



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**

**CAMPUS PASSO FUNDO**

**CURSO DE MEDICINA**

**HÉBERTON CARLOS NASCIMENTO PACHECO**

**O PAPEL DO ANTAGONISMO DA ALDOSTERONA NO MANEJO DA  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PASSO FUNDO / RS**

**Novembro de 2018**

**HÉBERTON CARLOS NASCIMENTO PACHECO**

**O PAPEL DO ANTAGONISMO DA ALDOSTERONA NO MANEJO DA  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado como requisito para obtenção de grau de Bacharel em Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul.

Orientador: MSc. Jairo José Caovilla

Coorientador: Carlos Alberto Santos de Mattos

**PASSO FUNDO / RS**

**Novembro de 2018**

## **Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS**

Pacheco, Héberton Carlos Nascimento

O Papel do Antagonismo da Aldosterona no Manejo da Insuficiência Cardíaca / Héberton Carlos Nascimento Pacheco. -- 2018.

38 f.

Orientador: Mestre Jario José Caovilla.

Co-orientador: Carlos Alberto Santos de Mattos.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Medicina, Passo Fundo, RS , 2018.

1. O Papel do Antagonismo da Aldosterona no Manejo da Insuficiência Cardíaca. I. Caovilla, Jario José, orient. II. Mattos, Carlos Alberto Santos de, co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

Dedico este trabalho a todos os meus professores. Não me imagino pertencendo a um mundo sem a arte da pedagogia.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador e coorientador pelo empenho, paciência e dedicação na realização deste trabalho.

Aos professores da Universidade Federal da Fronteira Sul que se empenham diariamente para garantir qualidade na formação médica.

Ao esforço que meus familiares realizam na minha formação, em especial ao meu irmão que se abdicou de muito por mim.

Ao amor da minha vida que faz do meu mundo um lugar melhor.

## RESUMO

Este trabalho expõe o estudo de revisão sistemática com o tema “O papel do antagonismo da aldosterona no manejo da insuficiência cardíaca”, descreve as principais características da insuficiência cardíaca, traz o detalhamento do Projeto de Pesquisa elaborado no segundo semestre de 2017 na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I e a síntese do Artigo Científico elaborado a partir da revisão sistemática realizada no segundo semestre de 2018 na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II de acordo com as normas da revista da Associação Brasileira de Cardiologia. Traz, também, de forma detalhada, os demais elementos que compõe a estrutura do volume final do Trabalho de Conclusão de Curso. O artigo presente neste volume consta com sua própria estruturação (resumo, introdução, metodologia, figuras, referência e anexo) que está indexada no item 3 (três) do sumário.

## ABSTRACT

This paper presents the systematic review study with the theme "The role of aldosterone antagonism in the management of heart failure", describes the main characteristics of heart failure, brings the details of the Research Project prepared in the second half of 2017 in the discipline of *Trabalho de Conclusão de Curso I* and the synthesis of the Scientific Article elaborated from the systematic review carried out in the second semester of 2018 in the discipline of *Trabalho de Conclusão de Curso II* according to the norms of the journal of the *Associação Brasileira de Cardiologia*. It also brings in detail the other elements that make up the structure of the final volume of the *Trabalho de Conclusão de Curso*. The article presented in this volume has its own structure (summary, introduction, methodology, figures, reference and annex) that is indexed in item 3 (three) of the summary.

## LISTA DE SIGLAS

**ABC** - Associação Brasileira de Cardiologia

**ACC/AHA** - *American College of Cardiology/American Heart Association*

**ACTH** - *Adrenocorticotropic Hormone*

**AINE** - Anti-Inflamatório Não Esteroidal

**AP-1** - Proteína Ativadora 1

**ARM** - Antagonista do Receptor Minerocorticoide

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral

**BIOSTAT-CHF** - *Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*

**BRA** - Bloqueador do Receptor de Angiotensina

**BVS** - Biblioteca Virtual em Saúde

**CDI** - Cardiodesfibrilador implantável

**EMPHASIS** - *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*

**EPHESUS** - *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*

**EVEREST** - *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan*

**FEVE** - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

**IAM** - Infarto Agudo do Miocárdio

**IECA** - Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

**IC** - Insuficiência Cardíaca

**ICC** - Insuficiência Cardíaca Congestiva

**LILACS** - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

**MEDLINE** - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

**NF-Kb** - Fator Nuclear *Kappa B*

**NYHA** - *New York Heart Association*

**RALES** - *Randomized Aldactone Evaluation Study*

**SciELO** - *Scientific Electronic Library Online*

**SRAA** - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

**TFG** - Taxa de Filtração Glomerular

**TOPCAT** - *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist*

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b>	<b>10</b>
2.1 PROJETO DE PESQUISA	10
2.1.1 Resumo	10
2.1.2 Tema	10
2.1.3 Problema	11
2.1.4 Hipótese	11
2.1.5 Objetivos	11
2.1.5.1 Objetivo geral	11
2.1.5.2 Objetivos específicos	11
2.1.6 Justificativa	12
2.1.7 Referencial teórico	12
2.1.7.1 Insuficiência Cardíaca	12
2.1.7.2 Aldosterona: fisiologia e fisiopatologia	13
2.1.7.3 O papel potencial da aldosterona na progressão da IC	14
2.1.7.4 O antagonismo da aldosterona	15
2.1.8 Metodologia	16
2.1.8.1 Tipo de estudo	16
2.1.8.2 Local e período de realização	16
2.1.8.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis	17
2.1.8.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	17
2.1.8.5 Extração dos dados dos estudos elegíveis	18
2.1.9 Recursos	18
2.1.10 Cronograma	19
2.1.11 Referências	20
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA	22
<b>3. ARTIGO</b>	<b>23</b>
<b>4. ANEXO</b>	<b>38</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um importante e crescente problema de saúde pública. Nos Estados Unidos estima-se que 5 milhões de pessoas têm esta síndrome. A cada ano 400 mil novos casos são diagnosticados e 1 milhão de hospitalizações acontecem com um custo aproximado de 20 bilhões de dólares/ano. O tratamento correto dos pacientes pode modificar este quadro com melhora da qualidade de vida, redução da mortalidade e das internações hospitalares.<sup>1</sup>

Os conhecimentos sobre IC aumentaram muito nos últimos anos. Hoje conhecemos melhor sua fisiopatologia, sua história natural, temos novas opções terapêuticas e com elas podemos modificar a evolução da enfermidade. Independente do grande desenvolvimento tecnológico e de recursos terapêuticos mais amplos, a incidência de IC vem aumentando. Isto se deve em parte ao envelhecimento da população e de outra parte, ao controle mais efetivo da cardiopatia de base resultando, como consequência, numa maior probabilidade da ocorrência de IC, fase final comum das doenças cardiológicas.

Os estudos de *Framingham* e “*Framingham offspring*” que constituem a principal fonte de dados sobre a epidemiologia desta síndrome, mostraram que a IC compromete, aproximadamente, 2,5% da população com idade igual ou maior que 45 anos, sendo bem mais frequente entre os idosos (>65 anos).<sup>1,2</sup> O advento da ecocardiografia possibilitou a identificação da disfunção ventricular na população geral e os estudos epidemiológicos têm mostrado que a incidência de disfunção é de 4%, sendo em cerca de 50% de forma assintomática.<sup>3</sup> Com o controle mais efetivo da hipertensão arterial sistêmica, a doença isquêmica do coração tornou-se a principal causa de IC em adultos<sup>2,4</sup> fato observado nos grandes estudos multicêntricos.

A IC é uma doença muito limitante que tem características malignas, com alta mortalidade nas formas avançadas.<sup>5</sup> Vários estudos mostraram que a mortalidade chega a 50% em um ano em pacientes com classe funcional IV da *New York Heart Association* (NYHA) e que é maior naqueles que necessitam de suporte inotrópico para sua compensação.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 PROJETO DE PESQUISA**

#### **2.1.1 Resumo**

A insuficiência cardíaca é uma patologia crescente e que consome uma parcela importante da verba destinada a saúde, uma vez que o paciente portador dessa patologia faz uso de diversos medicamentos, realiza inúmeras reinternações e, por conta das morbidades, acaba encerrando suas atividades laborais mais cedo que a média da população. Entre as modalidades terapêuticas para tratar essa patologia, o antagonismo da aldosterona têm se mostrado muito efetivo, pois diminui as complicações e contribuem para o aumento da sobrevivência desses pacientes. Importantes estudos (p. ex.: RALES, EPHESUS, EMPHASIS e TOPCAT) apontaram a importância do antagonismo da aldosterona no tratamento da insuficiência, já que a hipomodulação da atividade da aldosterona muda o curso natural da doença. Este trabalho tem como objetivo descrever o papel do antagonismo da aldosterona no manejo dessa síndrome. Usando-se os Descritores de Ciência da Saúde (DeCS), realizou-se uma busca sistemática, sequencial, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) de artigos de investigação em biomedicina com o tema “antagonismo da aldosterona no controle da insuficiência cardíaca”. Os resultados dos estudos serão apresentados em forma de artigo integrando o corpo deste trabalho.

