v7.n12.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE: NOVAS PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS COM INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE E ANTAGONISTAS DA ENDOTELINA

RESISTANT HYPERTENSION: ALDOSTERONE SYNTHASE INHIBITORS AND ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS AS EMERGING PHARMACOLOGICAL THERAPIES

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE: NUEVAS PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS CON INHIBIDORES DE LA ALDOSTERONA SINTASA Y ANTAGONISTAS DE LA ENDOTELINA

Hugo de Sousa Leal Neto, Hiago Costa de Miranda, Lara Costa Martins, Mariana Lopes Durães de Paula, Matheus Augusto Dias Souza, Filipe Otavio Pimentel Gaspar, Davi de Alencar Araújo, Maria Tavares da Rosa, Letíscia Maiara Coutinho Flores, Valéria Paula Sassoli Fazan

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i12.9703

PUBLICADO: 12/2026

RESUMO

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) é definida pela persistência de níveis pressóricos elevados a despeito da adesão ao tratamento com pelo menos três classes distintas de anti-hipertensivos em doses máximas toleradas, sendo obrigatoriamente um deles um diurético. Diante das limitações quanto à tolerabilidade dos antagonistas esteroides dos receptores de mineralocorticoides (MRAs), novas abordagens focadas na inibição seletiva da síntese de aldosterona e no bloqueio duplo dos receptores de endotelina têm emergido no cenário clínico. Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar a eficácia e a segurança de novas moléculas farmacológicas para a HAR com base em evidências recentes de metanálises e ensaios clínicos randomizados. A metodologia contemplou oito estudos selecionados nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS, com busca realizada em setembro de 2026. Os inibidores seletivos da aldosterona sintase (lorundrostat e baxdrostat) e o antagonista duplo dos receptores de endotelina (aprocitentan) demonstraram reduções relevantes na pressão arterial sistólica (PAS) de consultório e ambulatorial de 24 horas. O lorundrostat e o baxdrostat apresentaram alta seletividade enzimática para a CYP11B2, com menor interferência na síntese de cortisol nos estudos analisados, embora a segurança adrenal de longo prazo ainda necessite de investigação. Além disso, faz-se necessário realizar monitoramento de eletrólitos e da função renal devido ao aumento do risco de hipercalemia e hiponatremia. A abordagem fenotípica ao mecanismo fisiopatológico aponta para uma tendência de direcionamento mais precisa no manejo da HAR.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão resistente. Inibidores seletivos da aldosterona sintase. Antagonistas dos receptores de endotelina.

ABSTRACT

Resistant Hypertension (RH) is defined by the persistence of elevated blood pressure levels despite adherence to treatment with at least three distinct classes of antihypertensive agents at maximum tolerated doses, one of which must be a diuretic. Given the limitations regarding the tolerability of steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), novel approaches focused on selective aldosterone synthesis inhibition and dual endothelin receptor blockade have emerged in the clinical landscape. This integrative review aimed to evaluate the efficacy and safety of new pharmacological molecules for RH based on recent evidence from meta-analyses and randomized clinical trials. The methodology encompassed eight studies selected from PubMed/MEDLINE and LILACS databases, with the search conducted in September 2026. Selective aldosterone synthase inhibitors (lorundrostat and baxdrostat) and the dual endothelin receptor antagonist (aprocitentan) demonstrated significant reductions in office and 24-hour

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ambulatory systolic blood pressure (SBP). Lorundrostat and baxdrostat showed high enzymatic selectivity for CYP11B2, with less interference in cortisol synthesis across the analyzed studies, although long-term adrenal safety still warrants further investigation. Furthermore, monitoring of electrolytes and renal function is necessary due to the increased risk of hyperkalemia and hyponatremia. A phenotypically driven approach based on the pathophysiological mechanism points toward a trend of more precise targeting in the management of RH.

KEYWORDS: *Resistant hypertension. Selective aldosterone synthase inhibitors. Endothelin receptor antagonists.*

