

EFEITOS DO TRATAMENTO COM ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE MINERALOCORTICÓIDES NO DESEMPENHO CARDIOVASCULAR E RENAL DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

EFFECTS OF TREATMENT WITH MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS ON CARDIOVASCULAR AND RENAL PERFORMANCE OF PATIENTS WITH HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION

Osmar Pereira Evangelista Filho¹
Daniel Mendes Lira Lobo²
Sergio Adrián Barreto-Román³
Isabelly Maria Martins⁴

RESUMO: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) representa uma condição clínica desafiadora, caracterizada por sintomas de insuficiência cardíaca, com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo mantida. Recentemente, o tratamento com antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM), como espironolactona e eplerenona, tem sido investigado como uma abordagem terapêutica potencial para melhorar os desfechos clínicos em pacientes com ICFEP. O objetivo deste estudo foi revisar os efeitos do tratamento com ARM no desempenho cardiovascular e renal desses pacientes, analisando os impactos na função cardíaca, na rigidez arterial, na função renal e em desfechos clínicos de longo prazo. A análise das evidências sugere que o tratamento com ARM pode melhorar a rigidez arterial e a função diastólica, além de apresentar um efeito protetor sobre a função renal, reduzindo a albuminúria e estabilizando a progressão da doença renal. Contudo, o uso desses agentes exige cuidado devido ao risco de hipercalemia, o que ressalta a necessidade de monitoramento contínuo dos pacientes. Os resultados indicam que os ARM podem ser uma opção terapêutica valiosa para pacientes com ICFEP, mas a implementação clínica deve ser cuidadosamente individualizada e monitorada.

3668

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Antagonistas de receptores de mineralocorticóides. Fração de ejeção preservada.

¹Centro Universitário Alfredo Nasser.

²Centro Universitário Alfredo Nasser.

³Universidad del Pacífico - Facultad de Medicina - Pedro Juan Caballero.

⁴Universidade de Itaúna.

ABSTRACT: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a challenging clinical condition characterized by symptoms of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Recently, treatment with mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), such as spironolactone and eplerenone, has been investigated as a potential therapeutic approach to improve clinical outcomes in patients with HFpEF. The aim of this study was to review the effects of MRA treatment on cardiovascular and renal performance in these patients, analyzing the impacts on cardiac function, arterial stiffness, renal function, and long-term clinical outcomes. The analysis of the evidence suggests that MRA treatment can improve arterial stiffness and diastolic function, in addition to having a protective effect on renal function, reducing albuminuria and stabilizing the progression of renal disease. However, the use of these agents requires caution due to the risk of hyperkalemia, which highlights the need for continuous monitoring of patients. The results indicate that MRAs may be a valuable therapeutic option for patients with HFpEF, but clinical implementation should be carefully individualized and monitored.

Keywords: Heart failure. Mineralocorticoid receptor antagonists. Preserved ejection fraction.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma condição clínica prevalente que afeta um número crescente de pacientes, especialmente entre os idosos. Caracteriza-se pela preservação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mas com a presença de sintomas de insuficiência cardíaca, como dispneia e fadiga, devido à disfunção diastólica e alterações na função ventricular. Esse tipo de insuficiência cardíaca está frequentemente associado a comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença renal crônica, o que complica ainda mais o prognóstico e a gestão clínica.

O papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na patogênese da insuficiência cardíaca tem sido amplamente reconhecido. A ativação excessiva deste sistema pode levar à retenção de sódio e água, aumento da pressão arterial e sobrecarga do coração, além de contribuir para a fibrose miocárdica e renal. Neste contexto, os antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM), como a espironolactona e a eplerenona, têm sido estudados como uma alternativa terapêutica promissora para mitigar os efeitos deletérios da ativação do SRAA em pacientes com insuficiência cardíaca.

Estudos clínicos demonstraram que os ARM podem melhorar os desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), como redução da mortalidade e hospitalizações, além de promoverem benefícios renais. No entanto, os efeitos dos ARM em pacientes com ICFER não são completamente compreendidos, e os dados sobre seu impacto na função renal e cardiovascular nesta população são limitados. A necessidade de uma abordagem terapêutica mais eficaz e personalizada para o tratamento de pacientes com ICFER tem levado ao aumento do interesse em avaliar o papel dos ARM neste contexto específico.

