

CAPÍTULO 40

ARTIGO DE REVISÃO

INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE COMO ESTRATÉGIA NA MODULAÇÃO HORMONAL E PROTEÇÃO DE ÓRGÃOS-ALVO

Autor Principal

Mariana Mendes Brandão

Coautores

Camila Guerreiro Bentes

Jorge Vinícius Costa Santos

Ronnya Gerllane Roriz

Anna Carolina Pereira Mares Guia Machado

Hugo Napoleão Cavalcanti Rolim

Pedro Henrique Leite Borges

Resumo A compreensão da aldosterona como um potente mediador de inflamação e fibrose tecidual, para além da sua função convencional na regulação hidroeletrólítica, gerou uma mudança importante no tratamento da hipertensão resistente e de doenças cardiorrenais crônicas. Tradicionalmente, o bloqueio deste eixo tem sido realizado através de antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARMs), como a espironolactona. No entanto, limitações clínicas significativas — incluindo efeitos secundários hormonais como a ginecomastia e o risco persistente de hipercalemia — criaram a necessidade urgente de estratégias mais precisas que ataquem a síntese de hormônio na sua origem. Isso fez com que surgisse uma classe inovadora dos inibidores da aldosterona sintase (IASs), que visa silenciar especificamente a atividade da enzima CYP11B2. O grande desafio técnico e farmacológico desta abordagem reside na elevada homologia estrutural, cerca de 93%, entre a CYP11B2 e a enzima CYP11B1, que é responsável pela síntese do cortisol, exigindo o desenvolvimento de medicamentos de altíssima seletividade para evitar a supressão adrenal indesejada. Mecanicamente, os IASs neutralizam tanto os efeitos genômicos lentos quanto as respostas não genômicas rápidas da aldosterona, reduzindo de forma direta o estresse oxidativo e a proliferação de fibroblastos no coração, vasos e rins. Evidências clínicas, como os ensaios de fase 2 com o baxdrostat, demonstraram reduções significativas, rápidas e dose-dependentes na pressão arterial sistólica em pacientes com hipertensão resistente, mantendo a integridade dos níveis de cortisol plasmático. Outras moléculas em desenvolvimento, como o lorundrostat, reforçam o potencial transformador desta classe em oferecer um controle tensional superior e simplificar regimes terapêuticos complexos. As implicações futuras desta inovação apontam para uma medicina de precisão que não só otimiza os valores pressóricos, mas oferece uma proteção orgânica profunda contra o remodelamento adverso. Ao evitar a ativação compensatória do receptor mineralocorticoide por outros ligantes, os IASs prometem revolucionar o prognóstico de indivíduos de alto risco,

consolidando-se como uma opção terapêutica essencial para a longevidade cardiovascular e a saúde sistêmica como um todo.

Palavras-chave: Inibidores da aldosterona sintase; CYP11B2; Hipertensão; Doença renal; Aldosterona; ARMs.

1. A CENTRALIDADE DA ALDOSTERONA NA LESÃO MULTIORGÂNICA

A aldosterona, historicamente vista apenas como um hormônio regulador do equilíbrio hidroeletrólítico, é hoje reconhecida como uma molécula pró-inflamatória e pró-fibrótica potente. O excesso de aldosterona promove o estresse oxidativo vascular, a hipertrofia dos miócitos e a fibrose intersticial renal, contribuindo diretamente para o remodelamento adverso dos órgãos-alvo. Em condições patológicas, a secreção de aldosterona torna-se desproporcional à ingestão de sódio, criando um ambiente de toxicidade mineralocorticoide que os tratamentos convencionais nem sempre conseguem neutralizar.

