Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Inibidores da aldosterona sintase no tratamento da hipertensão arterial resistente: uma revisão sistemática

Aldosterone synthase inhibitors in the treatment of resistant hypertension: a systematic review

Inhibidores de la aldosterona sintasa en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente: una revisión sistemática

Isabela Cristina Silva da Silva[1], Deborah Victória dos Santos Ganzer[1], Jenifer de Moura Peixoto[1], Luídi Lobato Gonçalves[1], Vitor Mickael Serrão Garcia[1], Arley Nikson Oliveira Barreto[1], Leonardo Aguiar dos Santos[1], Rayssa Cristina Vieira de Souza[2], Anna Carla de Lima Pinto[3], Felipe Ferreira Pinheiro[3].

RESUMO

Objetivo: Compilar resultados de ensaios clínicos randomizados que avaliem os efeitos dos inibidores da aldosterona sintase sobre as pressões arteriais sistólica e diastólica de pacientes com hipertensão resistente. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de estudos disponíveis nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase e The Cochrane Library. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados em qualquer ano, e excluídos estudos que envolvessem populações com histórico de hipertensão secundária a qualquer etiologia, diabetes mal controlado e taxa de filtração glomerular < 45 ml/min/1,73 m². O risco de viés dos ensaios foi avaliado pela ferramenta Rob 2 e o protocolo desta revisão foi registrado no PROSPERO (CRD420251170276). **Resultados:** A amostra final contou com quatro estudos. O LCI699 apresentou mudanças modestas das pressões arteriais sistólica e diastólica. O baxdrostat e o lorundrostat demonstraram reduções consistentes da pressão arterial sistólica. **Considerações finais:** Os fármacos baxdrostat e lorundrostat representam uma estratégia terapêutica promissora no tratamento da hipertensão resistente. Apesar disso, a evidência disponível ainda é limitada pelo pequeno número de ensaios clínicos, pela heterogeneidade metodológica e pela ausência de desfechos clínicos de maior impacto, sendo necessários estudos adicionais.

Palavras-chave: Aldosterona, Citocromo P-450 CYP11B2, Sistema renina-angiotensina, Pressão arterial, Hipertensão.

ABSTRACT

Objective: To compile results from randomized clinical trials that evaluate the effects of aldosterone synthase inhibitors on systolic and diastolic blood pressures in patients with resistant hypertension. **Methods:** A systematic review of studies available in the PubMed/MEDLINE, Embase, and The Cochrane Library databases was conducted. Randomized clinical trials published in any year were included, and studies involving populations with a history of secondary hypertension of any etiology, poorly controlled diabetes, and a glomerular filtration rate < 45 ml/min/1.73 m² were excluded. The risk of bias of the trials was assessed using the RoB 2 tool, and the protocol of this review was registered in PROSPERO (CRD420251170276). **Results:**

[1] Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém – PA.
[2] Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém – PA.
[3] Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá – AP.

SUBMETIDO EM: 1/2026 | **ACEITO EM: 2/2026** | **PUBLICADO EM: 3/2026**

The final sample included four studies. LCI699 showed modest changes in systolic and diastolic blood pressures. Baxdrostat and lorundrostat demonstrated consistent reductions in systolic blood pressure. **Final considerations:** Baxdrostat and lorundrostat represent a promising therapeutic strategy for the treatment of resistant hypertension. However, the available evidence is still limited by the small number of clinical trials, methodological heterogeneity, and the absence of higher-impact clinical outcomes, indicating the need for further studies.

Keywords: Aldosterone, Cytochrome P-450 CYP11B2, Renin-angiotensin system, Arterial pressure, Hypertension.

RESUMEN

Objetivo: Compilar resultados de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los efectos de los inhibidores de la aldosterona sintasa sobre las presiones arteriales sistólica y diastólica de pacientes con hipertensión resistente. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de estudios disponibles en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase y The Cochrane Library. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados publicados en cualquier año y se excluyeron estudios que involucraran poblaciones con antecedentes de hipertensión secundaria a cualquier etiología, diabetes mal controlada y tasa de filtración glomerular < 45 ml/min/1,73 m². El riesgo de sesgo de los ensayos fue evaluado mediante la herramienta RoB 2 y el protocolo de esta revisión fue registrado en PROSPERO (CRD420251170276). **Resultados:** La muestra final incluyó cuatro estudios. LCI699 presentó cambios modestos en las presiones arteriales sistólica y diastólica. Baxdrostat y lorundrostat demostraron reducciones consistentes de la presión arterial sistólica. **Consideraciones finales:** Los fármacos baxdrostat y lorundrostat representan una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento de la hipertensión resistente. No obstante, la evidencia disponible aún está limitada por el pequeño número de ensayos clínicos, la heterogeneidad metodológica y la ausencia de desenlaces clínicos de mayor impacto, siendo necesarios estudios adicionales.

