

Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists, a New Pharmacological Class - What's the Future?

Antagonistas dos Recetores Mineralocorticoides Não Esteroides, uma Nova Classe Farmacológica: Qual o Futuro?

Mariana Jeremias Macedo , Daniela Augusto , Telmo Borges Coelho 

Keywords: Mineralocorticoid Receptor Antagonists/administration & dosage; Mineralocorticoid Receptor Antagonists/adverse effects.

Palavras-chave: Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides/administração e Dosagem; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides/efeitos adversos.

Os antagonistas dos recetores mineralocorticoides (ARM) esteróides são uma classe de fármacos que tem o seu uso frequentemente limitado por efeitos secundários, como a hipercalcemia, reações cruzadas com outros recetores esteróides, ginecomastia, diminuição da libido e disfunção sexual.¹ Recentemente, em resposta às preocupações sobre o perfil de segurança dos ARM esteróides, surgiu uma nova classe de fármacos, os ARM não esteróides. No grupo de ARM não esteróides, a finerenona é, aos dias de hoje, o único fármaco aprovado em Portugal para uso clínico. Esta aprovação baseia-se em dois estudos: o FIDELIO-DKD² e o FIGARO-DKD,³ ambos estudos de fase III, duplamente cegos e controlado por placebo. O FIDELIO-DKD avaliou o perfil de segurança e eficácia da finerenona na diminuição da progressão da doença renal crónica (DRC) e da morbilidade cardiovascular nos doentes com diabetes *mellitus* (DM) tipo II e DRC estágio 3 ou superior. A incidência dos *outcomes* primários, definidos como a progressão para insuficiência renal, diminuição sustentada da taxa de filtração glomerular superior a 40% ou morte por causa renal foi 18% inferior nos doentes tratados com finerenona, com um *hazard ratio* 0,82 (intervalo de confiança 0,73-0,93); No ensaio FIGARO-DKD, que avaliou o perfil de segurança e eficácia da finerenona na redução de eventos cardiovasculares em pessoas com DM tipo 2 e DRC com proteinúria, verifica-se uma redução significativa de 13% dos eventos nos doentes tratados com finerenona, com *hazard ratio* 0,87 (intervalo de confiança de 0,76-0,89).

De forma a reforçar estes dados, foi realizada uma análise agrupada pré-especificada, o estudo FIDELITY,⁴ que

incluiu indivíduos do estudo FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, e confirmou os efeitos protetores a nível cardiovascular e renal da finerenona em doentes com DRC e DM tipo 2. Uma das limitações deste estudo, resulta de não terem sido incluídos doentes com DRC não albuminúrica e não existir representatividade de população melanodérmica.

Atualmente, as *guidelines* internacionais, em particular da Associação Americana de Diabetes e KDIGO, recomendam o início de finerenona em todos os doentes com DM tipo 2 e DRC, com taxa de filtração glomerular superior a 25 mL/min/1,73 m² e com albuminúria superior a 30 mg/g, após terapêutica em doses máximas toleradas de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina II e níveis normais de potássio.

Em setembro de 2024, surgiu um novo estudo de fase III, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, para avaliar os efeitos da finerenona em doentes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada e moderadamente reduzida, o FINEARTS-HF.⁵ Tendo definido como *outcomes* primários a morte por causa cardiovascular e eventos totais de insuficiência cardíaca em doentes com IC com fração de ejeção igual ou superior a 40%, os resultados mostraram que a finerenona reduziu 16% a ocorrência destes eventos (*rate ratio* 0,84, intervalo de confiança 0,74-0,95, *p* 0,007). Estes resultados destacam a finerenona como um possível fármaco modificador de prognóstico em doentes com IC com fração de ejeção preservada.

Decorrem atualmente outros estudos que têm como objetivo investigar o potencial deste fármaco noutros grupos de doenças. Como exemplo, o FIND-CKD (NCT05047263), um estudo de fase III, randomizado e controlado com placebo, com objetivo de avaliar a eficiência da finerenona em doentes com DRC de etiologia não diabética, com resultados previstos para fevereiro de 2026, e ainda o FAIRY (NCT06457074), um estudo de fase II, randomizado e controlado com a espironolactona, que tem como objetivo avaliar o potencial da finerenona no tratamento do hiperaldosteronismo primário com resultados previstos para junho de 2026.

Os ARM não esteroides têm um futuro promissor, seja pela potencial eficácia anti-hipertensora que os coloque como opção nos doentes com hipertensão arterial resistente, seja pelo possível papel no subgrupo de doentes com

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes a Alto Douro

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2642>

hiperaldosteronismo primário ou, ainda, alicerçado no perfil de segurança, como pilar terapêutico modificador de prognóstico nos doentes com IC preservada. ■

Contributorship Statement

FMM - Article conceptualization, drafting and revision.

DA - Article writing and review.

TC - Article review.

All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

MM - Conceptualização, redação e revisão de artigos.

DA - Redação e revisão de artigos.

TC - Revisão de artigos.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Apoio Financeiro: Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.

Proveniência e Revisão por Pares: Não solicitado; revisão externa por pares.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2025. Reuse permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding author / Autor correspondente:

Mariana Jeremias Macedo - marianajeremacedo@gmail.com

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes a Alto Douro - R. dos Lagoeiros 43, 5000-185 Vila Real

Received / Recebido: 2024/10/02

Accepted / Aceite: 2025/02/21

Published Online / Publicado Online: 2025/07/31

Published / Publicado: 2025/07/31

REFERÊNCIAS

1. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
2. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
3. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(22):252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
4. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43:474-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.
5. Solomon SD, McMurray JJ, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;391:1475-85. doi: 10.1056/NEJMoa2407107.
6. Iwahana T, Saito Y, Okada S, Kato H, Ono R, Kobayashi Y. Safety and efficacy of esaxerenone in Japanese hypertensive patients with heart failure with reduced ejection fraction: A retrospective study. *PLoS One*. 2021;16:e0259485. doi: 10.1371/journal.pone.0259485.