

**UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI**

**LUCAS SALGADO REZENDE DE MENDONÇA**

**EVIDÊNCIAS DA VIABILIDADE DA ALDOSTERONA COMO MARCADOR EM  
DOENÇAS CARDÍACAS: UMA ABORDAGEM DE TOMADA DE DECISÃO  
BASEADA EM BIOINFORMÁTICA E BANCO DE DADOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU***

**São José dos Campos, agosto de 2024**

**UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI**

**LUCAS SALGADO REZENDE DE MENDONÇA**

**EVIDÊNCIAS DA VIABILIDADE DA ALDOSTERONA COMO MARCADOR EM  
DOENÇAS CARDÍACAS: UMA ABORDAGEM DE TOMADA DE DECISÃO  
BASEADA EM BIOINFORMÁTICA E BANCO DE DADOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Ovidiu Constantin Baltatu

Co-Orientadora: Profa. Dra. Luciana A. Campos Baltatu

**São José dos Campos, agosto de 2024**

# **UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI**

**LUCAS SALGADO REZENDE DE MENDONÇA**

## **EVIDÊNCIAS DA VIABILIDADE DA ALDOSTERONA COMO MARCADOR EM DOENÇAS CARDÍACAS: UMA ABORDAGEM DE TOMADA DE DECISÃO BASEADA EM BIOINFORMÁTICA E BANCO DE DADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica aprovada pela seguinte Banca Examinadora:

**Prof. Dr. Ovidiu Constantin Baltatu**

Orientador

Mestrado em Engenharia Biomédica

Universidade Anhembi Morumbi

**Profa. Dra. Luciana A. Campos Baltatu**

Co-Orientadora

Mestrado em Engenharia Biomédica

Universidade Anhembi Morumbi

**Profa. Dra. Andreia de Oliveira Pinheiro Ribeiro**

Universidade de São Paulo

**Prof. Dr. Leandro Procópio Alves**

Universidade Anhembi Morumbi

**Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro (coordenação)**

Universidade Anhembi Morumbi

**Prof. Dr. Carlos José de Lima (suplente)**

Universidade Anhembi Morumbi

**São José dos Campos, agosto de 2024**

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da Universidade, do autor e do orientador.

## **LUCAS SALGADO REZENDE DE MENDONÇA**

Médico graduado pela Universidade Severino Sombra, com residência médica em Pediatria pelo Hospital Municipal Dr José de Carvalho Florence e residência médica em Terapia Intensiva Pediátrica pelo Hospital Municipal Infantil Menino Jesus.

### Ficha Catalográfica

M495e Mendonça, Lucas Salgado Rezende de  
Evidências da viabilidade da aldosterona  
como marcador em  
doenças cardíacas: uma abordagem de  
tomada de decisão baseada  
em bioinformática e banco de dados / Lucas  
Salgado Rezende de  
Mendonça - 2024  
- 2024.  
43f.: 30 cm.

Orientador: Ovidiu Constantin Baltatu.  
Dissertação (Mestrado em Engenharia  
Biomédica) - Universidade  
Anhembí Morumbi, São José dos Campos,  
2024.

Bibliografia: f. 43-47.

1. Engenharia Biomédica. 2. Insuficiência  
Cardíaca. 3. Aldosterona.  
4. Aprendizado de Máquina. 5. Banco de  
Dados. I. Título.

CDD

610.28

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta dissertação aos meus pais, cujo amor e apoio inabaláveis sempre me guiaram. À minha amada esposa Flavia, por sua paciência e incentivo incansáveis e ao meu filho Pedro, que é a inspiração por trás de cada conquista. Vocês são o alicerce do meu sucesso.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço profundamente ao meu orientador, o Prof. Dr. Ovidiu Constantin Baltatu, por sua orientação expert e apoio inestimável ao longo desta jornada acadêmica. Aos dedicados professores do programa de mestrado da Universidade Anhembi Morumbi, que enriqueceram meu conhecimento. E aos meus queridos colegas, pela colaboração e amizade que tornaram essa jornada memorável.

# EVIDÊNCIAS DA VIABILIDADE DA ALDOSTERONA COMO MARCADOR EM DOENÇAS CARDÍACAS: UMA ABORDAGEM DE TOMADA DE DECISÃO BASEADA EM BIOINFORMÁTICA E BANCO DE DADOS

## RESUMO

**Contexto:** A aldosterona desempenha um papel fundamental na hipótese neuro-hormonal das doenças cardíacas. A priorização sistemática de alvos terapêuticos usando bioinformática e tomada de decisão baseada em bancos de dados pode fornecer uma vantagem competitiva na pesquisa e desenvolvimento terapêutico. Este estudo investigou as evidências sobre a viabilidade de drogas direcionadas a esses alvos de aldosterona em doenças cardíacas. **Métodos:** A previsibilidade da doença-alvo dos receptores mineralocorticoides (RM) e da aldosterona sintase (AS) em doenças cardíacas foi avaliada usando escores de associação alvo-doença do Open Targets. As coleções de dados do Open Targets foram baixadas para o MongoDB e consultadas de acordo com o nível de agregação desejado, e os resultados foram recuperados das bases de dados Europe PMC (tipo de dado: mineração de texto), ChEMBL (tipo de dado: medicamentos), Portal de Genética do Open Targets (tipo de dado: associações genéticas) e IMPC (tipo de dado: associações genéticas). A viabilidade dos alvos de RM e AS no sistema cardiovascular foi investigada calculando escores de atividade em um banco de dados ChEMBL curado usando aprendizado de máquina supervisionado. **Resultados:** As medianas dos escores de associação dos grupos RM e AS foram semelhantes, indicando uma previsibilidade comparável da doença-alvo. A mediana do grupo de escores de atividade do RM foi significativamente mais baixa do que a de AS, indicando que AS tem maior viabilidade de alvo do que o RM [diferença Hodges-Lehmann 0,62 (IC 95% 0,53-0,70,  $p < 0,0001$ )]. As distribuições cumulativas dos escores gerais de associação multiplataforma de doenças cardíacas com RM foram consideravelmente maiores do que com AS, indicando investigações mais avançadas em uma ampla gama de distúrbios avaliados para RM (Kolmogorov-Smirnov  $D = 0,36$ ,  $p = 0,0009$ ). No ChEMBL curado, RM teve uma distribuição cumulativa mais alta de escores de atividade em ensaios cardiovasculares experimentais do que AS (Kolmogorov-Smirnov  $D = 0,23$ ,  $p < 0,0001$ ). Foram documentados ensaios clínicos para RM em doenças cardíacas, mas nenhum para AS. **Conclusão:** Embora o desenvolvimento clínico de AS tenha ficado atrás do RM, nossas descobertas indicam que AS é um alvo terapêutico promissor para o tratamento de doenças cardíacas. A

identificação integrada multiplataforma usada neste estudo nos permitiu explorar de forma abrangente as evidências científicas disponíveis sobre a aldosterona.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca; Aldosterona; NR3C2; CYP11B2; Aprendizado de máquina; Bancos de dados; Plataformas de acesso aberto.

# EVIDENCE FOR THE DRUGGABILITY OF ALDOSTERONE TARGETS IN HEART FAILURE: A BIOINFORMATICS AND DATA SCIENCE-DRIVEN DECISION-MAKING APPROACH

## ABSTRACT

**Background:** Aldosterone plays a key role in the neurohormonal hypothesis of heart disease. Systematic prioritization of drug targets using bioinformatics and database-driven decision-making can provide a competitive advantage in therapeutic R&D. This study investigated the evidence on the druggability of these aldosterone targets in heart disease. **Methods:** The target disease predictability of mineralocorticoid receptors (MR) and aldosterone synthase (AS) in cardiac disease was evaluated using Open Targets target-disease association scores. The Open Targets database collections were downloaded to MongoDB and queried according to the desired aggregation level, and the results were retrieved from the Europe PMC (data type: text mining), ChEMBL (data type: drugs), Open Targets Genetics Portal (data type: genetic associations), and IMPC (data type: genetic associations) databases. The target tractability of MR and AS in the cardiovascular system was investigated by computing activity scores in a curated ChEMBL database using supervised machine learning. **Results:** The medians of the association scores of the MR and AS groups were similar, indicating a comparable predictability of the target disease. The median of the MR activity scores group was significantly lower than that of AS, indicating that AS has higher target tractability than MR [Hodges-Lehmann difference 0.62 (95%CI 0.53-0.70,  $p < 0.0001$ )]. The cumulative distributions of the overall multiplatform association scores of cardiac diseases with MR were considerably higher than with AS, indicating more advanced investigations on a wider range of disorders evaluated for MR (Kolmogorov-Smirnov  $D = 0.36$ ,  $p = 0.0009$ ). In curated ChEMBL, MR had a higher cumulative distribution of activity scores in experimental cardiovascular assays than AS (Kolmogorov-Smirnov  $D = 0.23$ ,  $p < 0.0001$ ). There have been documented clinical trials for MR in heart diseases, but none for AS. **Conclusions:** Although its clinical development has lagged behind that of MR, our findings indicate that AS is a promising therapeutic target for the treatment of cardiac disease. The multiplatform-integrated identification used in this study allowed us to explore the available scientific evidence on aldosterone comprehensively.

**Keywords:** Heart failure; Aldosterone; NR3C2; CYP11B2; Machine learning; Databases; Open access platforms

## SUMÁRIO

### 1 INTRODUÇÃO

- 1.1 Tomada de decisão orientada por ciência de dados
  - 1.1.1 Tomada de decisões baseada em ciência de dados: Introdução e Definição
  - 1.1.2 Principais componentes da tomada de decisão baseada em ciência de dados
  - 1.1.3 Aplicações em diversos domínios e impacto transformador
  - 1.1.4 Capacitação dos tomadores de decisão para o futuro
- 1.2 Bioinformática integrativa: Uma estrutura abrangente para a priorização de alvos de medicamentos
  - 1.2.1 Bioinformática integrativa: Introdução e Definição
  - 1.2.2 O papel da bioinformática integrativa na descoberta de medicamentos
  - 1.2.3 Algoritmos e ferramentas para priorização de alvos de medicamentos
- 1.3 A aldosterona e as doenças cardíacas
- 1.4 Evidências sobre o papel da aldosterona na ICC
- 1.5 Tratamento da ICC com bloqueadores de aldosterona
  - 1.5.1 Tipos de bloqueadores de aldosterona
  - 1.5.2 Uso de bloqueadores de aldosterona na ICC
  - 1.5.3 Efeitos colaterais dos bloqueadores de aldosterona
  - 1.5.4 Controvérsias sobre o uso de bloqueadores de aldosterona na ICC
- 1.6 Pesquisa em grandes bancos de dados

### 2 OBJETIVOS

- 2.1 Objetivos Gerais

## 2.2 Objetivos Específicos

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Bioinformática e Machine Learning Supervisionado

#### 3.1.2 Portal de Genética da Open Targets

#### 3.1.3 MongoDB

#### 3.1.4 Europe PMC

#### 3.1.5 ChEMBL: Um Banco de Dados para Descoberta de Medicamentos

### 3.2 Visualização de Dados e Análise Estatística

## 4 RESULTADOS

4.1 Previsibilidade alvo-doença para receptores mineralocorticoides e aldosterona sintase na doença cardíaca

4.2 Tratabilidade de alvos de receptores mineralocorticoides e aldosterona sintase em doenças cardíacas

4.3 Ensaios clínicos e patentes para reguladores de aldosterona em doenças cardíacas

## 5 DISCUSSÃO

## 6 CONCLUSÃO

## 7 REFERÊNCIAS

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Pontuações de associação de doenças do OpenTargets para receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) e aldosterona sintase (AS, CYP11B2) com doenças cardíacas a partir de fontes de dados com  $\text{assocScore} > 0,2$ . O tamanho do nó é determinado pela pontuação média de associação a partir de todas as conexões de um nó; a largura da aresta é baseada em  $\text{weighedScore}$ , construído a partir de uma média normalizada das pontuações de associação e do registro de evidências em log (Arquivo Suplementar "Aldosterone Heart Data.xlsx", planilha "*targetDiseaseSourcegraph*").

