

# USO DE ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE ALDOSTERONA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

*Data de submissão: 30/05/2024*

*Data de aceite: 01/07/2024*

### **Orlando Vieira de Sousa**

Departamento de Ciências Farmacêuticas,  
Faculdade de Farmácia, Universidade  
Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora,  
MG, Brazil  
<http://lattes.cnpq.br/9797237863119033>

### **Glauciemar Del-Vechio-Vieira**

Secretaria de Saúde do Município de Juiz  
de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/9921087953268494>

### **Bruna Celeida Silva Santos**

Departamento de Ciências Farmacêuticas,  
Faculdade de Farmácia, Universidade  
Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora,  
MG, Brazil  
<http://lattes.cnpq.br/9592901649335302>

### **Julianna Oliveira de Lucas Xavier**

Departamento de Ciências Farmacêuticas,  
Faculdade de Farmácia, Universidade  
Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora,  
MG, Brazil  
<http://lattes.cnpq.br/9651862658018674>

### **Ana Lúcia Santos de Matos Araújo**

Departamento de Ciências Farmacêuticas,  
Faculdade de Farmácia, Universidade  
Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora,  
MG, Brazil  
<http://lattes.cnpq.br/0893671644627346>

**RESUMO:** A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição na qual o coração não consegue bombear sangue em quantidade suficiente para atender às necessidades do corpo. IC geralmente se desenvolve gradualmente após uma lesão cardíaca, como um ataque cardíaco ou hipertensão arterial, e está associada à perda de potássio e magnésio, além do aumento do risco de arritmias cardíacas e morte súbita. Diante dessas disfunções, é crucial entender o uso de antagonistas dos receptores de aldosterona para controlar e minimizar os efeitos prejudiciais da aldosterona em pacientes com IC. Tanto a espironolactona quanto a eplerenona, como antagonistas da aldosterona, têm a capacidade de bloquear os efeitos deletérios desse hormônio, incluindo o desenvolvimento de fibrose miocárdica, perivascular e perimiocítica. Portanto, esta revisão oferece contribuições valiosas para a identificação de fatores que afetam a saúde do paciente, destacando que o uso desses antagonistas pode beneficiar os pacientes, impedindo a progressão das lesões cardíacas e renais com efeitos positivos na redução da mortalidade, morbidade e progressão da IC e de patologias associadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência cardíaca. Aldosterona. Espironolactona. Eplerenona.

## USE OF ALDOSTERONE RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE

**ABSTRACT:** Heart failure (HF) is a condition in which the heart is unable to pump blood in sufficient quantities to meet the body's needs. HF typically develops gradually following a cardiac injury, such as a heart attack or hypertension, and is associated with the loss of potassium and magnesium, as well as an increased risk of cardiac arrhythmias and sudden death. Given these dysfunctions, it is crucial to understand the use of aldosterone receptor antagonists to control and minimize the detrimental effects of aldosterone in patients with HF. Both spironolactone and eplerenone, as aldosterone antagonists, have the ability to block the deleterious effects of this hormone, including the development of myocardial, perivascular, and perimyocytic fibrosis. Therefore, this review provides valuable contributions to identifying factors that affect patient health, highlighting that the use of these antagonists can benefit patients by preventing the progression of cardiac and renal lesions with positive effects on reducing mortality, morbidity, and the progression of HF and associated pathologies.

**KEYWORDS:** Heart failure. Aldosterone. Spironolactone. Eplerenone.

### INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC), também chamada de insuficiência cardíaca congestiva, é uma doença cardiovascular que se caracteriza pela incapacidade do coração de bombear sangue em quantidade suficiente para atender as necessidades dos tecidos. Os sintomas incluem dispneia, fadiga e edema, afetando significativamente a qualidade de vida do paciente (TROTTE *et al.*, 2014; ARRIGO *et al.*, 2020; MADDOX *et al.*, 2021; MADDOX *et al.*, 2024). As taxas de mortalidade são altas, com casos incidentes resultando em mortalidade de 30% em um ano e uma expectativa de vida reduzida ao longo da progressão da doença (ARRIGO *et al.*, 2020; MURPHY; ZAFAR; SHARIF, 2017; ZIAEIAN; FONAROW, 2016).

Considerando os aspectos fisiopatológicos, a diminuição da função cardíaca dispara mecanismos adaptativos que são usados para compensar e corrigir a disfunção ventricular, o que pode melhorar a função cardíaca e, muitas vezes, normalizá-la (DIAS; FERREIRA, 2011; TROTTE *et al.*, 2014; MADDOX *et al.*, 2024). No entanto, em situações mais complexas, esses mecanismos não são completamente suficientes e podem causar alterações funcionais do sistema cardiovascular. Dessa forma, as consequências do processo evolutiva da IC ocasionam uma contínua dilatação ventricular não adaptativa (remodelação ventricular) que traz sérias complicações ao paciente. A estimulação simpática e a neuro-humoral também podem ser adaptativas no início dos quadros, mas a sua perpetuação ou maior intensidade dessa estimulação é deletéria para o coração (WEBER, 2001; ARRIGO *et al.*, 2020; MADDOX *et al.*, 2024).