Palabras clave: Aldosterona, Citocromo P-450 CYP11B2, Sistema renina-angiotensina, Presión arterial, Hipertensión.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é definida pela persistência de níveis pressóricos elevados apesar do uso adequado de três classes de anti-hipertensivos, ou pela necessidade de quatro ou mais classes farmacológicas, independentemente do valor da pressão arterial (CAREY RM, et al., 2019). Seu diagnóstico requer a exclusão de pseudorresistência (SCHIFFRIN EL e FISHER NDL, 2024), bem como de causas secundárias de elevação pressórica, como hiperaldosteronismo primário, apneia obstrutiva do sono, doença renal crônica e uso de anti-inflamatórios não esteroidais, além de condições menos comuns, como feocromocitoma, síndrome de Cushing e coarctação da aorta (CAMAFORT M, et al., 2024).

A HAR associa-se a maior comprometimento de órgãos-alvo, evidenciado por hipertrofia ventricular esquerda, albuminúria, disfunção renal e retinopatia hipertensiva, além de outros marcadores de doença cardiovascular estabelecida (CAREY RM, et al., 2022). Quando não controlada, apresenta pior prognóstico, com risco significativamente aumentado de eventos isquêmicos cardíacos, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca ao longo de dez anos de seguimento, mesmo em comparação com indivíduos sob esquemas terapêuticos semelhantes, porém com pressão arterial controlada (LEIBA A, et al., 2023).

No contexto terapêutico da HAR, algumas classes farmacológicas apresentam eficácia limitada como monoterapia em grupos de maior risco, especialmente beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina em indivíduos negros e idosos (LIPSITZ LA, 2013). Alfa-bloqueadores e simpaticolíticos centrais também demonstram benefícios limitados, além de maior incidência de efeitos adversos, dentre os quais se destacam a hipotensão ortostática, a sedação e a hipertensão rebote (TALER SJ, 2018). Embora a espironolactona represente a estratégia farmacológica mais eficaz segundo meta-análises de rede, seu uso é restringido pelo risco de hiperpotassemia e pela menor aplicabilidade em pacientes com doença renal avançada (TIAN Z, et al., 2024). Por sua vez, intervenções não farmacológicas e terapias intervencionistas, como a denervação renal, apresentam eficácia variável, dificuldades de implementação e benefícios clínicos modestos (TIAN Z, et al., 2024).

Esses desafios terapêuticos reforçaram o interesse em intervenções dirigidas à síntese de aldosterona, culminando no desenvolvimento dos inibidores da aldosterona sintase (IAS). A aldosterona exerce papel central na homeostase hidroeletrolítica ao atuar sobre os receptores mineralocorticoides nos ductos coletores corticais renais, promovendo o aumento da expressão de canais epiteliais de sódio. Esse mecanismo resulta em maior reabsorção de sódio e água, acompanhada de excreção de potássio, culminando em expansão do volume plasmático e elevação da pressão arterial (RUILOPE LM, 2008).

A associação entre aldosterona e hipertensão foi inicialmente reconhecida em 1954, quando Conn e Louis descreveram a reversão de um quadro hipertensivo após a remoção de um adenoma adrenal secretor de aldosterona. Desde então, evidências têm demonstrado que a influência desse hormônio na regulação pressórica se estende além dos casos clássicos de aldosteronismo primário. Estima-se, por exemplo, que cerca de 15% dos pacientes hipertensos apresentem uma relação aldosterona/renina inadequadamente elevada, proporção que pode alcançar aproximadamente 25% entre indivíduos com hipertensão resistente. De forma consistente, esses pacientes exibem níveis mais elevados de excreção urinária de aldosterona em 24 horas quando comparados àqueles com pressão arterial controlada (ROSSI GP, et al., 2006). A CYP11B2, responsável pela conversão final da 11-desoxicorticosterona em aldosterona, compartilha aproximadamente 93% de homologia com a CYP11B1, enzima envolvida na síntese de cortisol, o que historicamente dificultou o desenvolvimento de inibidores seletivos da aldosterona (VERMA S, et al., 2024; MŁYNARSKA E, et al., 2025). Todavia, fármacos de nova geração, como baxdrostat e lorundrostat, apresentam inibição seletiva e reversível, com mínima interferência na síntese de cortisol (VERMA S, et al., 2024; BRIXIUS-ANDERKO S e SCOTT EE, 2021).

Diferentemente dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides, como a espironolactona, os IAS atuam impedindo a síntese hormonal e atenuando o escape de aldosterona associado ao uso prolongado de inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina (PATEL SK, et al., 2025; BARRERA-CHIMAL J, et al., 2025). Essa característica confere uma vantagem farmacodinâmica relevante ao permitir a preservação da atividade fisiológica basal do receptor mineralocorticoide, necessária ao equilíbrio hidroeletrolítico, enquanto suprime os efeitos patológicos decorrentes da hiperatividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona (CICERO AFG, et al., 2025; AZIZI M, 2025).

