivas bases de dados e o processo de seleção dos artigos são apresentadas no fluxograma (Figura 1), o qual seguiu as recomendações do protocolo de revisão sistemática²¹. Posteriormente os estudos foram submetidos à produção de fichamento dos conteúdos relevantes à temática para a discussão. As caracterizações dos estudos foram expostas na Tabela 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os estudos publicados que avaliaram o potencial efeito cardioprotetor dos PDEi5 em modelos de diabetes experimental e correlacionaram as vias de sinalização intracelulares deflagradas nestes modelos, nos últimos 5 anos, foram de abrangência internacional, sendo a maioria destes realizados na Itália (50%). Em relação ao tipo de estudo, todos foram experimentais com delineamento randomizado do tipo caso controle, com abordagem quantitativa.

Dos múltiplos modelos de experimentação animal, o mais frequente foi o de diabetes induzido por estreptozotocina (STZ) (50%) em ratos machos adultos da linhagem Wistar e camundongos CD1^{22,23,24}. Outros modelos também foram utilizados, tais como o de deficiência do receptor de insulina (db⁻/db⁻)²⁵, ratos espontaneamente diabéticos não obesos (GK)²⁶ e ratos espontaneamente obesos (Zucker)²⁷.

É importante ressaltar que dentre os PDEi5, o SILD foi o mais utilizado (66,66%) para o tratamento do DM associado a DCV. O tratamento com SILD foi realizado no período de 3 e 12 semanas na dose de 1,6 mg/kg e 3mg/kg, respectivamente^{22,23,26}. Em outros estudos, utilizando o TAD no modelo db/db e o Vardenafil em ratos Zucker, também foi sugerido um efeito cardioprotetor^{25,27}.

Os estudos epigenéticos realizados por Bacci *et al.*²² e Barbati *et al.*²³ demonstraram que a hiperglicemia reduz a biodisponibilidade do NO e determina o aumento da transcrição de RNAs não-codificante (ncRNA) da família de histonas desacetilases classe 3 (HDC3), incluindo a trimetil lisina 4 (H3K4mc 3) e lisina 9 acetilação (H3K9ac), em comparação com animais não diabéticos, desestabilizando a função de enzimas metabólicas e epigeneticamente ativas. A hiperglicemia prolongada é uma condição determinante para o aumento de EROS e redução da biodisponibilidade de NO, ocasionando o comprometimento vascular e a disfunção cardíaca. Desta forma, o tratamento com o SILD preveniu modificações na

programação epigenética no modelo de diabetes experimental induzido por STZ e em cultura de cardiomiócitos incubadas com alta concentração de glicose (30mM)^{22,23}.

Embora exista uma relação entre o DM e os distúrbios nos níveis de NO, ainda não é totalmente estabelecido como esta alteração ocorre. Desse modo, sendo o SILD caracterizado como PDEi5 e utilizado por vários estudos por promover acúmulo de GMPc, bem como modular os efeitos do NO, a resposta β -adrenérgica, além de marcadores associados com dano tecidual, fibrose e remodelagem cardíaca²⁷, a programação epigenética aponta novas estratégias terapêuticas no tratamento da CMD^{22,23,25}.

No estudo realizado por Koka e colaboradores (2014)²⁵, foi evidenciado uma importante ação do TAD na regulação da expressão da proteína sirtuína 1 (SIRT-1), um regulador de informação silenciosa, a qual controla o estado energético e a função contrátil do miocárdio, via coativador de fator de transcrição (PGC-1), no controle da biogênese mitocondrial e do metabolismo oxidativo. O NO também desempenha um importante papel na ativação e expressão de SIRT-1 e a desregulação de ambos está associada às DCVs relacionadas ao diabetes. É importante ressaltar que na CMD a disfunção mitocondrial está presente com conseqüente aumento do estresse oxidativo, fármacos que atuam reduzindo a oxidação lipídica e reestabelecem a função mitocondrial são de grande interesse para a melhora deste quadro. A SIRT-1 representa um alvo terapêutico no controle a uma série de distúrbios metabólicos, incluindo o DM e a obesidade, uma vez que esta promove efeitos anti-inflamatórios, melhora da sensibilidade da insulina e aumenta a biogênese mitocondrial. Neste estudo o TAD aumentou os níveis plasmáticos de NO e a expressão proteica de SIRT-1 e PGC-1 no miocárdio, via fosforilação da enzima NO sintase endotelial e ativação da Akt²⁵.

Nos últimos anos, estudos experimentais demonstraram que a presença de comorbidades, especialmente a obesidade e o DM 2 conduzem ao aumento de EROS, diminuição da biodisponibilidade de NO e redução dos níveis de GMPc e PKG^{17,18}. O

tratamento durante 7 semanas em ratos Zucker (fa/fa) com o Vardenafil (10mg/kg) previniu a disfunção diastólica neste modelo, uma vez que reverteu os níveis de GMPc, a ativação da PKG, além de reduzir a apoptose miocárdica e a hipertrofia cardíaca²⁵.

