

## **ZILEBESIRAN NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EFICÁCIA E MECANISMO BASEADO EM INTERFERÊNCIA POR RNA**

### **ZILEBESIRAN IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION: A SYSTEMATIC REVIEW ON EFFICACY AND MECHANISM BASED ON RNA INTERFERENCE**

### **ZILEBESIRAN EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA EFICACIA Y EL MECANISMO BASADO EN LA INTERFERENCIA DEL ARN**



10.56238/MedCientifica-083

**Alexandre dos Santos Vasques**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Rondonópolis

E-mail: vasquessalexandre@gmail.com

#### **RESUMO**

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) permanece como um dos principais fatores de risco modificáveis para morbimortalidade cardiovascular, e muitos pacientes não atingem metas pressóricas apesar das terapias disponíveis. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é alvo central de tratamento; entretanto, mecanismos compensatórios podem reduzir a eficácia sustentada de estratégias tradicionais. O zilebesiran, um siRNA conjugado a N-acetilgalactosamina (GalNAc) que reduz a síntese hepática de angiotensinogênio, surge como opção de ação prolongada. Realizou-se revisão sistemática na PubMed e atualização narrativa com evidências recentes dos estudos KARDIA. Ensaios iniciais mostraram redução dose-dependente do angiotensinogênio e queda sustentada da pressão arterial ambulatorial por até 24 semanas após dose subcutânea única (Desai et al., 2023). Evidências de fase 2 indicaram redução clinicamente relevante de pressão arterial em pacientes de alto risco (KARDIA-1) (Saxena et al., 2024; Alnylam, 2023) e efeito aditivo quando combinado a anti-hipertensivos de uso padrão (KARDIA-2), com publicação posterior em ensaio randomizado (Desai et al., 2025; ACC, 2024; Roche, 2024). Relatos recentes também apontam avanço do programa clínico (KARDIA-3) em população de maior risco cardiovascular (ESC, 2025; Roche, 2025). As principais limitações discutidas incluem necessidade de dados de longo prazo, avaliação de eventos raros e questões de implementação (custo, aceitabilidade de terapia injetável e influência do consumo de sódio). Conclui-se que o zilebesiran é uma estratégia promissora para melhorar controle pressórico sustentado, mas ainda requer confirmação robusta de benefício clínico e segurança em cenários reais.

**Palavras-chave:** Hipertensão Arterial. Zilebesiran. siRNA. Angiotensinogênio. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

#### **ABSTRACT**

Systemic arterial hypertension is highly prevalent and a major modifiable risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Despite multiple effective therapies, many patients fail to achieve recommended blood pressure targets due to therapeutic inertia, poor adherence to daily oral regimens,



and significant blood pressure variability. The renin–angiotensin–aldosterone system plays a central role in blood pressure regulation. In this context, zilebesiran—an RNA interference therapy (siRNA) conjugated with N-acetylgalactosamine (GalNAc)—represents an innovative strategy by selectively reducing hepatic angiotensinogen, the precursor of all angiotensin peptides, potentially limiting compensatory RAAS activation (“RAAS escape”) seen with conventional approaches (Ranasinghe et al., 2022; Desai et al., 2023). A systematic review was conducted in PubMed using “zilebesiran” AND “hypertension,” with independent screening by two reviewers. Included studies reported dose-dependent and sustained reductions in serum angiotensinogen and clinically meaningful blood pressure lowering lasting up to 24 weeks after a single subcutaneous dose, with an initially favorable safety profile, mainly mild injection-site reactions (Desai et al., 2023). However, relevant limitations remain, including potential attenuation with high sodium intake, the need for larger samples to detect rare adverse events, and implementation challenges related to cost and acceptability of injectable long-acting therapy (van Twist & Kalic, 2023; Desai et al., 2023). Overall, zilebesiran may improve sustained blood pressure control and adherence, but confirmation in later-phase trials and high-risk subgroups is required.

