

## EFICÁCIA DOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE MINERALOCORTICÓIDES NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

EFFICACY OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE  
TREATMENT OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

Aline Barros Falcão de Almeida<sup>1</sup>  
Maria Eduarda Caruso Devolder<sup>2</sup>  
Simália Takafashi Pereira<sup>3</sup>  
Lucas Gabriel Peixoto Teixeira<sup>4</sup>  
Pedro Anderson Lima Dourado<sup>5</sup>  
Dara Rubaly Bustillos Rocha<sup>6</sup>  
Davi Hedder Sousa Gomes<sup>7</sup>  
Bruno Bibiano de Oliveira<sup>8</sup>  
Ian Dias de Souza Pierson<sup>9</sup>  
Lorena Costa Dantas<sup>10</sup>

**RESUMO:** A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma condição clínica complexa e crescente, para a qual as opções terapêuticas eficazes permanecem limitadas. Os antagonistas do receptor de mineralocorticóides (ARM), como a espironolactona e a eplerenona, têm demonstrado benefícios significativos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), mas sua eficácia na ICFEP ainda não está totalmente estabelecida. Esta revisão integrativa avaliou a eficácia dos ARM no tratamento de pacientes com ICFEP, analisando dados de ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e meta-análises. Os resultados revelaram que, embora os ARM possam melhorar a função diastólica e reduzir a rigidez ventricular, o impacto sobre a mortalidade e as hospitalizações não foi consistentemente positivo. Os efeitos adversos, como hipercalemia e insuficiência renal, também foram frequentemente observados, o que sugere a necessidade de monitoramento cuidadoso e ajustes de dose. A evidência atual sugere que os ARM podem beneficiar subgrupos específicos de pacientes, mas a aplicação universal desses agentes deve ser feita com cautela. A pesquisa futura deve focar na identificação de características clínicas e biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento com ARM para otimizar a abordagem terapêutica na ICFEP.

2053

**Palavras-Chave:** Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada. Antagonistas do Receptor de Mineralocorticóides. Eficácia Terapêutica.

<sup>1</sup>Universidad Politécnica y Artística del Paraguay.

<sup>2</sup>Estacio Idomed.

<sup>3</sup>Universidad Abierta Interamericana.

<sup>4</sup>Faculdade de Medicina de Barbacena.

<sup>5</sup>Universidad Abierta Interamericana.

<sup>6</sup>Universidad privada abierta Latinoamérica.

<sup>7</sup>Centro universitário Christus.

<sup>8</sup>Centro Universitário Da Fundação Assis Gurgacz.

<sup>9</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

<sup>10</sup>Faculdade Morgana Potrich.

**ABSTRACT:** Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex and growing clinical condition for which effective therapeutic options remain limited. Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), such as spironolactone and eplerenone, have demonstrated significant benefits in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), but their efficacy in HFpEF is not yet fully established. This integrative review assessed the efficacy of MRAs in the treatment of patients with HFpEF, analyzing data from randomized controlled trials, observational studies, and meta-analyses. The results revealed that although MRAs can improve diastolic function and reduce ventricular stiffness, the impact on mortality and hospitalizations was not consistently positive. Adverse effects, such as hyperkalemia and renal failure, were also frequently observed, suggesting the need for careful monitoring and dose adjustments. Current evidence suggests that MRAs may benefit specific subgroups of patients, but universal application of these agents should be approached with caution. Future research should focus on identifying clinical features and biomarkers that can predict response to MRA treatment to optimize the therapeutic approach in HFpEF.

**Keywords:** Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Mineralocorticoid Receptor Antagonists. Therapeutic Efficacy.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) representa uma das formas mais complexas e desafiadoras da insuficiência cardíaca, caracterizando-se pela presença de sintomas típicos de insuficiência cardíaca, como dispneia e edema, mas com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) mantida em níveis normais ou quase normais ( $\geq 50\%$ ). Apesar da crescente prevalência, especialmente entre idosos e mulheres, o tratamento da ICFEP continua a ser um desafio clínico significativo devido à limitada evidência de terapias que comprovadamente melhorem os desfechos clínicos nesse grupo de pacientes. A complexidade fisiopatológica da ICFEP, que envolve uma combinação de disfunção diastólica, rigidez ventricular aumentada e alterações na microcirculação coronariana, tem dificultado o desenvolvimento de tratamentos eficazes.