RESUMEN
La Hipertensión Arterial Resistente (HAR) se define como la persistencia de niveles de presión arterial elevados a pesar de la adherencia al tratamiento con al menos tres clases distintas de antihipertensivos en dosis máximas toleradas, siendo obligatoriamente uno de ellos un diurético. Ante las limitaciones en cuanto a la tolerabilidad de los antagonistas esteroideos de los receptores de mineralocorticoides (MRA), han surgido en el escenario clínico nuevos enfoques centrados en la inhibición selectiva de la síntesis de aldosterona y antagonistas de los receptores de endotelina. Esta revisión integradora tuvo como objetivo analizar la eficacia y la seguridad de nuevas moléculas farmacológicas para la HAR con base en evidencia reciente de metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados. La metodología contempló ocho estudios seleccionados en las bases PubMed/MEDLINE y LILACS, con una búsqueda realizada en septiembre de 2026. Los inhibidores selectivos de la aldosterona sintasa (lorundrostat y baxdrostat) y el antagonista de los receptores de endotelina (aprocitentan) demostraron reducciones relevantes en la presión arterial sistólica (PAS) de consultorio y ambulatoria de 24 horas. El lorundrostat y el baxdrostat presentaron una alta selectividad enzimática por la CYP11B2, con menor interferencia en la síntesis de cortisol en los estudios analizados, aunque la seguridad adrenal a largo plazo aún requiere investigación. Además, es necesario realizar una monitorización de electrólitos y de la función renal debido al mayor riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia. El enfoque fenotípico según el mecanismo fisiopatológico apunta hacia una tendencia de direccionamiento más preciso en el manejo de la HAR.

PALABRAS CLAVE*: Hipertensión resistente. Inhibidores selectivos de la aldosterona sintasa. Antagonistas de los receptores de endotelina.*

1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Resistente representa um desafio epidemiológico e clínico relevante, estando fortemente associada ao desenvolvimento e progressão de lesões em órgãos-alvo, doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência renal crônica e mortalidade prematura (Tian *et al.*, 2024). A definição formal de HAR exige a documentação da pressão arterial mantida acima das metas terapêuticas recomendadas (tipicamente 140/90 mmHg no consultório ou 130/80 mmHg na monitorização ambulatorial) apesar do uso concomitante e otimizado de pelo menos três classes distintas de anti-hipertensivos em doses máximas toleradas, incluindo obrigatoriamente um diurético tiazídico ou similar (Nardoianni *et al.*, 2024; Cicero *et al.*, 2025). Alternativamente, o diagnóstico também abrange pacientes cuja pressão arterial atinge o controle adequado apenas mediante a utilização contínua de quatro ou mais fármacos (Yusuf *et*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

al., 2026). Para a confirmação diagnóstica da HAR verdadeira, é necessária a prévia exclusão do efeito do jaleco branco, da má adesão farmacológica e de causas secundárias passíveis de intervenção cirúrgica ou específica (Wadhwani *et al.*, 2026).

A fisiopatologia da HAR é multifatorial, envolvendo retenção inapropriada de sódio e volume, hiperatividade simpática, remodelamento vascular e desregulação neuro-hormonal (Cicero *et al.*, 2025). Entre esses mecanismos, a secreção autônoma ou desproporcional de aldosterona desempenha um papel central na sustentação dos níveis pressóricos elevados e na indução de processos inflamatórios, fibróticos e oxidativos nos tecidos vasculares, cardíacos e renais (Rasul *et al.*, 2025; Wadhwani *et al.*, 2026). Historicamente, a inclusão da espironolactona como quarto agente no esquema terapêutico da HAR consagrou-se como uma das intervenções farmacológicas de primeira linha na redução da pressão arterial (Tian *et al.*, 2024). No entanto, o uso continuado de antagonistas esteroides do receptor de mineralocorticoide (MRAs) é frequentemente limitado por efeitos adversos hormonais fora do alvo, como ginecomastia, mastodinia e disfunções sexuais, bem como pelo risco persistente de hipercalemia e declínio da taxa de filtração glomerular (Nardoianni *et al.*, 2024; Cicero *et al.*, 2025).

Diante dessa lacuna terapêutica e do avanço na compreensão da heterogeneidade fenotípica da hipertensão, a abordagem clínica tem migrado para intervenções direcionadas aos caminhos fisiopatológicos específicos do indivíduo (Nardoianni *et al.*, 2024). O desenvolvimento de moléculas capazes de inibir seletivamente a síntese enzimática de aldosterona no córtex adrenal, assim como o bloqueio da via da endotelina-1, surge como uma perspectiva inovadora no manejo da HAR (Zheng *et al.*, 2025; Abouelmagd *et al.*, 2025). O objetivo desta revisão integrativa é sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas recentes concernentes à eficácia, segurança e direcionamento mecanístico dessas novas classes farmacológicas no tratamento da hipertensão arterial resistente.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa configura-se como uma revisão integrativa da literatura, delineamento metodológico que possibilita a síntese rigorosa e sistemática do conhecimento científico acumulado, viabilizando conclusões abrangentes acerca de um fenômeno clínico específico. O desenvolvimento deste estudo foi conduzido a partir do cumprimento de seis etapas metodológicas interdependentes: 1) identificação do tema e elaboração da questão norteadora de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão e busca amostral nas bases de dados; 3) categorização e extração dos estudos selecionados; 4) avaliação crítica dos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

achados metodológicos; 5) interpretação e discussão integrada dos resultados; e 6) apresentação da síntese do conhecimento.