Durante as fases da evolução da IC, o tratamento farmacológico tem como objetivo prevenir a progressão da disfunção ventricular, impedir o desenvolvimento de sintomas, controlar os sintomas e prevenir a morte. Entre as classes farmacológicas usadas no tratamento destacam-se os inibidores da enzima conversora, bloqueadores dos receptores

de angiotensina, antagonistas de aldosterona, beta-bloqueadores, diuréticos, digitálicos e vasodilatadores diretos (OLIVEIRA JÚNIOR; DEL CARLO, 2006; MADDOX *et al.*, 2021; MADDOX *et al.*, 2024; ESPINOZA; ALKHATEEB; SIDDIQUI, 2021). Além disso, as estratégias terapêuticas para melhorar a função microvascular e oxidativa muscular, anti-inflamatórios e antioxidantes são essenciais para proporcionar melhor tolerância e qualidade de vida (INAMDAR; INAMDAR, 2016; POOLE *et al.*, 2012).

Pacientes com IC frequentemente apresentam níveis elevados de aldosterona, que contribuem para vários efeitos prejudiciais, como fibrose miocárdica, perda de potássio e magnésio, disfunção de barorreceptores e aumento do risco de arritmias cardíacas e morte súbita. Os antagonistas da aldosterona são importantes para controlar essas alterações (OLIVEIRA JÚNIOR; DEL CARLO, 2006; WEBER, 2001; ARRIGO *et al.*, 2020). Uma revisão dos fármacos que atuam contra os efeitos nocivos da aldosterona pode beneficiar o entendimento e o tratamento da IC, oferecendo informações científicas aos profissionais de saúde.

## **METODOLOGIA**

De acordo com a recomendação de Santos (2012) e Treinta *et al.* (2014), um estudo de revisão bibliográfica permite uma aprendizagem através pesquisas publicadas em diferentes fontes científica para uma melhor compreensão e responder questões sobre o assunto a ser abordado. Desse modo, é importante entender quais efeitos deletérios a aldosterona pode ocasionar ao paciente com IC; saber a importância dos antagonistas da aldosterona no tratamento da IC; e se existem outras alternativas farmacoterapêuticas que possam inibir os efeitos da aldosterona.

Para realizar a presente pesquisa bibliográfica, utilizou-se palavras-chaves encontradas nos Descritores em Ciências da Saúde (Decs), tais como insuficiência cardíaca, aldosterona e tratamento farmacológico. Uma vez definidas, as palavras chaves foram consultadas nas plataformas de bancos de referências bibliográficas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) através Biblioteca Virtual em Saúde, o portal Pubmed gerenciado pelo US National Library of Medicine/National Institutes of Health e Portal Periódicos Capes.

Foi adotada uma abordagem de inclusão que considerou publicações científicas relevantes a partir de 1960, em português, inglês e espanhol. Essas publicações incluíram artigos regulares, comunicações breves, revisões, relatos de casos e textos completos disponíveis em periódicos indexados e plataformas científicas, além de teses, dissertações e livros. Por outro lado, foram excluídos artigos não indexados e referências com identificação questionável. Após a seleção, as referências foram resumidas em um formato conciso que incluiu título, autores, fundamentos, objetivos, metodologias, resultados e conclusões de cada estudo. Esse processo permitiu a sistematização dos estudos selecionados e o enfoque dos aspectos mais relevantes para a elaboração do capítulo em questão.

## DESENVOLVIMENTO

### Fisiopatologia da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença crônica e progressiva que afeta a vida do paciente como resultado da redução da quantidade de oxigênio e nutrientes ao organismo. Esse processo promove alterações vasculares, metabólicas, hemodinâmicas, miocárdicas e psicológicas que vão limitar o indivíduo a realizar suas atividades diárias com restrição física e funcional (MARCONDES; OLIVEIRA, 2016; ARRIGO et al., 2020).

A prevalência da IC cresce a cada ano, principalmente devido ao aumento da expectativa de vida da população, e a faixa etária mais elevada se encontra em indivíduos acima de 65 anos (ARRIGO et al., 2020). No Brasil, cerca de 6,5 milhões de indivíduos com IC são submetidos a tratamentos medicamentosos, cirúrgicos e cuidados mais efetivos para aumentar a sobrevivência e resultar em maior prevalência (ARAÚJO et al., 2005; ALBUQUERQUE et al., 2015; DI NASO et al., 2011; FERNANDES et al., 2020).

De acordo com *New York Heart Association* (NYHA), a IC é classificada em quatro fases distintas que mostram a evolução da doença diante da severidade dos sinais e sintomas apresentados, sendo importantes para definir o tratamento farmacológico. Essas fases são denominadas classes I, II, III e IV conforme descrição da Tabela 1 (ATHILINGAM et al., 2013; MARCONDES; OLIVEIRA, 2016).

Classes	Descrição	Taxa de sobrevivência em um ano (%)
Classe I	Assintomático, início da falência, sem limitações, atividade física usual não causa fadiga, dispneia e palpitações.	> 95
Classe II	Discreta limitação à atividade física, confortáveis no repouso, atividade física usual resulta em fadiga, dispneia, palpitação e angina.	80 – 90
Classe III	Limitação significativa da atividade física, apesar dos pacientes permanecerem confortáveis em repouso, a menos que atividade física usual possa levar o paciente a apresentar sintomas. Sintomas de mínimos esforços.	55-65
Classe IV	Inabilidade em realizar qualquer atividade física sem desconforto, sintomas de insuficiência cardíaca estão presentes até no repouso e qualquer atividade física leva a desconforto.	5-15

Tabela 1 – Classes de insuficiência cardíaca segundo critérios da *New York Heart Association* (NYHA).