Apesar do crescente interesse nos inibidores da aldosterona sintase como estratégia terapêutica para a hipertensão arterial resistente, observa-se uma lacuna relevante na literatura quanto à síntese sistemática das evidências disponíveis. Até o momento, os estudos publicados concentram-se predominantemente em ensaios clínicos individuais (KARNS AD, et al., 2013; FREEMAN MW, et al., 2023; SAXENA M, et al., 2025; FLACK JM, et al., 2025) ou revisões voltadas à hipertensão em geral (SIDDIQUI R, et al., 2024), sem foco específico na população com o fenótipo resistente. Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de uma revisão sistemática que sintetize criticamente os dados disponíveis e contribua para o posicionamento racional dessa classe terapêutica no manejo da HAR. Assim, a presente revisão teve como objetivo compilar resultados de ensaios clínicos randomizados que avaliem os efeitos dos inibidores da aldosterona sintase sobre as pressões arteriais sistólica e diastólica de pacientes com hipertensão arterial resistente.

MÉTODOS

Protocolo e registro

Esta revisão foi registrada *a priori* na base de registros de revisões sistemáticas, o PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), sob o nº CRD420251170276, e conduzida de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE MJ, et al., 2021).

Estratégia de pesquisa

A busca sistemática foi realizada nas bases de dados Embase, PubMed/MEDLINE e The Cochrane Library. Foram utilizados descritores controlados do MeSH/DeCS (*Medical Subject Headings*/Descritores em Ciências da Saúde), quando disponíveis, e termos livres para conceitos ainda não indexados, a partir dos quais foram elaboradas diferentes estratégias de busca, mostradas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Estratégias de busca nas bases de dados utilizadas.

Base	Estratégia de busca
Embase	"hypertension" AND ("baxdrostat" OR "dexfadrostat" OR "lorundrostat" OR "LY3045697" OR "osilodrostat" OR "LCI699" OR "BI 690517" OR "aldosterone synthase inhibitors" NOT ("sistematic review" OR "meta-analysis" OR "review")
PubMed	"hypertension" AND ("baxdrostat" OR "dexfadrostat" OR "lorundrostat" OR "LY3045697" OR "osilodrostat" OR "LCI699" OR "BI 690517" OR "aldosterone synthase inhibitors" NOT ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "review") AND "randomized controlled trial [publication type]"
Cochrane	"hypertension" AND ("baxdrostat" OR "dexfadrostat" OR "lorundrostat" OR "LY3045697" OR "osilodrostat" OR "LCI699" OR "BI 690517" OR "aldosterone synthase inhibitors"

Fonte: Silva ICS, et al., 2026.

Critérios de elegibilidade

Para a elegibilidade dos estudos, foi aplicada a estratégia PICO (SANTOS CMC, et al., 2007), a qual orienta a formulação de perguntas clínicas estruturadas por meio da definição dos seguintes componentes: População (P), Intervenção (I), Comparação (C) e Desfecho (O). Nesta revisão, a população foi composta por indivíduos diagnosticados com hipertensão arterial resistente ao tratamento. A intervenção investigada correspondeu ao uso de fármacos inibidores da aldosterona sintase, enquanto o grupo de comparação envolveu pacientes que utilizaram placebo. Os desfechos analisados foram as mudanças nas pressões arteriais sistólicas e diastólicas de ambos os grupos em comparação à linha de base. Assim, este estudo orientou-se a partir da seguinte pergunta norteadora: "Fármacos inibidores da aldosterona sintase, quando comparados ao placebo, promovem mudanças significativas na pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes diagnosticados com hipertensão arterial resistente ao tratamento?".

Dessa forma, foram incluídos ensaios clínicos randomizados, publicados em qualquer ano, no idioma inglês, que tivessem como objetivo analisar os efeitos do uso de fármacos inibidores da aldosterona sintase sobre as pressões arteriais sistólica e diastólica de pacientes diagnosticados com hipertensão arterial resistente. Foram excluídos estudos que envolvessem populações com histórico de hipertensão secundária a qualquer etiologia, diabetes com controle glicêmico inadequado (hemoglobina glicada > 9%) e pacientes com taxa de filtração glomerular < 45 mL/min/1,73 m².

Seleção dos estudos

No dia 9 de outubro de 2025, foram realizadas as buscas nas bases de dados, com posterior importação dos estudos encontrados para o *software* Rayyan, o qual foi utilizado com o fim de facilitar o gerenciamento das referências. Após essa etapa inicial, um autor realizou a exclusão manual de referências duplicadas, a partir do sistema de identificação de possíveis duplicatas do próprio *software*. Em seguida, dois autores, de maneira independente, realizaram a leitura dos títulos e resumos dos estudos encontrados nas bases de dados, a fim de verificar a conformidade com a pergunta norteadora da presente revisão. Em caso de divergências, um terceiro autor foi consultado.