Para a formulação da questão norteadora, adotou-se a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), estruturada da seguinte forma: P (População) - Pacientes adultos com diagnóstico estabelecido de hipertensão arterial resistente (HAR) ou não controlada; I (Intervenção) - Uso de novas opções farmacológicas direcionadas, especificamente inibidores seletivos da aldosterona sintase (lorundrostat e baxdrostat) ou antagonistas duplos dos receptores de endotelina (aprocitentan); C (Comparação) - Terapia anti-hipertensiva padrão, placebo ou antagonistas esteroides tradicionais dos receptores de mineralocorticoides (como a espironolactona); O (Desfecho/Outcome) - Magnitude da redução da pressão arterial sistólica e diastólica (de consultório e por MAPA de 24 horas), perfil de tolerabilidade e incidência de eventos adversos (hipercalemia, alterações da função renal e edema). A partir desse enquadramento, definiu-se a seguinte pergunta condutora: "Quais são as evidências científicas atuais sobre a eficácia, a segurança e a seletividade dos inibidores da aldosterona sintase e dos antagonistas dos receptores de endotelina no manejo clínico de pacientes com hipertensão arterial resistente?"

A busca bibliográfica foi conduzida em setembro de 2026 nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE e LILACS via BVS por três autores de forma independente. A fim de garantir reprodutibilidade e amplitude com precisão temático-conceitual, utilizou-se uma sintaxe estruturada por meio de descritores controlados do *Medical Subject Headings* (MeSH) combinados a termos livres no título e resumo e operadores booleanos, delimitando-se a seguinte expressão de busca: “*("Hipertensão Resistente" OR "Resistant Hypertension" OR "Hipertensión Resistente") AND ("Espironolactona" OR "Spironolactone" OR "Aldosterona" OR "Aldosterone" OR "Tratamento Farmacológico" OR "Pharmacological Treatment" OR "Aprocitentan" OR "Baxdrostat" OR "Lorundrostat")*”.

A seleção dos estudos fundamentou-se em critérios de elegibilidade previamente delimitados. Foram definidos como critérios de inclusão: Desenhos de estudo correspondentes a revisões sistemáticas e metanálises; Publicações com recorte temporal compreendido entre 2021 e 2026; Textos com disponibilidade integral para leitura; Artigos que abordassem centralmente aspectos de elucidação diagnóstica, rastreio etiológico ou eficácia e segurança do manejo farmacológico da hipertensão arterial resistente.

Como critérios de exclusão, foram estabelecidos: Estudos com delineamentos primários isolados (relatos de caso, séries de casos e estudos observacionais não sintetizados sistematicamente); Publicações restritas a editoriais, cartas ao editor, resumos de anais e notas

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

prévias; Pesquisas focadas exclusivamente em intervenções não farmacológicas isoladas (procedimentos invasivos ou cirúrgicos como a denervação renal por cateter ou estimulação medular), as quais extrapolam o escopo farmacológico e diagnóstico deste estudo; Artigos restritos a desfechos clínicos secundários isolados (como fibrilação atrial isolada, remodelação anatômica específica ou vasculopatias raras) ou delineamentos estritamente voltados à modelagem farmacoeconômica; Estudos em modelos experimentais animais ou com duplicidade de dados.

A estratégia de busca primária nas bases de dados *PubMed* e *LILACS* resultou na identificação inicial de 4.019 publicações (1.160 na *PubMed* e 2.859 na *LILACS*). Ao aplicar o filtro temporal estipulado para os últimos cinco anos, o quantitativo reduziu-se para 1.295 artigos (440 na *PubMed* e 855 na *LILACS*). Em seguida, restringindo a busca exclusivamente a revisões sistemáticas e metanálises, foram recuperados 73 trabalhos (37 na *PubMed* e 36 na *LILACS*). Após o rastreio e a eliminação de 21 duplicatas, 52 artigos permaneceram para a fase de triagem. A análise criteriosa de títulos e resumos culminou na exclusão de 44 estudos, fundamentada nos seguintes critérios de elegibilidade: abordagens exclusivamente cirúrgico-intervencionistas (tais como denervação renal por cateter ou radiofrequência), foco restrito a desfechos anatômicos/cirúrgicos ou sobreposição/redundância de dados já contemplados em metanálises de maior abrangência. Ao final desse fluxo de seleção, 8 artigos constituíram a amostra analítica definitiva para a fundamentação desta revisão.