FONTE: Adaptado de ATHILINGAM et al. (2013).

Segundo a classificação descrita acima, os sinais e sintomas dependem do grau e complexidade da IC. A dispneia e a fadiga, decorrentes da diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos e das concentrações de hemoglobina e ao baixo débito cardíaco, são os sintomas mais comuns. Também são observados sinais de cianose de extremidades e ascite e, em casos mais graves, edema agudo de pulmão pode estar presente devido ao

acúmulo de líquido nos espaços alveolares e choque cardiogênico pela hipotensão arterial. Tais manifestações clínicas podem estar acompanhadas ainda por hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica (CLARK, 2006; MARCONDES; OLIVEIRA, 2016).

A IC pode ser caracterizada pela diminuição do DC ou pela estagnação do sangue após uma lesão cardíaca, como infarto agudo do miocárdio ou miocardiopatia, ou após uma sobrecarga hemodinâmica, como hipertensão, estenose aórtica ou valvulopatia. Em resposta a essas condições, o sistema nervoso simpático é ativado, aumentando a contratilidade do miocárdio e a frequência cardíaca devido à liberação de noradrenalina. Essas ações elevam o DC e melhoram o fluxo sanguíneo, embora resultem em um alto gasto energético, levando à hipertrofia das fibras do miocárdio (MARCONDES; OLIVEIRA, 2016; ARRIGO et al., 2020). Adicionalmente, o estiramento atrial estimula os barorreceptores atriais, que inibem a saída simpática do centro vasomotor no sistema nervoso central, resultando na secreção do peptídeo natriurético atrial. Este peptídeo inibe a liberação de noradrenalina e suas ações nos vasos sanguíneos periféricos (TRIPOSKIADIS et al., 2009).

A patogênese da IC ainda envolve respostas inflamatórias silenciosas e regulação imunológica, com a geração de citocinas pró-inflamatórias, que desempenham um papel nos mecanismos patológicos da doença (INAMDAR; INAMDAR, 2016). Essas citocinas contribuem para o desenvolvimento e a progressão da IC, destacando a complexidade dos processos envolvidos (ANKER; VON HAEHLING, 2004; HOFMANN; FRANTZ, 2013).

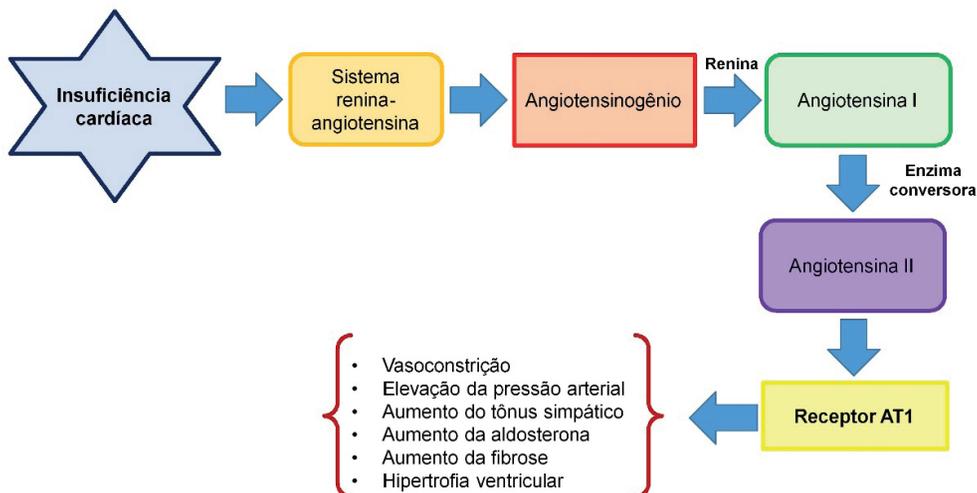
### **Ações da aldosterona na insuficiência cardíaca**

Na IC, há um aumento significativo da aldosterona na urina e no plasma, levando à retenção de sódio e água (WEBER, 2001). Enquanto em indivíduos saudáveis a secreção de aldosterona varia de 100 a 175 µg por dia, em pacientes com IC pode chegar a 400 a 500 µg diários. Este aumento pode ser influenciado por vários estímulos, como angiotensina II, níveis elevados de potássio sérico e cortisol plasmático elevado devido a concentrações plasmáticas cronicamente elevadas de corticotropina. Outros fatores, como catecolaminas, endotelinas e arginina vasopressina, podem exacerbá-lo (TAYLOR et al., 2009; WEBER, 2001; ARRIGO et al., 2020). Além disso, a ativação do sistema nervoso simpático e o aumento da resistência vascular periférica também contribuem para a retenção de sódio e água, piorando os sintomas da IC (ZANNAD et al., 2011).