A necessidade de novos agentes surge da falha relativa dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARMs). Embora a espironolactona e a eplerenona reduzam a mortalidade, elas não impedem que a aldosterona circulante continue a ser produzida. Pelo contrário, o bloqueio do receptor muitas vezes induz um aumento reacional nos níveis de aldosterona plasmática, o que pode ativar vias não genômicas independentes do receptor e aumentar o dano tecidual. Os IASs representam, portanto, uma mudança de paradigma: em vez de bloquear o receptor, elimina-se a toxicidade molecular antes que ela chegue ao seu alvo.

2. O DESAFIO DA SELETIVIDADE ENZIMÁTICA: CYP11B2 VS. CYP11B1

A síntese da aldosterona ocorre na zona glomerulosa do córtex adrenal, sendo a etapa final mediada pela enzima CYP11B2 (aldosterona sintase). O grande obstáculo ao desenvolvimento dos IASs reside na estreita homologia (aproximadamente 93% de identidade na sequência de aminoácidos) entre a CYP11B2 e a CYP11B1 (11 β -hidroxilase), a enzima responsável pela síntese de cortisol na zona fasciculada.

As primeiras gerações de inibidores falharam por não serem suficientemente seletivas, provocando uma supressão indesejada do cortisol e disparando um aumento compensatório do ACTH, o que resultava em hiperplasia adrenal e acúmulo de precursores mineralocorticoides (como a 11-desoxicorticosterona). A revolução atual se baseia em moléculas de segunda e terceira geração que utilizam interações moleculares precisas para distinguir as sutis diferenças estruturais entre estas duas enzimas, permitindo uma redução significativa da aldosterona sem comprometer a reserva de cortisol ou a resposta ao estresse fisiológico.

3. BLOQUEIO DA SÍNTESE VS. ANTAGONISMO DO RECEPTOR

Ao contrário dos ARMs, que deixam o receptor mineralocorticoide disponível para ser ativado por outros substratos (como o cortisol em tecidos com baixa expressão de 11 β -HSD2), os IASs diminuem a carga hormonal total do sistema. Esta distinção é importante no coração e nos vasos, onde o cortisol pode se comportar como um agonista do receptor mineralocorticoide em estados de estresse oxidativo. Ao reduzir a produção de aldosterona, os IASs podem potencialmente reduzir efeitos genômicos (transcrição de genes de fibrose) e não genômicos (ativação de canais iônicos rápidos) que escapam ao controle dos ARMs tradicionais.

O ESCAPE DA ALDOSTERONA E OS IASs

O fenômeno de escape da aldosterona ocorre quando os níveis de aldosterona plasmática retornam aos valores basais ou superiores apesar do tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina. Este escape está associado a uma progressão acelerada da doença renal e cardíaca. Os inibidores da aldosterona sintase oferecem uma solução definitiva para este problema, pois bloqueiam a produção hormonal independentemente do estímulo de angiotensina II, garantindo uma supressão sustentada da carga mineralocorticoide.

4. COMPARAÇÃO CONCEITUAL ENTRE ARMs E IASs

A Tabela 1 reforça as principais diferenças mecânicas entre as duas abordagens terapêuticas:

Característica	Antagonistas dos Receptores (ARMs)	Inibidores da Sintase (IASs)
Alvo Principal	Receptor Mineralocorticoide (MR).	Enzima CYP11B2.
Níveis de Aldosterona	Aumentam (compensação).	Diminuem drasticamente.
Especificidade Hormonal	Baixa (espironolactona afeta progesterona/andrógenos).	Alta (Seletividade para CYP11B2).
Efeito no Cortisol	Nenhum.	Risco teórico (requer alta seletividade).

Característica	Antagonistas dos Receptores (ARMs)	Inibidores da Sintase (IASs)
Vias Não Genômicas	Parcialmente bloqueadas.	Bloqueio eficaz (redução do ligante).
Efeitos Secundários Típicos	Ginecomastia, hipercalemia.	Hipercalemia (menos ginecomastia).