Palavras-chaves: Insuficiência cardíaca. Antagonismo da aldosterona. Antagonista do Receptor Mineralocorticoide.

#### **2.1.2 Tema**

O papel do antagonismo da aldosterona no manejo da insuficiência cardíaca

### **2.1.3 Problema**

O antagonismo da aldosterona produz algum impacto clínico nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca?

### **2.1.4 Hipótese**

O antagonismo da aldosterona no manejo da insuficiência cardíaca aumenta a sobrevida, reduzem complicações e tempo de internação e melhora a performance clínica dos pacientes.

### **2.1.5 Objetivos**

#### **2.1.5.1 Objetivo geral**

Descrever os efeitos do antagonismo da aldosterona no manejo da insuficiência cardíaca.

#### **2.1.5.2 Objetivos específicos**

Reunir todos os artigos encontrados na PubMed com o bloco de buscadores, publicados nos últimos 5 (cinco) anos.

Revisar os artigos selecionados, através de leitura minuciosa dos dados obtidos em cada estudo.

Trabalhar os dados encontrados afim de sintetizar uma revisão descritiva do antagonismo da aldosterona no manejo clínico da insuficiência cardíaca.

### 2.1.6 Justificativa

A prevalência de IC está aumentando, em parte porque as terapêuticas atuais para as doenças cardíacas, como infarto do miocárdio, cardiopatia valvar e arritmias, têm permitido que os pacientes sobrevivam por mais tempo. Com isso, cada vez mais tem-se usado fármacos para o manejo desses pacientes, entre eles, os inibidores da aldosterona, portanto faz-se necessário estudos que avaliem sua efetividade, seus riscos e benefícios no manejo de pacientes com IC, bem como sua avaliação individual e conjunta aos demais fármacos usados para tratar o paciente cardiopata.

### 2.1.7 Referencial teórico

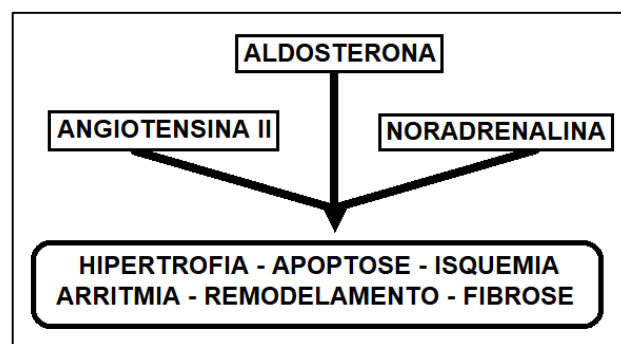
#### 2.1.7.1 Insuficiência Cardíaca

A conceituação mais abrangente da IC foi proposta por Milton Packer que a definiu como sendo “uma síndrome clínica complexa, caracterizada por anormalidades da função ventricular esquerda e da regulação neuro-humoral, acompanhadas de intolerância ao esforço, retenção hídrica e redução da longevidade”.<sup>6</sup> Quando há disfunção ventricular, uma série de mecanismos adaptativos são utilizados para restaurar o estado hemodinâmico normal. O mecanismo de *Frank-Starling*, a hipertrofia ventricular e a mobilização adrenérgica e do sistema renina-angiotensina-aldosterona são os principais recursos para o restabelecimento da performance ventricular. Quando os referidos mecanismos não são mais capazes de manter o débito cardíaco, a IC manifesta-se clinicamente.

A consequente modificação do volume e da geometria do coração é chamada de remodelamento ventricular. Os mecanismos de regulação heterométrica, a ativação neuro-humoral e a síntese de colágeno são responsáveis por este processo. Os mesmos mediadores neuro-humorais que, inicialmente, mantêm o paciente compensado, com o decorrer do tempo, passam a ter um efeito deletério sobre a função miocárdica. Este fenômeno é conhecido como remodelamento cardíaco adverso, o qual é responsável pela evolução progressiva e desfavorável da doença (Figura 1).

O controle da ativação neuro-humoral presente na IC é reconhecido como o principal recurso terapêutico nos pacientes com esta síndrome. Os betabloqueadores, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou os bloqueadores dos receptores da angiotensina e o antagonismo da aldosterona, têm uma base científica racional no tratamento dos pacientes com IC, com um impacto muito forte sobre a morbidade e mortalidade conforme observado em vários ensaios clínicos randomizados.<sup>7,8</sup>

Figura 1 - Efeitos dos hormônios no tecido cardíaco.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

#### 2.1.7.2 Aldosterona: fisiologia e fisiopatologia

O papel crítico da aldosterona na homeostase hidrossalina é mediado, principalmente, por alterações na atividade do sistema renina-angiotensina. A angiotensina II é o peptídeo biologicamente mais ativo desse sistema, e é responsável por um potente estímulo para a liberação da aldosterona pela glândula supra-renal. O potássio é um íon que estimula diretamente a secreção de aldosterona, independente de qualquer efeito do sistema renina-angiotensina circulante. Um aumento agudo no potássio sérico de 0,1 mEq/L pode produzir até 25% de acréscimo nos níveis séricos de aldosterona. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o secretagogo agudo mais potente da aldosterona, geralmente respondendo ao estresse, entretanto estudos em humanos e animais têm mostrado que uma infusão de ACTH apresenta curto efeito de ação, exceto se for feita de forma pulsátil.<sup>9</sup>

O mecanismo de ação clássico da aldosterona é caracterizado por seus efeitos nas células epiteliais. A sua ação primária está confinada nas células principais dos ductos coletores, resultando numa mudança da permeabilidade celular ao sódio. O potássio e o hidrogênio

deslocam-se para fora da célula simplesmente por uma alteração no gradiente eletroquímico do meio.<sup>9</sup>

Fibrilas de colágeno tipo I e III compreendem cerca de 85% do interstício cardíaco<sup>10</sup> e representam um alvo crucial para o anti-remodelamento e para a terapia de cardioproteção. Níveis elevados de alguns marcadores da síntese de colágeno e de sua degradação, como o pró-colágeno tipo III tem um significado no prognóstico da IC e são considerados preditores independentes de mortalidade.<sup>11</sup>

Atualmente sabe-se que a aldosterona contribui para o remodelamento miocárdico e vascular, causa aumento da rigidez miocárdica, alteração metabólica (hipocalemia) e indução a arritmias, bem como alterações da síntese de óxido nítrico e aumento do estresse oxidativo. A fibrose significativa tem consequências prejudiciais para a função contrátil do miocárdio e predispõe a um efeito arritmogênico muitas vezes associado com a morte súbita.<sup>12</sup>

#### 2.1.7.3 O papel potencial da aldosterona na progressão da IC

A produção de aldosterona está aumentada na IC e pode ter uma influência importante no remodelamento cardíaco e na progressão da IC. Inicialmente, isto é uma resposta adaptativa à injúria cardíaca com a aldosterona facilitando a expansão de volume para manter o débito cardíaco e promover a formação da “cicatriz” de cura. Entretanto, a elevação crônica da aldosterona sem modulação fisiológica conduz ao remodelamento patológico do coração e da circulação periférica, derivando à progressiva mal adaptação e, a seguir, a uma evolução clínica caracterizada por descompensação e, finalmente, morte. Certamente, durante os estágios iniciais da IC, a elaboração do peptídeo natriurético atrial e do óxido nítrico podem servir para modular a produção de aldosterona.<sup>13</sup>

O efeito tecidual direto do aumento da produção de aldosterona é intensificar a proliferação fibroblástica levando a produção local de colágeno. A proliferação dos fibroblastos e a produção de colágeno conduzem a um aumento da rigidez passiva com comprometimento da distensibilidade ventricular o que causa disfunção diastólica inicial e a seguir disfunção sistólica e diminuição da complacência arterial. Há uma relação inversa entre os níveis de aldosterona e a complacência arterial em pacientes com IC.<sup>14</sup> Em adição, o aumento de fibrose ao redor dos miócitos pode aumentar a distância para a liberação de oxigênio e nutrientes,

impede a comunicação célula a célula e, por último, compromete a sobrevivência celular. Este cenário fornece o substrato clássico para a ocorrência de arritmias ventriculares, necrose e apoptose das fibras miocárdicas o que predispõe a dilatação ventricular progressiva e a morte súbita.<sup>15</sup>

O uso de um antagonista da aldosterona em combinação com um IECA ou bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA), nos pacientes com IC, tem uma base conceitual terapêutica muito atrativa.