A diminuição da depuração metabólica da aldosterona pelo fígado em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), conforme descrito por Weber (2001), contribui para o aumento das concentrações plasmáticas deste mineralocorticoide. A redução da perfusão hepática em pacientes com IC também diminui a depuração da aldosterona, resultando em concentrações plasmáticas ainda mais elevadas. Isso leva à reabsorção adicional de sódio nos ductos coletores corticais distais, causando hipocalemia e hipomagnesemia (KAI et al., 2016; WEBER, 2001; YORKE et al., 2016). Esse processo é desencadeado

pela ação da renina no angiotensinogênio hepático, produzindo angiotensina I, convertida em angiotensina II pela enzima conversora (ECA). A angiotensina II desencadeia vasoconstrição, aumento da liberação de noradrenalina, aumento da frequência e força de contração, reabsorção de sódio nos rins, liberação de aldosterona do córtex supra-renal e crescimento celular no coração e nas artérias (Figura 1) (FERNANDES *et al.*, 2016; SILVA; AGUIAR, 2017).

Figura 1 - Implicações da ativação do sistema renina-angiotensina na insuficiência cardíaca.



A aldosterona também contribui para a fisiopatologia da IC por induzir o remodelamento coronariano e renovascular, a disfunção das células endoteliais e do barorreceptor e a inibição da absorção de norepinefrina miocárdica, juntamente com a variação da frequência cardíaca reduzida (FARQUHARSON; STRUTHERS, 2000; ZUCKER *et al.*, 1995). No entanto, as alterações morfológicas nas células coletoras-ductórias estão temporariamente e especialmente associadas ao aumento da expressão e atividade da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. O crescimento das células epiteliais induzido por minerais que está ligado a esta bomba e depende do transporte de  $\text{Na}^+$  nas células epiteliais e aquele que entra nessas células através de canais de sódio ou um trocador sódio-próton. O próprio sódio é um modulador necessário da expressão e atividade de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase induzida por aldosterona (O'NEIL; HAYHURST, 1985; WEBER, 2001).

Contudo, a aldosterona, além de causar hipertensão, provoca nefrosclerose e fibrose perivascular em pequenas artérias e arteríolas do coração e de outros órgãos sistêmicos. Essas condições estão relacionadas à remodelação vascular por tecido fibroso, um processo precedido pela infiltração e replicação de células inflamatórias e fibroblastos no espaço perivascular dos vasos afetados. No coração, essa remodelação é

morfologicamente evidente e parece impactar negativamente a função elétrica e mecânica, bem como a reserva vasodilatadora coronariana (SCHWARTZKOPFF; STRAUER, 1998; WEBER; BRILLA; JANICKI, 1993). Além disso, um excesso crônico de mineralocorticoides (associado a uma maior ingestão de sal) pode provocar fibrose nos átrios e ventrículos, assim como nos rins e outros órgãos, promovendo a remodelação e fibrose dos tecidos. Na verdade, cada hormônio atuante no sistema renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel específico e independente na promoção do remodelamento vascular prejudicial (BRILLA; MATSUBARA, 1993; SUN; RAMIRES; WEBER, 1997).

## Antagonistas da aldosterona no tratamento da insuficiência cardíaca

A aldosterona exerce seus efeitos sobre o receptor nuclear mineralocorticoide e os agentes farmacológicos, espironolactona e eplerenona (Figura 2), inibem competitivamente nos sítios receptores (BAUERSACHS; JAISSE; TOTO, 2015; MADDOX et al., 2021; SURI; PAMBOUKIAN, 2021). A espironolactona é um antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) não seletivo e estruturalmente semelhante à progesterona. Além de seus efeitos de bloqueio da aldosterona, a espironolactona inibe os efeitos da diidrotestosterona no receptor e aumenta a conversão periférica de testosterona em estradiol (ESPINOZA; ALKHATEEB; SIDDIQUI, 2021). Como resultado, ela está associada a efeitos adversos antiandrogênicos e progestogênicos, incluindo ginecomastia, impotência e irregularidades menstruais (BUTLER *et al.*, 2012).

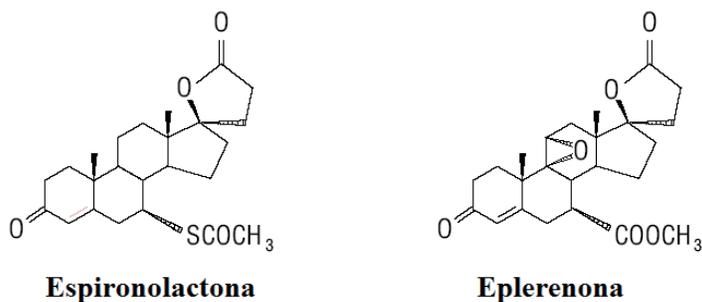


Figura 2. Estrutura molecular dos antagonistas do receptor de aldosterona.

A eplerenona é um ARM seletivo, com uma afinidade de 100 a 1000 vezes menor para receptores de androgênios, glicocorticoides e progesterona do que a espironolactona (GASPARO *et al.*, 1987; STRUTHERS; KRUM; WILLIAMS, 2008). Esse fármaco não está associado aos efeitos colaterais antiandrogênicos, mas pode influenciar outros receptores de esteroides (YAMAJI *et al.*, 2010). Em um estudo de 107 pacientes com IC leve, os níveis séricos de cortisol e hemoglobina aumentaram em relação aos valores basais em pacientes tratados com espironolactona e não mudaram naqueles tratados com eplerenona

(YAMAJI *et al.*, 2010). Com base nos dados disponíveis, as diferenças farmacológicas entre espironolactona e eplerenona parecem estar limitadas à tolerabilidade (efeitos adversos antiandrogênicos ou relacionados a esteroides) em vez de eficácia clínica, já que ambos os fármacos demonstraram melhorar os desfechos na IC (BUTLER *et al.*, 2012; MADDOX *et al.*, 2021; PEREIRA *et al.*, 2021).