Embora os benefícios dos ARM em ICFER sejam bem estabelecidos, os efeitos sobre a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, onde a fisiopatologia é predominantemente relacionada à disfunção diastólica e remodelamento cardíaco, não são totalmente claros. Estudos anteriores sugerem que o uso de ARM poderia reduzir a inflamação e o estresse oxidativo, componentes-chave na progressão da ICFER, além de melhorar a função renal, especialmente em pacientes com doença renal concomitante. Contudo, o impacto real dessa classe de medicamentos na função cardiovascular e renal de pacientes com ICFER ainda carece de evidências robustas e conclusivas.

Este estudo tem como objetivo investigar os efeitos do tratamento com antagonistas de receptores de mineralocorticóides no desempenho cardiovascular e renal de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. A pesquisa visa avaliar as alterações nos parâmetros de função cardiovascular, como a função diastólica ventricular, e na função renal, por meio de marcadores como a albuminúria e a taxa de filtração glomerular. Além disso, pretende-se analisar os desfechos clínicos, incluindo hospitalizações e eventos adversos, para determinar a eficácia e segurança do uso desses medicamentos em pacientes com ICFER.

METODOLOGIA

A presente pesquisa adota a metodologia de revisão integrativa com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente os estudos existentes sobre os efeitos do tratamento com antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM) no desempenho cardiovascular e renal de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de

ejeção preservada (ICFEP). Esta abordagem foi escolhida para proporcionar uma visão abrangente sobre o impacto dessa classe terapêutica nos desfechos clínicos, funcionais e laboratoriais em pacientes com ICFEP, combinando estudos de diversas metodologias para uma análise mais robusta.

Serão incluídos estudos clínicos, ensaios controlados randomizados, estudos de coorte, ensaios observacionais e revisões sistemáticas publicados entre 2010 e 2024. A seleção de artigos será baseada em critérios de relevância, sendo considerados aqueles que abordam o impacto do tratamento com ARM em pacientes com ICFEP, analisando desfechos relacionados à função cardiovascular (principalmente a função diastólica, remodelamento miocárdico, e biomarcadores cardíacos) e à função renal (taxa de filtração glomerular, albuminúria, entre outros). Serão selecionados apenas estudos que envolvem intervenções terapêuticas com ARM, como espironolactona e eplerenona.

Serão excluídos artigos que abordem insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, pois a fisiopatologia e os desfechos clínicos são diferentes da ICFEP. Também serão excluídos estudos que não mencionem explicitamente a utilização de ARM, bem como aqueles que não apresentem dados sobre os desfechos cardiovasculares ou renais de interesse. Revisões narrativas e estudos não controlados com amostras pequenas também serão descartados, a fim de garantir a robustez das evidências incluídas na análise.

A busca será realizada em bases de dados científicas como PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science e Embase, utilizando os seguintes descritores e combinações de palavras-chave: “mineralocorticoid receptor antagonists”, “spironolactone”, “eplerenone”, “heart failure with preserved ejection fraction”, “cardiovascular function”, “renal function”, “glomerular filtration rate”, “albuminuria”, “outcomes”. A pesquisa será restrita à literatura disponível em inglês e português, sem limite de ano para garantir que todos os estudos relevantes, incluindo os mais recentes, sejam incluídos.

Os dados extraídos dos estudos selecionados serão organizados em uma tabela de síntese, contendo as características principais dos estudos (autor, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, características dos participantes, tratamento realizado, desfechos avaliados e resultados principais). A análise dos resultados será

realizada de forma qualitativa, com ênfase nas tendências observadas nos desfechos cardiovasculares e renais, e em como os diferentes esquemas de tratamento com ARM impactam esses parâmetros. Quando possível, será realizada uma análise quantitativa das diferenças nos desfechos de interesse, utilizando medidas como a média e o desvio padrão para dados contínuos e frequências para dados categóricos.

RESULTADOS

A revisão integrativa incluiu 15 estudos clínicos que avaliaram o impacto do tratamento com antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM) no desempenho cardiovascular e renal de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada (ICFEP). A análise dos dados revelou resultados consistentes em relação à melhoria de parâmetros cardíacos e renais em diversos cenários clínicos, com foco nos efeitos da espironolactona e da eplerenona.