Processo de coleta de dados

Após a triagem por título e resumo, os estudos elegíveis foram avaliados integralmente por todos os pesquisadores de forma independente, com verificação detalhada da conformidade com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos para a revisão, bem como com foco na extração sistemática dos dados de interesse.

Lista de dados

As principais informações obtidas foram: título, registro do ensaio, autoria, ano de publicação, local, critérios de inclusão e de exclusão, forma de aferição da pressão arterial, intervenção, comparação, tempo de seguimento, amostra, quantidade de diabéticos e médias das pressões arteriais sistólica e diastólica, do índice de massa corporal (IMC) e das taxas de filtração glomerular dos grupos. Também foram extraídos dados sobre os desfechos avaliados, como a alteração média das pressões arteriais sistólicas e diastólicas dos grupos em relação aos valores da linha de base.

Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos foi realizada por um dos autores, utilizando-se a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2), da Cochrane (STERNE JAC, et al., 2019), recomendada para ensaios clínicos randomizados. Quando necessário, o protocolo e os documentos suplementares dos estudos foram consultados.

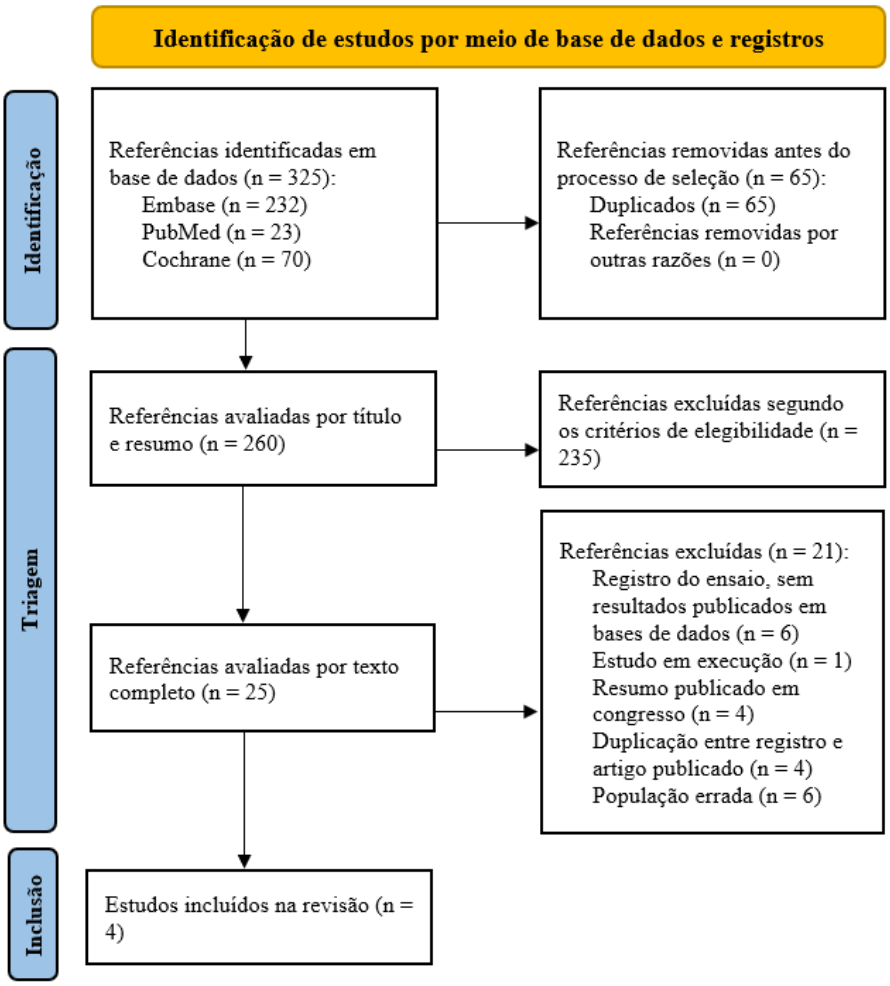
Medidas de sumarização

Os dados extraídos foram sumarizados de forma descritiva. As variáveis contínuas, como pressão arterial sistólica e diastólica, foram apresentadas como médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartílicos, conforme disponíveis nos estudos.

RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática iniciou-se com a identificação de 325 referências em bases de dados eletrônicas, incluindo Embase (n = 232), PubMed/MEDLINE (n = 23) e The Cochrane Library (n = 70). No entanto, após as diferentes etapas de seleção, mostradas na **Figura 1**, apenas quatro estudos foram incluídos na revisão sistemática.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA das etapas de seleção dos estudos.



Fonte: Silva ICS, et al., 2026.

Características dos estudos incluídos

O **Quadro 2** descreve as características dos ensaios incluídos na presente revisão.

Quadro 2 - Características dos ensaios clínicos incluídos na revisão.