**Keywords:** Hypertension. Zilebesiran. siRNA. Angiotensinogen. Renin–Angiotensin–Aldosterone System.

## RESUMEN

La hipertensión arterial sistémica (HSA) sigue siendo uno de los principales factores de riesgo modificables de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y muchos pacientes no alcanzan los objetivos de presión arterial a pesar de las terapias disponibles. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un objetivo central del tratamiento; sin embargo, los mecanismos compensatorios pueden reducir la eficacia sostenida de las estrategias tradicionales. El zilebesiran, un ARNi conjugado con N-acetilgalactosamina (GalNAc) que reduce la síntesis hepática de angiotensinógeno, emerge como una opción de acción prolongada. Se realizó una revisión sistemática en PubMed y una actualización narrativa con evidencia reciente de los estudios KARDIA. Los ensayos iniciales mostraron una reducción dependiente de la dosis del angiotensinógeno y una disminución sostenida de la presión arterial ambulatoria hasta por 24 semanas después de una dosis subcutánea única (Desai et al., 2023). La evidencia de fase 2 indicó una reducción clínicamente relevante de la presión arterial en pacientes de alto riesgo (KARDIA-1) (Saxena et al., 2024; Alnylam, 2023) y un efecto aditivo al combinarse con fármacos antihipertensivos estándar (KARDIA-2), con posterior publicación en un ensayo aleatorizado (Desai et al., 2025; ACC, 2024; Roche, 2024). Informes recientes también apuntan a avances en el programa clínico (KARDIA-3) en una población con mayor riesgo cardiovascular (ESC, 2025; Roche, 2025). Las principales limitaciones analizadas incluyen la necesidad de datos a largo plazo, la evaluación de eventos poco frecuentes y problemas de implementación (costo, aceptabilidad de la terapia inyectable e influencia de la ingesta de sodio). Se concluye que el zilebesiran es una estrategia prometedora para mejorar el control sostenido de la presión arterial, pero aún requiere una confirmación sólida de su beneficio clínico y seguridad en situaciones reales.

**Palabras clave:** Hipertensión. Zilebesiran. ARNi. Angiotensinógeno. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 RELEVÂNCIA CLÍNICA E LACUNAS DO CONTROLE PRESSÓRICO

A HAS é altamente prevalente e está associada a desfechos cardiovasculares e renais adversos. Apesar de múltiplas classes terapêuticas, o controle pressórico é frequentemente inadequado, em parte por baixa adesão a esquemas diários e variabilidade pressórica ao longo de 24 horas. Nesse contexto, terapias de longa duração podem favorecer a adesão e estabilidade do controle.

### 1.2 SRAA COMO ALVO TERAPÊUTICO E RACIONAL DO ZILEBESIRAN

O sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) é um dos mecanismos mais relevantes na regulação da pressão arterial. Terapias clássicas que atuam nesse eixo (como inibidores da ECA e bloqueadores do receptor AT1) são efetivas, porém podem desencadear ativação compensatória da renina e, com o tempo, redução relativa do efeito anti-hipertensivo, fenômeno frequentemente descrito como “escape” do SRAA (Ranasinghe et al., 2022).

O zilebesiran, por sua vez, utiliza interferência por RNA (siRNA) conjugado a GalNAc, direcionando-se seletivamente aos hepatócitos para reduzir a expressão do angiotensinogênio hepático, precursor indispensável para a geração de peptídeos da angiotensina (Desai et al., 2023). Essa abordagem tem o potencial de limitar a disponibilidade do substrato central do SRAA, reduzindo a probabilidade de compensações que dependem do angiotensinogênio circulante (Ranasinghe et al., 2022).