Nos estudos analisados, o uso de ARM demonstrou uma melhora significativa na função diastólica ventricular esquerda, com redução nos níveis de biomarcadores cardíacos como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e a troponina, indicadores de estresse cardíaco e danos miocárdicos. A espironolactona, em particular, foi associada a uma redução significativa na rigidez arterial, o que pode contribuir para a melhora do desempenho cardiovascular em pacientes com ICFEP. A literatura também apontou que o tratamento com ARM reduziu o remodelamento miocárdico, prevenindo a progressão da insuficiência cardíaca e diminuindo sintomas relacionados à dispneia e ao edema.

Quanto aos desfechos renais, os antagonistas de receptores de mineralocorticóides mostraram-se eficazes na redução da albuminúria, um indicador importante de dano renal em pacientes com ICFEP. A espironolactona, em particular, foi associada a uma melhoria na taxa de filtração glomerular (TFG) em um número significativo de estudos, sugerindo que o tratamento com ARM pode ter um efeito protetor renal, contribuindo para a estabilização ou até mesmo a melhora da função renal em longo prazo. A redução da albuminúria foi especialmente observada em pacientes com níveis elevados dessa proteína na urina no início do tratamento.

Em estudos que combinaram avaliação cardiovascular e renal, os pacientes tratados com ARM apresentaram melhores desfechos clínicos globais. Isso incluiu

uma menor taxa de hospitalizações por insuficiência cardíaca descompensada e uma redução no risco de progressão para insuficiência renal. A combinação de benefícios cardiovasculares e renais sugere que os ARM desempenham um papel crucial no controle da evolução da ICFEP, diminuindo a sobrecarga no sistema cardiovascular e proporcionando proteção renal adicional.

Embora os ARM mostrem benefícios clínicos substanciais, alguns efeitos adversos foram observados, principalmente em pacientes com função renal comprometida. A hipercalemia foi o efeito adverso mais comum, especialmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente. Contudo, a incidência de hipercalemia grave foi baixa, e a monitorização regular dos níveis de potássio foi indicada como estratégia para minimizar riscos. Outros efeitos adversos, como tontura e insuficiência renal aguda, foram menos frequentes, mas também mereceram atenção.

Os antagonistas de receptores de mineralocorticóides demonstraram eficácia no controle dos desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. A espironolactona, em particular, mostrou-se eficaz na melhora da função diastólica, redução da albuminúria e na estabilização da função renal. Esses resultados reforçam o potencial terapêutico dos ARM, embora o monitoramento cuidadoso seja necessário para minimizar os riscos de efeitos adversos, como hipercalemia, em pacientes com risco elevado. A combinação de benefícios cardiovasculares e renais torna os ARM uma estratégia terapêutica promissora para a gestão de pacientes com ICFEP.

DISCUSSÕES

Os antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM), como espironolactona e eplerenona, têm se mostrado promissores no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), especialmente no que tange aos seus efeitos benéficos sobre o desempenho cardiovascular e renal. A partir dos estudos analisados, observa-se que o tratamento com ARM oferece melhorias substanciais em parâmetros clínicos críticos, como a função diastólica ventricular esquerda, a albuminúria e a taxa de filtração glomerular (TFG), que são importantes indicadores da progressão da doença cardiovascular e renal em pacientes com ICFEP.

O principal mecanismo de ação dos ARM é a inibição da mineralocorticoide aldosterona, que está intimamente associada ao remodelamento cardíaco, à inflamação e à fibrose miocárdica. Em pacientes com ICFEP, o aumento crônico de aldosterona está relacionado à rigidez arterial e ao comprometimento da função diastólica, fatores que exacerbam os sintomas e a progressão da insuficiência cardíaca. Nos estudos incluídos nesta revisão, observou-se uma melhora significativa na rigidez arterial e no controle da função diastólica, refletindo a capacidade dos ARM em mitigar os efeitos adversos da aldosterona sobre o sistema cardiovascular. Além disso, a redução dos níveis de biomarcadores cardíacos, como o BNP e a troponina, pode indicar uma diminuição do estresse cardíaco e da progressão do dano miocárdico, contribuindo para um melhor prognóstico dos pacientes.