#### 2.1.7.4 O antagonismo da aldosterona

Em 1957 Kagawa e cols. desenvolveram o modelo animal que agora é, habitualmente, utilizado para mensurar a atividade do bloqueio mineralocorticoide. Eles repetiram as observações de que a progesterona e outros esteroides poderiam antagonizar a ação mineralocorticoide. Entre 1957 e 1958 Cella e cols. fizeram uma série de modificações em uma molécula original que era composta por elementos da série de modificações em uma molécula original que era composta por elementos da estrutura da progesterona e elementos da estrutura da digoxina. Estas mudanças conduziram ao aumento do bloqueio da aldosterona e este composto foi denominado espironolactona.<sup>16</sup> Devido a sua afinidade por receptores de progesterona e androgênicos, o seu uso, principalmente quando em doses altas ou por períodos prolongados, foi associado com efeitos colaterais endócrinos como a irregularidade menstrual, a perda de libido, a ginecomastia e a impotência.

O antagonismo da aldosterona na prática clínica, em pacientes com IC, tem a sua base científica fundamentada em dois ensaios clínicos randomizados principais: *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) e *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS).

## 2.1.8 Metodologia

### 2.1.8.1 Tipo de estudo

#### Revisão sistemática

### 2.1.8.2 Local e período de realização

No mês de julho de 2018, usando-se os Descritores de Ciência da Saúde (DeCS), realizara-se uma busca sistemática, sequencial, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)<sup>1</sup> de artigos de investigação em biomedicina com o tema “antagonismo da aldosterona no controle da insuficiência cardíaca”.

Uma combinação de termos e/ou palavras-chave será utilizada para assegurar a máxima captura de artigos: *aldosterone antagonism*, *aldosterone antagonist*, *mineralocorticoid receptor antagonist*, *mineralocorticoid receptor antagonism* e *heart failure*, sendo que se adicionou-se o filtro *Title* em todos esses descritores. Os trabalhos ainda serão filtrados quanto ao tipo de estudo (ensaio clínico), estudos publicados nos últimos 5 (cinco) anos e quanto a espécie estudada (humanos). Nenhum outro filtro será adicionado. Com a inclusão desses critérios de busca, todos os trabalhos usados podem ser instantaneamente localizados através do seguinte detalhamento: (ti:(heart failure)) AND (ti:(mineralocorticoid receptor antagonism)) OR (ti:(mineralocorticoid receptor antagonist)) OR (ti:(aldosterone antagonist)) OR (ti:(aldosterone antagonism)) AND (instance:"regional") AND (instance:"regional").

Após a busca nas bases, realizara-se leitura crítica dos estudos encontrados por dois revisores. As avaliações discordantes sofreram análise de um terceiro revisor. Os ensaios clínicos que não apresentarem ligação direta com o tema proposto serão excluídos do estudo. O estudo será reavaliado pelos revisores para determinar o desempate em caso de discordância.

---

<sup>1</sup> A BVS foi desenvolvida sob a coordenação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), possui várias bases de dados, entre elas a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE); *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), entre outras.



Selecionado os estudos, irá se elaborar síntese desses ensaios clínicos sumarizando as características dos estudos incluídos, as características basais dos indivíduos investigados e os resultados principais de cada pesquisa, culminando na confecção de um artigo científico baseado nas normas da revista da <sup>2</sup>Associação Brasileira de Cardiologia (ABC).

#### 2.1.8.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis

A qualidade dos ensaios clínicos que serão selecionados será avaliada conforme o escore de *Jadad*, o qual define os estudos de acordo com a pontuação a partir de 5 (cinco) variáveis dicotômicas, sendo que um estudo com pontuação inferior a 3 (três) é classificado de má qualidade. (Tabela 1)

Tabela 1 - Escala de *Jadad*

VARIÁVEIS	SIM	NÃO
O estudo foi descrito como aleatório?		
O método é adequado?		
O estudo foi descrito como duplo-cego?		
O método é adequado?		
Houve descrição das perdas e exclusões?		

Fonte: *Jadad et al* (1997)

#### 2.1.8.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Serão incluídos no estudo todos os trabalhos localizados nas bases de dados supracitadas que tenham sido devidamente classificadas pelos métodos de seleção (estudo do tipo ensaio clínico, publicados no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017), que apresentem no título do trabalho relação direta com o estudo proposto, que tenham um Escore de *Jadad* maior ou igual a 3 (três) e que seja possível sua leitura na íntegra. Os artigos que não estiverem disponíveis na íntegra, serão recrutados via *e-mail* a partir de contato direto com seus autores.

<sup>2</sup> A Associação Brasileira de Cardiologia disponibiliza em sua página virtual manual normativo para elaboração de artigos científicos para futuras publicações. O artigo confeccionado a partir dessa revisão sistemática segue tais normas disponíveis no endereço eletrônico [http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/pdf/Novas\\_Normas\\_ABC\\_Portugues\\_Final.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/pdf/Novas_Normas_ABC_Portugues_Final.pdf)

#### 2.1.8.5 Extração dos dados dos estudos elegíveis

Para extração dos dados dos estudos selecionados, se usará o Formulário de Extração de Dados (Tabela 2). Este questionário será aplicado em todos os estudos selecionados, afim de garantir homogeneidade na coleta de dados, garantido mais fidelidade ao trabalho. Os resultados com as características sumarizadas de cada estudo serão publicados em anexo ao artigo que fará parte deste documento.

Tabela 2 - Formulário de Extração de Dados de Ensaio Clínicos

<b>VARIÁVEL</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
Número do artigo	
Título do artigo	
Autor e ano de publicação	
Tamanho amostra	
Período de estudo	
Cegamento	
Descrição das perdas	
Descrição limitações	

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2017).

#### 2.1.9 Recursos

Os recursos usados no estudo serão financiados pelo próprio autor. (Tabela 3).

Tabela 3 - Recursos do estudo

<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>QTD</b>	<b>VALOR R\$</b>	<b>TOTAL</b>
Impressão preto/branco A4	200	0,20	400,00
Encadernação	3	5	15,00
<b>TOTAL</b>			<b>R\$65,00</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2017)

### 2.1.10 Cronograma

As atividades do projeto desde sua elaboração até a divulgação dos resultados levarão 18 meses, iniciado em Julho de 2017 com término em Novembro de 2018. Detalhamento das atividades estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 – Cronograma de atividades

	Julho 2017	Agosto 2017	Setembro 2017	Outubro 2017	Novembro 2017	Julho 2018	Agosto 2018	Setembro 2018	Outubro 2018	Novembro 2018
Escolha do tema	■									
Elaboração do projeto		■	■	■						
Apresentação do projeto					■					
Busca do material						■				
Leitura do material							■			
Avaliação dos dados							■			
Análise e interpretação							■			
Síntese do artigo do estudo								■		
Entrega do artigo									■	
Divulgação do artigo										■
Apresentação do TCC										■

Fonte: Elaborado pelo autor (2017)