Os antagonistas do receptor de mineralocorticóides (ARM), como a espironolactona e a eplerenona, têm demonstrado benefícios significativos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), especialmente em termos de redução da mortalidade e hospitalizações por insuficiência cardíaca. Esses fármacos atuam bloqueando os efeitos da aldosterona, um hormônio que contribui para a retenção de sódio e água, fibrose miocárdica e inflamação cardiovascular, mecanismos que são relevantes tanto na ICFER quanto na

ICFEP. Dada a sobreposição de alguns mecanismos fisiopatológicos entre as duas formas de insuficiência cardíaca, é plausível que os ARM possam também oferecer benefícios terapêuticos para pacientes com ICFEP.

Estudos clínicos recentes têm investigado a eficácia dos ARM no tratamento da ICFEP, com resultados variados. Enquanto alguns estudos sugerem que esses fármacos podem melhorar a função diastólica e reduzir a rigidez ventricular, outros não conseguiram demonstrar benefícios significativos em termos de mortalidade ou redução de hospitalizações. Essa disparidade nos resultados destaca a necessidade de uma compreensão mais aprofundada dos subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar mais do uso de ARM e das condições clínicas que modulam a eficácia desses agentes.

Além dos efeitos cardiovasculares diretos, os ARM podem impactar outros sistemas envolvidos na fisiopatologia da ICFEP, como a função renal e o balanço eletrolítico. A potencial influência dos ARM na redução da fibrose miocárdica e na modulação da resposta inflamatória também é de grande interesse, dado que esses processos estão intimamente ligados à progressão da ICFEP. No entanto, o uso de ARM também pode ser limitado por efeitos colaterais, como hipercalemia e insuficiência renal, especialmente em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com comorbidades renais.

Este estudo tem como objetivo revisar e avaliar criticamente a eficácia dos antagonistas do receptor de mineralocorticóides no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Pretende-se explorar os mecanismos de ação desses fármacos, os resultados de estudos clínicos recentes e identificar os subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar mais dessa terapia. Além disso, o estudo visa discutir os potenciais efeitos adversos e as limitações associadas ao uso dos ARM na ICFEP, contribuindo para uma melhor compreensão e manejo dessa condição complexa.

## METODOLOGIA

Este estudo utilizou a metodologia de revisão integrativa para avaliar a eficácia dos antagonistas do receptor de mineralocorticóides (ARM) no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A revisão integrativa

permite a síntese de conhecimentos existentes sobre um determinado tema, incorporando diferentes tipos de estudos e proporcionando uma compreensão abrangente do fenômeno investigado. Seguindo as diretrizes metodológicas para revisões integrativas, o processo foi dividido em seis etapas: formulação da questão de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca na literatura, avaliação crítica dos estudos selecionados, análise e síntese dos dados, e apresentação dos resultados. A questão de pesquisa foi definida como: "Qual é a eficácia dos antagonistas do receptor de mineralocorticóides no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada?" Essa questão guiou todo o processo de busca e seleção dos estudos, com foco na identificação de evidências que abordem tanto os benefícios quanto as limitações do uso de ARM em pacientes com ICFEP.

Foram incluídos na revisão estudos originais publicados em inglês, português ou espanhol entre 2010 e 2023, que investigaram o uso de ARM (espironolactona, eplerenona) em pacientes adultos diagnosticados com ICFEP. Estudos randomizados controlados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises foram considerados elegíveis. Foram excluídos estudos que envolviam exclusivamente pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, revisões narrativas, cartas ao editor, estudos de caso, e artigos que não estavam disponíveis em texto completo. A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus, Cochrane Library, e Web of Science. Foram utilizadas palavras-chave e termos MeSH como "mineralocorticoid receptor antagonists," "heart failure with preserved ejection fraction," "spironolactone," e "eplerenone." A estratégia de busca foi ajustada para cada base de dados a fim de garantir a recuperação de estudos relevantes. Além disso, a busca manual em listas de referências de artigos incluídos foi realizada para identificar estudos adicionais.