5. BAXDROSTAT E O ENSAIO BrigHTN

A validação clínica mais relevante dos inibidores da aldosterona sintase (IASs) surgiu com os resultados do ensaio de fase II BrigHTN, que avaliou o baxdrostat em pacientes com hipertensão resistente. Este estudo incluiu indivíduos cujos níveis tensionais permaneciam elevados apesar do uso de pelo menos três classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético. O baxdrostat demonstrou uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) dependente da dose, atingindo uma queda impressionante de 20,3 mmHg na dose de 2 mg, comparada com a redução observada no grupo placebo.

O diferencial do baxdrostat foi a sua elevada seletividade (razão de seletividade > 100:1 para CYP11B2 vs. CYP11B1). Durante o ensaio, não foram observados casos de insuficiência adrenocortical clínica, confirmando que a inibição da síntese de aldosterona pode ser alcançada sem comprometer a produção vital de cortisol. Este resultado é particularmente importante para pacientes com hipertensão resistente, onde o hiperaldosteronismo primário subclínico ou a secreção autônoma de aldosterona são frequentemente os aspectos ocultos da falha terapêutica.

6. LORUNDROSTAT E O IMPACTO NA HIPERTENSÃO ASSOCIADA À OBESIDADE

O desenvolvimento do lorundrostat trouxe uma nova compreensão sobre a aplicabilidade dos IASs, especialmente no fenótipo de hipertensão associada à obesidade e à atividade da renina suprimida. No ensaio Target, o lorundrostat demonstrou reduções significativas na PAS em pacientes com hipertensão não controlada, sendo o efeito mais pronunciado naqueles com IMC elevado e níveis basais de renina plasmática baixos.

A obesidade promove um estado de hipercortisolismo local no tecido adiposo e ativação do sistema nervoso simpático, que por sua vez estimula a produção de aldosterona. O lorundrostat, ao inibir a síntese de aldosterona, atua diretamente neste eixo metabólico-vascular. Os dados sugerem que os IASs podem ser

superiores aos anti-hipertensivos convencionais neste grupo de pacientes, uma vez que tratam a causa raiz da expansão volêmica e da inflamação vascular mediada pela aldosterona, sem os efeitos secundários sexuais da espirolactona, que frequentemente levam ao abandono do tratamento em populações mais jovens.

7. PERSPECTIVAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC) E O RISCO DE HIPERCALEMIA

A utilização de moduladores da aldosterona na doença renal crônica (DRC) é uma área de grande potencial, mas que exige vigilância. A aldosterona é um indutor chave da fibrose glomerular e tubulointersticial. Reduzir a sua síntese através de IASs poderia, teoricamente, retardar a progressão para a falência renal terminal. Ao contrário dos ARMs, que podem aumentar os níveis circulantes de aldosterona e potencialmente ativar vias inflamatórias extra-renais, os IASs promovem um ambiente de baixa carga mineralocorticoide sistêmica.

No entanto, o desafio da segurança permanece: a hipercalemia. Tanto os ARMs quanto os IASs reduzem a excreção renal de potássio. Nos ensaios clínicos realizados até o momento, observou-se um aumento modesto dos níveis de potássio sérico, semelhante ao observado com a eplerenona. O futuro da aplicação dos IASs na DRC dependerá de estudos de Fase III que definam a janela terapêutica ideal, possivelmente em combinação com novos quelantes de potássio, permitindo que os benefícios antifibróticos e hipotensores sejam alcançados com o mínimo de risco eletrolítico.

INIBIÇÃO PRÉ-RECEPTOR E O MICROAMBIENTE VASCULAR

A grande vantagem dos IASs na hipertensão resistente reside na **inibição pré-receptor**. Em tecidos inflamados ou sob estresse oxidativo, o receptor mineralocorticoide (MR) pode ser ativado não apenas pela aldosterona, mas também pelo cortisol. Ao reduzir a produção de aldosterona na fonte, os IASs diminuem a competição pelo receptor e atenuam a sinalização inflamatória vascular de forma mais limpa do que o bloqueio competitivo do receptor, que muitas vezes é incompleto em estados de hipersecreção hormonal massiva.

8. PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS COM IASs

Evidências atuais dos inibidores da aldosterona sintase são apresentadas na Tabela 2.

Fármaco	Ensaio Clínico	População	Redução PAS (Dose Máxima)	Seletividade (B2:B1)	Nota de Segurança
Baxdrostat	BrigHTN	Hipertensão Resistente.	-20,3 mmHg (2 mg)	> 100:1	Sem insuficiência adrenal detectada.
Lorundrostat	Target	Hipertensão + Obesidade.	-14,1 mmHg (100 mg)	Elevada	Eficácia superior em renina suprimida.
Deoxy-IAS	Fase I/II	Voluntários saudáveis.	Redução de 70% na Aldosterona Urinária.	Em investigação	Potencial para uso em IC e DRC.
Baxdrostat	HALO	Hipertensão Não Controlada.	Redução não superior ao placebo.	Elevada	Possível influência da adesão e placebo alto.

9. DESAFIOS DA IMPLEMENTAÇÃO: MONITORAÇÃO E SEGURANÇA NO LONGO PRAZO

A transição dos inibidores da aldosterona sintase (IASs) dos ensaios clínicos para a prática de rotina exige a superação de barreiras logísticas e de segurança. O principal desafio permanece na gestão da hipercalemia, especialmente em populações com doença renal avançada ou que já utilizam inibidores do sistema renina-angiotensina. Embora os dados de Fase II sejam encorajadores, a exposição a longo prazo em coortes maiores é necessária para descartar efeitos adversos cumulativos, como o acúmulo de precursores de mineralocorticoides que poderiam, teoricamente, exercer efeitos pressores residuais.

Além disso, a monitoração da reserva de cortisol em situações de estresse agudo (como cirurgias ou infecções graves) será um componente essencial dos protocolos de segurança iniciais. Embora as moléculas atuais apresentem uma seletividade extraordinária, a biologia humana apresenta variabilidade individual. A implementação bem-sucedida dos IASs dependerá, portanto, de diretrizes claras que definam a frequência da monitoração eletrolítica e os critérios de ajuste de

dose, garantindo que o benefício da supressão da aldosterona não seja ofuscado por instabilidades metabólicas.

10. IASs VS. ARM_s NÃO ESTEROIDES

O panorama da modulação mineralocorticoide foi recentemente enriquecido pelos ARM_s não esteroides (ex: finerenona). Enquanto a finerenona foca no bloqueio seletivo do receptor com uma distribuição tecidual mais equilibrada e menor risco de hipercalemia do que os ARM_s esteroides, os IASs atuam um passo atrás, na síntese do ligante. Uma distinção fundamental é que os IASs deixam o receptor mineralocorticoide (MR) tecnicamente aberto e disponível para outros substratos, como o cortisol.

Esta característica é um ponto de debate intenso: em tecidos onde a enzima 11 β -HSD2 é escassa, como o coração, o cortisol pode ligar-se ao MR. Se a aldosterona for eliminada pelos IASs, o cortisol poderá ocupar o seu lugar. Porém, a evidência sugere que, em estados patológicos de estresse oxidativo, é a ativação do MR pela aldosterona que desencadeia a cascata pró-fibrótica mais agressiva. A escolha entre um IAS e um ARM não esteroide poderá vir a ser guiada pelo fenótipo do paciente — por exemplo, IASs para hipertensão resistente grave e ARM_s não esteroides para nefroproteção em diabéticos com potássio limitrofe.

11. SINERGIA TERAPÊUTICA: A POSSIBILIDADE DE BLOQUEIO DUPLO

A combinação de um IAS com um ARM é uma possibilidade teórica que visa o bloqueio total da via mineralocorticoide. Esta estratégia poderia ser útil em casos de insuficiência cardíaca terminal ou hiperaldosteronismo primário refratário. Ao reduzir a síntese de aldosterona e, simultaneamente, bloquear o receptor contra qualquer ativação residual por cortisol, seria possível alcançar uma proteção tecidual máxima.