Estudo	Local/País	Intervenção (n)	Comparador (n)	Duração
Karns AD, et al., 2013	37 centros nos Estados Unidos e 1 centro na Islândia.	LCI699, 2x ao dia, VO, nas doses: 0,25 mg (n = 32), 1 mg (n = 26) ou 0,5 mg titulado para 1 mg após 4 semanas (n = 31).	Eplerenona 50 mg (n = 33) ou placebo, 2x ao dia, VO (n = 33).	8 semanas
Freeman MW, et al., 2023	Consultórios nos Estados Unidos, comunitários ou vinculados a hospitais acadêmicos.	Baxdrostat, 1x ao dia, VO, em três regimes: 0,5 mg (n = 69), 1 mg (n = 70) ou 2 mg (n = 67).	Placebo 1x ao dia, VO (n = 69).	12 semanas
Saxena M, et al., 2025	159 centros em 13 países da América do Norte, Europa e Oceania.	Lorundrostat 50 mg, 1x ao dia, VO, por 12 semanas (n = 270) ou dose de 50 mg que poderia ser titulada para 100 mg após 6 semanas (n = 538).	Placebo, 1x ao dia, VO (n = 272).	12 semanas
Flack JM, et al., 2025	263 centros de pesquisa na América do Norte e do Sul, Europa, Ásia, Oceania e África.	Baxdrostat 1x ao dia, VO, nos regimes: 1 mg (n = 264) ou 2 mg (n = 266).	Placebo 1x ao dia, VO (n = 264).	52 semanas (parte 1: 12 semanas)

Nota: VO = via oral. **Fonte:** Silva ICS, et al., 2026.

Efeitos sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS)

No estudo de Karns AD, et al. (2013), todos os grupos que receberam LCI699 apresentaram reduções numéricas na pressão arterial sistólica média sentada (PASm), mas nenhuma dessas alcançou significância estatística em comparação com o placebo. As mudanças médias placebo-ajustadas, em comparação aos valores basais, foram de -2,6 mmHg com o LCI699 na dose de 0,25 mg duas vezes ao dia, -4,3 mmHg com o LCI699 na dose de 1 mg uma vez ao dia e -3,7 mmHg com o LCI699 na dose de 0,5 mg escalonada para 1 mg duas vezes ao dia.

No ensaio de Freeman MW, et al. (2023), o baxdrostat foi associado a reduções dose-dependentes da pressão arterial sistólica. Em comparação com a redução de -9,4 mmHg observada no grupo placebo, houve quedas significativamente maiores nos grupos tratados com 2 mg (diferença ajustada de -11,0 mmHg; IC 95%, -16,4 a -5,5; p<0,001) e 1 mg (diferença ajustada de -8,1 mmHg; IC 95%, -13,5 a -2,8; p=0,003), enquanto a dose de 0,5 mg não resultou em redução significativamente superior ao placebo.

No ensaio de Saxena M, et al. (2025), o lorundrostat demonstrou redução substancial da pressão arterial sistólica. A mudança ajustada foi de -17,2 mmHg (IC 95%, -19,6 a -14,7), enquanto no grupo placebo a redução foi de -8,1 mmHg (IC 95%, -12,4 a -3,8). Assim, o lorundrostat proporcionou um efeito adicional de -9,0 mmHg em relação ao placebo (IC 95%, -14,0 a -4,1; p<0,001), evidenciando benefício significativo mesmo entre indivíduos sob terapia anti-hipertensiva intensiva.

No estudo de Flack JM, et al. (2025), o baxdrostat também promoveu reduções clinicamente relevantes da pressão arterial sistólica. Na semana 12, as diferenças placebo-ajustadas estimadas pelos mínimos quadrados foram de -9,1 mmHg (IC 95%, -12,6 a -5,7; P<0,001) com 1 mg e de -9,8 mmHg (IC 95%, -13,1 a -6,4; P<0,001) com 2 mg.

Efeitos sobre a Pressão Arterial Diastólica (PAD)

No estudo de Karns AD, et al. (2013), as alterações na pressão arterial diastólica média sentada (PADm) foram discretas, com um leve aumento de 0,3 mmHg no grupo LCI699 0,25 mg duas vezes ao dia e reduções modestas de -1,2 mmHg tanto com LCI699 1 mg uma vez ao dia quanto com 0,5/1 mg duas vezes ao dia.

No ensaio de Freeman MW, et al. (2023), o baxdrostat produziu reduções mais acentuadas da PAD, variando de -8,6 mmHg com a dose de 0,5 mg a -14,3 mmHg com 2 mg, em comparação a uma queda de -9,3 mmHg observada no grupo placebo.

No estudo de Saxena M, et al. (2025), não foi realizada análise específica da PAD entre participantes com hipertensão resistente. Por fim, em Flack JM et al. (2025), o baxdrostat promoveu reduções diastólicas placebo-ajustadas de -3,3 mmHg com 1 mg e -3,9 mmHg com 2 mg, ambas estatisticamente significativas.