**Figura 2** - Pontuações gerais de associação de doenças do OpenTargets para receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) e aldosterona sintase (AS, CYP11B2) com doenças cardíacas. Melhores doenças cardíacas pontuadas para NR3C2 (painel superior) e CYP11B2 (painel inferior). Dados no arquivo Excel: aba "*overallAssociationScores*".

**Figura 3** - Pontuações de associação para receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) e aldosterona sintase (AS, CYP11B2) com doenças cardíacas: as distribuições cumulativas são significativamente diferentes,  $p = 0,0009$  pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As linhas no gráfico representam a mediana e os quartis. Dados detalhados estão na Tabela S1: Planilha do Excel "*overallAssociationScores*".

**Figura 4** - Escores de atividade dos receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) e da aldosterona sintase (AS, CYP11B2) em ensaios cardiovasculares experimentais do ChEMBL. As linhas no gráfico representam a mediana e os quartis. O teste de Kolmogorov-Smirnov comparou as distribuições cumulativas: \*\*\*\*,  $p < 0,0001$ . Dados detalhados na Tabela S1: Planilha do Excel "*chemblExperimentalRecords*".

**Figura 5.** Pontuações de associação de doenças para receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) em estudos clínicos em doenças cardíacas. O tamanho do nó é determinado pela pontuação média de associação de todas as arestas conectadas a um nó; a largura da aresta é determinada pelo  $\text{weighedScore}$ , calculado a partir de uma média normalizada das pontuações de associação e da contagem de evidências registradas em log (Arquivo Suplementar "Aldosterone Heart Data.xlsx", planilha "*chemblClinTrialsGraph*").

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RM: receptor mineralocorticoide

NR3C2: receptor mineralocorticoide

AS: aldosterona sintase

CYP11B2: aldosterona sintase

CIP: classificação internacional de patentes

ICC: insuficiência cardíaca crônica

ISA: inibidores da síntese de aldosterona

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SRAAi: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

ARM: antagonistas do receptor mineralocorticoide

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina

ECA: enzima conversora de angiotensina

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FER: fração de ejeção reduzida

ICS: insuficiência cardíaca sistólica

ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

API: interface de programação de aplicativos

BSON: Binary JSON

JSON: JavaScript Object Notation

EBI: Instituto Europeu de Bioinformática

PMC: PubMed Central

APIs: interfaces de programação de aplicações

REA: relação estrutura-atividade

IMPC: Consórcio Internacional de Fenotipagem de Camundongos

MRA: antagonistas dos receptores de mineralocorticoides

NYHA: New York Heart Association

NYHA-FC: classificações funcionais da New York Heart Association

DRC: doença renal crônica

DM II: diabetes mellitus tipo 2

## **Declaração de IA na Pesquisa e Comunicação Científica**

Em uma era de avanços sem precedentes na inteligência artificial (IA), reconhecemos sua crescente presença na pesquisa e comunicação científica. Esta declaração afirma nosso compromisso com o uso responsável, transparente e ético da IA nestas áreas, visando promover a integridade, qualidade e acessibilidade da ciência.

Princípios Orientadores:

1. **Rigor Científico:** O uso de IA deve estar sujeito aos mesmos padrões rigorosos de revisão por pares, verificação de fatos e validação metodológica aplicados a todas as pesquisas.
2. **Pesquisa Responsável:** A IA em pesquisas deve aderir aos mais altos padrões éticos, priorizando a segurança, bem-estar e autonomia dos sujeitos. Os conjuntos de dados devem ser representativos e utilizados de forma a minimizar vieses.
3. **Privacidade de Dados:** Proteger a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados no desenvolvimento e treinamento de modelos de IA, garantindo conformidade com políticas éticas e legais.
4. **Justiça e Inclusão:** Minimizar vieses e promover equidade na aplicação da IA na pesquisa e comunicação científica.
5. **Auxílio Humano:** Utilizar a IA como ferramenta para aprimorar as habilidades dos pesquisadores, não para substituir o pensamento crítico ou a criatividade humana.
6. **Transparência:** Declarar de forma clara o uso de IA na comunicação científica, descrevendo como foi utilizada e garantindo revisão crítica do conteúdo gerado.
7. **Aperfeiçoamento Contínuo:** Manter-se informado sobre as melhores práticas, diretrizes e avanços no campo da IA, integrando novos conhecimentos aos processos de pesquisa e comunicação.

Acreditamos que a IA pode revolucionar a pesquisa e a comunicação científica, tornando-as mais eficientes e impactantes. No entanto, sua adoção deve ser guiada por princípios éticos sólidos, promovendo a excelência científica e o benefício da sociedade. Ao fazer esta declaração, afirmamos nosso compromisso com o uso responsável e ético da IA na ciência, visando o avanço do conhecimento e o bem-estar social.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Tomada de decisão orientada por ciência de dados: Um paradigma para a inovação informada

### 1.1.1. Tomada de decisões baseada em ciência de dados: Introdução e Definição

No cenário contemporâneo da pesquisa científica, os processos de tomada de decisão passaram por uma profunda transformação com a integração da ciência de dados. Essa mudança de paradigma é caracterizada por uma abordagem que coloca os dados em primeiro plano, aproveitando seu vasto potencial para informar decisões, moldar estratégias e impulsionar a inovação (MOTTA et al., 2016). Esta seção analisa a essência de uma abordagem de tomada de decisão orientada pela ciência de dados, examinando seus princípios, aplicações e impacto transformador em diversos domínios.

A tomada de decisões baseada em ciência de dados é um processo iterativo que sintetiza a análise de dados, o aprendizado de máquina e a modelagem estatística para extrair insights acionáveis. Ele está enraizado na filosofia de que as decisões, seja em negócios, saúde ou pesquisa, devem ser informadas por evidências obtidas a partir da análise rigorosa de dados relevantes (KASPI; VENKATRAMAN, 2023). Essa abordagem é caracterizada por sua capacidade de descobrir padrões, tendências e correlações que podem ser obscurecidos pelos métodos tradicionais de tomada de decisão.

### 1.1.2. Principais componentes da tomada de decisão baseada em ciência de dados

Em sua essência, esse paradigma envolve a integração de componentes-chave, começando com a coleta e o pré-processamento de dados. A qualidade dos insights depende da curadoria meticulosa dos conjuntos de dados (“What Is Data-Driven Decision-Making? | IBM,” [n.d.]). Técnicas avançadas de análise, incluindo algoritmos de aprendizado de máquina e modelos estatísticos, são então aplicadas para derivar padrões significativos (TAYLOR; GUPTA; JUNG, 2024). As ferramentas de visualização facilitam a comunicação das descobertas, garantindo que os tomadores de decisão possam compreender e agir com base nas informações de forma eficaz.

### 1.1.3. Aplicações em diversos domínios e impacto transformador

A versatilidade da tomada de decisões baseada em ciência de dados é evidente em suas aplicações em um espectro de domínios. Na área da saúde, ela ajuda na previsão de doenças, em planos de tratamento personalizados e na otimização de recursos (IBRAHIM ADEDEJI ADENIRAN et al., 2024). Nos negócios, informa estratégias de marketing, previsão de demanda e eficiência operacional. Na pesquisa, acelera a descoberta ao identificar novos padrões em conjuntos de dados complexos (“The Advantages of Data-Driven Decision-Making | HBS Online,” [n.d.]). A adaptabilidade dessa abordagem ressalta seu valor como uma metodologia transversal.

A adoção de uma abordagem de tomada de decisão orientada pela ciência de dados tem implicações transformadoras. Ela promove uma cultura de tomada de decisões baseada em evidências, minimizando a dependência da intuição ou da sabedoria convencional. As decisões tornam-se mais matizadas, responsivas e alinhadas com a dinâmica subjacente do sistema em questão. Essa abordagem também facilita a melhoria contínua, pois os ciclos de feedback permitem o refinamento de modelos e estratégias com base em fluxos de dados contínuos (IBRAHIM ADEDEJI ADENIRAN et al., 2024).

#### **1.1.4. Capacitação dos tomadores de decisão para o futuro**

À medida que navegamos em uma era caracterizada por um influxo de dados sem precedentes, a importância de uma abordagem de tomada de decisão orientada pela ciência de dados não pode ser exagerada. Esse paradigma capacita os tomadores de decisão com ferramentas para navegar pela complexidade, extrair insights de grandes quantidades de informações e fazer escolhas informadas (MOSAVI; SANTOS, 2024). Sua integração em várias disciplinas impulsiona a inovação, aumenta a eficiência e estabelece as bases para um futuro em que as decisões não são apenas tomadas, mas tomadas com precisão, previsão e um profundo entendimento do cenário de dados subjacente.

### **1.2. Bioinformática integrativa: Uma estrutura abrangente para a priorização de alvos de medicamentos**

#### **1.2.1. Bioinformática integrativa: Introdução e Definição**

A pesquisa biomédica entrou em uma era transformadora com a integração de metodologias de bioinformática, oferecendo uma compreensão holística de sistemas

biológicos complexos. O ponto central dessa evolução é a bioinformática integrativa, uma abordagem multidisciplinar que reúne dados de diversas fontes biológicas, fornecendo percepções diferenciadas sobre interações moleculares, vias de sinalização e possíveis alvos de medicamentos (MOSAVI; SANTOS, 2024) . Esta seção serve como uma exploração detalhada da bioinformática integrativa e sua função fundamental na priorização sistemática de alvos de medicamentos.

A bioinformática integrativa é um campo dinâmico que transcende as fronteiras disciplinares tradicionais, fundindo princípios da biologia, da ciência da computação e da estatística. Seu principal objetivo é sintetizar informações de várias tecnologias "ômicas", como genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica. Ao aproveitar as ferramentas computacionais e as análises estatísticas, a bioinformática integrativa permite uma compreensão abrangente das relações complexas dos sistemas biológicos (CHEN; HOFESTÄDT; TAUBERT, 2019).

A natureza integrativa desse campo é ressaltada por sua capacidade de preencher as lacunas entre conjuntos de dados díspares. A bioinformática integrativa emprega algoritmos avançados para analisar e integrar dados biológicos em larga escala, revelando padrões e correlações ocultos (CHEN; HOFESTÄDT; TAUBERT, 2019). Essa abordagem considera a natureza multicamada dos sistemas biológicos, oferecendo uma perspectiva mais holística do que os métodos reducionistas tradicionais.

### **1.2.2. O papel da bioinformática integrativa na descoberta de medicamentos**

A descoberta de medicamentos é um processo complexo e que consome muitos recursos. A bioinformática integrativa surge como uma poderosa aliada nessa empreitada. Ao integrar sistematicamente informações de diversas fontes, incluindo bancos de dados biológicos, literatura científica e dados experimentais, ela auxilia na identificação e priorização de possíveis alvos de medicamentos (BROWN et al., 2018). Essa abordagem abrangente aumenta a eficiência e a precisão do pipeline de descoberta de medicamentos.