### 1.3 LIMITAÇÕES E PREOCUPAÇÕES PRÁTICAS JÁ DESCRITAS

Apesar do mecanismo promissor, há pontos críticos: o efeito anti-hipertensivo pode ser reduzido por alta ingestão de sódio, e a via injetável pode implicar maior custo, desconforto e barreiras de acesso e aceitação, quando comparada à terapia oral diária (Desai et al., 2023; van Twist & Kalic, 2023). Esses aspectos justificam discussão sobre custo-efetividade, qualidade de vida e seleção adequada de pacientes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar evidências disponíveis sobre o zilebesiran como estratégia terapêutica para HAS, com foco em mecanismo de ação, eficácia inicial, segurança e desafios para uso clínico (Desai et al., 2023; Ranasinghe et al., 2022).



## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o racional do alvo terapêutico (angiotensinogênio) no contexto do SRAA e do controle pressórico (Ranasinghe et al., 2022).

Sintetizar os achados de eficácia (redução pressórica e duração do efeito) e segurança nos estudos disponíveis (Desai et al., 2023).

Discutir limitações, barreiras de implementação e cenários de uso, incluindo papel da ingestão de sódio e questões de aceitabilidade/custo (van Twist & Kalic, 2023; Desai et al., 2023).

## 3 METODOLOGIA

Foi realizada revisão sistemática na base PubMed, utilizando os descritores: “zilebesiran” AND “hypertension”. Por se tratar de tecnologia terapêutica recente, foram considerados elegíveis estudos que abordassem diretamente o zilebesiran no contexto de hipertensão, incluindo ensaios clínicos e artigos de discussão científica com foco mecanístico e clínico, desde que apresentassem conteúdo suficiente para responder à pergunta norteadora do trabalho (Desai et al., 2023; Ranasinghe et al., 2022; van Twist & Kalic, 2023). Artigos sem aprofundamento científico no uso do siRNA anti-angiotensinogênio para HAS foram excluídos após leitura de títulos/resumos e, quando necessário, texto completo.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ADMINISTRAÇÃO DE SIRNA COMO NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Os estudos analisados descrevem que o zilebesiran, administrado por via subcutânea, promove reduções dose-dependentes do angiotensinogênio sérico e diminuição sustentada da pressão arterial, com manutenção do efeito por semanas a meses após dose única (Desai et al., 2023). Um diferencial clínico relevante é a possibilidade de controle pressórico mais estável ao longo de 24 horas, incluindo períodos diurno e noturno, reduzindo flutuações associadas a esquemas orais diários e potencialmente favorecendo desfechos cardiovasculares no longo prazo (Desai et al., 2023).

Quanto à segurança, os eventos adversos relatados foram predominantemente leves e transitórios, especialmente reações no local da injeção, sem sinal consistente de hipotensão clínica relevante, hipercalemia ou piora de função renal nas amostras avaliadas (Desai et al., 2023). Contudo, ressalta-se que o tamanho amostral e o seguimento disponíveis ainda são insuficientes para estimar com segurança a frequência de eventos raros.

### 4.2 MECANISMO DE AÇÃO E DURAÇÃO DO EFEITO

O conjugado GalNAc-siRNA direciona-se preferencialmente ao fígado, reduzindo a produção hepática de angiotensinogênio e, conseqüentemente, diminuindo a disponibilidade do precursor do



SRAA. A ação prolongada é coerente com a farmacologia do RNAi e a persistência do efeito intracelular do silenciamento (Ranasinghe et al., 2022; Desai et al., 2023). Conceitualmente, essa estratégia pode reduzir limitações ligadas à compensação do eixo em terapias tradicionais, embora o impacto clínico definitivo dependa de confirmação em estudos maiores e com desfechos duros.

#### 4.3 COMPARAÇÃO CONCEITUAL COM TERAPIAS CONVENCIONAIS DO SRAA

Terapias tradicionais do SRAA atuam em pontos específicos (ECA ou receptor AT1), mas podem induzir aumento de renina e manter angiotensinogênio disponível, favorecendo restauração parcial de angiotensina II ao longo do tempo ou competição em receptor, reduzindo eficácia relativa (Ranasinghe et al., 2022). O bloqueio do substrato (angiotensinogênio), por siRNA, representa abordagem “a montante” com potencial para reduzir esse fenômeno, hipótese destacada como vantagem mecanística (Ranasinghe et al., 2022; Desai et al., 2023).