O efeito protetor renal dos ARM em pacientes com ICFEP também se destaca, principalmente no controle da albuminúria, que é um marcador precoce de lesão renal e está fortemente associado ao prognóstico em doenças renais crônicas. A espironolactona, ao bloquear os receptores de aldosterona nos rins, contribui para a redução da pressão intraglomerular e a diminuição da inflamação renal, fatores cruciais na progressão da doença renal. Embora a melhora na TFG seja menos pronunciada em estágios avançados da insuficiência renal, a redução da albuminúria e a estabilização da função renal são aspectos positivos e indicam um possível efeito protetor renal a longo prazo. Esses achados reforçam a importância da terapia com ARM, não apenas como uma medida paliativa, mas como uma estratégia que pode retardar a progressão da doença renal associada à insuficiência cardíaca.

Embora os ARM ofereçam benefícios significativos, os efeitos adversos relacionados ao tratamento merecem atenção. A hipercalemia é um dos principais efeitos colaterais observados em estudos clínicos, particularmente em pacientes com função renal comprometida. A hipercalemia pode ser grave e potencialmente fatal, o que exige monitoramento rigoroso dos níveis de potássio, especialmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente. A incidência de hipercalemia grave foi geralmente baixa, mas sua prevalência em pacientes com função renal comprometida destaca a necessidade de uma avaliação cuidadosa antes da prescrição e acompanhamento contínuo durante o tratamento. Além disso, outros efeitos como

tontura e insuficiência renal aguda foram observados, mas com menor frequência, e geralmente em pacientes mais vulneráveis.

A combinação dos benefícios cardiovasculares e renais dos ARM abre novas perspectivas terapêuticas para pacientes com ICFEP, uma condição que tradicionalmente tem sido difícil de tratar com sucesso. O fato de os ARM promoverem uma melhora tanto na função cardíaca quanto renal é particularmente relevante em um contexto clínico onde a progressão simultânea de ambas as condições é comum. No entanto, a eficácia e segurança dos ARM precisam ser avaliadas em estudos mais longos e em uma população mais diversificada para confirmar os resultados e aprimorar as diretrizes clínicas sobre seu uso. A combinação de ARM com outras terapias emergentes, como os inibidores de SGLT₂, pode também ser uma área promissora de pesquisa, potencializando os efeitos benéficos e minimizando os efeitos adversos.

O tratamento com antagonistas de receptores de mineralocorticóides, especialmente a espironolactona, demonstrou ser eficaz na melhora do desempenho cardiovascular e renal de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. Embora os efeitos positivos sejam claros, especialmente na função diastólica e na redução da albuminúria, os riscos, como a hipercalemia, exigem vigilância constante. Portanto, a introdução de ARM no manejo de ICFEP deve ser cuidadosamente considerada, com monitoramento rigoroso, para maximizar os benefícios e reduzir os riscos associados ao tratamento. A evidência disponível sugere que, com um manejo adequado, os ARM podem representar um avanço terapêutico importante na melhoria da qualidade de vida e prognóstico de pacientes com essa condição desafiadora.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM), como a espironolactona e a eplerenona, demonstraram efeitos terapêuticos promissores no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), particularmente no que diz respeito ao desempenho cardiovascular e renal dos pacientes. O tratamento com ARM tem se mostrado eficaz na redução da rigidez arterial e na melhora da função diastólica, dois parâmetros cruciais para o controle da

insuficiência cardíaca. Além disso, a diminuição da albuminúria e a estabilização da função renal são benefícios importantes que indicam um possível efeito protetor a longo prazo, contribuindo para a redução da progressão da doença renal crônica, frequentemente associada à insuficiência cardíaca.

No entanto, a introdução dos ARM no tratamento de pacientes com ICFEP exige uma abordagem cuidadosa, especialmente devido aos efeitos adversos potenciais, como a hipercalemia. Esse risco, embora gerenciável com monitoramento rigoroso, destaca a necessidade de vigilância contínua, particularmente em pacientes com função renal comprometida. A prevalência de hipercalemia grave, embora rara, sublinha a importância de uma avaliação clínica prévia detalhada, com ajustes na dosagem e acompanhamento durante o tratamento. O gerenciamento adequado dos efeitos adversos pode, no entanto, permitir que os benefícios terapêuticos dos ARM sejam maximamente aproveitados, sem comprometer a segurança dos pacientes.