### **1.2.3. Algoritmos e ferramentas para priorização de alvos de medicamentos**

A Bioinformática Integrativa utiliza um espectro de ferramentas computacionais e algoritmos projetados para a priorização sistemática de alvos de medicamentos. Essas ferramentas levam em consideração uma infinidade de fatores, incluindo associações

alvo-doença, perfis de expressão gênica, interações proteína-proteína e análises de caminhos (BROWN et al., 2018). A sinergia desses componentes fornece uma base sólida para a identificação de possíveis alvos terapêuticos.

### **1.3 A aldosterona e as doenças cardíacas**

A aldosterona, um hormônio mineralocorticoide, desempenha um papel fundamental na hipótese neuro-hormonal das doenças cardíacas. Evidências crescentes indicam que a aldosterona desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca crônica (ICC), no desenvolvimento de remodelação adversa após o infarto do miocárdio e no desenvolvimento de arritmias (HE; ANDERSON, 2013; ROSSIER, 2021). Na insuficiência cardíaca, uma queda inicial no débito cardíaco desencadeia sistemas neuro-hormonais compensatórios, como o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), para colocar maior estresse no coração (HE; ANDERSON, 2013).

### **1.4 Evidências sobre o papel da aldosterona na ICC**

Níveis elevados de aldosterona estão associados a maior morbidade e mortalidade em pacientes com ICC. Os efeitos cardiovasculares adversos incluem retenção de sódio, perda de potássio e magnésio, liberação de norepinefrina miocárdica, disfunção endotelial e remodelação ventricular (CHEN et al., 2024).

### **1.5 Tratamento da ICC com bloqueadores de aldosterona**

#### **1.5.1 Tipos de bloqueadores de aldosterona**

O sistema da aldosterona pode ser diretamente direcionado bloqueando sua atividade com antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) ou inibidores da síntese de aldosterona (ISa). Antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) têm sido usados em combinação com inibidores da ECA, diuréticos de alça e  $\beta$ -bloqueadores (EPSTEIN et al., 2022). A aldosterona pode ser inativada tanto indiretamente por meio de medicamentos que atuam no SRAA (inibidores da ECA, BRA e inibidores diretos da renina) quanto diretamente por meio de ARM ou ISa.

#### **1.5.2 Uso de bloqueadores de aldosterona na ICC**

Antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAAi), neprilisina, inibidores do receptor de angiotensina e  $\beta$ -bloqueadores são recomendados para pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida e FEVE média com o objetivo de melhorar os sintomas, reduzir o risco de hospitalização devido à ICC e aumentar a sobrevida, de acordo com as diretrizes europeias de 2021 (MCDONAGH et al., 2021). O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é limitado principalmente aos diuréticos para aliviar os sintomas. ARM esteroidais, como espironolactona ou eplerenona, são indicados em todos os pacientes com FEVE reduzida para minimizar a mortalidade e o risco de hospitalização por ICC (MCDONAGH et al., 2021). Uma meta-análise recente de 11 ensaios clínicos randomizados que incluíram 4.539 pacientes concluiu que o tratamento com espironolactona pode beneficiar pacientes com FEVE média e FEVE reduzida, reduzindo hospitalizações, melhorando as classificações funcionais da NYHA (NYHA-FC) e reduzindo a fibrose miocárdica (XIANG et al., 2019).

### **1.5.3 Efeitos colaterais dos bloqueadores de aldosterona**

É importante ressaltar que os principais efeitos colaterais dos ARM esteroidais são a hipercalemia e a ginecomastia (XIANG et al., 2019). A hipercalemia é um risco particular para pacientes com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A ginecomastia é mais comum em homens que tomam ARM esteroidais.

### **1.5.4 Controvérsias sobre o uso de bloqueadores de aldosterona na ICC**

Apesar do papel conhecido da aldosterona no desenvolvimento e progressão da ICC, o uso de bloqueadores de aldosterona como tratamento para a ICC continua controverso. Estudos têm mostrado resultados mistos, alguns demonstrando redução de hospitalizações e mortalidade, enquanto outros não (DURAN et al., 2020; YAKU et al., 2019). Os mecanismos de ação dos bloqueadores de aldosterona na ICC não são totalmente compreendidos, e mais pesquisas são necessárias para determinar o uso ideal desses medicamentos no tratamento da ICC.

## **1.6 Pesquisa em grandes bancos de dados**

A pesquisa em grandes bancos de dados pode ser utilizada para obter uma compreensão mais profunda das evidências científicas existentes sobre os mecanismos

de ação da aldosterona e seu efeito no coração, bem como para auxiliar na identificação e priorização de alvos terapêuticos que atuam diretamente na aldosterona. Pesquisas corroboradas por múltiplos bancos de dados e tecnologias para pesquisa médica e P&D de medicamentos podem fornecer evidências integradas de genética, genôma, transcriptômica, medicamentos, modelos animais e literatura científica para identificar novos alvos de medicamentos. A pesquisa em bioinformática de grandes bancos de dados tem sido útil tanto para o desenvolvimento de medicamentos, como para a investigação de predição de receptores e viabilidade desses alvos (BHAT et al., 2022). A predição de alvos é o processo de encontrar possíveis alvos terapêuticos com base em sua função biológica ou envolvimento na via da doença. Por outro lado, a viabilidade avalia se determinados alvos são adequados para o desenvolvimento de medicamentos (BROWN et al., 2018). Este estudo em um grande banco de dados teve como objetivo investigar o estado atual do conhecimento sobre o papel da aldosterona nas doenças cardíacas e avaliar a predição e viabilidade de alvos que atuam diretamente na aldosterona, como antagonistas do receptor mineralocorticoide e inibidores da síntese de aldosterona.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Gerais**

Investigar o papel da aldosterona nas doenças cardíacas e explorar o potencial de alvos terapêuticos que atuam diretamente na aldosterona, como antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) e inibidores da síntese de aldosterona (ISa), por meio de análises em grandes bancos de dados.

### **2.1 Objetivos Específicos**

- Revisar o estado atual do conhecimento sobre os efeitos da aldosterona no desenvolvimento e progressão de doenças cardíacas, especialmente na insuficiência cardíaca crônica (ICC).
- Avaliar o uso de ARM e ISa na modulação dos efeitos da aldosterona, com foco nos benefícios e limitações observados na prática clínica, incluindo a redução de hospitalizações e mortalidade.
- Analisar a viabilidade e a predição de novos alvos terapêuticos para o tratamento de ICC, utilizando dados integrados de bancos de dados genômicos, transcriptômicos, farmacológicos e de modelos animais.
- Investigar os mecanismos de ação da aldosterona e de seus bloqueadores, a fim de identificar novas perspectivas terapêuticas que possam otimizar o manejo da ICC e reduzir os efeitos colaterais do tratamento.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Bioinformática e Machine Learning Supervisionado

A base de dados da Plataforma Open Targets (versão dos dados: 23.02) foi utilizada para verificar as conexões entre doenças cardíacas e os receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) ou a aldosterona sintase (CYP11B2). A Plataforma Open Targets reúne evidências de conexões entre alvos terapêuticos e doenças a partir de 22 fontes de dados distintas, incluindo ligações genéticas, mutações somáticas, medicamentos reconhecidos, expressão diferencial, modelos animais, vias de sinalização e biologia de sistemas (OCHOA et al., 2023). As coleções da Open Targets foram baixadas como arquivos JSON e armazenadas no MongoDB para consulta de acordo com o nível de agregação desejado. Uma consulta ao banco de dados para doenças cardíacas e receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) ou aldosterona sintase (CYP11B2) recuperou resultados dos bancos de dados Europe PMC (tipo de dados: mineração de texto), ChEMBL (tipo de dados: medicamentos), Portal de Genética da Open Targets (tipo de dados: associações genéticas) e IMPC (tipo de dados: associações genéticas).

A previsibilidade alvo-doença para os receptores mineralocorticoides e aldosterona sintase na doença cardíaca foi avaliada usando os escores gerais de associação fornecidos pela Open Targets (OCHOA et al., 2023). O escore geral de associação é estimado calculando uma soma harmônica dos escores de associação ponderados de fontes de dados para todas as fontes de dados e dividindo-o pelo valor teórico mais alto, resultando em um escore geral entre 0 e 1. É importante observar que os escores de associação são heurísticas baseadas em dados. Os escores podem ser usados para classificar listas de alvos ou doenças, mas não são escores de confiança. Doenças pouco estudadas são improváveis de fornecer alvos com escores elevados devido à falta de dados. Um alvo com escore baixo pode ser uma promissora oportunidade terapêutica em tais distúrbios.

A tratabilidade-alvo dos receptores mineralocorticoides e aldosterona sintase na doença cardíaca foi explorada calculando escores de atividade usando aprendizado de máquina supervisionado em um banco de dados ChEMBL curado, conforme descrito anteriormente (CAMPOS et al., 2023). Esses escores de atividade indicam a possibilidade de identificar um modulador que interaja efetivamente com o alvo, que, neste caso, são o receptor mineralocorticoide ou a aldosterona sintase. O ChEMBL

curado fornece cerca de 3 milhões de registros normalizados para o escore pChEMBL como resultado da transformação logarítmica de EC50s ou IC50s na escala molar. O banco de dados DrTarget DB97 contém um escore normalizado para 15 milhões de registros ChEMBL, o que aumenta significativamente a capacidade de explorar o conteúdo do ChEMBL.

### **3.1.2 Portal de genética da Open Targets**

A Open Targets integra evidências de genética, genômica, transcriptômica, medicamentos, modelos animais e literatura científica para auxiliar pesquisadores na identificação de novos alvos para a descoberta de medicamentos (OCHOA et al., 2023).

É uma ferramenta abrangente que ajuda na identificação sistemática e na priorização de alvos terapêuticos potenciais para medicamentos. Para auxiliar na identificação e priorização de alvos para fármacos, a plataforma gera e classifica associações alvo-doença ao combinar conjuntos de dados disponíveis publicamente, incluindo dados criados pelo consórcio Open Targets. Além disso, integra informações de anotação pertinentes sobre alvos, doenças, fenótipos e fármacos, bem como suas conexões mais pertinentes. (“Open Targets Platform,” [n.d.]).

A plataforma está disponível gratuitamente e é atualizada regularmente. Uma interface de usuário web, interface de programação de aplicativos (API) e downloads de dados permitem o acesso aos dados. De forma semelhante, tanto a infraestrutura quanto as bases de código de pipeline são de código aberto, o que significa que eles podem ser usados para criar uma instância privada auto-hospedada da Plataforma que processa dados personalizados (“Open Targets Platform,” [n.d.]).

### **3.1.3 MongoDB**

O MongoDB é um banco de dados de código aberto, orientado a documentos, do tipo NoSQL, projetado para armazenamento de dados em alto volume, permitindo a criação de múltiplos bancos de dados e coleções (“What Is MongoDB? | MongoDB,” [n.d.]).

A ferramenta possui diversas características importantes, como armazenar os dados em documentos BSON (Binary JSON), que são estruturas de dados flexíveis semelhantes a JSON. Esses documentos são organizados em coleções, que são análogas às tabelas em bancos de dados relacionais. Além disso, suporta índices para melhorar o

desempenho de consultas e classificação de dados, podendo ser escalado horizontalmente em clusters para lidar com grandes volumes de dados e carga de trabalho (“What Is MongoDB? | MongoDB,” [n.d.]).

A plataforma oferece uma variedade de operadores e funcionalidades avançadas para consultas, incluindo agregação, consultas geoespaciais e texto completo, suportando replicação automatizada para garantir alta disponibilidade e tolerância a falhas (“What Is MongoDB? | MongoDB,” [n.d.]).