Em estudo de reatividade vascular nas artérias mesentéricas de resistência (AMR) de ratas GK foi observado um dano na via NO-GSc-GMPc, demonstrado através do prejuízo do relaxamento dependente e independente do endotélio à acetilcolina, a estimuladores independentes de NO, mas dependentes da porção heme da GCs, bem como a agonistas diretos da GCs, independentes do sítio heme da GCs e do NO, quando comparado a AMR de ratas controle. Contudo, uma sensibilidade aumentada aos PDEi5 confirma um efeito cardioprotetor do SILD, o qual mostra-se promissor no início da disfunção vascular do diabetes em ratos GK²⁶.

É relatado na literatura uma ação biológica dos PDEi5 na modulação dos macrófagos no DM induzido por STZ com efeitos redutores na inflamação e remodelagem tecidual^{16,25}. Eles estão associados com a redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes e com a cardioproteção, contudo estes efeitos anti-inflamatórios ainda não estão bem estabelecidos. A infiltração macrofágica pró-inflamatória crônica do tipo M1 sustenta a disfunção endotelial e a resistência à insulina, correlacionando o DM com as DCV

s. A hiperglicemia e o dano oxidativo disparam a disfunção endotelial, o estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Neste contexto, a infiltração de macrófagos do tipo M1 ocupa um papel de destaque²⁵.

As células endoteliais também são importantes para a liberação de mediadores inflamatórios e moléculas de adesão, incluindo a *vascular cell adhesion molecule* (VCAM), uma importante proteína de membrana e marcador de disfunção endotelial. O tratamento com SILD aumentou a expressão de macrófagos do tipo M2, em oposição a condição pró-inflamatória com macrófagos do tipo M1, além de reduzir a expressão de VCAM em ratos

diabéticos, diminuindo a adesão de monócitos, aumentando a sobrevivência destes animais ²⁴. Além disso, estudos relataram que o diabetes aumentou a expressão da Ciclooxygenase-2 (COX-2)^{24,25}. Contudo, o tratamento com o PDEi5 reduziu a expressão de ambos, sugerindo um novo mecanismo dos PDEi5 na modulação da inflamação, contribuindo para o efeito cardioprotetor.

CONCLUSÃO

Os mecanismos envolvidos na cardioproteção ainda não são totalmente estabelecidos, contudo os artigos analisados nesta revisão integrativa mostraram que os PDEi5 são capazes de modular fatores de transcrição envolvidos na homeostasia da glicose, promover a restauração da via NO-GCs-GMPc e reduzir os mediadores inflamatórios em modelos de diabetes experimental. Todavia, podem ser considerados fatores limitantes para a definição do mecanismo cardioprotetor do PDEi5 a utilização do modelo experimental de resistência à insulina e obesidade, o rato obeso Zucker (fa/fa), a dificuldade para mensurar a produção de GMPc em artérias de resistência em resposta a ativação da GCs, bem como a duração do diabetes, o tipo de tratamento, os níveis de glicemia e de estresse oxidativo nos modelos experimentais, os quais diferem de acordo com o estágio da doença.

REFERÊNCIAS

1. Federação Internacional de Diabetes. *IDF Diabetes Atlas, 8^o ed.* Bruxelas, Bélgica: Federação Internacional da Diabetes, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 13 mai. 2019
2. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: Understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev.* 2012;17(3):325–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-011-9257-z>.
3. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014; 57: 660–71. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3171-6>.
4. Gilca G-E, Stefanescu G, Badulescu O, Tanase D-M, Bararu I, Ciocoiu M. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1310265>
5. Tian J, Zhao Y, Liu Y, Liu Y, Chen K, Lyu S. Roles and Mechanisms of Herbal Medicine for Diabetic Cardiomyopathy: Current Status and Perspective. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1–15. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8214541>.
6. Carabetti JAM, Carabetti JAM. Cardiomiopatía diabética. *Rev Uruguaya Cardiol.* 2017; 32(3): 264–76. <http://dx.doi.org/10.29277/RUC/32.3.7>
7. Lukowski R, Krieg T, Rybalkin SD, Beavo J, Hofmann F. Turning on cGMP-dependent pathways to treat cardiac dysfunctions: Boom, bust, and beyond. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2014;35(8):404–413. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2014.05.003>.
8. LU, Z; *et al.* Oxidative stress regulates left ventricular PDE5 expression in the failing heart. *Circulation.* 2010;121(3):1474–1478. <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.906818>.
9. DAS, Anindita *et al.* PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. *Pharmacology & Therapeutics.* 2015;147:12–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.10.003>.
10. Zahabi A, Picard S, Fortin N, Reudelhuber TL, Deschepper CF. Expression of Constitutively Active Guanylate Cyclase in Cardiomyocytes Inhibits the Hypertrophic Effects of Isoproterenol and Aortic Constriction on Mouse Hearts. *J Biol Chem.* 2003;278(48):47694–9. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m309661200>.
11. Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(5):2703–6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.051625598>.
12. Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol.* 2000;184(3):409–20. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-4652\(200009\)184:33.0.co;2-k](http://dx.doi.org/10.1002/1097-4652(200009)184:33.0.co;2-k).