A extração de dados contemplou a identificação dos autores, ano de publicação, periódico, delineamento metodológico, tamanho da amostra/estudos incluídos, intervenções farmacológicas ou etapas diagnósticas avaliadas e os principais desfechos clínicos e de segurança observados. Os achados foram categorizados de forma temática para fundamentar a síntese narrativa e a discussão crítica dos resultados. A Tabela 1 apresenta as principais informações dos trabalhos escolhidos para compor a base teórica da revisão. Ressalta-se que o corpus analítico desta revisão foi constituído por revisões sistemáticas e metanálises. As menções a ensaios clínicos randomizados (ECRs) e seus respectivos quantitativos amostrais ao longo do texto referem-se aos dados primários sintetizados dentro dos estudos secundários incluídos na amostra final, não tendo sido realizada inclusão direta ou independente de ECRs isolados. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada por meio da ferramenta AMSTAR 2 (*Assessment of Multiple Systematic Reviews* 2).

Tabela 1. Dados dos artigos selecionados

Autores	**Principais Resultados**	**Limitações**

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tian *et al.* (2024)	Demonstrou que a espironolactona é a terapia farmacológica de quarta linha mais eficaz para a redução da PAS e diastólica (PAD) em relação a outras alternativas.	Heterogeneidade entre os ensaios clínicos incluídos quanto ao tempo de seguimento e às combinações prévias de anti-hipertensivos.
Cicero *et al.* (2025)	Mapeou a base mecanística da inibição direta e seletiva da aldosterona sintase, demonstrando redução do escape de aldosterona sem os efeitos colaterais antiandrogênicos dos antagonistas tradicionais.	Dados focados majoritariamente em desfechos intermediários; escassez de estudos com acompanhamento longitudinal superior a um ano.
Nardoianni *et al.* (2024)	Sugeriu a superioridade do direcionamento terapêutico embasado no fenótipo e no perfil hormonal/mecanístico do paciente sobre o escalonamento empírico convencional.	Ausência de validação da abordagem fenotípica em populações de grande porte em contextos de atenção primária.
Zheng *et al.* (2025)	Apresentou a eficácia sustentada do aprocitentan no controle pressórico de pacientes com HAR, oferecendo uma via terapêutica independente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).	Incidência de retenção hídrica e edema observada em uma parcela dos pacientes, exigindo ajuste concomitante de diuréticos.
Yusuf *et al.* (2026)	Comparou a eficácia do baxdrostat, lorundrostat e osilodrostat, identificando variações de resposta terapêutica em subgrupos estratificados de acordo com a atividade de renina plasmática e excreção de sódio.	Escassez de comparações diretas em ensaios clínicos de fase III entre os diferentes inibidores.
Wadhwani *et al.* (2026)	Compilou dados específicos comprovando potência do baxdrostat na redução pressórica com alta seletividade para a CYP11B2, apresentando baixo impacto na síntese de cortisol.	Risco de hipercalemia em pacientes com disfunção renal crônica pré-existente, requerendo monitoramento rigoroso.
Rasul *et al.* (2025)	Discutiu a potência e a alta seletividade do lorundrostat na supressão da síntese de aldosterona, associando-a a reduções pressóricas clinicamente significativas e bom perfil de tolerabilidade.	Populações estudadas com predominância de IMC elevado, limitando a generalização para fenótipos não obesos sem análise de subgrupo.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Abouelmagd *et al.* (2025)	Mostrou a segurança e eficácia do lorundrostat na hipertensão não controlada, destacando a estabilidade da função adrenal e baixa taxa de descontinuação por eventos adversos.	Amostras restritas em relação à diversidade étnica e variação na duração dos protocolos dos ensaios analisados.

Fonte: autores (2026).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise integrativa dos dados extraídos dos ensaios clínicos controlados e randomizados e metanálises recentes selecionadas permitiu sintetizar as evidências mais atuais sobre as novas classes farmacológicas e intervenções direcionadas para o manejo da HAR e da hipertensão não controlada. Vale destacar que o osilodrostat (LCI699) representou o protótipo de primeira geração dos inibidores da aldosterona sintase, o que justifica sua menor seletividade enzimática e maior impacto sobre o eixo do cortisol quando comparado aos agentes de segunda geração, como o baxdrostat e o lorundrostat. As intervenções avaliadas concentram-se principalmente na inibição seletiva da aldosterona sintase, representada pelo baxdrostat, lorundrostat e osilodrostat, e no duplo antagonismo dos receptores de endotelina, com foco no aprocitentan. Os estudos clínicos incluídos demonstraram reduções estatisticamente significativas e clinicamente relevantes tanto na PAS quanto na PAD, mensuradas por medições de consultório e por Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas (Abouelmagd *et al.*, 2025; Wadhwani *et al.*, 2026; Zheng *et al.*, 2025).