### **3.1.4 Europe PMC**

O Europe PMC é uma plataforma de ciência aberta que disponibiliza uma coleção global de publicações científicas e pré-impressões de fontes confiáveis na área de ciências da vida (FERGUSON et al., 2021).

A plataforma Europe PMC oferece uma vasta coleção de artigos e pesquisas nas áreas de ciências da vida e biomedicina, tornando-se uma ferramenta de destaque no acesso à literatura científica. O Europe PMC se compromete a fornecer dados biológicos públicos de forma gratuita à comunidade científica. Isso é feito sob a égide do Instituto Europeu de Bioinformática do EMBL (EMBL-EBI), uma entidade internacional de pesquisa interdisciplinar e inovadora (“About - Europe PMC About - Europe PMC,” [n.d.]).

O objetivo principal do Europe PMC é fornecer recursos de literatura científica em texto completo, promover a inovação por meio da interação com os usuários, capacitar contribuidores e integrar dados associados à pesquisa. A colaboração estreita com organizações parceiras e a integração de conteúdo de várias fontes ajudam a atingir este objetivo. As fontes incluem Agricola, PubMed, PubMed Central (PMC) e PubMed, bem como 33 servidores de pré-impressão de ciências biológicas, como Preprints.org, Biorxiv e Research Square (“About - Europe PMC About - Europe PMC,” [n.d.]).

O Europe PMC se destaca por sua capacidade de conectar publicações com dados de alta qualidade obtidos de mais de quarenta bases de dados biológicas. Essa característica permite que os usuários analisem as evidências que sustentam as afirmações científicas e avaliam a reprodutibilidade dos resultados. Além disso, os links para recursos biológicos curados são fornecidos pelo Europe PMC. Isso permite que os

usuários façam investigações adicionais dos dados apresentados na publicação (“About - Europe PMC About - Europe PMC,” [n.d.]).

O Europe PMC emprega técnicas avançadas, como mineração de texto e aprendizado de máquina, para anotar a literatura com termos e conceitos biológicos relevantes, incluindo produtos químicos, linhas celulares, mutações genéticas e interações proteicas, com o objetivo de melhorar a pesquisa e a recuperação de informações. Além disso, as interfaces de programação de aplicações (APIs) da plataforma permitem aos programadores acessar conteúdo aberto e metadados. Algumas dessas APIs incluem a API de artigos, que permite acesso a publicações e informações relacionadas; a API de subsídios, que fornece informações sobre financiamento de pesquisas europeias; e a API de anotações, que coleta informações de resumos e artigos abertos (“About - Europe PMC About - Europe PMC,” [n.d.]).

### **3.1.5 ChEMBL: Um Banco de Dados para Descoberta de Medicamentos**

O ChEMBL cura e agrega moléculas bioativas com propriedades semelhantes a medicamentos e registros de diferentes recursos públicos, incluindo Drugs@FDA, PubChem e UniProt (MENDEZ et al., 2019). Além disso, é uma base de dados de cunho quimiogênico, destinada à compilação e disponibilização de dados pertinentes a compostos químicos, atividade biológica e genômica, com a finalidade de facilitar a tradução de informações genômicas na concepção de novos fármacos. Este recurso emerge como uma ferramenta de suma relevância para pesquisadores atuantes na esfera da descoberta de medicamentos, abarcando desde conglomerados farmacêuticos de larga escala até empreendimentos de menor porte e instituições acadêmicas (“What is ChEMBL? | ChEMBL,” [n.d.]).

A curadoria deste recurso é predominantemente realizada de forma manual, conferindo-lhe um caráter singular em virtude de sua abrangência, a qual engloba todos os domínios relacionados à descoberta de fármacos, e de sua amplitude, que se estende por um vasto repertório de informações concernentes a mais de 2,2 milhões de compostos e a mais de 18 milhões de registros de suas interações com sistemas biológicos (“What is ChEMBL? | ChEMBL,” [n.d.]).

O ChEMBL provê informações acerca da interação de moléculas de pequeno porte com alvos proteicos, bem como sobre seus efeitos em células e organismos, além de contemplar dados sobre absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade.

Adicionalmente, o banco de dados disponibiliza estruturas moleculares bidimensionais, propriedades moleculares calculadas e dados de bioatividade, tais como constantes de ligação e farmacologia, provenientes de ensaios cientificamente validados e publicados (“What is ChEMBL? | ChEMBL,” [n.d.]).

A obtenção dos dados para o ChEMBL é majoritariamente conduzida através de uma minuciosa extração manual e curadoria de informações de relação estrutura-atividade (REA) presentes na literatura especializada em química medicinal e farmacologia, somada à inclusão de dados depositados por pesquisadores e oriundos de outras fontes de dados relevantes (“What is ChEMBL? | ChEMBL,” [n.d.]).

Além disso, o ChEMBL incorpora dados concernentes ao desenvolvimento clínico de compostos, abrangendo tanto moléculas já introduzidas no mercado quanto aquelas em fase de desenvolvimento clínico, sendo estas anotadas com seus respectivos alvos terapêuticos conhecidos e indicações terapêuticas (“What is ChEMBL? | ChEMBL,” [n.d.]).

Quanto ao processo de seleção de dados, este se materializa mediante a identificação de informações científicas em periódicos devidamente referendados, seguida pela extração e adição das informações ao banco de dados ChEMBL em formato estruturado. Por exemplo, em casos onde um artigo veicula dados de REA relativos a uma série de compostos correlacionados que interagem com uma proteína específica, é realizada a inclusão das estruturas químicas pertinentes, do número de acesso Uniprot referente à proteína e de uma concisa descrição do experimento no qual os valores de IC50 são mensurados (“How is ChEMBL data curated? | ChEMBL,” [n.d.]).

### **3.1.6 Consórcio Internacional de Fenotipagem de Ratos (IMPC)**

O IMPC (International Mouse Phenotyping Consortium) fornece uma plataforma para a fenotipagem abrangente de camundongos nocaute, apoiando o estudo de doenças humanas (GROZA et al., 2023)

O IMPC é constituído por vinte e uma instituições de pesquisa com o propósito de determinar a função de cada gene codificador de proteínas no genoma do camundongo (“About the IMPC | IMPC | International Mouse Phenotyping Consortium,” [n.d.]).

O genoma integral de muitas espécies já foi divulgado e o sequenciamento completo de genomas está se tornando mais rápido e mais econômico para ser concluído. Apesar desses avanços, a atribuição da função da maioria dos genes permanece desconhecida (“About the IMPC | IMPC | International Mouse Phenotyping Consortium,” [n.d.]).

Para alcançar esse objetivo, o IMPC está eliminando sistematicamente cada um dos aproximadamente vinte mil genes que compõem o genoma do camundongo. Posteriormente, camundongos nocaute são submetidos a exames fisiológicos padronizados (testes de fenotipagem) em uma variedade de sistemas biológicos para inferir a função genética antes que os dados estejam disponíveis gratuitamente para a comunidade de pesquisa (“About the IMPC | IMPC | International Mouse Phenotyping Consortium,” [n.d.]).

Os dados do IMPC podem ser utilizados de várias maneiras, como investigar mecanismos biológicos fundamentais que podem levar a novos alvos terapêuticos ou reduzir uma lista suspeita de genes para pacientes. Recentemente, o IMPC fez descobertas significativas em partes inexploradas do genoma, desvendando novos genes relacionados a áreas como surdez, diabetes e diversas doenças raras (“About the IMPC | IMPC | International Mouse Phenotyping Consortium,” [n.d.]).

O objetivo geral do projeto não é apenas desenvolver conhecimento sobre a função de cada gene, mas também proporcionar insights transformadores sobre a base genética de doenças que terão impacto no diagnóstico e manejo clínico. Em última análise, essa pesquisa visa prevenir, detectar, diagnosticar e tratar doenças de forma mais eficaz (“About the IMPC | IMPC | International Mouse Phenotyping Consortium,” [n.d.]).

### **3.2 Visualização de Dados e Análise Estatística**

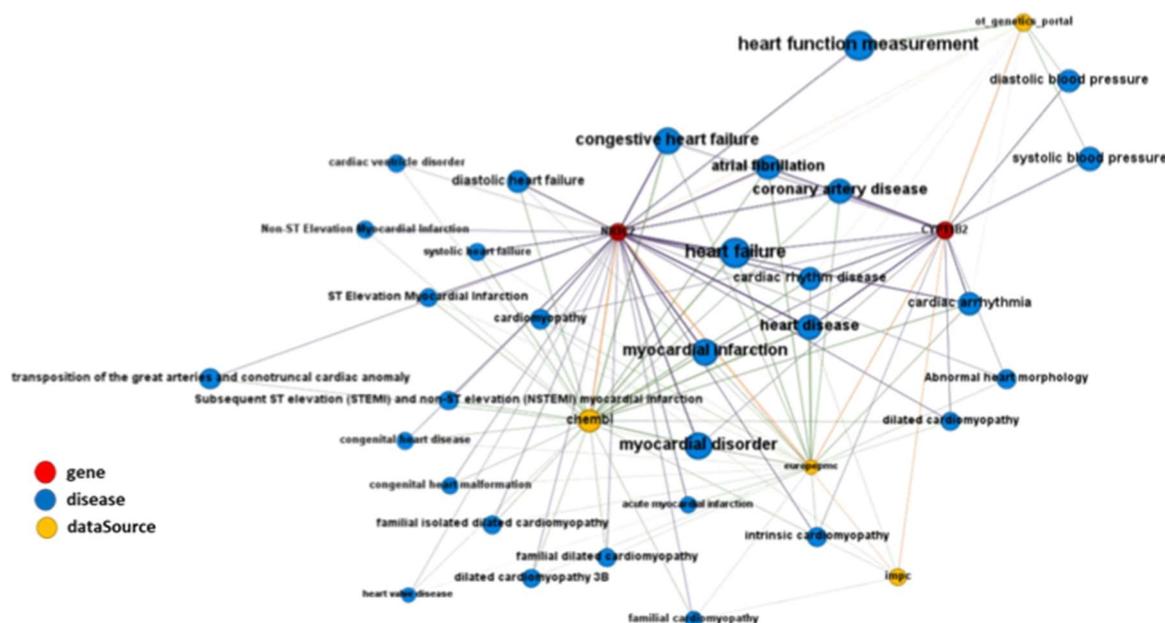
A associação entre alvos e doenças foi mostrada usando scripts baseados na biblioteca "igraph" e no algoritmo Gephi ForceAtlas (o código R pode ser baixado em (CAMPOS et al., 2023)). O tamanho do nó foi definido como a média do escore de associação para cada nó de todos os escores de associação (arestas) conectados a esse nó. A largura das arestas é construída a partir de uma média normalizada dos escores de associação e da contagem de evidências registradas para cada par específico de nós de alvo e doença.

As comparações entre escores de associação ou atividade foram realizadas usando o teste de Kolmogorov-Smirnov, um teste não paramétrico que compara as distribuições cumulativas de dois conjuntos de intervalos. As diferenças entre as classificações médias dos dois grupos também foram avaliadas usando o teste de Mann-Whitney. O GraphPad Prism versão 8.1.2 para Mac OS X, GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, EUA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com), foi usado para todas as análises estatísticas.