Avaliação do Risco de Viés

No domínio "viés decorrente do processo de randomização", os estudos de Flack JM, et al. (2012) e Freeman MW, et al. (2023) foram classificados como tendo moderado risco, haja vista que o método de geração da sequência de randomização não é descrito, não havendo informações sobre qualquer processo que permita confirmar que a sequência foi verdadeiramente aleatória. Os estudos de Saxena M, et al. (2025) e Flack JM, et al. (2025), por sua vez, descrevem randomização realizada por sistemas eletrônicos automatizados, como o *Response Technology Supply Management/Interactive Response Technology* (RTSM/IRT), indicando geração computacional da sequência, recebendo "baixo risco de viés" nesse domínio.

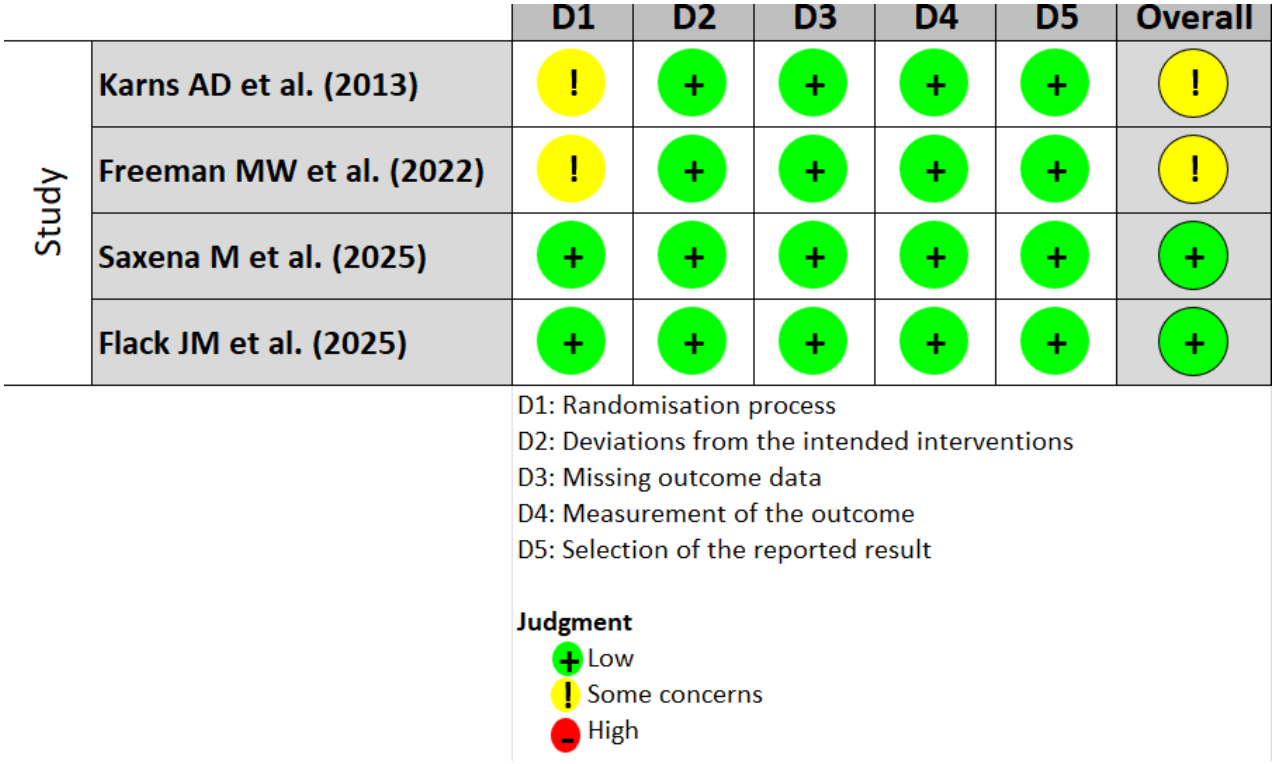
Quanto ao domínio "viés decorrente de desvios da intervenção pretendida", não foram relatados desvios sistemáticos relacionados à intervenção originalmente atribuída aos participantes, e o cegamento foi mantido ao longo do estudo, de modo que todos os ensaios foram classificados como tendo baixo risco neste domínio.

No domínio "viés por dados ausentes do desfecho", os estudos apresentaram baixo risco de viés, pois, apesar das descontinuações observadas ao longo do acompanhamento, os dados faltantes foram tratados adequadamente por métodos de imputação apropriados, como *modified intention-to-treat* (mITT), *intention-to-treat* (ITT) ou estratégias semelhantes, garantindo coerência analítica e sustentando a classificação de baixo risco nesse domínio.

Quanto ao "viés na mensuração dos desfechos", os quatro ensaios foram considerados como de baixo risco, uma vez que utilizaram instrumentos validados e apropriados para os desfechos avaliados, semelhantes entre si, e os avaliadores estavam cegos à alocação dos participantes.