13. Polsinelli VB, Shah SJ. Advances in the pharmacotherapy of chronic heart failure with preserved ejection fraction: an ideal opportunity for precision medicine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;17(4):399–409. <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1288717>
14. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, *et al.* New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: The importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *European Heart Journal*. 2014;35(40):2797-2811. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu204>.
15. Frey MK, Lang I. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(5):747–55. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2012.662220>.
16. Varma A, Das A, Hoke NN, Durrant DE, Salloum FN, Kukreja RC. Anti-Inflammatory and Cardioprotective Effects of Tadalafil in Diabetic Mice. Anversa P, editor. *PLoS One*. 2012;7(9): 45243. <http://dx.doi.org/e45243.10.1371/journal.pone.0045243>.
17. Koka S, Xi L, Kukreja RC. Chronic treatment with long acting phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil alters proteomic changes associated with cytoskeletal rearrangement and redox regulation in Type 2 diabetic hearts. *Basic Res Cardiol*. 2012; 107 (2): 249. <http://dx.doi.org/10.1007/s00395-012-0249-5>.
18. Koka S, Das A, Salloum FN, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil attenuates oxidative stress and protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in type 2 diabetic mice. *Free Radic Biol Med*. 2013; 60: 80–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.031>.
19. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice and cultivating a spirit of inquiry. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt. *Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice*. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p.3-24
20. Whitemore R, Knafl K. The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;52(2):546–53. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; Antes G, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;7(6): 889-96. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
22. Bacci L, Barbati SA, Colussi C, Aiello A, Isidori AM, Grassi C, *et al.* Sildenafil normalizes MALAT1 level in diabetic cardiomyopathy. *Endocrine*. 2018;62(1): 259–62. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1599-z>
23. Barbati SA, Colussi C, Bacci L, Aiello A, Re A, Stigliano E, *et al.* Transcription factor CREM mediates high glucose response in cardiomyocytes and in a male mouse model of prolonged hyperglycemia. *Endocrinology*. 2017;158(7):2391–405. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2016-1960>
24. Venneri MA, Giannetta E, Panio G, De Gaetano R, Gianfrilli D, Pofi R, *et al.* Chronic inhibition of PDE5 limits pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization in

streptozotocin-induced diabetic mice. PLoS One. 2015;10(5): e0126580. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126580>

25. Koka S, Aluri HS, Xi L, Lesnefsky EJ, Kukreja RC. Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 with tadalafil attenuates mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic hearts: potential role of NO/SIRT1/PGC-1 α signaling. Am J Physiol Circ Physiol. 2014;306(11): 1558–68. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00865.2013>

26. Goulopoulou S, Hannan JL, Matsumoto T, Ogbi S, Ergul A, Webb RC. Reduced vascular responses to soluble guanylyl cyclase but increased sensitivity to sildenafil in female rats with type 2 diabetes. Am J Physiol Circ Physiol. 2015;309(2):297–304. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00079.2015>

27. Mátyás C, Németh BT, Oláh A, Török M, Ruppert M, Kellermayer D, *et al.* Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes. Eur J Heart Fail. 2017;19(3):326–36. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.711>.

FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

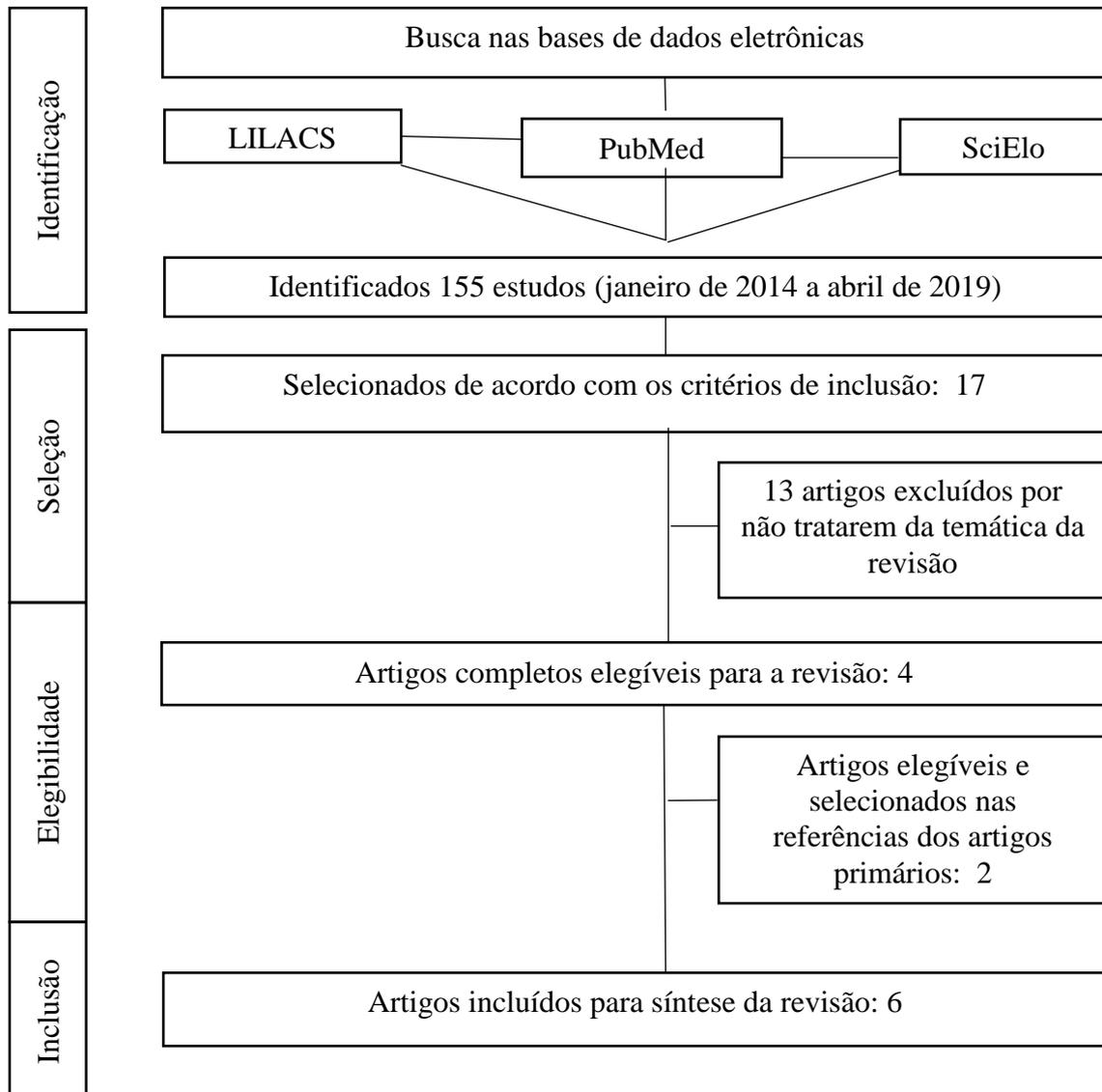


Tabela 1: Distribuição dos artigos incluídos para a síntese da revisão, segundo o ano, autor, local do estudo, periódico, modelo experimental e mecanismo de ação do PDEi5. Vitória de Santo Antão, 2019.

Autor/ Ano	Título	Local do estudo/ Periódico	Modelo experimental	Mecanismo cardioprotetor dos inibidores da PDE5
Bacci, <i>et al.</i> , 2018 ²²	Sildenafil normalizes MALAT1 level in diabetic cardiomyopathy	Itália / Endocrine	Diabetes induzido por STZ em ratos machos da linhagem Wistar	O tratamento com o SILD (3mg/kg) durante 12 semanas normalizou o aumento nos níveis de MALAT1 em cardiomiócitos de camundongos CD1, através do aumento da biodisponibilidade do NO, sugerindo um controle epigenético no desenvolvimento da CMD.
Barbati, <i>et al.</i> , 2017 ²³	Transcription Factor CREM Mediates High Glucose Response in Cardiomyocytes and in a Male Mouse Model of Prolonged Hyperglycemia	Itália / Endocrinology	Diabetes induzido por STZ em ratos machos da linhagem wistar	A exposição a hiperglicemia determinou variações epigenéticas em cultura de cardiomiócitos de ratos diabéticos. O tratamento com o SILD (3mg/kg) por 12 semanas promoveu o aumento de NO, prevenindo a nitrosilação do HDACs, o qual regula fatores inflamatórios via GMPc.
Veneri, <i>et al.</i> , 2015 ²⁴	Chronic Inhibition of PDE5 Limits ProInflammatory Monocyte-Macrophage Polarization in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice	Itália/ PLoS ONE	DM induzido por STZ em camundongos CD1	O tratamento com o SILD (1,6 mg/kg) durante 3 semanas reduziu o número monócitos pró-inflamatórios circulantes e preveniu a infiltração inflamatória tecidual, através da redução da iNOS, COX2, VCAM-1), inibindo a fibrose e a hipertrofia cardíaca. Nos animais diabéticos o SILD reduziu a taxa de mortalidade em 72% no período de 45 dias.

Koka, <i>et al.</i> , 2014 ²⁵	Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 with tadalafil attenuates mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic hearts: potential role of NO/SIRT1/PGC-1 signaling	Virginia/ American journal heart circulation and physiology	Ratos db/db machos	O tratamento com o TAD (1 mg/kg) por 8 semanas preservou significativamente a fração de ejeção, atenuou a disfunção do ventrículo esquerdo e impediu o espessamento da sua parede através da fosforilação de eNOS, via AKT e AMPK, além da ativação de SIRT1 e PGC1, reduzindo o estresse oxidativo mitocondrial.
Gouloulo, <i>et al.</i> , 2015 ²⁶	Reduced vascular responses to soluble guanylyl cyclase but increased sensitivity to sildenafil in female rats with type 2 diabetes	Georgia/ American journal physiology heart and circulation physiology	Ratos Goto-Kakizaki femininos	O dano na via NO-GSc-GMPc foi demonstrado através do prejuízo do relaxamento dependente e independente do endotélio à acetilcolina, a estimuladores/agonistas quando comparado a AMR de ratas controle. A sensibilidade aumentada aos PDEi5 confirmou um efeito cardioprotetor do SILD.
Matyas, <i>et al.</i> , 2017 ²⁷	Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase 5 inhibitor vardenafil in rats with type 2 diabetes	Hungria/ Europa journal of heart failure	Ratos Zucker machos	O pré-tratamento com o Vardenafil (10mg/kg) durante 25 semanas promoveu cardioproteção, via regulação dos níveis de GMPc. Nos animais tratados houve redução da hipertrofia cardíaca, do estresse oxidativo, dos níveis de fibrose e apoptose nos cardiomiócitos, prevenindo a disfunção do ventrículo esquerdo quando comparados ao grupo controle.