No entanto, esta abordagem deve ser encarada com extrema cautela. O bloqueio duplo aumenta exponencialmente o risco de hipercalemia severa, hipotensão profunda e possível insuficiência renal aguda. Estudos de segurança são essenciais antes que esta combinação seja considerada fora de protocolos de investigação estritos. O futuro reside provavelmente no uso sequencial ou na substituição de classes conforme a tolerabilidade e a resposta clínica do paciente ao longo da progressão da doença.

A IMPORTÂNCIA DA 11 β -HSD2 NA TERAPIA COM IASs

A eficácia dos IASs em proteger o coração depende da funcionalidade da enzima **11 β -HSD2**. Esta enzima protege o receptor mineralocorticoide da ativação indesejada pelo cortisol, convertendo-o em cortisona. Em tecidos onde essa proteção falha, a supressão da aldosterona pelos IASs pode não ser suficiente para

desativar o receptor se o cortisol o ocupar. Esta nuance bioquímica reforça por que a **medicina de precisão** terá de avaliar não apenas os níveis de aldosterona, mas o estado oxidativo e enzimático sistêmico do paciente para escolher o modulador ideal.

12. COMPARATIVO FINAL ENTRE IASs E NOVOS ARMs (FINERENONA)

Na Tabela 3 constam as diferenças mais importantes entre os IASs e as terapias de bloqueio do receptor mais recentes:

Característica	Inibidores da Sintase (IASs)	ARMs Não Esteroides (Finerenona)
Mecanismo de Ação	Inibição enzimática (Pré-receptor).	Antagonismo seletivo do receptor (MR).
Acesso ao Receptor	Deixa o MR livre para outros ligantes.	Ocupa e inativa o receptor.
Risco de Hipercalemia	Moderado (Similar aos ARMs).	Menor (comparado com ARMs esteroides).
Proteção Cardíaca	Focada na redução da carga inflamatória.	Focada na redução de fibrose e eventos.
Diferencial Único	Trata a causa raiz da hipersecreção.	Melhor tolerabilidade e seletividade.
Estado Atual	Fase II / III (Em desenvolvimento).	Aprovado (Disponível para DRC).

13. OS IASs COMO BASES DA CARDIOLOGIA DE PRECISÃO

O renascimento dos inibidores da aldosterona sintase representa um marco na farmacologia cardiovascular. Ao superar o desafio histórico da seletividade enzimática, estas moléculas abrem caminho para um controle hormonal sem precedentes na hipertensão e na doença renal. A capacidade de reduzir a pressão arterial de forma significativa em pacientes resistentes e de reduzir a lesão multiorgânica mediada pela aldosterona posiciona os IASs como ferramentas centrais para o futuro.

À medida que se caminha para uma cardiologia mais personalizada, a escolha do modulador mineralocorticoide deixará de ser baseada apenas na disponibilidade e passará a considerar o perfil genético, metabólico e bioquímico do paciente. Os IASs não são apenas novos anti-hipertensivos, mas sim agentes de proteção de órgãos que visam restaurar a homeostase vascular perdida em décadas de excesso

hormonal. A conclusão dos grandes ensaios de Fase III indicará seu lugar definitivo nas diretrizes, mas seu potencial para transformar o tratamento de pacientes com risco cardiorenal elevado é já uma realidade científica inegável.