A eplerenona é extensamente metabolizada em metabólitos inativos, enquanto a espironolactona é metabolizada no metabólito ativo canrenona (STRUTHERS; KRUM; WILLIAMS, 2008; ESPINOZA; ALKHATEEB; SIDDIQUI, 2021). No túbulo distal, a aldosterona promove excreção de sódio e reabsorção de potássio. Os antagonistas da aldosterona bloqueiam a excreção de potássio no túbulo distal renal e nos ductos coletores, levando ao risco de hipercalemia (BUTLER *et al.*, 2012; SIDHU; SANJANWALA; ZIEROTH, 2020).

A espironolactona tem uma meia-vida curta ( $t_{1/2}$  1,3–1,4 horas) e é metabolizada em três metabólitos ativos, prolongando sua atividade. Estes metabólitos são excretados pelos rins, exigindo monitoramento cuidadoso em pacientes com insuficiência renal. Por outro lado, a eplerenona é rapidamente metabolizada pelo fígado em metabólitos inativos ( $t_{1/2}$  4–6 h), com eliminação principalmente pelos rins. No entanto, uma parcela significativa de espironolactona é excretada pelas fezes. Essas propriedades de eliminação são cruciais na determinação de doses adequadas para pacientes com disfunção renal e/ou hepática (NAPPI; SIEG, 2011; ESPINOZA; ALKHATEEB; SIDDIQUI, 2021). A falta de eliminação adequada do antagonista da aldosterona em pacientes com disfunção renal pode levar ao acúmulo do fármaco, resultando em aumento das concentrações séricas de potássio. Tanto a área sob a curva como a concentração plasmática máxima da eplerenona aumentam em pacientes com insuficiência renal (NAPPI; SIEG, 2011; RAVIS *et al.*, 2005).

Os antagonistas da aldosterona reduzem o risco de mortalidade e hospitalização na IC e redução da fração de ejeção (REF) (PITT *et al.*, 1999; PITT *et al.*, 2003; ZANNAD *et al.*, 2011; SURI; PAMBOUKIAN, 2021). A *European Society of Cardiology*, *American College of Cardiology Foundation* (ACCF)/*American Heart Association* (AHA) e HFSA recomendam a administração de baixa dose de espironolactona (12,5 a 25 mg) ou eplerenona (25 mg por dia) em pacientes com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\leq 35\%$  e sintoma da classe III a IV da NYHA na ausência de disfunção renal ou hipercalemia significativa (LINDENFELD *et al.*, 2010; DICKSTEIN *et al.*, 2008; HUNT *et al.*, 2009). A ACCF/AHA também recomenda a eplerenona em pacientes após infarto agudo do miocárdio com sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca e uma FEVE  $\leq 40$  (LINDENFELD *et al.*, 2010).

Evidências sugerem que a espironolactona deve ser o tratamento anti-hipertensivo de quarta linha preferido na hipertensão resistente (RHTN). Além disso, esse fármaco tem sido usado e comercializado como um “diurético poupador de potássio”, principalmente em pacientes com ascite. Com a constatação de que o aldosteronismo primário é a forma

mais comum (5-13%) de hipertensão secundária, ele se tornou amplamente usado como um antagonista do receptor mineralocorticoide. Outro papel aceito para a espironolactona é a hipertensão resistente a três anti-hipertensivos convencionais, incluindo um diurético, onde se demonstrou ser eficaz, em contraposição à denervação da artéria renal. Logo, a espironolactona pode desempenhar importante função no tratamento de hipertensão pulmonar/fibrose e câncer (FUNDER, 2017a; FUNDER, 2017b).

Por outro lado, a espironolactona pode ser perigosa em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com disfunção renal devido ao risco de hipercalemia e piora da função renal (SIDHU; SANJANWALA; ZIEROTH, 2020). No entanto, esse fármaco demonstrou reduzir a morte cardiovascular em pacientes com doença renal crônica (DRC) leve a moderada, mas seus riscos e benefícios na DRC avançada permanecem instáveis (STUBNOVA *et al.*, 2017).

Embora a hipocalemia seja comum em pacientes com IC, o significado prognóstico da hipocalemia basal e hipocalemia durante o seguimento terapêutico permanece incerto. Em pacientes com IC recebendo terapia ótima, mas não tratados com eplerenona, a hipocalemia basal foi associada a piores desfechos. Ainda, a hipocalemia amplificou o efeito do tratamento da eplerenona (ROSSIGNOL *et al.*, 2017).

Uma limitação do uso da espironolactona está associada à sua ação sobre os receptores de androgênios e progesterona. Ao contrário da eplerenona, que é mais seletiva para receptores de mineralocorticoides, a espironolactona tem efeitos colaterais sexuais dependentes, o que diminuem a tolerabilidade (ESPINOZA; ALKHATEEB; SIDDIQUI, 2021).