### 2.1.11 Referências

- 1- Hunt, Sharon Ann. "ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)." *Journal of the American College of Cardiology* 46.6 (2005): e1-e82.
- 2- Kannel, W.B.; Ho, K.; Thom, T. Changing Epidemiological Features of Cardiac Failure. *Br Hear J* 1994; 72 (Suppl): S3-S9.
- 3- Sharpe, Norman, and Robert Doughty. "Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction." *The Lancet* 352 (1998): SI3-SI7.
- 4- Goldman, J.H.; Mckenna. The Epidemiology Of Heart Failure Secondary To Coronary Artery Disease. *Coronary Artery Dis* 1998; 9: 625-8.
- 5- Pereira Barretto, A.C.; Ramires, J.A.F. Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71(4); 635-42.
- 6- Zipes, DP, Libby, P., Bonow, RO, Mann, DL & Tomaselli, GF (2018). Doença cardíaca de Braunwald E-Book: Um livro de Medicina Cardiovascular . Elsevier Health Sciences.
- 7- Packer, M.; Bristow, M.R.; Cohn, J.N.; *Et Al*. The Effect Of carvedilol On Morbidity And Mortality In Patients With Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996;334:1439-55
- 8- Pitt, B. Effect Of Aldosterone Blockade In Patients With Systolic Left Ventricular Dysfunction: Implications Of The Rales And Ephesus Studies. *Mol Cell Endocrinol*,217:53-58;. 2004.
- 9- Williams, G.H. Aldosterone Biosynthesis, Regulation, and Classical Mechanism of Action. *Heart Fail Ver*, 10(1):7-13,2005.
- 10- Weber, K. Cardiac Interstitium in Health and Disease: The Fibrillar Collagen Network. *J Am Coll Cardiol*, 13:1637-1652,1989.
- 11- Zannad, F.; Radauceanu, A. Effect of Mr Blockade on Collagen Formation And Cardiovascular Disease With A Specific Emphasis on Heart Failure. *Heart Fail Ver*, 10:71-78,2005.
- 12- Heymes, C; Garnier, A.; et al. Aldosterone-Synthase Overexpression in Heart: A Tool to Explore Aldosterone's Effects. *Mol Cell Endocrinol*, 217:213-219,2004.
- 13- Szalay, K.S. et al. Interaction Between Ouabain, Atrial Natriuretic Peptide, Angiotensin II and Potassium: Effects on Rat Zona Glomerulosa Aldosterone Production. *Life Sci* 62:1845,1998.

14- Duprez, D.A. et al. Inverse Relationship Between Aldosterone and Large Artery Compliance in Chronical Treated Heart Failure Patients. *Eur Heart J* 19:1371,1998.

15- Liu, P. The Path to Cardiomyopathy: Cycles of Injury, Repair and Maladaption. *Curr Opin Cardiol* 11:291,1996.

16- Garthwaite, S.M.; McMahon, E.G. The Evolution or Aldosterone Antagonistas. *Mol Cell Endocrinol*, 217(1-2):27-31.2004.

## 2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

Alterações no Projeto de Pesquisa foram realizadas durante o desenvolvimento deste trabalho para otimizar sua confecção. Seguem mudanças realizadas no projeto original:

- 1- A combinação dos termos e palavras chaves foi modificada afim de aumentar a acurácia dos artigos selecionados para revisão em relação ao tema proposto. Os buscadores *aldosterone antagonism*, *aldosterone antagonist*, *mineralocorticoid receptor antagonista* e *mineralocorticoid receptor antagonism* deverão constar no título, resumo ou assunto do artigo.
- 2- O cronograma foi adaptado conforme o desenvolvimento da pesquisa. A busca pelos artigos nas bases de dados não se deu em julho de 2018, mas em agosto de 2018.
- 3- O orçamento final do estudo sofreu alterações. O total dos gastos foi de R\$ 109,00.

### 3. ARTIGO

#### O PAPEL DO ANTAGONISMO DA ALDOSTERONA NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

#### THE ROLE OF ALDOSTERONE ANTAGONISM IN THE MANAGEMENT OF HEART FAILURE: SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

<sup>3</sup> Héberon Pacheco. <sup>4</sup> Carlos Alberto Santos de Mattos. <sup>5</sup> Jairo José Caovilla.

### RESUMO

A insuficiência cardíaca sistólica é configurada pelo aumento excêntrico do músculo cardíaco, secundária às múltiplas alterações que culminam na diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda, envolvendo quatro grandes sistemas: o próprio coração, a vascularização, o rim e circuitos reguladores neuro-humorais. Seu tratamento requer o uso de medicações que, com variados mecanismos de ação, contrapõe as alterações estruturais e neuroendócrinas dessa síndrome. Este trabalho tem como objetivo descrever o papel do antagonismo da aldosterona no manejo do paciente com insuficiência cardíaca (IC). Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos publicados nos últimos 5 cinco anos envolvendo o antagonismo da aldosterona para tratamento da IC. A busca dos artigos foi feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) usando-se uma combinação dos termos relacionados diretamente ao tema. A escala de *Jadad* foi usada como método de avaliação da qualidade dos artigos. Dos títulos encontrados, 12 foram selecionados para esta revisão. Os estudos avaliados evidenciaram que antagonismo da aldosterona é efetivo no tratamento da IC, todavia as evidências de benefício estão restritas a um grupo determinado de pacientes. Novos ensaios clínicos randomizados devem definir, no futuro próximo, se existem benefícios mais abrangentes nos portadores dessa síndrome clínica ou em outras formas de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Antagonismo da aldosterona. Antagonista do Receptor Mineralocorticoide.

### ABSTRACT

The systolic heart failure is configured by the eccentric increase of the cardiac muscle secondary to the multiple alterations that culminate in the reduction of the left ventricular ejection fraction, involving four great systems: the own heart, the vascularization, the kidney and neurohumoral regulatory circuits. Its treatment requires the use of medications that, with varied mechanisms of action, try to counterbalance the pathological changes caused by heart failure (HF). To evaluate the impact of aldosterone antagonism on the HF patient, this study

---

<sup>3</sup> Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul.

<sup>4</sup> Co-orientador, médico cardiologista e hemodinamicista no Hospital da Cidade em Passo Fundo/RS

<sup>5</sup> Orientador, mestre em medicina e nefrologista no Hospital da Cidade em Passo Fundo/RS

was elaborated. This article is a systematic review of clinical trials published in the last 5 years involving aldosterone antagonism for the treatment of HF. The search for articles for review was done in the *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) using a combination of terms related directly to the theme. The Jadad scale was used as a method to evaluate the quality of articles. Of the titles found, 12 were selected for this review. The studies evaluated showed that aldosterone antagonism is effective in the treatment of HF, but the evidence of benefit is restricted to a specific group of patients. New randomized clinical trials should define, in the near future, whether there are more comprehensive benefits in patients with this clinical syndrome or in other forms of cardiovascular disease.

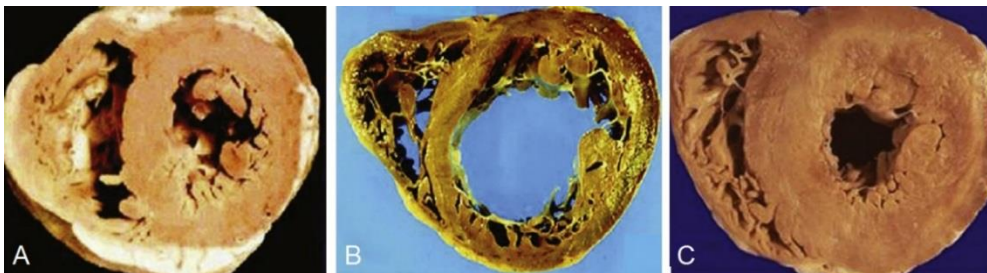
Key words: Heart failure. Antagonism of aldosterone. Mineralocorticoid Receptor Antagonist.

## INTRODUÇÃO

Com grande impacto na saúde pública, a insuficiência cardíaca (IC), em virtude do aumento da expectativa de vida, é uma crescente síndrome que tem como causa as patologias que acometem o músculo cardíaco. A identificação dessa patologia, bem como seus estadiamento e tratamento podem modificar seu prognóstico, reduzindo a morbidade induzida por esta patologia.<sup>1</sup>

Dividida resumidamente nas suas formas sistólica e diastólica, esta primeira abrange a maioria dos casos. É configurada pelo aumento excêntrico do músculo cardíaco (Figura 1) secundária à múltiplas alterações que culminam na diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE).<sup>2</sup>

Figura 1 - Cortes transversais de necropsia do coração



Nota: (A) Coração normal, (B) Hipertrofia excêntrica e (C) Hipertrofia concêntrica.