REFERÊNCIAS

1. Azizi M, Riancho J, Amar L. Aldosterone Synthase Inhibitors: A Revival for Treatment of Renal and Cardiovascular Diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(3):e557-e565.
2. Funder JW, Mihailidou AS. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: clinical studies and basic biology. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;301(1-2):2-6.
3. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14(3):235-241.
4. Kolkhof P, Bärfacker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol.* 2017;234(1):T125-T140.
5. Ménard J. The 45-year story of the development of an antialdosterone more specific than spironolactone. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217(1-2):45-52.
6. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet.* 2019;393(10175):1034-1044.
7. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059-2068.
8. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(34):e21694.
9. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
10. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Circulation.* 2018;138(17):e426-e483.
12. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):e53-e90.

13. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annu Rev Med.* 2013;64(1):233-247.
14. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of Baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(5):395-405.
15. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007004.
16. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42(2):152-161.
17. Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. *Hypertension.* 2019;73(2):424-431.
18. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10293):2476-2486.
19. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229.
20. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263.
21. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Blood pressure and cardiorenal outcomes with finerenone in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Hypertension.* 2022;79(12):2685-2695.
22. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(1):225-237.
23. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2024;391(16):1475-1485.
24. Bakris G, Pergola PE, Delgado B, et al. Effect of KBP-5074 on blood pressure in advanced chronic kidney disease: results of the BLOCK-CKD study. *Hypertension.* 2021;78(1):74-81.
25. Ramsay LE, Hettiarachchi J, Fraser R, Morton JJ. Amiloride, spironolactone, and potassium chloride in thiazide-treated hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;27(4):533-543.
26. Ruhs S, Nolze A, Hübschmann R, Grossmann C. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2017;234(1):T107-T124.

27. Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors-physiology and pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1032-1041.
28. Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, Fraser R, Davies E. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev.* 2008;29(2):133-154.
29. Bassett MH, White PC, Rainey WE. The regulation of aldosterone synthase expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217(1-2):67-74.
30. Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP. Extra-adrenal glucocorticoid and mineralocorticoid biosynthesis. *Endocrinology.* 2022;163(4):bqac016.
31. Taves MD, Gomez-Sanchez CE, Soma KK. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(1):E11-E24.
32. Bassett MH, Mayhew B, Rehman K, et al. Expression profiles for steroidogenic enzymes in adrenocortical disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5446-5455.
33. Azizi M, Amar L, Menard J. Aldosterone synthase inhibition in humans. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):36-43.
34. Demers LM, Melby JC, Wilson TE, Lipton A, Harvey HA, Santen RJ. The effects of CGS 16949A, an aromatase inhibitor on adrenal mineralocorticoid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(4):1162-1166.
35. Trunet PF, Mueller P, Girard F, et al. The effects of fadrozole hydrochloride on aldosterone secretion in healthy male subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(3):571-576.
36. Ménard J, Rigel DF, Watson C, et al. Aldosterone synthase inhibition: cardiorenal protection in animal disease models and translation of hormonal effects to human subjects. *J Transl Med.* 2014;12(1):340.
37. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin PF. Aldosterone synthase inhibition with LC1699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2010;56(5):831-838.
38. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Plouin PF. Sequential comparison of aldosterone synthase inhibition and mineralocorticoid blockade in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2013;31(3):624-629.
39. Calhoun DA, White WB, Krum H, 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.* 2011;124(18):1945-1955.