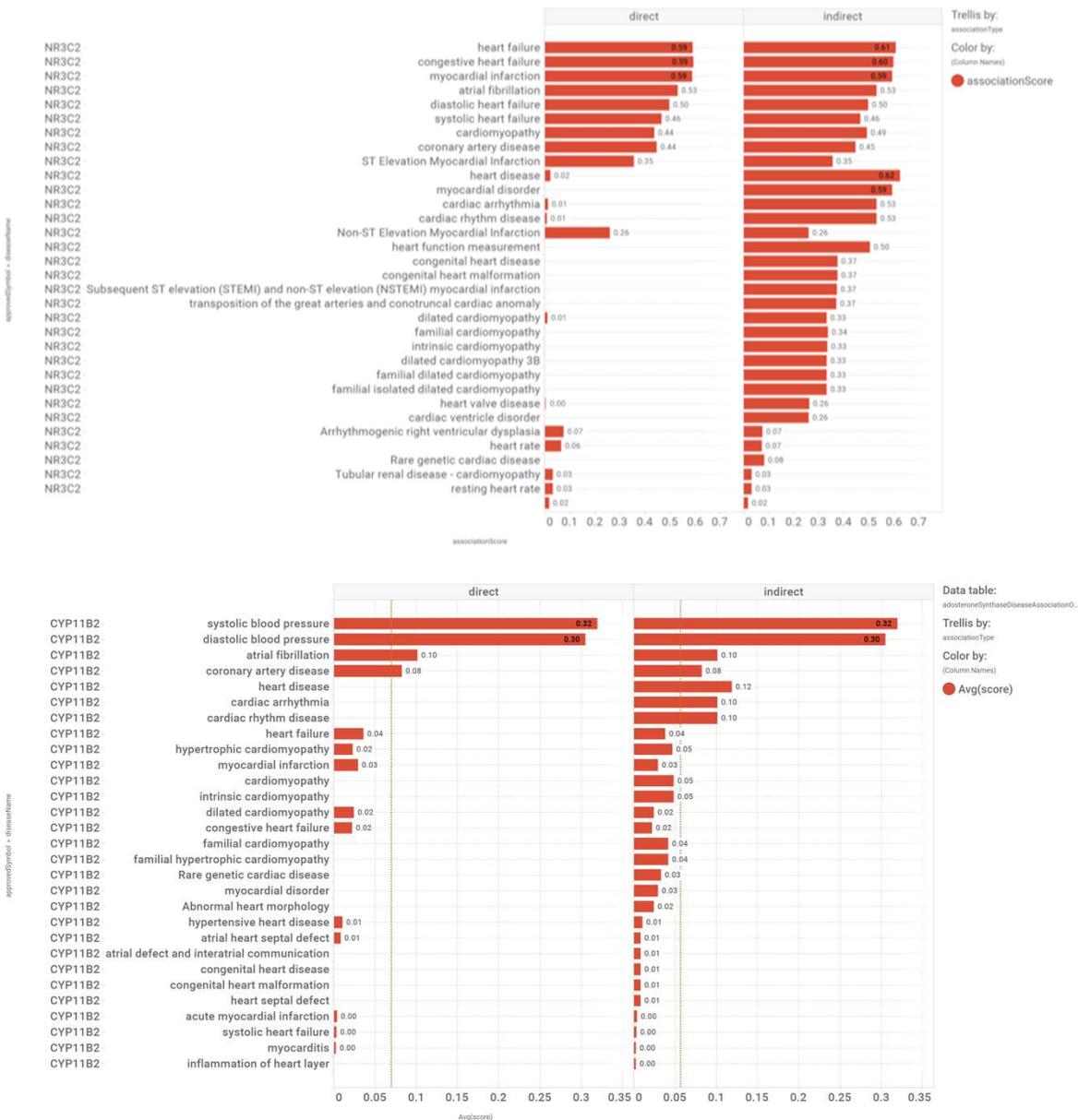
## 4 RESULTADOS

### 4.1 Previsibilidade alvo-doença para receptores mineralocorticoides e aldosterona sintase na doença cardíaca

O processo de desenvolvimento de medicamentos começa com a identificação de um alvo biológico prospectivo e sua função na doença (YE et al., 2021). A principal fonte de evidência científica direta ou indireta que relaciona a aldosterona com doenças cardíacas e insuficiência cardíaca é a pesquisa sobre o receptor mineralocorticoide (MR; NR3C2) em relação à insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e arritmias (Figuras 1, 2 e o arquivo suplementar 'Aldosterone Heart Data.xlsx', aba 'targetDiseaseSourcegraph'). A evidência científica para a sintase de aldosterona em doenças cardíacas e insuficiência cardíaca é menor do que a evidência para NR3C2, como evidenciado pelos seus maiores escores de associação (Figuras 1, 2 e arquivo suplementar 'Aldosterone Heart Data.xlsx', aba 'targetDiseaseSourcegraph')."

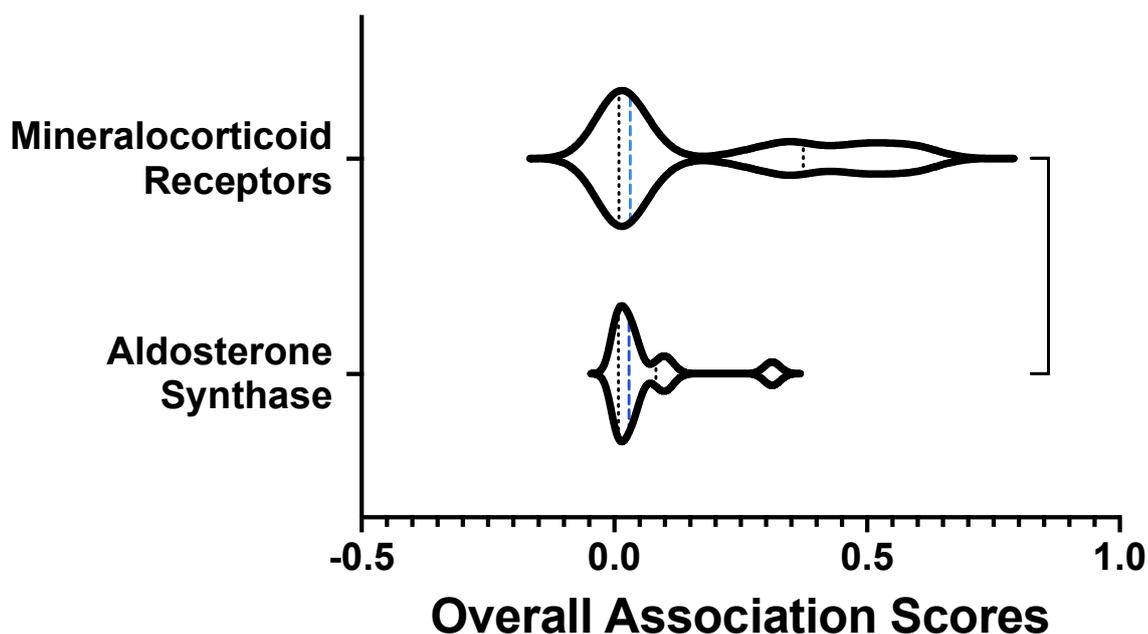


**Figura 1.** Pontuações de associação de doenças do OpenTargets para receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) e aldosterona sintase (AS, CYP11B2) com doenças cardíacas a partir de fontes de dados com assocScore > 0,2. O tamanho do nó é determinado pela pontuação média de associação a partir de todas as conexões de um nó; a largura da aresta é baseada em weighedScore, construído a partir de uma média normalizada das pontuações de associação e do registro de evidências em log (Arquivo Suplementar "Aldosterone Heart Data.xlsx", planilha "targetDiseaseSourcegraph").



**Figura 2.** Pontuações gerais de associação de doenças do OpenTargets para receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) e aldosterona sintase (AS, CYP11B2) com doenças cardíacas. Melhores doenças cardíacas pontuadas para NR3C2 (painel superior) e CYP11B2 (painel inferior). Dados no arquivo Excel: aba "overallAssociationScores".

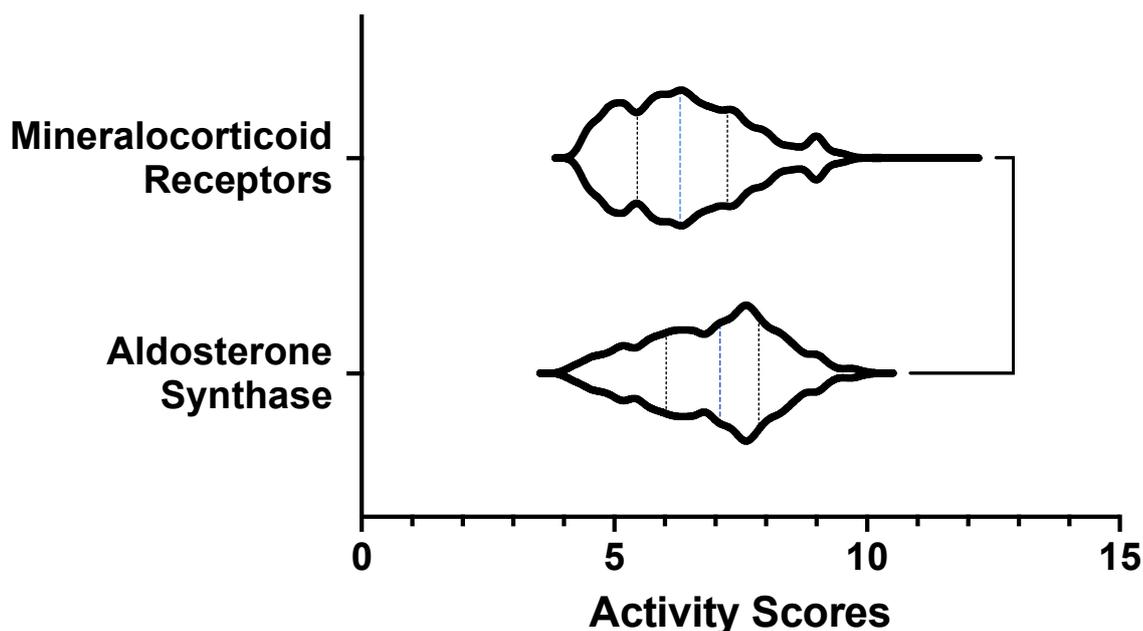
As distribuições cumulativas das pontuações gerais de associação de doenças cardíacas com MR foram significativamente mais altas do que com AS (Figura 3; Kolmogorov-Smirnov  $D = 0,36$ ,  $p = 0,0009$  pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, Q1-Q3 para MR: 0,009-0,37 e para AS: 0,008-0,08), enquanto não houve diferença significativa de Hodges-Lehmann entre as medianas das pontuações de associação dos dois grupos de estudo (Figura 3;  $-0,008$ ,  $p = 0,1$  pelo teste de Mann-Whitney, a mediana para MR é 0,031 e para AS é 0,029).



**Figura 3.** Pontuações de associação para receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) e aldosterona sintase (AS, CYP11B2) com doenças cardíacas: as distribuições cumulativas são significativamente diferentes,  $p = 0,0009$  pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As linhas no gráfico representam a mediana e os quartis. Dados detalhados estão na Tabela S1: Planilha do Excel "overallAssociationScores".

#### **4.2 Tratabilidade de alvos de receptores mineralocorticoides e aldosterona sintase em doenças cardíacas**

A tratabilidade dos alvos dos receptores mineralocorticoides e da aldosterona sintase foi investigada em doenças cardíacas utilizando escores de atividade, que estimam a probabilidade de identificar um modulador que interaja efetivamente com o alvo ou a via. As avaliações de atividade da aldosterona foram divididas em categorias RM e AS.