Fonte: ZIPES.<sup>2</sup>



Envolvendo quatro grandes sistemas (o próprio coração, a vascularização, o rim e circuitos reguladores neuro-humorais), a fisiopatologia da IC sistólica é relativamente bem compreendida (Figura 2).<sup>3</sup>

Toda sobrecarga ao músculo cardíaco - perda de massa muscular, sobrecarga do miocárdio saudável restante; hipertensão crônica; ou defeitos valvares - eventualmente levarão à falha do órgão em produzir débito cardíaco (DC) suficiente.<sup>3</sup>

A sobrecarga induz alterações cardíacas compensatórias a um elevado custo quando o sistema fica exacerbado. A hipertrofia miocárdica reduz a relação do volume capilar/miócito (menos suprimento de O<sub>2</sub> ao miócito), causando déficit de energia e reprogramação metabólica. Isso induz a uma expressão gênica alterada de canais iônicos, proteínas reguladoras de Ca<sup>++</sup> e proteínas contráteis. Inicialmente esse efeito pode ser considerado benéfico (adaptações de economia de energia); todavia isso agrava a contratilidade e predispõe arritmias. Concomitantemente, os fibroblastos proliferam e depositam quantidades cada vez maiores de matriz extracelular. Esta fibrose na IC também favorece arritmias, aumenta a rigidez do coração e interrompe a comunicação miócito-miócito (alterando a condução coordenada e transmissão da força).<sup>3</sup>

Como efeito final à esta cascata, a sobrecarga leva à morte do miócito cardíaco por apoptose ou necrose. Coletivamente, essas adaptações adversas são chamadas remodelação patológica. Algumas dessas alterações são consequências diretas e intrínsecas da sobrecarga (por exemplo, hipertrofia, expressão gênica alterada); outros são secundários a ativação neuro-humoral e, portanto, suscetível a agentes de bloqueio neuro-humoral.<sup>3</sup>

Um parâmetro crítico da função cardíaca é a rigidez vascular, que determina a pós carga e aumenta com o envelhecimento. A IC pode ser consequência desse envelhecimento vascular, reduzindo sua elasticidade, impedindo que os vasos se distendam durante a sístole e contraíam durante a diástole. A hipertensão arterial e o diabetes mellitus são as principais razões para endurecimento prematuro dos vasos sanguíneos, o que impõe aumento da pós-carga para o coração e contribui para a IC.<sup>3</sup>

O rim controla o volume intravascular regulando a excreção de sódio e água. Em condições normais, mecanismos autorregulatórios e neuro-humorais garantem uma taxa de filtração glomerular (TFG) e diurese adequadas em uma ampla gama de pressões de perfusão renal. Mecanismos proeminentes com relevância para IC são (1) a regulação da taxa de filtração

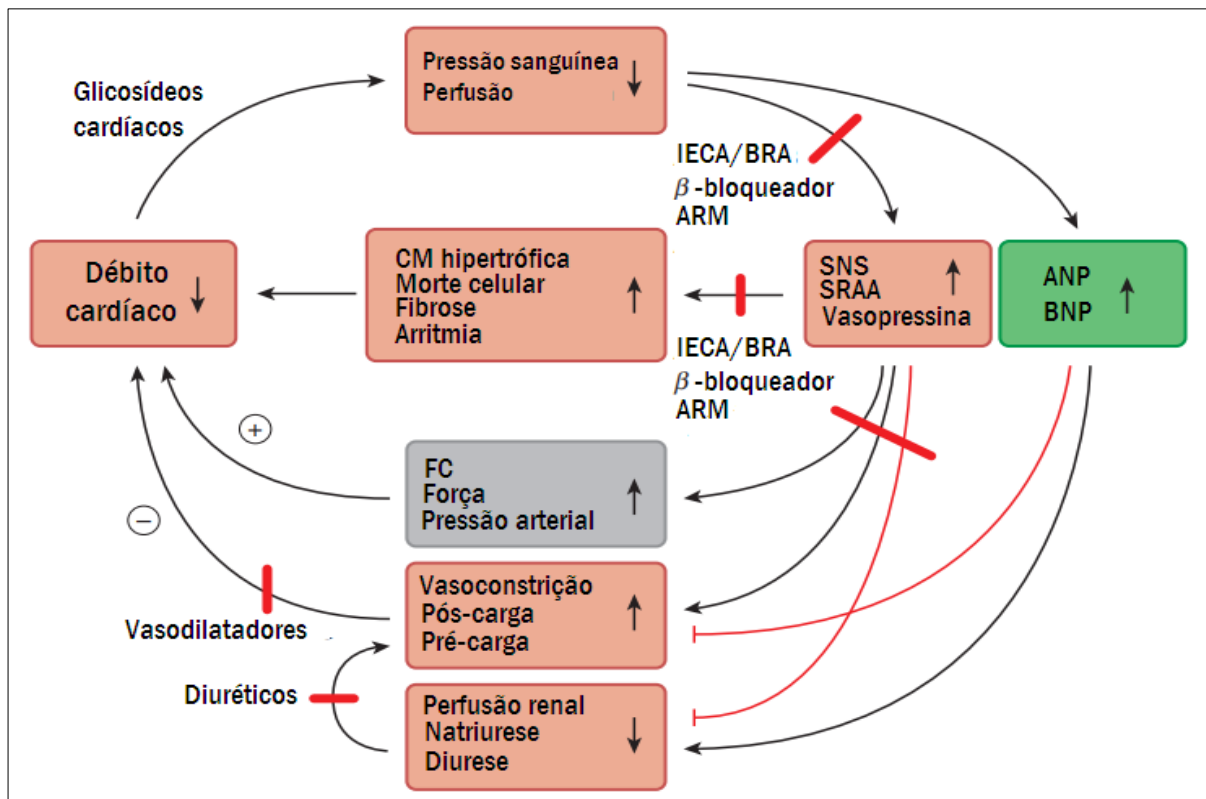
mediada por angiotensina II pela regulação do diâmetro da arteríola glomerular eferente; (2) a regulação da perfusão renal por um equilíbrio entre os efeitos promotores da constrição causada pela angiotensina II (via receptores angiotensina I) e vasopressina e a influência vasodilatadora das prostaglandinas (daí os efeitos deletérios dos anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs); (3) a regulação mediada pela aldosterona da reabsorção de sódio no túbulo distal; e (4) transporte de água regulado pela vasopressina nos ductos coletores. Na IC, todos os mecanismos estão desregulados e constituem alvos terapêuticos de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) e diuréticos.<sup>3</sup>

A diminuição do DC na IC leva à ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e aumento dos níveis plasmáticos de vasopressina e endotelina. Isto garante a perfusão de forma centralizada dos órgãos mais importantes como o cérebro e o coração (às custas do rim, fígado, e perfusão muscular esquelética) em situações de perda sanguínea aguda. Estes mecanismos são componentes da “resposta de luta ou fuga” e fornecem respostas fisiológicas de curto prazo úteis para alarme e perigo.<sup>3</sup>

Cronicamente, entretanto, a ativação neuro-humoral exerce efeitos deletérios que constituem um ciclo vicioso na IC. Por causa da diminuição da reserva contrátil, o coração fracassado é particularmente sensível a aumentos na pós-carga; tal aumento diminui ainda mais o DC. Diminuição da perfusão renal e aumento da produção de aldosterona reduzem a diurese e promovem volume sobrecarga, que aumenta a pré-carga cardíaca, dilatação e estresse da parede, um dos principais determinantes do consumo cardíaco de O<sub>2</sub>. Taquicardia e ações inotrópicas positivas das catecolaminas não só agudamente aumentam o DC, mas também promovem arritmias e aumento do consumo de O<sub>2</sub> em um coração falho e com falta de energia.<sup>3</sup>

A angiotensina II, a noradrenalina e a endotelina aceleram o remodelamento cardíaco patológico (hipertrofia, fibrose e morte celular). A aldosterona tem ações pro-fibróticas proeminentes. Este espectro de efeitos adversos é consequência da ativação neuro-humoral crônica e explica porque inibidores destes sistemas (IECA, BRA, betabloqueadores e ARM) aumentam a sobrevida dos pacientes com IC e são os pilares da corrente terapêutica.<sup>3</sup>

Figura 2 - Mecanismo patológicos da IC e intervenções terapêuticas



Nota: (ANP) atrial natriuretic peptide – peptídeo natriurético atrial, (ARM) antagonista do receptor mineralocorticoide, (BNP) brain-type natriuretic peptide – peptídeo natriurético cerebral, (BRA) bloqueador do receptor de angiotensina, (IECA) inibidor da enzima conversora de angiotensina, (FC) frequência cardíaca, (SNS) sistema nervoso simpático, (SRAA) sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Fonte: ESCHENHAGEN.<sup>3</sup>

O diagnóstico da IC é essencialmente clínico, porém os sinais e sintomas isoladamente apresentam limitações de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IC. Os achados mais específicos para o diagnóstico de IC são a presença de terceira bulha (B3) e a pressão venosa elevada, sendo, porém, pouco sensíveis.<sup>2</sup> O diagnóstico da IC podem ser sugestivo através da aplicação dos critérios de Framingham (Tabela 1), todavia esse escore carece de acurácia suficiente para serem empregados como uma estratégia diagnóstica definitiva. Segundo os critérios de Framingham, estabelece diagnóstico de IC na presença de dois critérios maiores e um menor ou um critério maior e dois menores. Para utilização de critérios menores, é necessária a ausência de qualquer condição que possa justificar a presença de um dos critérios.