5 CONCLUSÃO

Esta pesquisa realizou a síntese de resultados e análise das vias envolvidas no potencial mecanismo cardioprotetor dos PDEi5 em modelos de diabetes experimental. Deste modo, proporcionando o subsídio para condução de futuras pesquisas experimentais e clínicas para o tratamento e prevenção das DCVs associados ao DM.

Os mecanismos envolvidos na cardioproteção ainda não são totalmente estabelecidos, contudo os artigos analisados nesta revisão integrativa mostraram que os PDEi5 são capazes de modular fatores de transcrição envolvidos na homeostasia da glicose, promover a restauração da via NO-GCs-GMPc e reduzir os mediadores inflamatórios em modelos de diabetes experimental. Todavia, podem ser considerados fatores limitantes para a definição do mecanismo cardioprotetor a utilização do modelo experimental de resistência à insulina e obesidade, o rato obeso Zucker (fa/fa), a dificuldade para mensurar a produção de GMPc em artérias de resistência em resposta a ativação da GCs, bem como a duração do diabetes, o tipo de tratamento, os níveis de glicemia e de estresse oxidativo nos modelos experimentais, os quais diferem de acordo com o estágio da doença.

Durante a seleção dos artigos, notou-se que diversas pesquisas analisaram o efeito cardioprotetor dos PDEi5, contudo são limitados os estudos que elucidaram a via de sinalização envolvida no mecanismo cardioprotetor. Desde modo, nosso estudo obteve um número reduzido de artigos para a síntese dos resultados, o que pode ser considerado um fator limitante do estudo. Além de novos estudos experimentais, recomenda-se a realização de estudos clínicos controlados para a avaliação cardioprotetora dos PDEi5 em pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 38, supl. 1, p. S8-16, 2015. Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S8.full-text.pdf. Acesso em: 20 maio 2019.
- ANEJA, A; TANG, W.H.; BANSILAL, S.; GARCIA, M.J.; FARKOUH, M.E. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. **Am J Med**, New York, v. 121, p. 748–57, 2008.
- BACCI, Lorenza *et al.* Sildenafil normalizes MALAT1 level in diabetic cardiomyopathy. **Endocrine**, [s.l.], v. 62, n. 1, p.259-262, 24 abr. 2018.
- BARBATI, Saviana A. *et al.* Transcription Factor CREM Mediates High Glucose Response in Cardiomyocytes and in a Male Mouse Model of Prolonged Hyperglycemia. **Endocrinology**, [s.l.], v. 158, n. 7, p.2391-2405, 22 mar. 2017.
- BENDER, A. T.; BEAVO, Joseph A. Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Molecular Regulation to Clinical Use. **Pharmacological Reviews**, Bethesda, v. 58, n. 3, p.488-520, 1 set. 2006
- BROWNLEE, M; CERAMI, A; VLASSARA, H. Advanced Glycosylation End Products in Tissue and the Biochemical Basis of Diabetic Complications. **New England Journal Of Medicine**, London, v. 318, n. 20, p.1315-1321, 1988.
- BUGGER, Heiko; ABEL, E. Dale. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. **Diabetologia**, [s.l.], v. 57, n. 4, p.660-671, 30 jan. 2014.
- CARABETTI, José Aníbal Manfredi. Cardiomiopatía diabética. **Revista Uruguaya de Cardiología**, Montevideo, v. 32, n. 3, p. 264–276, 22 dez. 2017.
- CARVAJAL, Jorge A. *et al.* Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. **Journal of Cellular Physiology**, New York, v. 184, n. 3, p. 409–420, set. 2000.
- CHAU, V.Q.; *et al.* Mitigation of the progression of heart failure with sildenafil involves inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Bethesda, v.200, p.2272-2279, 2011.
- CHENG, L. *et al.* White Lupin Cluster Root Acclimation to Phosphorus Deficiency and Root Hair Development Involve Unique Glycerophosphodiester Phosphodiesterases. **Plant Physiology**, Lancaster, v. 156, n. 3, p.1131-1148, 4 abr. 2011
- CUSI, Kenneth; DEFRONZO, Ralph A. Pathogenesis of Type 2 Diabetes. **Comprehensive Physiology**, [s.l.], jan. 2011.

DAS, Anindita *et al.* PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer. **Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 147, p.12-21, mar. 2015.

DING, A.; RODRIGUES, B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Bethesda, v. 291, p. H1489-506, 2006.

DOPP, J.M.; *et al.* Sildenafil Increases Sympathetically Mediated Vascular Tone in Humans. **American Journal of Hypertension**, Oxford, v. 26, n. 6, p. 762-9, 2013.

FALCÃO-PIRES, Inês; LEITE-MOREIRA, Adelino F. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. **Heart Failure Reviews**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.325-344, 28 maio 2011.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. **Diabetes Atlas**. 8. ed. Bruxelas, Bélgica: IDF, 2017. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 13 maio 2019

FISHER, P.W.; *et al.* Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. **Circulation**, Hagerstown, v.111, n.13, p.1601-1610, 2005

FREY, Maria Klara; LANG, Irene. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 13, n. 5, p.747-755, 23 fev. 2012.