O potencial para o desenvolvimento de hipercalemia relaciona-se diretamente com o mecanismo de ação do antagonista sobre o receptor (SIDHU; SANJANWALA; ZIEROTH, 2020). Estudos que analisaram esses antagonistas na hipertensão essencial observaram um aumento das concentrações séricas de potássio relacionadas à dose (JEUNEMAITRE *et al.*, 1987; WEINBERGER *et al.*, 2002). O efeito da eplerenona nos níveis de potássio apresentou até 0,36 mmol/L com doses de 400 mg/dia (NAPPI; SIEG, 2011; WEINBERGER *et al.*, 2002).

Considerando a ordem terapêutica, os inibidores da ECA e os betabloqueadores têm sido componentes de escolha e efetivos no tratamento da IC (LINDENFELD *et al.*, 2010). Após otimização desses agentes, pode-se, então, iniciar com um antagonista dos receptores de angiotensina II, um antagonista da aldosterona, ou a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida. Recomendações específicas para adicionar um terceiro agente estão incluídos no guia do HFSA 2010 (BUTLER *et al.*, 2012).

A eplerenona é metabolizada pela isoenzima citocromo P-450 3A4, e sua concentração sérica é influenciada por inibidores ou indutores do CYP 3A4. Inibidores do CYP3A4 aumentam as concentrações séricas de eplerenona, elevando o risco de hipercalemia. Inibidores potentes como o cetoconazol aumentam a área sob a curva (ASC)

da eplerenona em 5 vezes e devem ser evitados. A eritromicina, um inibidor moderado, aumenta a ASC em 2 a 3 vezes. Inibidores moderados a fracos devem ser usados com cautela, com monitorização frequente de potássio e creatinina, e uma dose menor de eplerenona pode ser necessária (BUTLER *et al.*, 2012; ABUANNADI; O'KEEFE, 2010).

No caso do sumo de toranja, é geralmente reconhecido como um potente inibidor do CYP3A4 e demonstrou aumentar os níveis de eplerenona em aproximadamente 25%. É importante que os pacientes sejam orientados a manter a consistência no consumo de sumo de toranja para evitar flutuações nos níveis do medicamento. A carambola, uma fruta tropical, também é um potente inibidor do CYP3A4. Embora não existam estudos publicados sobre a interação entre a carambola e a eplerenona, a precaução é aconselhável devido às fortes propriedades inibitórias da fruta. Além disso, os indutores da isoenzima CYP3A4 podem diminuir os níveis de eplerenona, embora a relevância clínica dessa interação ainda não esteja bem estabelecida (BUTLER *et al.*, 2012).

A espironolactona é um inibidor eficaz da glicoproteína-P, uma proteína de transporte que desempenha um papel crucial na excreção de vários fármacos, incluindo a digoxina. A digoxina, sendo um substrato da glicoproteína-P, pode ter sua depuração renal reduzida quando administrada junto com espironolactona. Esta interação pode ser complexa de avaliar, pois a espironolactona pode interferir em alguns ensaios de digoxina, resultando em medições falsamente elevadas dos níveis de digoxina. A literatura documenta casos em que a dose de digoxina precisa ser ajustada ao ser administrada concomitantemente com espironolactona, embora essa necessidade não seja universal e dependa do perfil individual do paciente (BUTLER *et al.*, 2012). Além disso, a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de digoxina é recomendada para evitar toxicidade, especialmente em pacientes com comprometimento renal ou outras condições que possam alterar a farmacocinética da digoxina (MACLEOD-GLOVER *et al.*, 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no contexto abordado neste capítulo, pode-se evidenciar que a aldosterona desempenha um papel fundamental no surgimento dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca, produzindo efeitos que incluem alterações eletrolíticas e líquidas com perda de potássio e magnésio e retenção de sódio, assim como estresse oxidativo, disfunção endotelial, inflamação e lesão vascular e capacidade de aumentar a fibrose miocárdica.

A eficácia dos antagonistas dos receptores de mineralocorticoides em pacientes com insuficiência cardíaca foi comprovada em ensaios clínicos através de achados clínicos e laboratoriais que sugerem suas potencialidades no tratamento inclusive com diferentes implicações clínicas.

A espironolactona e eplerenona são agentes mais comumente usados que beneficiam pacientes com insuficiência cardíaca avançada a leve, entretanto, os níveis de

potássio e a função renal devem ser avaliados rotineiramente para minimizar o risco de hipercalemia potencialmente fatal.

Dados clínicos corroboram os achados de estudos clínicos e mostraram que espironolactona e eplerenona bloqueiam os mecanismos deletérios da aldosterona, impedindo a progressão de lesões cardíaca e renal, independentemente das alterações hemodinâmicas sistêmicas. Esses antagonistas apresentam importantes efeitos com benefícios comprovados na mortalidade, morbidade e progressão da insuficiência cardíaca e patologias associadas.

Ensaio clínico são necessários para explorar e aprofundar o potencial dos antagonistas dos receptores da aldosterona em mais populações de pacientes com doenças cardíaca, hepática e renal.

Um aspecto relevante deste capítulo é proporcionar uma abordagem mais simplificada e de fácil entendimento sobre o uso de antagonistas dos receptores da aldosterona no tratamento de insuficiência cardíaca para estudantes, profissionais e pesquisadores, contribuindo para o avanço da ciência e a melhoria do tratamento e qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

ABUANNADI, Mohammad; O'KEEFE, James H. Eplerenone: An underused medication? **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, n. 4, p. 318-325, 2010.