Tabela 1 - Critérios de Framingham para diagnóstico IC

<b>CRITÉRIOS MAIORES</b>	<b>CRITÉRIOS MENORES</b>
Dispneia paroxística noturna	Edema de tornozelo bilateral
Turgência jugular a 45°	Tosse noturna
Estertores pulmonares crepitantes	Dispneia aos mínimos esforços
Cardiomegalia ao RX-T	Taquicardia (>120 bpm)
Edema agudo de pulmão	Derrame pleural
Galope de terceira bulha (B3)	
Refluxo hepatojugular	

Fonte: ZIPES.<sup>2</sup>

Uma vez realizado diagnóstico, a IC pode ser determinada pela fração de ejeção, gravidade dos sintomas (classificação funcional de *New York Heart Association* - NYHA) e o tempo de progressão da doença. A classificação de NYHA continua sendo a classificação usada para descrever e classificar a gravidade dos sintomas e se baseia no grau de tolerância ao exercício e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso (Tabela 2).<sup>2</sup>

Tabela 2 - Classificação da New York Heart Association – NYHA

<b>CLASSE FUNCIONAL</b>	<b>APRESENTAÇÃO CLÍNICA</b>
<b>Classe I</b>	Ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada para indivíduos normais
<b>Classe II</b>	Sintomas desencadeados por atividades cotidianas
<b>Classe III</b>	Sintomas desencadeados por atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços
<b>Classe IV</b>	Sintomas em repouso

Fonte: ZIPES.<sup>2</sup>

Enquanto a classificação segundo a NYHA valoriza a capacidade para o exercício e a gravidade dos sintomas da doença, a classificação por estágios da IC proposta pela *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) enfatiza o desenvolvimento e a progressão da doença<sup>2</sup> (Tabela 3). Essa classificação inclui desde o paciente com risco de desenvolver IC, cuja abordagem deve ser feita no sentido de prevenir seu desenvolvimento, quanto o paciente em estágio avançado da doença, que requer terapias específicas, como

transplante cardíaco e/ou dispositivos de assistência ventricular, portanto essa classificação dita as linhas de cuidado ao paciente com IC.<sup>2</sup>

Tabela 3 - Estadiamento da IC conforme lesão estrutural

ESTÁGIO	CONDIÇÃO	CONDUTA
A	Paciente de alto risco de desenvolver IC, ainda sem lesão estrutural	Não é indicado rastreamento por ecocardiograma
B	Pacientes com doença estrutural, porém sem sintomas	Se identificado através de ecocardiograma (ex: coronariopata) deve ser encaminhado de acordo com a linha de cuidado específica
C	Pacientes com doença estrutural e IC sintomática	Tratamento segundo a Linha de cuidado de IC
D	Pacientes refratários ao tratamento convencional	

Fonte: ZIPES.<sup>2</sup>

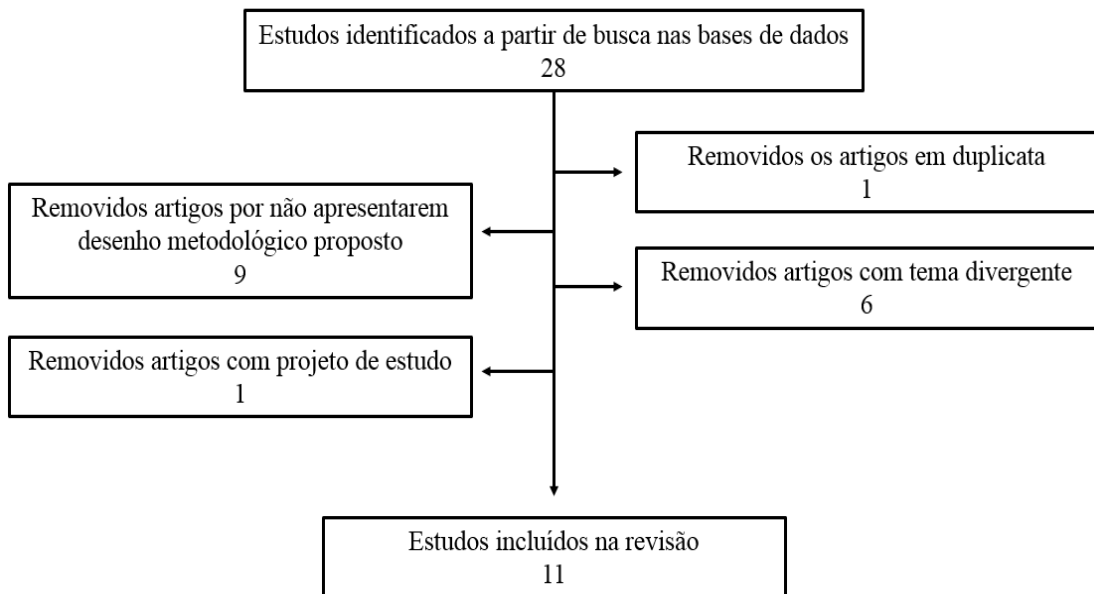
Antes de se estabelecer o tratamento do paciente com IC, é necessário estadiar a doença conforme classificações descritas para então direcionar a terapêutica. O tratamento da IC visa frear a progressão da doença e melhorar a performance do paciente. Para tal, drogas que agem na cascata dos sistemas envolvidos na patologia dessa síndrome são utilizadas. O escalonamento, a substituição, a alteração da posologia e a suspensão dessas drogas deverão ser realizadas de forma criteriosa, sempre levando em conta a sintomatologia do paciente e os exames de apoio ao diagnóstico. O paciente deverá ser reavaliado de forma continuada e proporcional à sua gravidade.<sup>3</sup>

Tendo notório papel na fisiopatologia dessa síndrome, a aldosterona se tornou um importante alvo terapêutico e, desde o final da década de 50, vem se desenvolvendo maneiras de antagonizar seu efeito em paciente com IC. Grandes ensaios envolvendo o antagonismo da aldosterona, entre eles o *Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)*, *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS)*, *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)* e o *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT)*, apontaram que o bloqueio ao receptor de aldosterona, no cenário da IC, tem um importante benefício terapêutico tanto na morbi-mortalidade dessa enfermidade. Este trabalho objetiva descrever o papel do antagonismo da aldosterona no manejo da IC.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática. Para identificar os artigos acerca do assunto, durante o mês de agosto de 2018, realizou-se uma busca sistemática, sequencial, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) de artigos de investigação em biomedicina com o tema “antagonismo da aldosterona no controle da insuficiência cardíaca”. Usou-se uma combinação dos termos: *aldosterone antagonism*, *aldosterone antagonist*, *mineralocorticoid receptor antagonist*, *mineralocorticoid receptor antagonism* e *heart failure*. Os trabalhos foram filtrados em ensaio clínicos publicados nos últimos 5 (cinco) anos. Após a busca nas bases, realizou-se leitura crítica dos estudos encontrados por dois revisores (HCNP & LCM). Foram incluídos na revisão todos os ensaios clínicos, publicados nos últimos 5 (cinco) anos, que apresentaram ligação direta com o tema proposto e com qualidade avaliada pelo Escore de *Jadad* maior ou igual a 3. Estudos em duplicata foram excluídos (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática



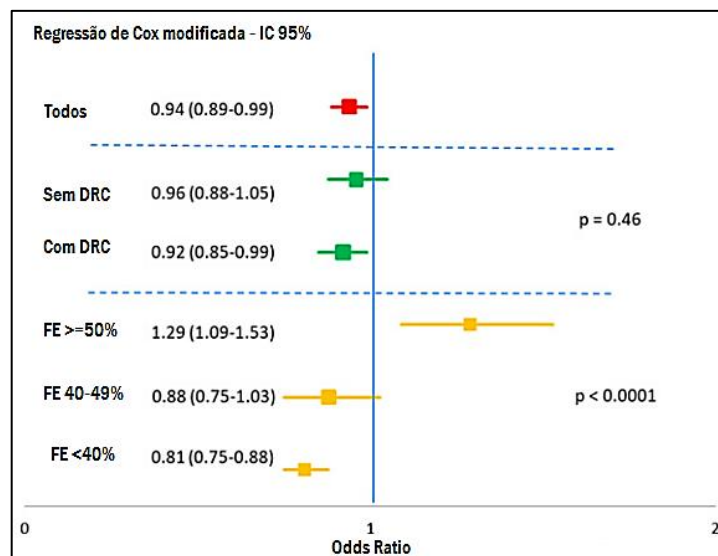
Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Para extração dos dados dos artigos, elaborou-se um instrumento contendo as seguintes informações: código do artigo, título, autor/ano de publicação, desenho metodológico, tamanho da amostra, período de estudo, cegamento, descrição das perdas, descrição das limitações (Anexo I).