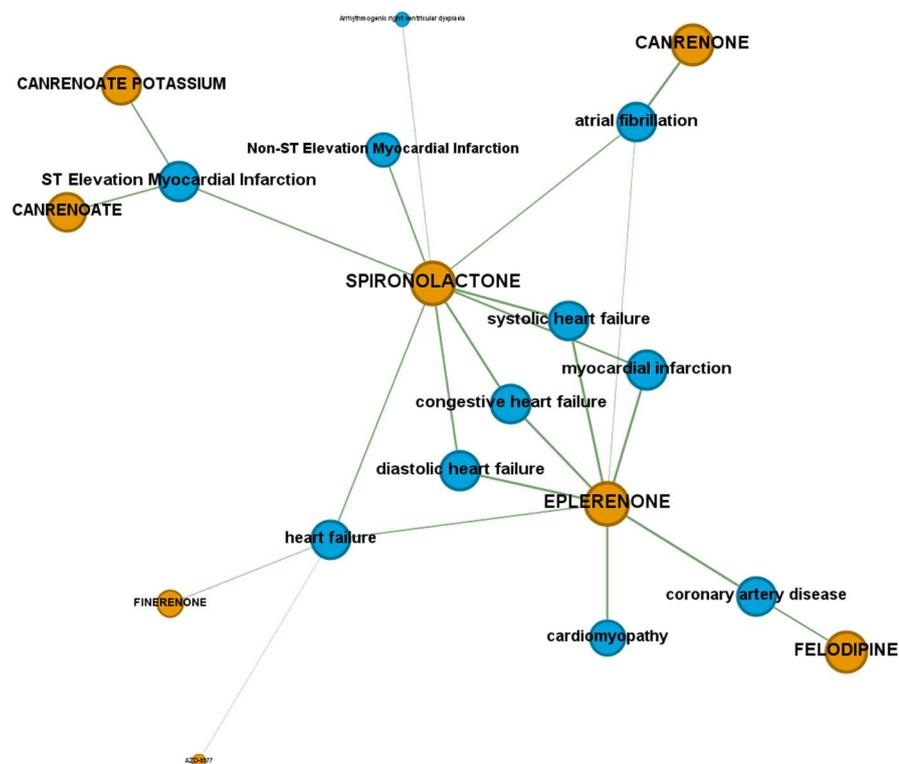
**Figura 4.** Escores de atividade dos receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) e da aldosterona sintase (AS, CYP11B2) em ensaios cardiovasculares experimentais do ChEMBL. As linhas no gráfico representam a mediana e os quartis. O teste de Kolmogorov-Smirnov comparou as distribuições cumulativas: \*\*\*\*,  $p < 0,0001$ . Dados detalhados na Tabela S1: Planilha do Excel "chemblExperimentalRecords".

No ChEMBL curado, as distribuições cumulativas dos escores de atividade para MR foram significativamente maiores nos ensaios cardiovasculares experimentais do que para AS (Figura 4; Kolmogorov-Smirnov  $D = 0,23$ ,  $p < 0,0001$  pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, Q1-Q3 para MR: 5,46-7,24 e para AS: 6,03-7,85). Além disso, os escores de atividade medianos de MR foram significativamente menores do que os de AS, como indicado pela diferença de Hodges-Lehmann entre as medianas de 0,62 (95% CI: 0,53-0,70) ( $p < 0,0001$  pelo teste de Mann-Whitney, a mediana para MR é 6,3 e para AS é 7,1).

Encontramos 3607 registros em ensaios com escores de atividade de aldosterona reais ou previstos maiores que 4,0, dos quais 1772 registros são para MR e 1835 registros são para AS (Figura 4; Livro suplementar do Excel "Aldosterone Heart Data.xlsx", planilha "chemblExperimentalRecords").

#### 4.3 Ensaios clínicos e patentes para reguladores de aldosterona em doenças cardíacas

Estudos clínicos de MR foram identificados com suas pontuações de associação com doenças no ChEMBL curado. Espironolactona e eplerenona obtiveram as pontuações mais altas para insuficiência cardíaca, e canrenona obteve a maior pontuação para fibrilação atrial (Figura 5; Livro suplementar do Excel "Aldosterone Heart Data.xlsx", planilha "chemblClinTrialsGraph"). Outros antagonistas de RM listados incluem canrenoato, canrenona, felodipina, finerenona e AZD-9977. Não foram identificados estudos para doenças cardíacas relacionados a inibidores de AS.



**Figura 5.** Pontuações de associação de doenças para receptores mineralocorticoides (RM, NR3C2) em estudos clínicos em doenças cardíacas. O tamanho do nó é determinado pela pontuação média de associação de todas as arestas conectadas a um nó; a largura da aresta é determinada pelo weighedScore, calculado a partir de uma média normalizada das pontuações de associação e da contagem de evidências registradas em log (Arquivo Suplementar "Aldosterone Heart Data.xlsx", planilha "chemblClinTrialsGraph").

De acordo com uma busca na plataforma Dimensions, há 87 estudos clínicos registrados para antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (MRA) em insuficiência cardíaca, dos quais 75 são intervencionais e 11 para ICC, mas nenhum para inibidores de aldosterona sintase (busca na plataforma Dimensions, Livro suplementar do Excel "Dimensions-Aldosterone HF" – Planilha "ClinicalTrials HF MRAs", os ensaios em ICC

estão em verde). Existem 59 patentes registradas para MRA e insuficiência cardíaca, das quais duas estão atualmente ativas, e 197 patentes registradas para aldosterona sintase em insuficiência cardíaca, das quais 22 estão ativas (busca na plataforma Dimensions, Livro suplementar do Excel "Dimensions-Aldosterone HF" – Planilhas "Patent HF MRAs" e "Patent HF AldoSynth"). Para obter detalhes sobre classificação internacional de patentes (CIP), ano de publicação, data de arquivamento, ano de arquivamento, data de vencimento, ano de vencimento, data de prioridade, ano de prioridade, tipo de publicação, status, jurisdição e resumo, consulte o arquivo Excel Suplementar "Dimensions-Aldosterone HF".

## 5 DISCUSSÃO

A aldosterona, um hormônio esteroidal que regula a pressão sanguínea e o equilíbrio eletrolítico, foi identificada como um alvo terapêutico para doenças cardíacas. Ela desempenha um papel na evolução e progressão das doenças cardíacas e da insuficiência cardíaca por meio de múltiplos mecanismos, incluindo hipertensão, remodelação cardíaca, fibrose, inflamação e estresse oxidativo. A aldosterona aumenta a retenção de sódio e água, levando ao aumento da pré-carga e pós-carga cardíacas, o que pode resultar em hipertrofia e fibrose miocárdica. Além disso, a aldosterona promove inflamação e estresse oxidativo, o que pode contribuir para danos miocárdicos e disfunção cardíaca.

Este estudo oferece uma exploração abrangente da capacidade de uso de medicamentos dos receptores mineralocorticoides (MR) e da aldosterona sintase (AS) na insuficiência cardíaca. A avaliação da previsibilidade, com base nos escores gerais de associação, sugere que o RM está mais fortemente associado à insuficiência cardíaca do que a AS, conforme indicado pelos escores de distribuição cumulativa mais altos. No entanto, as medianas das pontuações de associação para RM e AS são semelhantes, o que implica que, apesar das variações nas distribuições cumulativas, o RM e a AS apresentam tendências centrais comparáveis em relação às suas ligações com a insuficiência cardíaca. Além disso, a exploração da rastreabilidade do alvo usando pontuações de atividade em ensaios cardiovasculares experimentais revela distinções entre o RM e a AS. Embora o RM demonstre uma distribuição cumulativa mais alta e pontuações de atividade mediana mais baixas, o que significa maior tratabilidade geral, a AS apresenta resultados promissores em termos de pontuações de atividade mediana, indicando seu potencial como um alvo de medicamento mais eficaz em contextos específicos. Os inibidores da AS foram envolvidos em menos ensaios clínicos do que os ARMs devido ao seu desenvolvimento mais recente e ao cenário desafiador para iniciar novos ensaios, especialmente quando os medicamentos existentes que têm como alvo uma via semelhante, como os ARMs, demonstraram sucesso. O estudo ressalta as complexidades do desenvolvimento de medicamentos, enfatizando a importância das considerações temporais e da heurística baseada em dados disponíveis para compreender o cenário em evolução da pesquisa e da terapia em medicina cardiovascular.

O RM é um alvo chave para o tratamento da insuficiência devido seu envolvimento em inflamação, fibrose e outros processos adversos de remodelação cardiovascular (BUONAFINE; BONNARD; JAISSE, 2018; PARKER et al., 2018). O RM é expresso em tecidos cardiovasculares, incluindo miócitos cardíacos, células endoteliais vasculares, células musculares lisas e células renais (GORINI et al., 2019). O RM distingue-se dos demais receptores nucleares por ser ativado seletivamente por dois agonistas fisiológicos: a aldosterona, que é o principal hormônio ativador do RM, e o cortisol, que também pode ativar o RM em vários tecidos, incluindo o miocárdio (PARKER et al., 2018). Evidências clínicas e pré-clínicas sugerem que o RM desempenha um papel importante no remodelamento cardiovascular, promovendo alterações na hipertrofia cardíaca, fibrose, rigidez arterial e inflamação (GORINI et al., 2019). Evidências sobre co-ativadores e/ou co-repressores do RM contribuiriam para a viabilidade como alvo farmacológico do RM ao identificar ligantes que dissociam as ações do RM no coração e no rim, permitindo benefícios terapêuticos no coração sem afetar o rim (HUANG; CHANDRA; RASTINEJAD, 2010). A finerenona, por exemplo, ativa a GRK5, um co-repressor chave do RM cardíaco (MANING et al., 2020) mas a eplerenona não é capaz de realizar a mesma ação (POLLARD et al., 2022). Esses achados sugerem que diferentes antagonistas do RM podem ter resultados terapêuticos diferentes na insuficiência cardíaca e em outras doenças cardíacas, dependendo de como afetam co-reguladores como a GRK5.