GIANNETTA, E., *et al.* Chronic inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. **Circulation**, Hagerstown, v.125, p.2323–2333, 2012

GILCA, Georgiana-emmanuela *et al.* Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. **Journal Of Diabetes Research**, [s.l.], v. 2017, p.1-7, 2017.

GOLDIN, Alison *et al.* Advanced Glycation End Products. **Circulation**, Hagerstown, v. 114, n. 6, p.597-605, 8 ago. 2006.

GOULOPOULOU, Styliani *et al.* Reduced vascular responses to soluble guanylyl cyclase but increased sensitivity to sildenafil in female rats with type 2 diabetes. **American Journal Of Physiology-heart And Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 309, n. 2, p.297-304, 15 jul. 2015.

GUAZZI, M.; VICENZI, M.; ARENA, R.; GUAZZI, M. D. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. **Circ Heart Fail**, Hagerstown, v. 4, n. 1, p. 8-17, 2011.

- HU, Xinyue *et al.* Pathophysiological Fundamentals of Diabetic Cardiomyopathy. **Comprehensive Physiology**, Bethesda, p.693-711, 16 mar. 2017.
- JIA, Guanghong; DEMARCO, Vincent G.; SOWERS, James R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 12, n. 3, p.144-153, 18 dez. 2015.
- KERN, Werner *et al.* Changes in blood pressure and plasma catecholamine levels during prolonged hyperinsulinemia. **Metabolism**, Philadelphia, v. 54, n. 3, p.391-396, mar. 2005.
- KISHIMOTO, I.; ROSSI, K.; GARBERS, D. L. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 98, n. 5, p. 2703–2706, 27 fev. 2001.
- KIM, Jason K. *et al.* Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 108, n. 3, p.437-446, 1 ago. 2001.
- KOKA, Saisudha *et al.* Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 with tadalafil attenuates mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic hearts: potential role of NO/SIRT1/PGC-1 α signaling. **American Journal Of Physiology-heart And Circulatory Physiology**, Bethesda , v. 306, n. 11, p.1558-1568, jun. 2014.
- KOKA, Saisudha *et al.* Phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil attenuates oxidative stress and protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in type 2 diabetic mice. **Free Radical Biology And Medicine**, Tarrytown, EUA, v. 60, p.80-88, jul. 2013.
- KOKA, Saisudha; XI, Lei; KUKREJA, Rakesh C.. Chronic treatment with long acting phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil alters proteomic changes associated with cytoskeletal rearrangement and redox regulation in Type 2 diabetic hearts. **Basic Research In Cardiology**, [s.l.], v. 107, n. 2, p.249-68, 2012.
- KUKREJA, R. C. *et al.* Pharmacological preconditioning with sildenafil: Basic mechanisms and clinical implications. **Vascul Pharmacol**, New York, v. 42, n. 5-6, p. 219-232, 2005.
- LU, Zhongbing *et al.* Oxidative stress regulates left ventricular PDE5 expression in the failing heart. **Circulation**, Hagerstown, v. 121, n. 13, p. 1474–1483, 6 abr. 2010.
- LUKOWSKI, Robert *et al.* Turning on cGMP-dependent pathways to treat cardiac dysfunctions: boom, bust, and beyond. **Trends In Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 35, n. 8, p.404-413, 2014.
- MÁTYÁS, Csaba *et al.* Prevention of the development of heart failure with preserved ejection fraction by the phosphodiesterase-5A inhibitor vardenafil in rats with type 2

diabetes. **European Journal Of Heart Failure**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.326-336, 19 dez. 2016.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice and cultivating a spirit of inquiry. *In*: _____. **Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice**. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.p.3-24

MOHER, David *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Plos Medicine**, San Francisco, v. 6, n. 7, p.889-96, 21 jul. 2009.

OKOSHI, Katashi *et al.* Miocardiopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 2, p.160-167, mar. 2007.

ROSA, Michelle Quarti Machado *et al.* Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.294-99, 8 fev. 2018. MDPI AG.

VARMA, A.; *et al.* Anti-Inflammatory and Cardioprotective Effects of Tadalafil in Diabetic Mice, **PLOS ONE**, San Francisco, v.7, n.9, p.1-10, 2012.

POLSINELLI, Vincenzo B.; SHAH, Sanjiv J.. Advances in the pharmacotherapy of chronic heart failure with preserved ejection fraction: an ideal opportunity for precision medicine. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.399-409, 2017.

SALLOUM, F.N.; *et al.* Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Bathesda, v.294, p.1398- 1406, 2008

SCHWARTZ, B.G. *et al.* Cardiac Uses of Phosphodiesterase-5 Inhibitors. **JACC**, New York, v.59, n.1, p.9-15, 2012.

SCHAFER, S. *et al.* Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 does not prevent pressureoverload-induced right-ventricular remodeling. **Cardiovasc Res.**, London, v. 82, p. 30–39, 2009.

SENNI, M. *et al.* New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 35, n. 40, p.2797-2815, 2014.

TIAN, Jinfan *et al.* Roles and Mechanisms of Herbal Medicine for Diabetic Cardiomyopathy: Current Status and Perspective. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2017, p.1-15, 2017.

VARMA, Amit *et al.* Anti-Inflammatory and Cardioprotective Effects of Tadalafil in Diabetic Mice. **Plos One**, San Francisco, v. 7, n. 9, p.452-43, 21 set. 2012.