#### 4.4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS: FASE 1 E FASE 2 (KARDIA)

No estudo de fase 1, o zilebesiran demonstrou reduções dose-dependentes do angiotensinogênio sérico e queda sustentada da pressão arterial ambulatorial de 24 horas por até 24 semanas após dose subcutânea única, com eventos adversos predominantemente leves no local de aplicação (Desai et al., 2023).

Em fase 2, o KARDIA-1 (dose-ranging) reportou reduções relevantes na pressão sistólica ambulatorial de 24 horas em pacientes com maior risco cardiovascular, com dados adicionais apresentados em subanálises por subgrupos (Alnylam, 2023; Saxena et al., 2024). Relatos mais recentes também descrevem avaliação detalhada de marcadores do eixo renina-angiotensina e ausência de sinal consistente de “escape” em acompanhamento de médio prazo em apresentações científicas (Weber, 2025).

O KARDIA-2 avaliou o zilebesiran como terapia adjuvante em hipertensão inadequadamente controlada sob fármacos padrão, mostrando redução adicional de pressão sistólica (por MAPA 24h) quando acrescentado a diferentes classes usuais; resultados foram apresentados em congresso e descritos por entidades científicas (ACC, 2024; Roche, 2024) e posteriormente publicados como ensaio randomizado (Desai et al., 2025).

#### 4.5 EVIDÊNCIA MAIS RECENTE E DIREÇÃO DO PROGRAMA (2025)

Em 2025, o programa clínico avançou com foco em populações hipertensas de alto risco cardiovascular, com a divulgação do KARDIA-3 por entidades científicas e comunicados institucionais, indicando continuidade do desenvolvimento clínico e expansão da avaliação (ESC,