## RESULTADOS

Nos estudos de Löfman, analisando o uso de drogas que antagonizam a aldosterona em pacientes com IC após IAM, identificou-se benefício apenas naqueles que possuíam fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 40%. Já naqueles com FEVE entre 40-49% o benefício foi discutível. Já nos pacientes com FEVE >50%, os desfechos negativos foram mais significantes quando usavam drogas antagonistas dos receptores de aldosterona (Figura 4). No mesmo cenário, a presença de insuficiência renal crônica (IRC) não alterou o prognóstico dos pacientes neste mesmo estudo.<sup>4</sup> Com resultados semelhantes, porém no ambiente hospitalar, Bistola, avaliando como desfecho morte, mostrou que o antagonismo da aldosterona configura fator de proteção em pacientes com FEVE <40%.<sup>5</sup>

Figura 4 – Risco relativo do antagonismo da aldosterona conforme FEVE



Fonte: LÖFMAN.<sup>4</sup>

Em um estudo multicêntrico, realizado na Arábia Saudita e países do Oriente Médio, no ambiente hospitalar (enfermaria, UTI e Unidade Coronariana – UCO), AlShamir demonstrou que, levando em conta os desfechos favoráveis ao antagonismo da aldosterona em pacientes com FEVE <40%, essa classe de medicamentos estaria sendo subutilizados. Apenas 37% dos pacientes candidatos à terapia receberam a droga.<sup>6</sup>

Ferreira, usando dados do estudo *Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure* (BIOSTAT-CHF), demonstrou que o pacientes que usavam fármacos antagonistas da aldosterona tiveram melhor controle pressórico e menos complicações decorrentes da hipocalemia. Identificou também, em concordância ao estudo de AlShamir, que essa terapêutica é subutilizada.<sup>7</sup> Dev, em 2016, também havia encontrado resultados semelhantes, onde, de forma gradual, houve descontinuação do uso de antagonistas mineralocorticoides.<sup>8</sup>

Achados do estudo de Chin mostraram que o uso concomitante de aspirina não atenuou os efeitos benéficos globais de eplerenone em pacientes com sintomas de IC e leves crônicas, não modificando o desfecho hospitalização e/ou morte cardiovascular.<sup>9</sup>

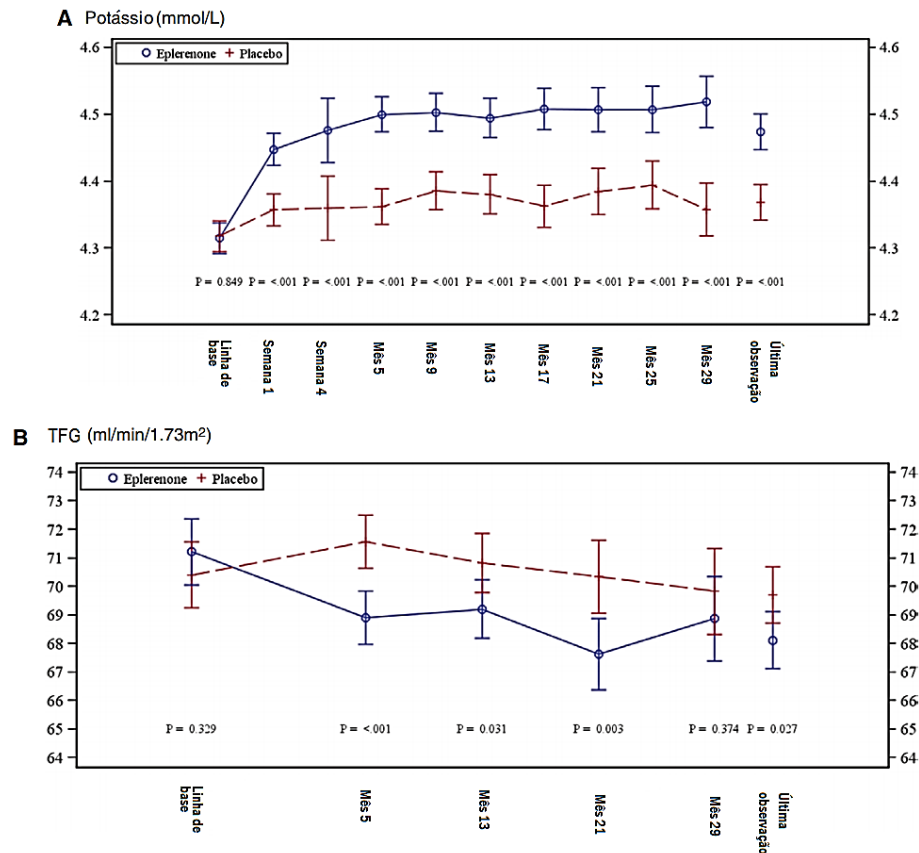
Avaliando um braço do estudo *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan* (EVEREST), Vaduganathan demonstrou redução do desfecho morte (tanto por causas cardíacas quanto não cardíacas) em paciente diabéticos que usavam antagonistas mineralocorticoide.<sup>10</sup>

Rossignol, em revisão de dados do estudo EMPHASIS, identificou que apesar da diminuição da TFG e do aumento nos níveis do potássio (Figura 5), os benefícios de sobrevivência associados ao uso da eplerenone são superiores a seus riscos, desde que o paciente seja monitorizado. Sugere que a *American Heart Association* aumente o valor limite da calemia para alteração na dose do antagonista mineralocorticoide para 5.5mmol/L, e não 5mmol/L como é atualmente. Os pacientes com maior risco de hipercalemia são justamente os que têm mais benefícios ao uso de antagonista mineralocorticoide.<sup>11</sup>

Em seus estudos, realizados em 2013, Pitt, para avaliar um novo fármaco antagonista da aldosterona, o BAY 94-8862, demonstrou que ele induziu menos hipercalemia, teve mais efeito anti-remodelamento do miocárdio e reduziu menos a TFG em relação à espironolactona.<sup>12</sup>



Figura 5 – Níveis potássio (A) e taxa de filtração glomerular (TFG) (B) em usuários de eplerenone *versus* placebo



Fonte: ROSSIGNOL.<sup>11</sup>

Avaliando o efeito da espironolactona no átrio, Kimura evidenciou que o antagonismo da aldosterona diminui o estiramento atrial e o seu remodelamento e impede o aumento no tempo de condução elétrica e heterogeneidade espacial de condução. Isso, somado, impede o crescimento auricular bem como a formação de substratos para a fibrilação atrial.<sup>13</sup>

## DISCUSSÃO

O estudo de Löfman comparou o efeito do antagonismo da aldosterona no paciente com IC de origem isquêmica. Analisou os desfechos em pacientes com graus diferentes da fração de ejeção e, nesse mesmo cenário, relacionou tais achados em pacientes com DRC. Pacientes em unidade de tratamento intensivo não foram incluídos no estudo, portanto seus achados têm

validade limitada a pacientes mais velhos e/ou críticos, que constituem a maioria daqueles que necessitam de cuidados em UTI.<sup>4</sup>

Em seu estudo, Bistola avaliou como desfecho a mortalidade no ambiente hospitalar em pacientes submetidos ao antagonismo da aldosterona com IC aguda e, na maioria das análises de subgrupos, o antagonismo da aldosterona configurou fator de proteção. Um grande viés do estudo é o fato da pesquisa não ter coletado as doses dos fármacos antagonistas da aldosterona, dificultando a mensuração da relação dose/efeito.<sup>5</sup>

Os resultados do estudo de AlShamir suportam a necessidade de iniciar um plano para melhorar a adesão a medicina baseada em evidências nos cuidados da IC. Seus estudos apontaram a subutilização de antagonistas da aldosterona naqueles que teriam indicação conforme estudos prévios que já comprovaram benefícios do antagonismo da aldosterona para tratar paciente com IC de FEVE <40%. O estudo de AlShamir teve importantes limitações, uma delas é quanto ao tamanho da amostra (inferior a 400 pacientes) e aos hospitais avaliados. O estudo não avaliou separadamente os resultados de hospitais acadêmicos de não acadêmicos, diminuindo sua validade externa.<sup>6</sup>