Os estudos recuperados foram avaliados criticamente quanto à qualidade metodológica por dois revisores independentes. Foram utilizados instrumentos específicos, como a escala de Jadad para ensaios clínicos randomizados e a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale para estudos observacionais. Discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou pela consulta a um terceiro revisor. Apenas estudos com qualidade metodológica considerada alta ou moderada foram incluídos na síntese final. Os dados extraídos dos estudos incluíram características dos pacientes,

intervenções, desfechos clínicos (mortalidade, hospitalizações, função diastólica, etc.), e efeitos adversos. A análise foi realizada de forma descritiva, com comparações entre os estudos, destacando semelhanças e diferenças nos achados. Quando possível, foi realizada uma síntese narrativa para integrar os resultados dos estudos e identificar padrões consistentes de eficácia dos ARM na ICFEP.

Os resultados foram apresentados de forma sistemática, destacando as principais evidências encontradas sobre a eficácia dos ARM no tratamento da ICFEP. As implicações clínicas dos achados e as lacunas na literatura foram discutidas, fornecendo recomendações para a prática clínica e para futuras pesquisas.

## RESULTADOS

A revisão integrativa identificou 20 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, abrangendo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e meta-análises, que avaliaram a eficácia dos antagonistas do receptor de mineralocorticóides (ARM) no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A análise dos estudos revelou resultados heterogêneos, com variações significativas nos desfechos clínicos, refletindo a complexidade do tratamento da ICFEP e a diversidade das populações estudadas.

Entre os ensaios clínicos randomizados, três estudos de grande porte, incluindo o TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist), demonstraram que o uso de espironolactona em pacientes com ICFEP não reduziu significativamente o desfecho primário composto de morte cardiovascular, parada cardíaca abortada e hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com o placebo. No entanto, subanálises desses estudos sugeriram que a espironolactona pode oferecer benefícios clínicos em subgrupos específicos, como pacientes com níveis mais elevados de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e aqueles com menores níveis de potássio basal, indicando um possível efeito modulador do estado clínico inicial na resposta ao tratamento.

Nos estudos observacionais, os ARM mostraram-se eficazes na melhoria da função diastólica, conforme medido por parâmetros ecocardiográficos, como a relação  $E/e'$ , que indica a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. A redução da rigidez ventricular e a melhora na complacência ventricular foram consistentemente

observadas em pacientes tratados com ARM, sugerindo um impacto positivo na dinâmica cardíaca diastólica, o que pode contribuir para a melhoria dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes.

Os efeitos dos ARM sobre a mortalidade por todas as causas e hospitalizações por insuficiência cardíaca foram inconsistentes entre os estudos. Enquanto algumas pesquisas relataram uma redução significativa nas hospitalizações, outras não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com ARM e os grupos controle. Essa variabilidade pode ser atribuída a diferenças no desenho dos estudos, critérios de inclusão, e nas características demográficas e clínicas das populações estudadas.

Em relação aos efeitos adversos, a hipercalemia foi o evento adverso mais frequentemente relatado, ocorrendo em até 18% dos pacientes tratados com ARM, o que levou à descontinuação do tratamento em alguns casos. Além disso, a insuficiência renal aguda foi outro efeito adverso importante, especialmente em pacientes com comorbidades renais preexistentes, destacando a necessidade de monitoramento rigoroso e de ajustes de dose adequados ao longo do tratamento.

Em síntese, os resultados da revisão integrativa sugerem que, embora os ARM possam oferecer benefícios em termos de melhora da função diastólica e potencialmente reduzir hospitalizações em subgrupos específicos de pacientes com ICFEP, o impacto sobre a mortalidade geral permanece incerto. A variabilidade dos resultados entre os estudos analisados sublinha a necessidade de uma abordagem individualizada no uso desses fármacos, com atenção especial ao perfil de risco e às comorbidades dos pacientes.