ALBUQUERQUE, Denilson Campos de *et al.* I registro brasileiro de insuficiência cardíaca – aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 104, n. 6, p. 433-442, 2015.

ANKER, Stefan D.; VON HAEHLING, Stephan. Inflammatory mediators in chronic heart failure: An overview. **Heart**, v. 90, n. 4, p. 464-470, 2004.

ARAÚJO, Denizar Vianna *et al.* Custo da insuficiência cardíaca no sistema único de saúde. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, n. 5, p. 422-427, 2005.

ARRIGO, Mattia *et al.* Acute heart failure. **Nature Reviews, Disease Primers**, v. 6, n. 16, p. 1-15, 2020.

ATHILINGAM, Ponrathi *et al.* Predictive validity of NYHA and ACC/AHA classifications of physical and cognitive functioning in heart failure. **International Journal of Nursing Science**, v. 3, n. 1, p. 22-32, 2013.

BAUERSACHS, Johann; JAISSER, Frédéric; TOTO, Robert. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. **Hypertension**, v. 65, p. 257-263, 2015.

BRILLA, Christian G.; MATSUBARA, Luiz S.; WEBER, Karl T. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 25, n. 5, p. 563-75, 1993.

- BUTLER, Javed *et al.* Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction heart failure Society of America Guidelines Committee. **Journal of Cardiac Failure**, v. 18, n. 4, p. 265-281, 2012.
- CLARK, A. L. Origin of symptoms in chronic heart failure. **Heart**, v. 92, n. 1, p. 12-16, 2006.
- DI NASO, Fábio Cangeri *et al.* A classe da NYHA tem relação com a condição funcional e qualidade de vida na insuficiência cardíaca. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 18, n. 2, p. 157-63, 2011.
- DIAS, Ingrid Argôlo; FERREIRA, Luciano Nery. Avaliação funcional de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva através de escalas padronizadas. **Revista Saúde.Com**, v. 7, n. 2, p. 116-126, 2011.
- DICKSTEIN, Kenneth *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC(HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). **European Heart Journal**, v. 29, p. 2388-2442, 2008.
- ESPINOZA, Clifton; ALKHATEEB, Haider; SIDDIQUI, Tariq. Updates in pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1-11, 2021.
- FARQUHARSON, Colin. A. J., STRUTHERS, Allan D. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 101, n. 6, p. 594-597, 2000.
- FERNANDES, Dione Rodrigues *et al.* Aspectos funcionais e fisiológicos do sistema renina-angiotensina aldosterona. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2016.
- FERNANDES, Amanda D. F. *et al.* Insuficiência cardíaca no Brasil subdesenvolvido: Análise de tendência de dez anos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 2, p. 222-231, 2020.
- FUNDER, John W. Aldosterone and mineralocorticoid receptors - Physiology and pathophysiology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 5, p. 1-9, 2017a.
- FUNDER, John W. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? **F1000 Research**, v. 6, p. 1-7, 2017b.
- GASPARO, M. *et al.* Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 240, n. 2, p. 650-656, 1987.
- HOFMANN, Ulrich; FRANTZ, Stefan. How can we cure a heart "in flame"? A translational view on inflammation in heart failure. **Basic Research in Cardiology**, v. 108, n. 4, p. 1-19, 2013.
- HUNT, Sharon Ann *et al.* 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. **Circulation**, v. 119, p. e391-e479, 2009.

- INAMDAR, Arati A.; INAMDAR, Ajinkya C. Heart failure: diagnosis, management and utilization. **Journal of Clinical Medicine**, v. 5, n. 7. p. 62 (1-28), 2016.
- JEUNEMAITRE, Xavier *et al.* Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. **American Journal Cardiology**, v. 60, p. 820-825, 1987.
- KAI, Keiko *et al.* Aldosterone response in severe hypokalemia and volume depletion: A case report and review of the recent research. **Case Reports in Nephrology**, v. 2016, Article ID 2036503, p. 1-5, 2016.
- LINDENFELD, JoAnn *et al.* HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. **Journal of Cardiac Failure**, v. 16, n. 6, p. e1-194, 2010.
- MADDOX, Thomas M. *et al.* 2021 Update to the 2017 ACC Expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 77, n. 6, p. 772-810, 2021.
- MADDOX, Thomas M. *et al.* 2024 ACC Expert consensus decision pathway for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 83, n. 15, p. 1444-1488, 2024.
- MARCONDES, Ana Carolina Simões; OLIVEIRA, Ísis Fernanda de. **Atuação fisioterapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca**: Revisão bibliográfica. 2016. 43 f. Monografia (Graduação em Fisioterapia) - Fundação Universitária Vida Cristã, Pindamonhangaba, SP, 2016.
- MACLEOD-GLOVER, Nora *et al.* Digoxin toxicity: Case for retiring its use in elderly patients? **Canadian Family Physician**, v. 62, p. 223-228, 2016.
- MURPHY, C.; ZAFAR, H.; SHARIF, F. An updated review of cardiac devices in heart failure. **Irish Journal of Medical Science**, v. 186, n. 4, p. 909-919, 2017.
- NAPPI, Jean M.; SIEG, Adam. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure. **Vascular Health and Risk Management**, v. 7, p. 353–363, 2011.
- OLIVEIRA JÚNIOR, Múcio Tavares de; DEL CARLO, Carlos Henrique. Tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca crônica. **Reblampa**, v. 19, n. 1, p. 53-60, 2006.
- O'NEIL, Roger G.; HAYHURST, Russell A. Sodium-dependent modulation of the renal Na-K-ATPase: influence of mineralocorticoids on the cortical collecting duct. **The Journal of Membrane Biology**, v. 85, n. 2, p. 169-179, 1985.
- PEREIRA, Sofia S. *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonists eplerenone and spironolactone modify adrenal cortex morphology and physiology. **Biomedicines**, v. 9, n. 4, p. 1-13, 2021.
- PITT, Bertram *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. **New England Journal of Medicine**, London, UK, v. 341, p. 709-717, sep., 1999.
- PITT, Bertram *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 348, p. 1309-1321, 2003.