3.1. A via da aldosterona sintase e o papel do lorundrostat

A aldosterona sintase, enzima da família do citocromo P450 codificada pelo gene CYP11B2, catalisa as três etapas finais da biossíntese de aldosterona a partir da 11-desoxicorticosterona na zona glomerulosa do córtex adrenal (Rasul *et al.*, 2025; Wadhwani *et al.*, 2026). A inibição direta dessa enzima representa uma estratégia distinta daquela promovida pelos MRAs convencionais, uma vez que impede a produção do ligante na origem em vez de bloquear competitivamente o receptor mineralocorticoide (Nardoianni *et al.*, 2024; Cicero *et al.*, 2025). Essa abordagem evita a elevação compensatória dos níveis circulantes de aldosterona observada durante a terapia com MRAs e preserva a sinalização fisiológica induzida pelo cortisol em tecidos não epiteliais (Wadhwani *et al.*, 2026). No entanto, o desenvolvimento inicial de inibidores da aldosterona sintase enfrentou desafios bioquímicos consideráveis devido à elevada

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

homologia de sequência (superior a 93%) entre a CYP11B2 e a 11β-hidroxilase (CYP11B1), enzima responsável pela síntese de cortisol (Wadhwani *et al.*, 2026; Abouelmagd *et al.*, 2025).

O lorundrostat (MLS-101) é um inibidor de segunda geração com seletividade *in vitro* demonstrada de 374:1 para a inibição da CYP11B2 em relação à CYP11B1 (Rasul *et al.*, 2025). Essa alta afinidade enzimática permite uma supressão dose-dependente da concentração sistêmica de aldosterona sem comprometer significativamente a resposta basal ou estimulada do cortisol adrenal. Na metanálise conduzida por Abouelmagd *et al.* (2025), que reuniu dados de 1.568 pacientes distribuídos em três ensaios clínicos randomizados, o tratamento com lorundrostat por um período de 8 a 12 semanas promoveu reduções significativas na PAS ambulatorial de 24 horas (MD: -6,65 mmHg; IC 95%: [-9,95; -3,35]; p < 0,001) e na PAS de consultório (MD: -7,94 mmHg; IC 95%: [-9,72; -6,15]; p < 0,001), bem como na PAD de consultório (MD: -3,47 mmHg; IC 95%: [-4,73; -2,21]; p < 0,001), mantendo baixa heterogeneidade estatística (I^2 = 0%).

De modo convergente, a metanálise desenvolvida por Rasul *et al.* (2025) evidenciou uma redução ponderada da PAS de 8,04 mmHg (IC 95%: [-10,69; -5,39]; I^2 = 28%) favorecendo o grupo tratado com lorundrostat em comparação ao placebo. As análises de subgrupo demonstraram eficácia anti-hipertensiva equivalente entre as posologias de 50 mg e 100 mg diários (MD: -8,44 mmHg versus -8,20 mmHg, respectivamente), sugerindo um platô no efeito hipotensor dentro dessa faixa posológica e indicando que a dose de 50 mg diários pode otimizar a relação de benefício-risco clínico (Rasul *et al.*, 2025; Yusuf *et al.*, 2026). Os dados de eficácia do lorundrostat apontam para uma redução pressórica relevante, apresentando-se como uma possível opção terapêutica em fases avançadas do tratamento (Rasul *et al.*, 2025).

A despeito da eficácia pressórica demonstrada, a inibição seletiva do SRAA impõe repercussões metabólicas e renais previsíveis. A redução da aldosterona compromete a excreção renal distal de potássio, refletindo-se num incremento no risco de hipercalemia. Abouelmagd *et al.* (2025) registraram um risco relativo de hipercalemia de 5,47 (IC 95%: [1,55; 19,36]; p = 0,01), impulsionado predominantemente pelo aumento de eventos hipercalêmicos moderados, com concentrações séricas entre 5,6 e 6,0 mmol/L (RR: 6,57; IC 95%: [2,26; 19,08]). Contudo, a incidência de elevações graves de potássio (>6,0 mmol/L) não diferiu estatisticamente entre os grupos lorundrostat e placebo (RR: 2,09; IC 95%: [0,56; 7,86]) (Abouelmagd *et al.*, 2025). Observou-se também uma redução hemodinâmica modesta e previsível na taxa de filtração glomerular estimada (MD: -6,45 mL/min/1,73 m²), a qual não implicou aumento significativo das descontinuações do tratamento por piora renal (RR: 2,44; IC 95%: [0,95; 6,32]) (Abouelmagd *et al.*, 2025). Notavelmente, a ausência de casos de insuficiência

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

adrenal e o menor risco dessa complicação no grupo sob lorundrostat (RR: 0,15; IC 95%: [0,03; 0,91]) reforçam a seletividade observada do fármaco para a CYP11B2, o que pode poupar a síntese de cortisol induzida pela CYP11B1 (Abouelmagd *et al.*, 2025; Rasul *et al.*, 2025).