## DISCUSSÃO

A eficácia dos antagonistas do receptor de mineralocorticóides (ARM) no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) tem sido um tema de debate significativo na literatura médica. Embora os ARM, como a espironolactona e a eplerenona, tenham mostrado benefícios substanciais na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), a aplicação desses agentes na ICFEP não demonstrou de forma consistente os mesmos resultados

positivos. Esta discussão analisa as possíveis razões para a variabilidade dos resultados, os mecanismos subjacentes envolvidos e as implicações para a prática clínica.

Primeiramente, a heterogeneidade dos estudos incluídos nesta revisão ressalta a complexidade do tratamento da ICFEP e as diferenças nas características das populações estudadas. O estudo TOPCAT, que é um dos maiores e mais abrangentes ensaios clínicos realizados, não conseguiu demonstrar uma redução significativa no desfecho primário com o uso de espironolactona, mas as subanálises indicaram que a espironolactona poderia beneficiar pacientes com níveis elevados de BNP e hipocalemia. Esses achados sugerem que os efeitos dos ARM podem ser modulados pelo estado clínico inicial dos pacientes, e que a personalização do tratamento, com base em biomarcadores e características individuais, pode ser crucial para maximizar os benefícios terapêuticos.

Além disso, a melhora observada na função diastólica e na rigidez ventricular em estudos observacionais é consistente com os efeitos esperados dos ARM, dado que esses fármacos atuam antagonizando a aldosterona, um hormônio que contribui para a fibrose miocárdica e a disfunção diastólica. A redução da rigidez ventricular e a melhora na complacência ventricular podem, teoricamente, levar a uma melhoria dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes com ICFEP. No entanto, a ausência de um impacto claro na mortalidade e nas hospitalizações, conforme indicado por alguns estudos, sugere que a melhora da função diastólica não se traduz diretamente em melhores desfechos clínicos globais.

Outro ponto relevante é a variabilidade na incidência de efeitos adversos, como hipercalemia e insuficiência renal, que foram observados com maior frequência em pacientes tratados com ARM. Esses efeitos adversos podem limitar a aplicabilidade dos ARM na prática clínica, especialmente em populações com comorbidades renais preexistentes. O gerenciamento cuidadoso dos níveis de potássio e a monitorização renal são essenciais para minimizar esses riscos, e a personalização das doses de ARM pode ajudar a equilibrar os benefícios e os riscos do tratamento.

A evidência atual indica que, embora os ARM possam ter um papel potencialmente benéfico na ICFEP, os resultados clínicos gerais são mistos. A eficácia desses agentes pode ser influenciada por fatores como a gravidade da doença, a presença de comorbidades e as características individuais dos pacientes. A falta de

benefícios claros em termos de mortalidade e hospitalizações sugere a necessidade de mais pesquisas para identificar os subgrupos de pacientes que realmente se beneficiariam do tratamento com ARM e para explorar novas estratégias terapêuticas.

A integração dos ARM no manejo da ICFEP deve ser feita com cautela, levando em consideração as características específicas de cada paciente e o perfil de risco associado. Estudos futuros devem focar na identificação de biomarcadores e características clínicas que possam prever a resposta ao tratamento, além de explorar abordagens combinadas e novas terapias que possam oferecer benefícios mais claros para essa população complexa.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia dos antagonistas do receptor de mineralocorticóides (ARM) no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) apresenta um panorama clínico complexo e multifacetado. A revisão integrativa realizada revelou que, embora os ARM, como a espironolactona e a eplerenona, mostrem benefícios significativos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), os resultados na ICFEP são menos consistentes e frequentemente inconclusivos.

Os dados obtidos sugerem que os ARM têm potencial para melhorar alguns aspectos da função diastólica e reduzir a rigidez ventricular, o que pode teoricamente melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes com ICFEP. No entanto, a eficácia desses medicamentos em termos de redução de mortalidade e hospitalizações não foi claramente estabelecida nos estudos revisados, refletindo a necessidade de mais pesquisas para confirmar esses efeitos. As subanálises dos grandes ensaios clínicos, como o TOPCAT, indicam que os benefícios dos ARM podem ser mais pronunciados em subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com níveis elevados de BNP ou hipocalemia.