Os ARMs bloqueiam a ação da aldosterona sobre o receptor mineralocorticoide (RM, NR3C2), um fator de transcrição da família dos receptores nucleares, nos rins e em outros tecidos, incluindo o coração e a vasculatura (BAUERSACHS; LÓPEZ-ANDRÉS, 2022). A TE Lowe foi a primeira, em 1953, a recomendar antagonistas dos receptores de aldosterona para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, pois eles "revertem o remodelamento ventricular, retardam a progressão da insuficiência cardíaca, melhoram os sintomas e reduzem o risco de morte" (LOWE, 1953). Epstein traçou a história da aldosterona desde sua descoberta, em 1953, até o surgimento do RM como alvo terapêutico para doenças cardiovasculares e renais (EPSTEIN, 2021). Espironolactona e eplerenona são ARM esteroidais, enquanto finerenona, ocedurenona, balcinrenona, apararenona e esaxerenona são não esteroides (MENDE; SAMARAKOON; HIGGINS, 2023). Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) apresentam menor morbidade e óbito com essas medicações. A adição de ARMs à terapia convencional reduziu a mortalidade geral e cardiovascular

em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica (ICS) nos ensaios clínicos (IBARROLA; JAISSE; LÓPEZ-ANDRÉS, 2019). A espironolactona e a eplerenona melhoram os sintomas de insuficiência cardíaca e minimizam o risco de hospitalização em pacientes com fração de ejeção reduzida ou retida (PAPADEMETRIOU et al., 2018; PITT; PEDRO FERREIRA; ZANNAD, 2017; XIANG et al., 2019). A finerenona tem se mostrado promissora no tratamento da ICFER. O estudo FIDELIO-DKD descobriu que pacientes com DRC e diabetes mellitus tipo 2 (DM II) que receberam finerenona (um novo ARM não esteroide) tiveram um risco menor de um evento de desfecho secundário importante, como morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização cardiovascular (BAKRIS et al., 2020). A finerenona tem maior potência de bloqueio do RM, seletividade e efeitos da pressão arterial do que a espironolactona e a eplerenona (EPSTEIN et al., 2022). Outros ARMs não esteroidais em estágios avançados de desenvolvimento clínico, que incluem Ocedurenona (KBP-5074; estudo clínico de fase II; KBP BioSciences), Balcinrenona (AZD9977; estudo clínico de fase II; AstraZeneca), Apararenona (MT-3995; estudo clínico de fase II; Mitsubishi Tanabe Pharma) e Esaxerenone (CS-3150; lançado no Japão; Daiichi Sankyo), foram revisados em detalhes por Kintscher et al. (KINTSCHER; BAKRIS; KOLKHOF, 2022). Entretanto, uma das principais classes de efeitos colaterais dos ARM é a hipercalemia, que é causada pelo bloqueio da ligação da aldosterona ao seu receptor e, portanto, à bomba apical de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , à reabsorção luminal de sódio e à excreção de potássio (VIZZARDI et al., 2014). Outros efeitos colaterais comuns dos ARM incluem acidose metabólica hiperclorêmica, ginecomastia, sensibilidade mamária, irregularidades menstruais, síntese reduzida de testosterona e impotência, que são principalmente atribuíveis ao bloqueio fora do alvo de múltiplos receptores de hormônio esteroide (KALLISTRATOS et al., 2018; LAINSCAK et al., 2015). Várias empresas farmacêuticas estão atualmente desenvolvendo ou desenvolveram medicamentos na classe dos ARMs, incluindo Bayer (finerenona), Pfizer (vericiguat), GlaxoSmithKline (seltorexant), Takeda (TAK-659) e AstraZeneca (AZD-4635). Algumas drogas comercializadas incluem eplerenona (Inspra), espironolactona (aldactone) e canrenona (ácido canrenóico).

A AS é um alvo promissor para o tratamento da insuficiência cardíaca. A inibição da AS pode ajudar a prevenir e tratar doenças cardiovasculares, incluindo a insuficiência cardíaca, diminuindo a pressão arterial, reduzindo a hipertrofia ventricular esquerda e melhorando a função e a estrutura cardiovasculares (AWOSIKA et al., 2023). A

descoberta de inibidores seletivos da CYP11B2 (aldosterona sintase) para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e fibrose miocárdica é uma área promissora de pesquisa. A inibição seletiva da AS pode fornecer uma abordagem eficaz para diminuir as consequências deletérias da aldosterona, que estão associadas à progressão da insuficiência cardíaca e fibrose miocárdica (HARTMANN; MÜLLER; EHMER, 2003). Demonstrou-se que os inibidores da AS melhoram a hemodinâmica cardíaca, reduzem a dilatação e a hipertrofia do ventrículo esquerdo e normalizam o comprometimento da vasodilatação endotélio-dependente na insuficiência cardíaca (VERMA et al., 2023). Descobriu-se que a inibição seletiva da AS leva a uma redução dose-dependente substancial da pressão arterial, tornando-a um potencial tratamento para hipertensão resistente (FORZANO et al., 2022). Portanto, o direcionamento da AS mostra-se promissor no manejo da insuficiência cardíaca e de outras doenças cardiovasculares. A natureza promissora da AS como alvo para o manejo da insuficiência cardíaca foi destacada em nosso estudo. É essencial ressaltar que, embora os dados sugiram a AS como um alvo promissor, o corpo atual de literatura sobre AS é relativamente menor em comparação com o do RM. Apesar de menos estudos sobre AS, os insights extraídos de extensas pesquisas sobre RM moldaram nossa compreensão da AS na saúde cardiovascular. Embora pesquisas mais dedicadas à AS sejam essenciais, os insights dos estudos de RM orientam nossa compreensão da AS e de seu potencial terapêutico.

Os inibidores de AS são uma classe de medicamentos que ainda estão em fase de pesquisa e desenvolvimento. Vários compostos de chumbo estão sendo estudados, incluindo o LCI699, desenvolvido pela Pfizer, que é um inibidor da aldosterona sintase, atualmente na fase 1 de testes clínicos. Em fase de desenvolvimento pré-clínico e também atuando na aldosterona sintase, temos o PHL-848, desenvolvido pela Novartis, e o EZH-0002, desenvolvido pela Merck.

A descoberta de atividades não-genômicas independentes da aldosterona e do RM, juntamente com as consequências prejudiciais dos medicamentos antagonistas do RM, estimulou o interesse em inibidores da aldosterona sintase. A biossíntese de aldosterona requer a enzima terminal, aldosterona sintase (citocromo esteroideogênico P450 11B2, CYP11B2, aldosterona sintase, E.C. 1.14.15.4) (BRIXIUS-ANDERKO; SCOTT, 2021; SCHIFFER et al., 2015). Inibidores da aldosterona sintase (ASI) reduzem a pressão arterial e melhoram os desfechos em pacientes com hipertensão resistente (ANDERSEN et al., 2012; CALHOUN et al., 2011; FORZANO et al., 2022). Ensaios clínicos recentes de inibidores da aldosterona sintase incluem LY3045697 (SLOAN-LANCASTER et al.,

2017), Baxdrostat (FREEMAN et al., 2023) e LCI-699 (osilodrostat) (FLESERIU et al., 2022). Lenzini et al., 2021 realizaram uma revisão abrangente das evidências indicando que a aldosterona sintase pode ser um alvo terapêutico para várias doenças cardiovasculares (LENZINI et al., 2021). Embora a inibição da aldosterona sintase possa impedir a ação da aldosterona, é importante notar que o RM não é ativado apenas pela aldosterona, mas também pelo Rac1 no coração. Essa interação tem implicações na fibrose cardíaca e na lesão cardíaca (TESCH; YOUNG, 2017). A ativação do RM mediada por Rac1 ocorre na lesão cardíaca induzida por sobrecarga pressórica, indicando um impacto da ativação do RM além da estimulação com aldosterona (AYUZAWA et al., 2016). Esses achados sugerem que a combinação de IAS com antagonistas dos RM pode ter um melhor impacto na insuficiência cardíaca, inibindo as ações da aldosterona por RM e não-RM e também bloqueando a ativação do RM independente da aldosterona.

A ICFEP é uma condição com poucas opções terapêuticas baseadas em evidências. Os ARM são benéficos na ICFER, mas seu impacto na ICFEP ainda está sendo determinado devido à falta de dados em larga escala e críticas a certos desenhos de estudos (KAPELIOS et al., 2019; LORENTE-ROS et al., 2022). Embora tenha sido demonstrado que os ARM melhoram significativamente os índices de estrutura e função cardíaca em pacientes com ICFEP, eles estão associados a um aumento no potássio sérico e uma diminuição na pressão arterial, que são geralmente considerados como efeitos colaterais indesejáveis (KAPELIOS et al., 2019). Os inibidores da AS oferecem vantagens potenciais no tratamento tanto da ICFER quanto da ICFEP. A inibição da síntese de aldosterona pode prevenir aumentos reativos nos níveis de aldosterona, o que pode reduzir a eficácia do tratamento com ARM na ICFER. Além disso, os inibidores da aldosterona sintase podem prevenir os efeitos não genômicos independentes dos RM da aldosterona, que estão implicados na remodelação e disfunção cardíaca (HE; ANDERSON, 2013) Além disso, inibir a síntese de aldosterona pode proporcionar benefícios adicionais além da redução da pressão arterial, particularmente no contexto da ICFEP (AWOSIKA et al., 2023; VERMA et al., 2023). No entanto, mais pesquisas são necessárias para estabelecer completamente a eficácia e as vantagens dos inibidores da aldosterona sintase na prática clínica.

A aldosterona e os glicocorticoides, como o cortisol, ligam-se com força comparável ao RM, representando um desafio na escolha entre bloqueadores do RM e inibidores da AS na insuficiência cardíaca (GOMEZ-SANCHEZ; GOMEZ-SANCHEZ, 2014). Enquanto os

inibidores da AS limitam diretamente a síntese de aldosterona, o cortisol ainda pode ativar o RM, compensando algumas das vantagens. Essa complicação favorece os bloqueadores do RM, que têm efeitos mais amplos na sinalização da aldosterona e glicocorticoides. No entanto, o risco de hiperpotassemia e ginecomastia, particularmente com bloqueadores não seletivos, deve ser considerado. Consequentemente, os inibidores da AS estão sendo desenvolvidos como uma abordagem terapêutica alternativa adaptada para subgrupos específicos de pacientes com hipertensão resistente ao tratamento e não controlada, particularmente aqueles com hipertensão onde níveis elevados de aldosterona são prevalentes (VERMA et al., 2023). Além disso, os inibidores da AS têm potencial para futura terapia combinada com antagonistas dos receptores de glicocorticoides devido à sua seletividade e menor efeito adverso (HE; ANDERSON, 2013; VERMA et al., 2023). Finalmente, a seleção do melhor alvo requer equilibrar especificidade, eficácia, benefícios a longo prazo com baixos perigos e características únicas do paciente. Mais estudos sobre a inibição da AS e RM, incluindo abordagens personalizadas, são necessários para determinar a estratégia terapêutica mais eficaz.

Apesar dos insights fornecidos por este estudo sobre a potencial viabilidade como alvo farmacológico do RM e AS na insuficiência cardíaca, várias limitações devem ser reconhecidas. A dependência de bancos de dados curados introduz a possibilidade de vieses e limitações inerentes às fontes de dados utilizadas. A mineração de texto, embora seja uma ferramenta poderosa, envolve desafios interpretativos que podem afetar a precisão das informações extraídas. Os escores de atividade derivados de ensaios experimentais, embora informativos, devem ser interpretados com cautela, reconhecendo a complexidade e as nuances associadas a tais medidas. A ênfase do estudo no RM, devido ao corpo relativamente menor de literatura sobre AS, ressalta a necessidade de pesquisas dedicadas sobre essa enzima para explorar seu potencial terapêutico na insuficiência cardíaca de forma abrangente. Além disso, a identificação de ensaios clínicos e patentes representa apenas um retrato do cenário dinâmico da medicina cardiovascular, justificando um escrutínio contínuo.

## 6 CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo oferece uma exploração do potencial terapêutico do RM e da AS na insuficiência cardíaca. À partir de ferramentas de bioinformática e ciência de dados, avaliamos a previsibilidade e a tratabilidade, fornecendo uma visão abrangente dos alvos terapêuticos potenciais. Enquanto os escores gerais de associação favorecem o RM, as semelhanças nas medianas exigem interpretação matizada. A AS exibe uma tratabilidade alvo pronunciada e promissora, refletida por seus escores medianos de atividade mais altos em comparação com o RM. Este estudo avança na compreensão de potenciais alvos terapêuticos, destacando complexidades na pesquisa cardiovascular.