3.2. O perfil clínico e farmacológico do baxdrostat

Paralelamente ao desenvolvimento do lorundrostat, o baxdrostat destaca-se como outro inibidor seletivo da aldosterona sintase de segunda geração, caracterizado por demonstrar uma seletividade superior a 100:1 para a inibição da CYP11B2 sobre a CYP11B1 em ensaios de fase I e II. A metanálise realizada por Wadhwani *et al.* (2026), englobando 1.318 pacientes provenientes de ensaios clínicos randomizados, avaliou o impacto do baxdrostat como terapia complementar na HAR. Os resultados agregados sob modelo de efeitos aleatórios evidenciaram uma redução estatisticamente significante na PAS de consultório (MD: -7,93 mmHg; IC 95%: [-12,64; -3,21]; $p < 0,001$) e na PAD (MD: -3,49 mmHg; IC 95%: [-5,18; -1,81]; $p < 0,001$) em comparação ao placebo (Wadhwani *et al.*, 2026).

A análise de subgrupos sugeriu um padrão posológico dose-dependente nas taxas de redução pressórica obtidas pelo baxdrostat. A dose de 2 mg diários proporcionou uma redução na PAS (MD: -11,5 mmHg; IC 95%: [-14,2; -8,8]) superior à obtida com a dose de 1 mg diários (MD: -8,5 mmHg; IC 95%: [-10,9; -6,1]) (Wadhwani *et al.*, 2026). A heterogeneidade estatística observada para o desfecho de PAS ($I^2 = 84\%$) foi atribuída aos resultados do ensaio de fase II HALO, o qual não atingiu seu desfecho primário no seguimento de 8 semanas, contraste explicado por uma duração de acompanhamento inferior às 12 semanas adotadas nos ensaios BrigHTN e BaxHTN, bem como por uma menor taxa de adesão à medicação relatada pelos investigadores do estudo HALO (Wadhwani *et al.*, 2026).

Em termos de tolerabilidade e segurança, a taxa global de eventos adversos sérios observada com o uso de baxdrostat não apresentou diferença estatística quando comparada ao grupo placebo (RR: 1,10; IC 95%: [0,70; 1,73]) (Wadhwani *et al.*, 2026). Em concordância com o efeito de classe decorrente da supressão do SRAA, o baxdrostat associou-se a um aumento de cerca de três vezes no risco de hipercalemia ($K^+ \geq 5,5$ mmol/L) (RR: 2,87; IC 95%: [1,61; 5,11]; $p = 0,001$), apresentando uma incidência absoluta de 6,5% versus 2,3% no grupo controle (Wadhwani *et al.*, 2026). Os episódios de hipercalemia foram classificados como predominantemente leves e clinicamente manejáveis por meio de ajustes dietéticos ou titulação de diuréticos concomitantes, sem a necessidade recorrente de descontinuação do fármaco estudado (Wadhwani *et al.*, 2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.3. Comparação em rede e estratificação fenotípica dos inibidores da aldosterona sintase

Diante da ausência de ensaios clínicos diretos (*head-to-head*) confrontando as diferentes moléculas inibidoras da aldosterona sintase, a metanálise em rede realizada por Yusuf *et al.* (2026), englobando 7 ECRs e 2.828 pacientes, trouxe dados sobre a eficácia comparativa do baxdrostat, lorundrostat e osilodrostat em coortes estratificadas pelos fenótipos de hipertensão resistente e hipertensão não controlada. Na população geral analisada, todas as moléculas promoveram reduções significativas da PAS de consultório frente ao placebo: baxdrostat (-8,63 mmHg; IC 95%: [-10,84; -6,42]), lorundrostat (-7,47 mmHg; IC 95%: [-9,54; -5,40]) e osilodrostat (-5,63 mmHg; IC 95%: [-9,15; -2,12]). As comparações indiretas intergrupo não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre o baxdrostat e o lorundrostat (MD: -1,16 mmHg; IC 95%: [-4,19; 1,87]), sinalizando eficácia anti-hipertensiva comparável entre ambas as moléculas de segunda geração (Yusuf *et al.*, 2026).