Ferreira, usando dados da coorte europeia BIOSTAT-CHF, demonstrou que pouco mais da metade dos pacientes candidatos à terapia antagonista da aldosterona de fato recebiam a droga e que 15% dos pacientes corretamente prescritos descontinuavam o tratamento. Uma importante observação é quanto ao cegamento. Os médicos que prescreviam não foram cegados e tinham a ciência de estarem participando de um estudo para avaliar a prescrição do fármaco, portanto, os dados coletados não refletem o *status* no mundo-real.<sup>7</sup>

Chin não encontrou nenhuma relação direta quando avaliou os efeitos dos antagonistas de mineralocorticoides quando usados em concomitância à aspirina nos pacientes portadores de IC. Todavia alterações hemodinâmicas e de remodelação miocárdica não foram avaliadas neste estudo, portanto não foi possível avaliar a presença (ou ausência) de uma interação entre as prostaglandinas e da aldosterona nos processos de remodelação cardíaca na IC nesse estudo.<sup>9</sup>

O estudo EVEREST fornece um cenário ideal para a análise dos perfis clínicos de utilização de antagonistas mineralocorticoides: grande, multicêntrico, ensaio clínico global com acompanhamento de longo prazo e monitoramento pós-alta rigoroso dos parâmetros eletrolíticos e da função renal. Uma limitação do estudo é quanto ao diagnóstico de diabetes

mellitus. Foi baseado apenas no questionário, não havendo a verificação cruzada pelo histórico de medicação, duração da doença e outros detalhes que não estavam disponíveis.<sup>10</sup>

Um dos mais novos antagonistas da aldosterona, o BAY 94-8862, é altamente seletivo e tem uma elevada afinidade para o receptor mineralocorticoide. A espironolactona também tem uma elevada afinidade para esse receptor, todavia é menos seletiva. Isto explica os bem conhecidos efeitos colaterais anti-androgênicos da espironolactona, os quais limitam a adesão do paciente à terapia.<sup>11</sup>

Estudos experimentais têm demonstrado que o estiramento auricular prolonga o tempo de condução e aumenta a heterogeneidade espacial da condução. Em um modelo canino com IC, fibrose intersticial e condução heterogênea foram considerados determinantes importantes do substrato para fibrilação atrial. Em estudos com seres humanos a dilatação atrial e a redução na condução correlacionados com arritmias atriais. Uma velocidade de condução reduzida encurta o comprimento da onda e, assim, poderia estabilizar a fibrilação atrial. No estudo de Kimura, a redução de estiramento auricular e a inibição da remodelação atrial pela espironolactona foram associadas com a melhoria da condução auricular.<sup>13</sup>

Kasama, estudando os efeitos da espironolactona sobre o metabolismo da norepinefrina no músculo cardíaco descobriu que o fármaco otimiza a captação nesse neurotransmissor pelo miocárdio, melhorado os parâmetros evidenciados através do exame de captação da metaiodobenzilguanidina (MIBG). Isso leva a uma importante discussão acerca do exame de escolha e de terapias prévias ao uso do cardiodesfibrilador implantável (CDI). Até então, o exame que define o uso do equipamento tem sido o ecocardiograma cardíaco, todavia, pela sua baixa especificidade em identificar pacientes candidatos à uma potencial parada cardíaca tem sido baixa em relação ao exame com MIBG. Para aumentar a acurácia de identificação de pacientes com elevado potencial para desenvolver parada cardíaca, esse exame de Medicina Nuclear seria superior aos dados fornecidos pelo ecocardiograma. Como o antagonismo da aldosterona otimiza o metabolismo da norepinefrina pelas fibras cardíacas, ela poderia ser usada como terapia prévia até que o paciente crítico receba o CDI.<sup>14</sup>

## CONCLUSÃO

Diante dos estudos avaliados até aqui, infere-se que, nos pacientes portadores de IC com FEVE<40%, o antagonismo da aldosterona diminui a ocorrência de eventos desfavoráveis, além de apontar outros benefícios que precisam ser melhor estudados. Para tanto, novos ensaios clínicos devem definir se existem benefícios mais abrangentes ao antagonismo da aldosterona nos portadores de IC ou em outras formas de doenças cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hunt, Sharon Ann. "ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)." *Journal of the American College of Cardiology* 46.6 (2005): e1-e82.
- 2- Zipes, DP, Libby, P., Bonow, RO, Mann, DL & Tomaselli, GF (2018). *Doença cardíaca de Braunwald E-Book: Um livro de Medicina Cardiovascular*. Elsevier Health Sciences.
- 3- Eschenhagen, Thomas. Therapy of Heart Failure. In: Brunton, Laurence L.; Hilal-Dandan, Randa; Knollmann, Björn C. Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. In:13e. New York: Mc Graw Hill, 2018.
- 4- Löfman, Ida, et al. "Association Between Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Outcome in Myocardial Infarction Patients With Heart Failure." *Journal of the American Heart Association* 7.14 (2018): e009359.
- 5- Bistola, Vasiliki, et al. "Association of mineralocorticoid receptor antagonist use and in-hospital outcomes in patients with acute heart failure." *Clinical Research in Cardiology* 107.1 (2018): 76-86.
- 6- AlShamiri, Mostafa Q., et al. "Clinical Presentation, Predictors, and Outcomes Among Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA)-Eligible Acute Heart Failure Patients in the Heart Function Assessment Registry Trial in Saudi Arabia (HEARTS)." *Angiology* 69.4 (2018): 323-332.
- 7- Ferreira, João Pedro, et al. "Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF." *European journal of heart failure* 19.10 (2017): 1284-1293.

- 8- Dev, Sandesh, et al. "Temporal trends and hospital variation in mineralocorticoid receptor antagonist use in veterans discharged with heart failure." *Journal of the American Heart Association* 4.12 (2015): e002268.
- 9- Chin, Ken Lee, et al. "Aspirin does not reduce the clinical benefits of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: an analysis of the EMPHASIS-HF study." *European journal of heart failure* 18.9 (2016): 1175-1181.
- 10- Vaduganathan, Muthiah, et al. "Mineralocorticoid receptor antagonist use in hospitalized patients with heart failure, reduced ejection fraction, and diabetes mellitus (from the EVEREST trial)." *The American journal of cardiology* 114.5 (2014): 743-750.
- 11- Rossignol, Patrick, et al. "Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)." *Circulation: Heart Failure* 7.1 (2014): 51-58.
- 12- Pitt, Bertram, et al. "Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial." *European heart journal* 34.31 (2013): 2453-2463.
- 13- Kimura, Masayasu, et al. "Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on atrial conduction and remodeling in patients with heart failure." *Journal of cardiology* 57.2 (2011): 208-214.
- 14- Kasama, Shu, et al. "Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure." *International journal of cardiology* 167.1 (2013): 244-24

#### 4 ANEXO I - Características dos estudos

Nº	TÍTULO	A	B	C	D	E	F
1	Association Between Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Outcome in Myocardial Infarction Patients With Heart Failure	Lofman 2018	45.071	9a	S	S	S
2	Association of mineralocorticoid receptor antagonist use and in-hospital outcomes in patients with acute heart failure	Bistola 2017	4.953	6m	S	S	S
3	Clinical Presentation, Predictors, and Outcomes Among Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA)-Eligible Acute Heart Failure Patients in the Heart Function Assessment Registry Trial in Saudi Arabia (HEARTS)	AlShamiri 2017	387	14m	N	S	S
4	Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF	Ferreira 2017	1.325	24m	N	S	S
5	Aspirin does not reduce the clinical benefits of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: an analysis of the EMPHASIS-HF study	Chin 2016	2.737	21m	S	S	S
6	Temporal Trends and Hospital Variation in Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in Veterans Discharged With Heart Failure	Dev 2016	9.355	6a8m	N	S	S
7	Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in Hospitalized Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Diabetes Mellitus (from the EVEREST Trial)	Vaduganathan 2014	1.998	10m	S	S	S
8	Incidence, Determinants, and Prognostic Significance of Hyperkalemia and Worsening Renal Function in Patients With Heart Failure Receiving the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Eplerenone or Placebo in Addition to Optimal Medical Therapy: Results From the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)	Rossignol 2014	2.737	21m	S	S	S
9	Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial	Pitt 2013	458	19d	S	S	S
10	Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure	Kasama 2013	208	7a6m	S	S	S
11	Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on atrial conduction and remodeling in patients with heart failure	Kimura 2011	21	12m	S	S	S

Nota: (A) Autor/ano publicação; (B) Tamanho amostra; (C) Período de estudo; (D) Cegamento; (E) Descrição das perdas; (F) Descrição limitações.  
Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2018).