VENNERI, Mary Anna *et al.* Chronic Inhibition of PDE5 Limits Pro-Inflammatory Monocyte-Macrophage Polarization in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. **Plos One**, San Francisco, v. 10, n. 5, p.01265-80, 11 maio 2015.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal Of Advanced Nursing**, Oxford, v. 52, n. 5, p.546-553, dez. 2005.

YAN, S.F.; RAMASAMY, R.; SCHMIDT, A.M. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. **J Mol Med**, Berlin, v. 87, p. 235-247, 2009.

ZACCOLO M.; MOVSESIAN M.A. cAMP and cGMP signaling cross-talk: role of phosphodiesterases and implications for cardiac pathophysiology. **Circ Res.**, Bethesda, v.100, n.11, p.1569-1578, 2007.

ZAHABI, Ahmad *et al.* Expression of Constitutively Active Guanylate Cyclase in Cardiomyocytes Inhibits the Hypertrophic Effects of Isoproterenol and Aortic Constriction on Mouse Hearts. **Journal Of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 278, n. 48, p.47694-47699, 2003.

ZHANG, M.; *et al.* Myocardial remodeling is controlled by myocyte-targeted gene regulation of phosphodiesterase type 5. **J Am Coll Cardiol**, New York, v.56, p.2021-2030, 2010.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA

ABCS Health Sciences

DIRETRIZES PARA AUTORES

TIPOS DE CONTRIBUIÇÕES

- **Artigos Originais:** Resultados de pesquisas clínicas, epidemiológicas, experimentais ou teóricas; ensaios teóricos (críticas e formulação de conhecimentos teóricos relevantes); artigos dedicados à apresentação e discussão de aspectos metodológicos e técnicas utilizadas na pesquisa em Saúde.
- **Artigos de Revisão:** Podem ser “revisão sistemática e meta-análise” ou “revisão narrativa/crítica”. Revisão sistemática e meta-análise: objetiva responder a pergunta específica e de relevância para a saúde por meio da síntese de resultados de estudos originais publicados, quantitativos ou qualitativos. Deve descrever com pormenores o processo de busca dos estudos originais, os critérios utilizados para seleção daqueles que foram incluídos na revisão e os procedimentos empregados na síntese dos resultados obtidos pelos estudos revisados (que poderão ou não ser procedimentos de meta-análise). Revisão narrativa/crítica: apresenta caráter descritivo-discursivo, dedicando-se à apresentação compreensiva e à discussão de temas de interesse científico no campo da Saúde. Deve apresentar formulação clara de um objeto científico de interesse, argumentação lógica, crítica teórico metodológica dos trabalhos consultados e síntese conclusiva. Recomenda-se que esse tipo de revisão seja elaborado por pesquisadores com experiência no campo em questão ou por especialistas de reconhecido saber.
- **Relatos de Caso:** Apresentação e discussão de casos clínicos que apresentem interesse especial e contribuam para a literatura específica. Devem relatar a experiência médica, biológica ou de matérias afins em função da discussão do raciocínio, lógica, ética, abordagem, tática, estratégia, modo, alerta de problemas usuais ou não, que ressaltam sua importância na atuação prática e mostrem caminhos, conduta e comportamento para sua solução.
- **Cartas ao Editor:** Comentários sobre aspectos relevantes nas Ciências da Saúde, estimulando a discussão de novas tendências e controvérsias. Incluem também correspondências de leitores comentando, discutindo ou criticando artigos publicados na ABCS Health Sciences. Neste caso, sempre que possível, uma resposta dos autores ou editores será publicada junto com a carta.

FORMATO DO MANUSCRITO

Todos os textos enviados para publicação devem ser redigidos com espaçamento duplo, em fonte Times New Roman tamanho 12, com margens de 3,0 cm e em tamanho A4. Todas as páginas devem vir numeradas no canto superior direito. Cada uma das seguintes seções deve iniciar uma nova página:

- folha de rosto: título em português e inglês (máximo de 20 palavras); sugestão de título curto (máximo de 10 palavras); autores (nomes completos); instituições às quais os autores mantêm vínculo acadêmico; nome, endereço institucional completo, telefone e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- resumo: deve ter até 250 palavras e ser acompanhado por até 6 palavras-chave escolhidas dentre os termos indexados junto aos Descritores em Ciências da Saúde (decs.bvs.br);
- abstract: versão fiel em inglês do resumo, deve ser acompanhado de keywords correspondentes;
- texto principal do artigo, apresentando no máximo 25.000 caracteres (espaços incluídos), dividido conforme o quadro abaixo;
- agradecimentos (podem ser mencionados nomes de pessoas que contribuíram com o trabalho mas não preenchem os requisitos para caracterizar co-autoria, assim como nome de instituições que proporcionaram apoio financeiro ou logístico);
- referências;
- figuras, tabelas e quadros (máximo 6 elementos no total).