Na estratificação fenotípica direcionada para a HAR, o lorundrostat (-9,00 mmHg; IC 95%: [-13,19; -4,81]) e o baxdrostat (-8,77 mmHg; IC 95%: [-10,50; -7,05]) exibiram magnitudes de redução de PAS acentuadas, com pontuações superiores em comparação ao osilodrostat (Yusuf *et al.*, 2026). O desvio observado no osilodrostat correlaciona-se com sua menor seletividade pela CYP11B2 e subsequente supressão inadvertida do cortisol (Cicero *et al.*, 2025; Yusuf *et al.*, 2026). Por sua vez, na coorte de hipertensão não controlada, o osilodrostat apresentou uma redução pontual de -10,55 mmHg (IC 95%: [-16,49; -4,61]), porém tal estimativa derivou exclusivamente de um único ensaio clínico precoce de pequenas dimensões, exigindo cautela na interpretação extrapolada dos dados. A avaliação global dos desfechos de segurança na metanálise de Yusuf *et al.* (2026) confirmou incrementos estatisticamente relevantes no risco de hipotensão (RR: 2,67; IC 95%: [1,45; 4,92]), hipercalemia (RR: 7,94; IC 95%: [3,03; 20,82]) e hiponatremia (RR: 2,07; IC 95%: [1,25; 3,41]), sem, contudo, elevar os índices de eventos adversos sérios ou de descontinuação terapêutica por toxicidade.

3.4. Aprocitentan e o bloqueio duplo dos receptores de endotelina (ETA/ETB)

Paralelamente às intervenções sobre o eixo neuro-hormonal da aldosterona, a via da endotelina-1 (ET-1) apresenta-se como um alvo terapêutico na fisiopatologia da resistência vascular e hipertonia miogênica associada à HAR (Nardoianni *et al.*, 2024; Zheng *et al.*, 2025). A ET-1 é um peptídeo vasoconstritor produzido pelo endotélio que ativa dois receptores farmacológicos: os receptores ETA, presentes no músculo liso vascular, promovem vasoconstrição sustentada e proliferação celular, enquanto os receptores ETB, expressos tanto

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

nas células endoteliais quanto no músculo liso, medeiam vasodilatação via liberação de óxido nítrico e depuração renal de ET-1 (Zheng *et al.*, 2025). O aprocitentan atua como um antagonista duplo dos receptores ETA/ETB administrado por via oral, caracterizado por meia-vida longa (aproximadamente 44 horas), projetado para mitigar a retenção hídrica excessiva observada no bloqueio exclusivo dos receptores ETA (Nardoianni *et al.*, 2024; Zheng *et al.*, 2025).

A metanálise conduzida por Zheng *et al.* (2025), incorporando 5 ensaios clínicos randomizados e 1.224 pacientes, forneceu dados detalhados acerca da eficácia e segurança do aprocitentan. O subgrupo tratado com doses baixas (10 mg a 12,5 mg) apresentou reduções estatisticamente significativas na PAS de consultório (MD: -3,85 mmHg; IC 95%: [-7,47; -0,23]; p = 0,040), na PAD de consultório (MD: -3,95 mmHg; IC 95%: [-4,06; -3,85]; p < 0,001), na PAS ambulatorial de 24 horas (MD: -4,18 mmHg; p < 0,001) e na PAD ambulatorial de 24 horas (MD: -4,33 mmHg; p < 0,001) (Zheng *et al.*, 2025). O subgrupo sob dose intermediária (25 mg) apresentou redução significativa na PAS de consultório (MD: -5,56 mmHg; IC 95%: [-10,69; -0,44]; p = 0,030), PAD de consultório (MD: -4,75 mmHg; p < 0,001), PAS ambulatorial de 24 horas (MD: -5,89 mmHg; p < 0,001) e PAD ambulatorial de 24 horas (MD: -5,82 mmHg; p < 0,001) (Zheng *et al.*, 2025).