- POOLE, David C. *et al.* Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: Implications for exercise (in)tolerance. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 2, p. H1050–H1063, 2012.
- RAVIS, William R. *et al.* Pharmacokinetics of eplerenone after single and multiple dosing in subjects with and without renal impairment. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, p. 810-821, 2005.
- ROSSIGNOL, Patrick *et al.* Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. **European Journal of Heart Failure**, v. 19, n. 6, p. 792-799, 2017.
- SANTOS, Valdeci. O que é e como fazer “revisão da literatura” na pesquisa teológica. **Fides Reformata**, v. XVII, n. 1, p. 89-104, 2012.
- SIDHU, Kiran; SANJANWALA, Rohan; ZIEROTH, Shelley. Hyperkalemia in heart failure. **Current Opinion in Cardiology**, v. 35, n. 2, p. 150-155, 2020.
- SILVA, Pedro Marques; AGUIAR, Carlos. Sacubitril/valsartan: um importante avanço no *puzzle* terapêutico da insuficiência cardíaca. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 9, 2017.
- SCHWARTZKOPFF, B.; STRAUER, B. E. Squeezing tubes: a case of remodeling and regulation: coronary reserve in hypertensive heart disease. **Cardiovascular Research**, New York, NY, v. 40, n. 1, p. 4-8, 1998.
- STRUTHERS, Allan; KRUM, Henry; WILLIAMS, Gordon H. A comparison of the aldosterone blocking agents eplerenone and spironolactone. **Clinical Cardiology**, v. 31, n. 4, p. 153-158, 2008.
- STUBNOVA, V. *et al.* Spironolactone treatment and effect on survival in chronic heart failure patients with reduced renal function: A propensity-matched study. **CardioRenal Medicine**, v. 7, n. 2, p. 128-136, 2017.
- SUN, Yao; RAMIRES, Felix J. A.; WEBER, Karl T. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. **Cardiovascular Research**, v. 35, n. 1, p. 138-47, 1997.
- SURI, Sarabjeet S.; PAMBOUKIAN, Salpy V. Optimal diuretic strategies in heart failure. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1-8, 2021.
- TAYLOR, Paul J. *et al.* Measurement of aldosterone in human plasma by semiautomated HPLC–Tandem mass spectrometry. **Clinical Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1155-1162, 2009.
- TREINTA, Fernanda Tavares *et al.* Metodologia de pesquisa bibliográfica com a utilização de método multicritério de apoio à decisão. **Production**, v. 24, n. 3, p. 508-520, 2014.
- TRIPOSKIADIS, Fillipos *et al.* The sympathetic nervous system in heart failure: Physiology, pathophysiology, and clinical implications. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 19, p. 1747-1762, 2009.
- TROTTE, Liana Corrêa *et al.* Cuidados paliativos em insuficiência cardíaca: revisão integrativa. **Revista de Enfermagem UFPE on Line**, Recife, PE, v. 8, n. 2, p. 442-449, 2014.
- WEBER, Karl T. Aldosterone in congestive heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 23, p. 1689-1697, 2001.

WEBER, Karl T. Angiotensin II and connective tissue: homeostasis and reciprocal regulation. **Regulatory Peptides**, v. 82, n. 1-3, p. 1-17, 1999.

WEBER, Karl T.; BRILLA, Christian G.; JANICKI, Joseph S. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. **Cardiovascular Research**, v. 27, n. 3, p. 341-348, 1993.

WEINBERGER, Myron H. *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 15, p.709-716, 2002.

YAMAJI, Masayuki *et al.* Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A(c) levels in patients with chronic heart failure. **American Heart Journal**, v. 160, n. 5, p. 915-921, 2010.

YORKE, Ekoa *et al.* Aldosterone deficiency after unilateral adrenalectomy for Conn's syndrome: a case report and literature review. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 7, p. 141-144, 2016.

ZANNAD, Faiez *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. **New England Journal of Medicine**, v. 364, p. 11-21, 2011.

ZIAEIAN, Boback; FONAROW, Gregg C. Epidemiology and aetiology of heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, v. 13, n. 6, p. 368-378, 2016.

ZUCKER, Irving H. *et al.* Neural regulation of sympathetic nerve activity in heart failure. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 37, n. 6, p. 397-414, 1995.