40. Karns AD, Bral JM, Hartman D, Peppard T, Schumacher C. Study of aldosterone synthase inhibition as an add-on therapy in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(3):186-192.
41. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, et al. LC1699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1375-1383.
42. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, et al. Osilodrostat, a potent oral 11beta-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*. 2016;19(2):138-148.
43. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):748-761.
44. Chabre O, Muller M, Cristante J, Cracowski JL, Gay E. Osilodrostat for the treatment of Cushing's disease: efficacy, stability, and persistence. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):384-385.
45. Lenzini L, Zanotti G, Bonchio M, Rossi GP. Aldosterone synthase inhibitors for cardiovascular diseases: a comprehensive review of preclinical, clinical and in silico data. *Pharmacol Res*. 2021;163:105332.
46. Sloan-Lancaster J, Raddad E, Flynt A, Jin Y, Voelker J, Miller JW. LY3045697: results from two randomized clinical trials of a novel inhibitor of aldosterone synthase. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017;18(3):1470320317717883.
47. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). *Hypertension*. 2017;69(1):189-196.
48. Freeman MW, Bond M, Murphy B, Hui J, Isaacsohn J. Results from a phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. *Hypertens Res*. 2023;46(1):108-118.
49. Freeman MW, Halvorsen YD, Bond M, Murphy B, Isaacsohn J. Results from a phase 1 study assessing the pharmacokinetics of the aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat in participants with varying degrees of renal function. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2024;13(4):410-418.
50. Freeman MW, Bond M, Murphy B, Hui J, Isaacsohn J. Results from a randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of the aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat on the pharmacokinetics of

- metformin in healthy human subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(3):277-286.
51. Bhatt DL, Halvorsen YD, Marshall W, et al. A phase 2, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of Baxdrostat in patients with uncontrolled hypertension. 2023. Available from: acc.org
 52. Shimizu H, Tortorici MA, Ohta Y, et al. First-in-human study evaluating safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lorundrostat, a novel and highly selective aldosterone synthase inhibitor. *Clin Transl Sci*. 2024;17(8):e70000.
 53. Fujii A, Hiraga Y, Kawai M, et al. First-in-human study of mls-101, a potent and highly selective aldosterone synthase inhibitor. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(8):616.
 54. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the TARGET-HTN randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(12):1140-1150.
 55. Pignatti E, Kollar J, Hafele E, et al. Structural and clinical characterization of CYP11B2 inhibition by dexfadrostat phosphate. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;235:106409.
 56. Mulatero P, Groessl M, Vogt B, et al. CYP11B2 inhibitor dexfadrostat phosphate suppresses the aldosterone-to-renin ratio, an indicator of sodium retention, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(8):2483-2496.
 57. Mulatero P, Wuerzner G, Groessl M, et al. Safety and efficacy of once-daily dexfadrostat phosphate in patients with primary aldosteronism: a randomised, parallel group, multicentre, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2024;71:102576.
 58. Bornstein SR, de Zeeuw D, Heerspink HJL, et al. Aldosterone synthase inhibitor (BI 690517) therapy for people with diabetes and albuminuric chronic kidney disease: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(6):2128-2138.
 59. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2024;403(10424):379-390.
 60. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP, van den Meiracker AH. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(4):680-691.
 61. Liu G, Zheng XX, Xu YL, Lu J, Hui RT, Huang XH. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;29(3):159-166.

62. McDonald TJ, Oram RA, Vaidya B. Investigating hyperkalaemia in adults. *BMJ*. 2015;351:h4762.
63. Luo X, Xu J, Zhou S, Xue C, Chen Z, Mao Z. Influence of SGLT2i and RAASi and their combination on risk of hyperkalemia in DKD: a network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(8):1019-1030.
64. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens*. 2017;35(6):1133-1144.
65. Yang J, Young MJ. The mineralocorticoid receptor and its coregulators. *J Mol Endocrinol*. 2009;43(2):533-564.
66. Nagase M, Fujita T. Role of Rac1-mineralocorticoid-receptor signalling in renal and cardiac disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(2):86-98.
67. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1139-1206.
68. Chai W, Hofland J, Jansen PM, et al. Steroidogenesis vs. steroid uptake in the heart: do corticosteroids mediate effects via cardiac mineralocorticoid receptors? *J Hypertens*. 2010;28(5):1044-1053.
69. Pitt B, Williams GH. Aldosterone synthase inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists: competitors or collaborators? *Circulation*. 2024;149(6):414-416.
70. Menard J, Gonzalez MF, Guyene TT, Bissery A. Investigation of aldosterone-synthase inhibition in rats. *J Hypertens*. 2006;24(6):1147-1155.