Por fim, no que diz respeito ao "viés na seleção dos resultados relatados", as pesquisas também apresentaram baixo risco de viés, tendo em vista a existência de planos de análise estatística previamente definidos e publicados no Clinical Trials.gov, além da transparência na apresentação dos resultados principais e secundários. Dessa forma, na avaliação geral, dois ensaios apresentaram moderado risco de viés, enquanto os demais foram classificados como tendo baixo risco em todos os domínios analisados, conforme a **Figura 2**.

Figura 2 - Sumário do risco de viés: parecer sobre cada item do risco de viés dos estudos incluídos.



Nota: Ferramenta Risk of Bias. **Fonte:** Silva ICS, et al., 2026.

DISCUSSÃO

As reduções observadas, entre -9 e -11 mmHg com baxdrostat (FREEMAN MW, et al., 2023; FLACK JM, et al., 2025) e -9 mmHg adicionais ao placebo com lorundrostat (SAXENA M, et al., 2025), são clinicamente relevantes. A literatura demonstra que reduções de 5 a 10 mmHg na PAS resultam em reduções proporcionais no risco de acidente vascular cerebral, infarto e mortalidade cardiovascular, independentemente da classe farmacológica. Assim, mesmo reduções moderadas, quando sustentadas, são significativas em populações de alto risco (RAHIMI K, et al., 2021).

A comparação entre os fármacos estudados, a saber: LCI699, baxdrostat, lorundrostat, evidencia diferenças em eficácia, seletividade enzimática e perfil de segurança, refletindo a evolução da classe. O estudo mais antigo incluído, com o fármaco LCI699, demonstrou reduções modestas e não significativas da pressão arterial sistólica (KARNS AD, et al., 2013). Esse achado é consistente com a menor seletividade do LCI699 para a CYP11B2 e a maior inibição cruzada da CYP11B1, o que limita sua utilidade clínica e aumenta o risco de efeitos adversos relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (BRIXIUS-ANDERKO S e SCOTT EE, 2021). Estudos apontam que doses mais altas de LCI699 seriam necessárias para obter maior eficácia, mas sua baixa seletividade impede o escalonamento terapêutico por inibição simultânea da síntese de aldosterona e de cortisol (CICERO FG, et al., 2025).

Em contraste, os estudos com baxdrostat e lorundrostat demonstraram reduções robustas e consistentes das pressões arteriais sistólica e diastólica (FREEMAN MW, et al., 2023; FLACK JM, et al., 2025; SAXENA M, et al., 2025). A seletividade superior, acima de 300:1 entre CYP11B2 e CYP11B1 para o baxdrostat e 374:1 para o lorundrostat, explica a capacidade desses fármacos de suprimirem a aldosterona sem interferir significativamente na produção de cortisol (MŁYNARSKA E, et al., 2025; PATEL SK, et al., 2025). Ainda, no caso do baxdrostat, tem-se que sua meia-vida prolongada, de aproximadamente 29 horas, permite níveis estáveis ao longo de um dia, contribuindo para efeito sustentado (MŁYNARSKA E, et al., 2025). O lorundrostat, paralelamente, tem meia-vida relativamente curta, o que pode conferir vantagens de segurança, permitindo um período noturno de escape da supressão de aldosterona e resultando em menor elevação do potássio sérico (LAFFIN LJ, et al., 2025). Em suma, os resultados mostram que, embora compostos iniciais, como o LCI699, apresentassem efeitos limitados, as gerações mais recentes apresentam impacto mais relevante na pressão arterial, reforçando seu papel promissor em pacientes com hipertensão resistente.

Limitações da revisão

Apesar dos resultados consistentes observados, tem-se que o número reduzido de estudos incluídos (n = 4) restringe a solidez das conclusões e reflete a ainda limitada disponibilidade de ensaios clínicos sobre os inibidores da aldosterona sintase em indivíduos com hipertensão resistente. Os ensaios incluídos são principalmente estudos de Fase II, os quais se caracterizam por serem preliminares, possuindo, portanto, amostras pequenas e períodos de acompanhamento curtos (entre 8 e 12 semanas); de forma que a segurança e a eficácia a longo prazo dos IAS requerem validação por meio de ensaios clínicos de Fase III maiores e mais extensos. Adicionalmente, a presente revisão não contemplou a análise sistemática dos eventos adversos associados às intervenções avaliadas, uma vez que o foco do estudo foi direcionado exclusivamente à avaliação dos efeitos dos inibidores da aldosterona sintase sobre os níveis pressóricos. Essa delimitação metodológica foi adotada com o objetivo de permitir uma análise mais aprofundada da eficácia anti-hipertensiva da classe, reconhecendo-se, contudo, que a avaliação abrangente do perfil de segurança constitui um aspecto relevante a ser explorado em investigações futuras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores da aldosterona sintase, especialmente baxdrostat e lorundrostat, representam uma estratégia terapêutica promissora para o manejo da hipertensão arterial resistente. Apesar disso, a evidência disponível ainda é limitada pelo pequeno número de ensaios clínicos, pela heterogeneidade metodológica e pela ausência de desfechos clínicos de maior impacto, sendo necessários estudos adicionais para esclarecer plenamente sua segurança a longo prazo e o impacto em desfechos cardiovasculares e renais.