Por outro lado, o subgrupo exposto a doses elevadas de aprocitentan (50 mg) não apresentou benefício adicional na redução da PAS de consultório em comparação ao placebo (MD: -4,83 mmHg; IC 95%: [-11,44; 1,79]; p = 0,150), apesar de ter mantido efeito redutor significativo sobre a PAD de consultório (MD: -5,02 mmHg; p = 0,004) e sobre os parâmetros ambulatoriais de 24 horas (Zheng *et al.*, 2025). Essa observação sugere um achatamento na curva de dose-resposta do aprocitentan em doses superiores a 25 mg, demonstrando ausência de ganho hipotensor incremental e reforçando a seleção da faixa posológica de 12,5 mg a 25 mg como ideal para a prática clínica (Zheng *et al.*, 2025). Em relação ao perfil de segurança, a incidência global de eventos adversos (RR: 1,45; IC 95%: [0,58; 3,63]) e de eventos adversos sérios (RR: 2,38; IC 95%: [0,77; 7,41]) no grupo aprocitentan não diferiu significativamente do grupo placebo (Zheng *et al.*, 2025). No entanto, o monitoramento de retenção hídrica, edema periférico e quedas nos níveis de hemoglobina/hematócrito permanece clinicamente recomendado devido às propriedades inerentes aos antagonistas do sistema das endotelinas (Nardoianni *et al.*, 2024; Zheng *et al.*, 2025).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços observados na abordagem farmacológica da hipertensão arterial resistente evidenciam uma nova perspectiva terapêutica, migrando da escalada empírica de múltiplos anti-

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

hipertensivos para intervenções direcionadas aos mecanismos fisiopatológicos subjacentes. A inibição seletiva da aldosterona sintase por meio de agentes de segunda geração, como o lorundrostat e o baxdrostat, surge como uma alternativa promissora para a redução dos parâmetros pressóricos de consultório e ambulatoriais. A seletividade enzimática para CYP11B2 demonstrou menor interferência na síntese de cortisol nos estudos analisados, embora permaneça necessária a avaliação da segurança endócrina em períodos prolongados.

A despeito dos benefícios hemodinâmicos observados, a aplicação prática desses novos agentes exige um gerenciamento rigoroso de suas repercussões metabólicas e renais. A supressão da síntese de aldosterona acarreta um aumento previsível na incidência de hipercalemia e alterações na filtração glomerular, demandando monitoramento laboratorial sistemático dos eletrólitos e da função renal, especialmente em pacientes portadores de doença renal crônica ou diabetes mellitus. Paralelamente, o bloqueio duplo dos receptores de endotelina pelo aprocitentan posiciona-se como uma estratégia complementar possível para o manejo da hipertonia vascular na HAR, desde que respeitadas as faixas posológicas ideais e acompanhados os sinais de retenção hídrica.

Em síntese, o lorundrostat, o baxdrostat e o aprocitentan emergem como opções promissoras para a otimização terapêutica em pacientes com hipertensão não controlada ou resistente aos esquemas convencionais. Contudo, para a aplicação definitiva dessas moléculas nas diretrizes clínicas, faz-se imperativa a realização de novos ensaios clínicos de fase III com seguimento prolongado. Tais estudos serão fundamentais para avaliar o impacto dessas intervenções na redução de desfechos cardiovasculares e renais maiores, bem como para estabelecer a relação de custo-efetividade e a segurança de longo prazo em coortes populacionais heterogêneas.

REFERÊNCIAS

ABOUELMAGD, A. A. *et al.* Efficacy and safety of lorundrostat in uncontrolled hypertension: a meta-analysis. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 399, p. 6151-6160, 2025.

CICERO, A. F. G. *et al.* Aldosterone Synthase Inhibitors for Resistant Hypertension: Pharmacological Insights - A Systematic Review. **Drugs**, v. 85, n. 11, p. 1429-1453, 2025.

NARDOIANNI, G. *et al.* Systematic Review Article: New Drug Strategies for Treating Resistant Hypertension-the Importance of a Mechanistic, Personalized Approach. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, v. 31, n. 2, p. 99-112, 2024.

RASUL, S. *et al.* Efficacy and Safety of Lorundrostat in Patients With Uncontrolled and Treatment-Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cureus**, v. 17, n. 9, p. e91681, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

TIAN, Z. *et al.* Efficacy of pharmacological and interventional treatment for resistant hypertension: a network meta-analysis. **Cardiovascular Research**, v. 120, n. 1, p. 108-119, 2024.

WADHWANI, A. *et al.* Efficacy and Safety of Baxdrostat in Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Cureus**, v. 18, n. 2, p. e104160, 2026.

YUSUF, I. A. *et al.* Aldosterone synthase inhibitors in uncontrolled and resistant hypertension: A phenotype-stratified systematic review and network meta-analysis of randomized trials**. PLOS ONE**, v. 21, n. 6, p. e0349932, 2026.

ZHENG, L. *et al.* Efficacy and Safety of Aprocitentan in the Treatment of Hypertension: A Meta-Analysis of Evidence from Randomized Controlled Trials. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 26, n. 1, p. 25909, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.