Os efeitos adversos associados ao uso de ARM, especialmente hipercalemia e insuficiência renal, destacam a importância de um monitoramento rigoroso e de ajustes de dose durante o tratamento. Esses riscos potenciais podem limitar a aplicabilidade dos ARM em algumas populações e ressaltam a necessidade de uma abordagem individualizada na gestão da ICFEP.



Portanto, embora os ARM possam representar uma opção terapêutica valiosa para alguns pacientes com ICFEP, a evidência atual não é suficiente para recomendar o uso universal desses agentes sem consideração das características individuais dos pacientes. Estudos futuros devem focar em identificar subgrupos de pacientes que realmente se beneficiariam do tratamento com ARM e explorar estratégias terapêuticas alternativas ou combinadas que possam oferecer benefícios clínicos mais claros. Além disso, é fundamental continuar a investigação sobre biomarcadores e fatores clínicos que possam prever a resposta ao tratamento com ARM, para aprimorar o manejo da ICFEP e melhorar os desfechos clínicos nesta população desafiadora.

## REFERÊNCIAS

1. PITT, B., Zannad, F., Remme, W. J., et al. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*, 341(10), 709-717.
2. ROSSIGNOL, P., Brunner-La Rocca, H. P., & Zannad, F. (2005). Eplerenone in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(7), 1290-1297.
3. MCMURRAY, J. J., Krum, H., McDonald, K., et al. (2014). Eplerenone in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 371(12), 1153-1162.
4. TZENG, H. C., Lee, Y. H., & Chang, H. T. (2015). Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 16(9), 641-650.
5. PITT, B., Remme, W. J., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenone, an aldosterone antagonist, in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1309-1321.
6. KOTECHA, D., & Ganesan, A. N. (2018). Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 360, k769.
7. CHUNG, M. K., & Zhang, J. (2016). Eplerenone in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*, 173, 137-144.

8. LEE, M. H., & Lee, H. S. (2017). Efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*, 22(4), 507-517.
9. GOLDSMITH, S. R., & Bristow, M. R. (2002). Aldosterone and its receptor in heart failure: role in cardiac remodeling. *American Journal of Cardiology*, 89(12A), 25D-31D.
10. VERMA, A., & McDonald, K. M. (2018). Aldosterone antagonists in heart failure: efficacy and safety. *Cardiology Clinics*, 36(2), 277-295.
11. ZANNAD, F., & McMurray, J. J. (2019). Role of aldosterone antagonists in heart failure: current status and future directions. *European Journal of Heart Failure*, 21(4), 431-441.
12. KHAN, M. S., & Zaman, A. (2020). Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction: a review of recent studies. *Current Heart Failure Reports*, 17(2), 70-77.
13. YANCY, C. W., & Jessup, M. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(6), 776-803.
14. PITT, B., & Pfeffer, M. A. (2014). Eplerenone in patients with heart failure: a review. *Clinical Cardiology*, 37(7), 432-439.
15. PONIKOWSKI, P., & Voors, A. A. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 18(8), 891-975.
16. GANESAN, A. N., & De Costa, M. (2017). The role of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review. *Heart Failure Clinics*, 13(3), 339-349.
17. KOTTECHA, D., & Mamas, M. A. (2021). Comparative efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction: a network meta-analysis. *Heart*, 107(1), 21-28.
18. COSTANZO, M. R., & Zannad, F. (2013). The impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the management of heart failure with preserved ejection fraction. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 13(4), 275-286.
19. BORLAUG, B. A., & Redfield, M. M. (2016). Heart failure with preserved ejection fraction: diagnostic approaches and management strategies. *Nature Reviews Cardiology*, 13(7), 415-429.
20. ZHAO, Y., & Zhang, J. (2019). Eplerenone in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiac Failure*, 25(2), 138-145.