REFERÊNCIAS

1. AZIZI M, et al. Aldosterone Synthase Inhibitors: A Revival for Treatment of Renal and Cardiovascular Diseases. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2025; 110(3): e557-e565.
2. BARRERA-CHIMAL J, et al. Aldosterone synthase inhibition: a novel bullet to fight cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. Journal of Molecular Endocrinology, 2025; 75(3): e250047.
3. BRIXIUS-ANDERKO S e SCOTT EE. Aldosterone Synthase Structure With Cushing Disease Drug LCI699 Highlights Avenues for Selective CYP11B Drug Design. Hypertension, 2021; 78(3): 751-759.
4. CAMAFORT M, et al. Diagnosis and management of resistant hypertension. Heart, 2024; 110(22): 1336-1342.
5. CAREY RM, et al. Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the United States. Hypertension, 2019; 73(2): 424-431.
6. CAREY RM, et al. Treatment of Hypertension: A Review. Journal of the American Medical Association, 2022; 328(18): 1849-1861.
7. CICERO AFG, et al. Aldosterone Synthase Inhibitors for Resistant Hypertension: Pharmacological Insights - A Systematic Review. Drugs. 2025; 85(11): 1429-1453.
8. FLACK JM, et al. Baxdrostat for uncontrolled and resistant hypertension: rationale and design of the Phase 3 clinical trials BaxHTN, BaxAsia, and Bax24. Hypertension Research, 2025; 48(11): 2911-2923.
9. FREEMAN MW, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. The New England Journal of Medicine, 2023; 388(5): 395-405.
10. KARNS AD, et al. Study of aldosterone synthase inhibition as an add-on therapy in resistant hypertension. The Journal of Clinical Hypertension, 2013; 15(3): 186-92.
11. LAFFIN LJ, et al. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension. The New England Journal of Medicine, 2025; 392(18): 1813-1823.
12. LEIBA A, et al. Resistant hypertension is associated with an increased cardiovascular risk compared to patients controlled on a similar multi-drug regimen. Journal of Human Hypertension, 2023; 37(7): 542-547.
13. LIPSITZ LA. A 91-year-old woman with difficult-to-control hypertension: a clinical review. Journal of the American Medical Association, 2013; 310(12): 1274-80.
14. MAZZIERI A, et al. Aldosterone Synthase Inhibitors for Cardiorenal Protection: Ready for Prime Time? Kidney & Blood Pressure Research, 2024; 49(1): 1041-1056.
15. MŁYNARSKA E, et al. Baxdrostat: A Next-Generation Aldosterone Synthase Inhibitor Offering New Hope in Resistant Hypertension. Biomolecules, 2025; 15(10): 1439.
16. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. British Medical Journal, 2021; 372: n71.
17. PATEL SK, et al. The Emerging Role of Aldosterone Synthase Inhibitors in Overcoming Renin-Angiotensin-Aldosterone System Therapy Limitations: A Narrative Review. CF Review, 2025; 11: e20.
18. RAHIMI K, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. The Lancet, 2021; 398(10305): 1053-1064.
19. ROSSI GP, et al. Um estudo prospectivo da prevalência de aldosteronismo primário em 1.125 pacientes hipertensos. Journal of the American College of Cardiology, 2006; 48: 2293–2300
20. RUILOPE LM. Aldosterona, hipertensão e doença cardiovascular: uma história sem fim. Hipertensão, 2008; 52: 207–208
21. SANTOS CMC, et al. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 2007; 15(3): 508–11.
22. SAXENA M, et al. Lorundrostat in Participants With Uncontrolled Hypertension and Treatment-Resistant Hypertension: The Launch-HTN Randomized Clinical Trial. Journal of the American Medical Association, 2025; 334(5): 409-418.
23. SCHIFFRIN EL, FISHER NDL. Diagnosis and management of resistant hypertension. British Medical Journal, 2024; 385: q1430.
24. SIDDIQUI R, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibitors in hypertension: A systematic review and meta-analysis. Current Problems in Cardiology, 2024; 49(12): 102875.
25. STERNE JAC, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. British Medical Journal, 2019; 366: l4898.
26. TALER SJ. Initial Treatment of Hypertension. The New England J of Medicine, 2018; 378(7): 636-644.
27. TIAN Z, et al. Efficacy of pharmacological and interventional treatment for resistant hypertension: a network meta-analysis. Cardiovascular Research, 2024; 120(1): 108-119.
28. VERMA S, et al. Aldosterone and aldosterone synthase inhibitors in cardiorenal disease. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, 2024; 326(3): H670-H688.