O manuscrito deverá respeitar as particularidades de formatação de cada tipo de contribuição:

Tipo de contribuição	Resumo	Divisões do texto principal	Número máximo de referências
Artigo Original, Artigo de Revisão (revisão sistemática ou meta-análise)	Estruturado: Introdução, Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusão	Introdução, Métodos, Resultados, Discussão	40
Artigo de Revisão (revisão narrativa/crítica)	Não estruturado	Pode ser dividido livremente	40
Relato de Caso	Estruturado: Introdução, Relato do caso, Conclusão	Introdução, Relato do caso, Discussão	15
Carta ao Editor	Não tem resumo	Sem divisões	05

FORMATO DAS REFERÊNCIAS

As referências devem ser numeradas em algarismos arábicos de acordo com a ordem em que aparecem no texto, no qual devem ser identificadas com o mesmo número no formato sobrescrito. Os autores devem apresentar as referências

seguindo as normas dos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (www.icmje.org). Veja abaixo exemplos de formatação das referências:

- Artigo:

Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, Lock JE, Benson CB, *et al.* Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1023-8.

- Livro:

Melzack R. The puzzle of pain. New York: Basic Books Inc Publishers; 1973. p. 50-1.

- Capítulo de livro:

Peerless SJ, Hernesniemi JA, Drake CG. Surgical management of terminal basilar and posterior cerebral artery aneurysms. In: Schmideck HH, Sweet WH, editors. *Operative neurosurgical techniques*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. v. 1. cap. 84. p. 1071-86.

- Tese e dissertação:

Pimenta CA. Aspectos culturais, afetivos e terapêuticos relacionados à dor no câncer. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995. p. 109-11.

- Documento em formato eletrônico:

International Committee of Medical Journal Editors [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Disponível em: <http://www.acponline.org/journals/annals/01jan97/unifreqr.htm>. Acesso em: 15 jun. 2003.

FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Figuras, tabelas e quadros devem ser apresentados separadamente ou ao final do texto, juntamente com as respectivas legendas e/ou títulos. Todas as imagens devem ser designadas como “Figuras” e numeradas em algarismos arábicos de acordo com a ordem em que aparecem no texto. As imagens devem ser fornecidas em seu formato original (jpg ou tif) de alta resolução (mínimo 300 dpi). Todas as figuras serão publicadas em preto e branco, exceto no caso dos autores se responsabilizarem pelos custos adicionais de impressão colorida. Imagens apresentando pacientes deverão ser submetidas juntamente com termos de aceitação de publicação assinados. Tabelas e quadros devem ser numerados em algarismos romanos de acordo com a ordem em que aparecem no texto. A ABCS Health Sciences encontra-se no direito de solicitar aos autores correções de formatação antes de enviar o manuscrito para avaliação pelos revisores.

SUBMISSÃO

Pode ser realizada por este portal (Clique Aqui) ou pelo envio da documentação completa pertinente por correio eletrônico (abcs@fmabc.br).

AValiação

No presente momento todas as comunicações sobre a avaliação do manuscrito submetido estão sendo realizadas exclusivamente por meio do correio eletrônico abcs@fmabc.br.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. Todos os autores assinaram declaração que participaram da execução do trabalho, que o estudo descrito é inédito e que foi submetido exclusivamente à avaliação pela ABCS Health Sciences. Uma cópia digitalizada desta carta será incluída como documento suplementar no passo 4 da submissão.
2. O arquivo do manuscrito apresenta todas as seguintes seções na ordem apresentada: (1) folha de rosto, (2) resumo, (3) abstract, (4) texto principal, (5) referências. As figuras, tabelas e quadros, juntamente com suas respectivas legendas, estão inseridas no FINAL do texto, após as referências.
3. O arquivo do manuscrito submetido está em formato Microsoft Word ou compatível. O texto está em espaço duplo e usa fonte Times New Roman de 12 pontos.
4. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
5. Os arquivos originais das figuras serão fornecidos como arquivos independentes PDF, PNG, JPG, TIF ou GIF de alta resolução juntamente com os demais documentos complementares no passo 4 da submissão.
6. No caso de trabalhos relatando estudos envolvendo seres humanos ou animais de experimentação será incluída cópia digitalizada do documento de autorização por Comitê de Ética em Pesquisa como documento suplementar no passo 4 da submissão.
7. Os autores estão cientes que no presente momento todas as comunicações sobre a avaliação do manuscrito estão sendo realizadas exclusivamente por e-mails enviados ao autor para correspondência. Assim, este autor deverá incluir abcs@fmabc.br na lista de endereços eletrônicos seguros em seu provedor de e-mail. No caso de alguma mensagem da revista não ser respondida pelo autor para correspondência em um prazo máximo de 3 semanas, o manuscrito poderá ser reprovado por inatividade.

8. Os autores estão cientes que o manuscrito será avaliado em processo de revisão por pares, recebendo pareceres de avaliadores externos anônimos independentes escolhidos pelo corpo editorial.

Declaração de Direito Autoral

Autores que publicam nesta revista concordam com os seguintes termos:

1. Autores mantêm os direitos autorais e concedem à revista o direito de primeira publicação, com o trabalho simultaneamente licenciado sob uma licença Creative Commons CC BY que permite o compartilhamento e adaptação do trabalho com reconhecimento da autoria e publicação inicial nesta revista.
2. Autores têm autorização para assumir contratos adicionais separadamente, para distribuição não-exclusiva da versão do trabalho publicada nesta revista (ex.: publicar em repositório institucional ou como capítulo de livro), com reconhecimento de autoria e publicação inicial nesta revista.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

ISSN: 2357-8114