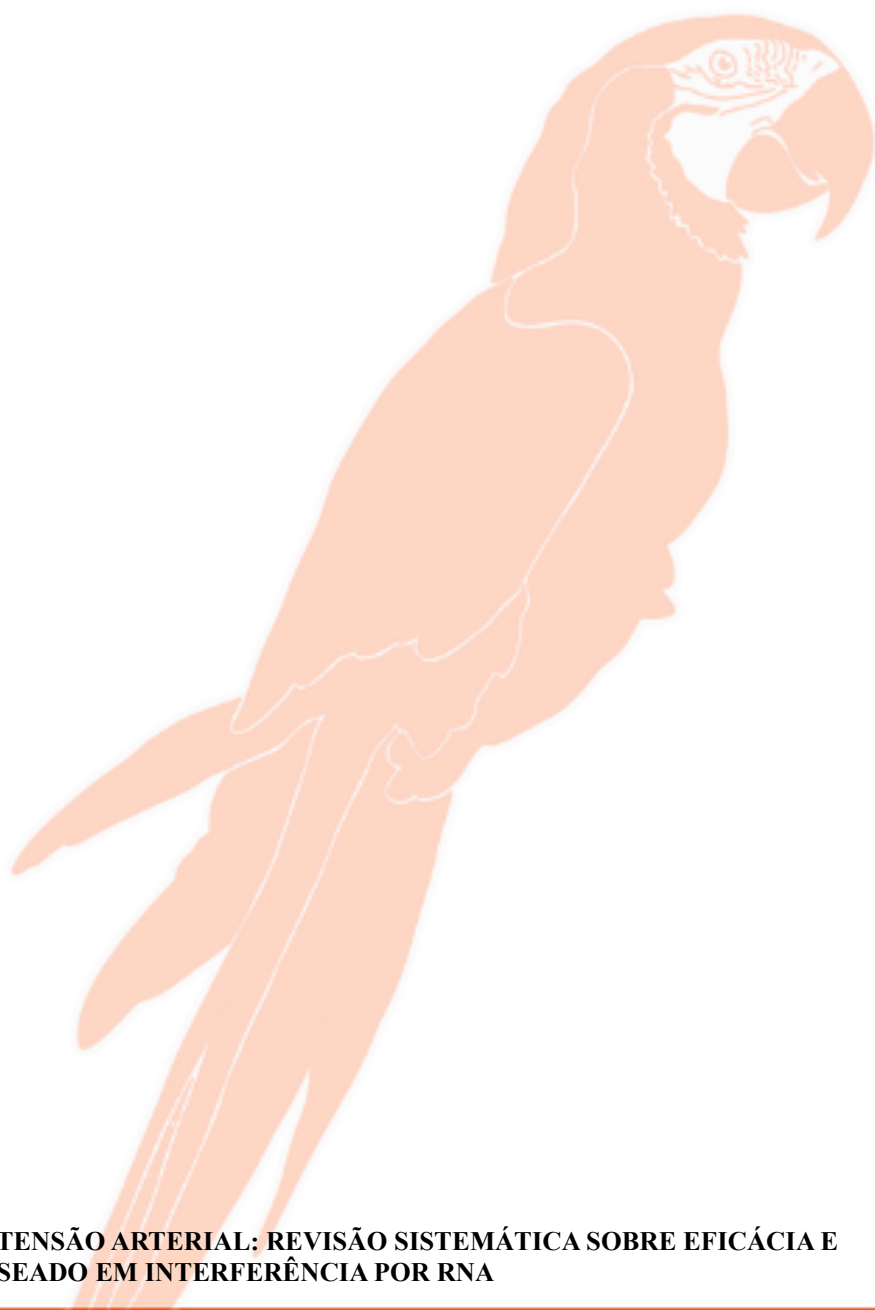




2025; Roche, 2025). Essas informações reforçam a relevância e atualidade do tema, embora detalhes completos dependam de publicação integral.

## 5 CONCLUSÃO

As evidências atuais sugerem que o zilebesiran promove redução sustentada da pressão arterial com administração infrequente e mecanismo inovador baseado em silenciamento do angiotensinogênio hepático (Desai et al., 2023). Dados de fase 2 indicam eficácia adicional em monoterapia e em associação a terapias padrão (Alnylam, 2023; Saxena et al., 2024; Desai et al., 2025). Entretanto, a consolidação do seu papel clínico depende de estudos maiores, acompanhamento prolongado e avaliação de custo-efetividade e aceitabilidade (van Twist & Kalic, 2023; ESC, 2025).





## REFERÊNCIAS

DESAI, A. S. et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. The New England Journal of Medicine, 2023. New England Journal of Medicine

VAN TWIST, D. J. L.; KALIC, H. Zilebesiran for Hypertension. The New England Journal of Medicine, 2023. New England Journal of Medicine

RANASINGHE, P.; ADDISON, M. L.; WEBB, D. J. Small Interfering RNA Therapeutics in Hypertension... Journal of the American Heart Association, 2022. PubMed

DESAI, A. S. et al. Add-On Treatment With Zilebesiran for Inadequately Controlled Hypertension: The KARDIA-2 Randomized Clinical Trial. JAMA, 2025. PubMed

SAXENA, M. et al. Subgroup results from the KARDIA-1 Phase 2... JACC (abstract/issue listing), 2024. JACC

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC). KARDIA-2 trial summary, 2024. American College of Cardiology

ROCHE. Positive results from Phase II KARDIA-2, 2024. roche.com

ALNYLAM. Positive results from KARDIA-1 Phase 2, 2023. investors.alnylam.com

ESC Press Office. KARDIA-3 trial examines blood-pressure lowering effects..., 2025. Sociedade Europeia de Cardiologia

ROCHE. Advance zilebesiran into global phase... (KARDIA-3), 2025. roche.com