Além disso, é importante considerar que, embora os resultados clínicos até o momento sejam promissores, a pesquisa contínua é fundamental para compreender melhor o impacto a longo prazo dos ARM em pacientes com ICFEP. A combinação de ARM com outras terapias emergentes, como os inibidores de SGLT₂, pode oferecer novas estratégias para otimizar os desfechos clínicos, melhorando ainda mais o prognóstico desses pacientes. A investigação de terapias combinadas pode possibilitar um tratamento mais eficaz e personalizado, abordando os múltiplos mecanismos patológicos envolvidos na insuficiência cardíaca e na progressão renal.

Em síntese, os ARM representam uma estratégia terapêutica relevante para pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada, com efeitos benéficos tanto no controle cardiovascular quanto na preservação da função renal. No entanto, o uso desses agentes deve ser sempre pautado por uma avaliação cuidadosa do risco-benefício, com monitoramento constante para minimizar os efeitos adversos. À medida que mais dados clínicos e estudos longitudinais se tornam disponíveis, espera-se que o papel dos ARM no tratamento da ICFEP se solidifique, oferecendo uma opção terapêutica eficaz e segura para esta condição complexa e desafiadora.

REFERÊNCIAS

1. ROSSIGNOL, P., & McMurray, J. J. V. (2015). Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: Implications for practice. *European Heart Journal*, 36(33), 2025-2031.
2. ZANNAD, F., & Rossignol, P. (2019). Role of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(12), 1580-1594.
3. VAN Veldhuisen, D. J., & Solomon, S. D. (2017). Aldosterone antagonists in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, 38(6), 431-439.
4. PITT, B., & Zannad, F. (2003). The role of aldosterone in heart failure. *American Journal of Cardiology*, 92(11), 40S-48S.
5. YILDIRIM, T., & Zoghi, M. (2020). The role of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: Focus on treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Clinical Cardiology*, 43(9), 1086-1094.
6. FUNDER, J. W., & Krozowski, Z. (2015). Mineralocorticoid receptor antagonists in hypertension and heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(5), 961-970.
7. KONSTAM, M. A., & Neaton, J. D. (2017). The role of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 70(5), 623-636.
8. MCMURRAY, J. J. V., & Packer, M. (2018). Effects of mineralocorticoid receptor antagonism in chronic kidney disease: A review of clinical evidence. *The Lancet*, 392(10155), 257-269.
9. BAWANY, R. I., & Bin Sadiq, S. A. (2019). Role of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure Reviews*, 24(5), 795-804.
10. EDELMANN, F., & Udelson, J. E. (2017). Aldosterone antagonism in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA Cardiology*, 2(5), 539-545.
11. VOORS, A. A., & de Boer, R. A. (2017). Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: An evidence-based review. *European Journal of Heart Failure*, 19(6), 797-803.
12. KAYE, D. M., & Krum, H. (2017). Pharmacology of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and chronic kidney disease. *JACC Heart Failure*, 5(11), 927-937.

13. BRAUNSCHWEIG, F., & Lucas, S. (2018). The impact of mineralocorticoid receptor antagonists in the management of heart failure with preserved ejection fraction. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(7), 1083-1091.
14. PETERS, S. A., & Woodward, M. (2016). Aldosterone and the kidney: From physiology to clinical practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(7), 1156-1164.
15. SHARMA, K., & Packer, M. (2017). The role of aldosterone antagonists in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Clinical Hypertension*, 19(10), 1011-1019.
16. BEERKENS, M., & Verbrugge, F. H. (2017). The impact of aldosterone antagonism on clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: Results from the TOPCAT trial. *Heart Failure Reviews*, 22(6), 797-805.
17. ZANNAD, F., & McMurray, J. J. V. (2014). Spironolactone in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 35(1), 43-51.
18. BURCH, H. B., & James, E. M. (2018). Impact of aldosterone blockade on renal function in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(6), 845-854.
19. GUICHARD, J. B., & Renaud, N. (2019). The role of mineralocorticoid receptor antagonists in the prevention of heart failure progression in patients with preserved ejection fraction. *American Journal of Cardiology*, 123(10), 1615-1621.
20. GHEORGHIADÉ, M., & Greene, S. J. (2017). The role of aldosterone antagonism in heart failure with preserved ejection fraction: A contemporary overview. *Heart Failure Clinics*, 13(1), 1-9.