Acumulam-se evidências que indicam que a aldosterona desempenha um papel crítico na patogênese de doenças cardíacas, incluindo a ICC. Os ARM têm se mostrado altamente eficazes contra a hipertensão resistente e na desaceleração da progressão da insuficiência cardíaca. Os ARM também melhoram a sobrevida e reduzem a morbidade em pacientes com ICFER. Inibidores da AS também demonstraram ser benéficos para doenças cardiovasculares com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados e metanálises. Pesquisas adicionais sobre ARM e inibidores da AS fornecerão novas perspectivas sobre seu valor terapêutico em doenças cardíacas e insuficiência cardíaca, incluindo mecanismos de ação que levarão a tratamentos personalizados e aprimorados com base em comorbidades.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**About - Europe PMC**. Available at: <<https://europepmc.org/About>>. Accessed: 27 Jun. 2024.

**About the IMPC | IMPC | International Mouse Phenotyping Consortium**. Available at: <<https://www.mousephenotype.org/about-imp/>>. Accessed: 27 Jun. 2024.

ANDERSEN, K. et al. The effects of aldosterone synthase inhibition on aldosterone and cortisol in patients with hypertension: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 14, n. 9, p. 580–587, Sep. 2012.

AWOSIKA, A. et al. Aldosterone synthase inhibitors and dietary interventions: A combined novel approach for prevention and treatment of cardiovascular disease. **Cureus**, v. 15, n. 3, p. e36184, 15 Mar. 2023.

AYUZAWA, N. et al. Rac1-Mediated Activation of Mineralocorticoid Receptor in Pressure Overload-Induced Cardiac Injury. **Hypertension**, v. 67, n. 1, p. 99–106, Jan. 2016.

BAKRIS, G. L. et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 23, p. 2219–2229, 3 Dec. 2020.

BAUERSACHS, J.; LÓPEZ-ANDRÉS, N. Mineralocorticoid receptor in cardiovascular diseases-Clinical trials and mechanistic insights. **British Journal of Pharmacology**, v. 179, n. 13, p. 3119–3134, Jul. 2022.

BHAT, G. R. et al. Innovative in silico approaches for characterization of genes and proteins. **Frontiers in genetics**, v. 13, p. 865182, 18 May 2022.

BRIXIUS-ANDERKO, S.; SCOTT, E. E. Structural and functional insights into aldosterone synthase interaction with its redox partner protein adrenodoxin. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 296, p. 100794, 18 May 2021.

BROWN, K. K. et al. Approaches to target tractability assessment - a practical perspective. **MedChemComm**, v. 9, n. 4, p. 606–613, 1 Apr. 2018.

BUONAFINE, M.; BONNARD, B.; JAISSER, F. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. **American Journal of Hypertension**, v. 31, n. 11, p. 1165–1174, 15 Oct. 2018.

CALHOUN, D. A. et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 2 trial. **Circulation**, v. 124, n. 18, p. 1945–1955, 1 Nov. 2011.

CAMPOS, L. A. et al. Multiplatform-Integrated Identification of Melatonin Targets for a Triad of Psychosocial-Sleep/Circadian-Cardiometabolic Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, 3 Jan. 2023.

CHEN, M.; HOFESTÄDT, R.; TAUBERT, J. Integrative bioinformatics: history and future. **Journal of integrative bioinformatics**, v. 16, n. 3, 25 Sep. 2019.

CHEN, X. et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and heart failure with preserved ejection fraction: current understanding and future prospects. **Heart failure reviews**, 17 Oct. 2024.

DURAN, J. M. et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use following heart failure hospitalization. **ESC heart failure**, v. 7, n. 2, p. 482–492, Apr. 2020.

EPSTEIN, M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. **American Journal of Nephrology**, p. 1–8, 15 Apr. 2021.

EPSTEIN, M. et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and CKD: A review of evolving treatment paradigms. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 80, n. 5, p. 658–666, Nov. 2022.

FERGUSON, C. et al. Europe PMC in 2020. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D1507–D1514, 8 Jan. 2021.

FLESERIU, M. et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). **Pituitary**, v. 25, n. 6, p. 959–970, Dec. 2022.

FORZANO, I. et al. The selective aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat significantly lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, p. 1097968, 9 Dec. 2022.

FREEMAN, M. W. et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. **The New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 5, p. 395–405, 2 Feb. 2023.

GOMEZ-SANCHEZ, E.; GOMEZ-SANCHEZ, C. E. The multifaceted mineralocorticoid receptor. **Comprehensive Physiology**, v. 4, n. 3, p. 965–994, Jul. 2014.

GORINI, S. et al. Role of aldosterone and mineralocorticoid receptor in cardiovascular aging. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 584, 23 Aug. 2019.

GROZA, T. et al. The International Mouse Phenotyping Consortium: comprehensive knockout phenotyping underpinning the study of human disease. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D1038–D1045, 6 Jan. 2023.

HARTMANN, R. W.; MÜLLER, U.; EHMER, P. B. Discovery of selective CYP11B2 (aldosterone synthase) inhibitors for the therapy of congestive heart failure and myocardial fibrosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 4, p. 363–366, Apr. 2003.

HE, B. J.; ANDERSON, M. E. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 21–30, Jan. 2013.

**How is ChEMBL data curated? | ChEMBL.** Available at:

<<https://www.ebi.ac.uk/training/online/courses/chembl-quick-tour/what-is-chembl/how-is-chembl-data-curated/>>. Accessed: 27 Jun. 2024.

HUANG, P.; CHANDRA, V.; RASTINEJAD, F. Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. **Annual Review of Physiology**, v. 72, p. 247–272, 2010.

IBARROLA, J.; JAISSE, F.; LÓPEZ-ANDRÉS, N. Aldosterone/mineralocorticoid receptor downstream targets as novel therapeutic targets to prevent cardiovascular remodeling. In: HARVEY, B.; JAISSE, F. (Eds.). **Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor - Cell Biology to Translational Medicine**. [s.l.] IntechOpen, 2019.

IBRAHIM ADEDEJI ADENIRAN et al. Data-driven decision-making in healthcare: Improving patient outcomes through predictive modeling. **International Journal of Scholarly Research in Multidisciplinary Studies**, v. 5, n. 1, p. 059–067, 30 Aug. 2024.

KALLISTRATOS, M. S. et al. Adverse effects of mineralocorticoid receptor antagonist administration. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 46, p. 5537–5541, 2018.

KAPELIOS, C. J. et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac function in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Heart failure reviews**, v. 24, n. 3, p. 367–377, May 2019.

KASPI, S.; VENKATRAMAN, S. Data-Driven Decision-Making (DDDM) for Higher Education Assessments: A Case Study. **Systems**, v. 11, n. 6, p. 306, 13 Jun. 2023.

KINTSCHER, U.; BAKRIS, G. L.; KOLKHOF, P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 179, n. 13, p. 3220–3234, Jul. 2022.

LAINSCAK, M. et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. **International Journal of Cardiology**, v. 200, p. 25–29, 1 Dec. 2015.

LENZINI, L. et al. Aldosterone synthase inhibitors for cardiovascular diseases: A comprehensive review of preclinical, clinical and in silico data. **Pharmacological Research**, v. 163, p. 105332, Jan. 2021.

LOWE, T. E. Treatment of congestive cardiac failure. **The Medical Journal of Australia**, v. 1, n. 14, p. 544–546, 3 Oct. 1953.

MANING, J. et al. Antagonistic Roles of GRK2 and GRK5 in Cardiac Aldosterone Signaling Reveal GRK5-Mediated Cardioprotection via Mineralocorticoid Receptor Inhibition. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, 20 Apr. 2020.

MCDONAGH, T. A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 42, n. 36, p. 3599–3726, 21 Sep. 2021.

MENDEZ, D. et al. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D930–D940, 8 Jan. 2019.

MENDE, C. W.; SAMARAKOON, R.; HIGGINS, P. J. Mineralocorticoid receptor (MR)-associated mechanisms in diabetic kidney disease and clinical significance of MR antagonists. **American Journal of Nephrology**, 20 Jan. 2023.

MOSAVI, N. S.; SANTOS, M. F. Enhancing Clinical Decision Support for Precision Medicine: A Data-Driven Approach. **Informatics**, v. 11, n. 3, p. 68, 13 Sep. 2024.

MOTTA, L. C. DE S. et al. Tomada de decisão em (bio)ética clínica: abordagens contemporâneas. **Revista Bioética**, v. 24, n. 2, p. 304–314, Aug. 2016.

OCHOA, D. et al. The next-generation Open Targets Platform: reimaged, redesigned, rebuilt. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D1353–D1359, 6 Jan. 2023.

**Open Targets Platform**. Available at: <<https://platform.opentargets.org/>>. Accessed: 26 Jun. 2024.

PAPADEMETRIOU, V. et al. The Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 46, p. 5517–5524, 2018.

PARKER, B. M. et al. Novel Insights into the Crosstalk between Mineralocorticoid Receptor and G Protein-Coupled Receptors in Heart Adverse Remodeling and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 12, 27 Nov. 2018.

PITT, B.; PEDRO FERREIRA, J.; ZANNAD, F. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: current experience and future perspectives. **European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy**, v. 3, n. 1, p. 48–57, Jan. 2017.

POLLARD, C. M. et al. GRK5 is an essential co-repressor of the cardiac mineralocorticoid receptor and is selectively induced by finerenone. **World journal of cardiology**, v. 14, n. 4, p. 220–230, 26 Apr. 2022.

ROSSIER, M. F. The cardiac mineralocorticoid receptor (MR): A therapeutic target against ventricular arrhythmias. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 694758, 28 Jun. 2021.

SCHIFFER, L. et al. The CYP11B subfamily. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 151, p. 38–51, Jul. 2015.

SLOAN-LANCASTER, J. et al. LY3045697: Results from two randomized clinical trials of a novel inhibitor of aldosterone synthase. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 18, n. 3, p. 1470320317717883, Sep. 2017.

TAYLOR, L.; GUPTA, V.; JUNG, K. Leveraging Visualization and Machine Learning Techniques in Education: A Case Study of K-12 State Assessment Data. **Multimodal Technologies and Interaction**, v. 8, n. 4, p. 28, 8 Apr. 2024.

TESCH, G. H.; YOUNG, M. J. Mineralocorticoid receptor signaling as a therapeutic target for renal and cardiac fibrosis. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 313, 29 May 2017.

**The Advantages of Data-Driven Decision-Making | HBS Online.** Available at: <<https://online.hbs.edu/blog/post/data-driven-decision-making>>. Accessed: 4 Nov. 2024.

VERMA, S. et al. Aldosterone and aldosterone synthase inhibitors in cardiorenal disease. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, 22 Dec. 2023.

VIZZARDI, E. et al. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: Past, present and future perspectives. **International journal of cardiology. Heart & vessels**, v. 3, p. 6–14, Jun. 2014.

**What is ChEMBL? | ChEMBL.** Available at: <<https://www.ebi.ac.uk/training/online/courses/chembl-quick-tour/what-is-chembl/>>. Accessed: 27 Jun. 2024.

**What Is Data-Driven Decision-Making? | IBM.** Available at: <<https://www.ibm.com/think/topics/data-driven-decision-making>>. Accessed: 2 Nov. 2024.

**What Is MongoDB? | MongoDB.** Available at: <<https://www.mongodb.com/what-is-mongodb>>. Accessed: 6 Mar. 2023.

XIANG, Y. et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Medicine**, v. 98, n. 13, p. e14967, Mar. 2019.

YAKU, H. et al. Association of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use With All-Cause Mortality and Hospital Readmission in Older Adults With Acute Decompensated Heart Failure. **JAMA network open**, v. 2, n. 6, p. e195892, 5 Jun. 2019.

YE, Q. et al. A unified drug-target interaction prediction framework based on knowledge graph and recommendation system. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 6775, 22 Nov. 2021.