



A Evolução dos β -Bloqueadores: O investimento da indústria Farmacêutica em busca do anti-hipertensivo padrão

Rayana de Godoy Souza Lima
Rayanagodoylima@gmail.com
AEDB

Vitória Alvarenga de Macedo Assis
Vitoria.assis@aedb.br
AEDB

Bruna Letícia Benedito da Silva
Leticiabruna486@gmail.com
AEDB

Resumo: Observa-se no cenário atual que as doenças cardiovasculares lideram os índices de morbimortalidade no Brasil e no mundo, tornando-se um problema de Saúde Pública. Sendo assim a indústria farmacêutica vem fazendo investimentos em busca de um fármaco padrão e reduzindo seus efeitos colaterais. o Propranolol representa os fármacos de primeira geração, entretanto seu uso é restrito a algumas pessoas. Sendo assim foram desenvolvidos os fármacos de segunda geração, o Atenolol e o Metoprolol, que são antagonistas seletivos do receptor β_1 -adrenérgicos, reduzindo assim efeitos adversos. Com o avanço da tecnologia e novos conhecimentos foi investido em uma nova geração, o Nebivolol e o Carvedilol, entretanto por ser novo no mercado, e devido ao seu alto valor ainda não é muito utilizado, entretanto há estudos voltados para tornar esta classe como primeira escolha no tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica.

Palavras Chave: Indústria - Fármaco - Investimento - Geração - Hipertensão

I. INTRODUÇÃO

É indubitável que as doenças cardiovasculares lideram as causas de morbimortalidade nos países desenvolvidos. No Brasil, segundo dados do DATASUS revelam que estas doenças se mantêm em 1º lugar há algumas décadas entre as causas de morte na população.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um grande problema de saúde pública no Brasil e no Mundo, sua prevalência tem crescido cada dia mais, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia sua prevalência varia entre 22% e 44% para adultos (32% em média), chegando a mais de 50% para indivíduos com 60 a 69 anos e 75% em indivíduos com mais de 70 anos.

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA $\geq 140 \times 90$ mmHg). Associa-se, frequentemente, às alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e às alterações metabólicas, com aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Sendo assim a indústria farmacêutica vem investindo cada vez mais na produção de fármacos, garantindo novos produtos em busca de minimizar os efeitos colaterais.

II. HISTÓRICO

Os receptores adrenérgicos são ativados pela noradrenalina, proveniente de terminações simpáticas e pela adrenalina circulante. No início do século XX foi introduzido o conceito de mecanismo receptivo por Langley. (Langley, 1905;1906). Dale por sua vez introduziu o conceito de receptor em associação ao Sistema Nervoso simpático (Dale, 1906).

Em 1948, Alquist dividiu os receptores adrenérgicos em α (excitatórios) e β (inibitórios), baseando-se em seus efeitos funcionais de vasoconstrição e vasodilatação.

Entretanto em 1967 Richardson et al. associaram os efeitos cronotrópicos e inotrópicos aos receptores β localizados no músculo cardíaco. No mesmo ano, Lands et al. subdividam os receptores β -adrenérgicos em β_1 (efeitos cardíacos) e β_2 (efeitos broncodilatadores e vasodilatadores).

Em 1989, foi descoberto por Emorine et al., a existência da terceira isoforma do receptor β -adrenérgico (β_3), também de 7 domínios transmembrana e acoplado a proteína G.

Todas estas descobertas foram fundamentais para a indústria farmacêutica, sendo assim houve a evolução dos β -adrenérgicos.

III- SINALIZAÇÃO β -ADRENÉRGICA

A prática do modelo político econômico-social na sociedade capitalista aponta para o "consumismo" como estratégia básica da dinâmica econômica voltada à indústria farmacêutica. Na área da saúde a imposição compulsiva ao consumo se expressaria na demanda de ações de saúde. Contudo a sinalização dos receptores β -adrenérgicos ocorre principalmente pela noradrenalina liberada nas terminações nervosas simpáticas que formam uma rede em torno dos cardiomiócitos, células que integram o tecido muscular cardíaco, além das catecolaminas circulantes.

Nos cardiomiócitos existem três isoformas de receptores β -adrenérgicos: β_1 , β_2 e β_3 .

I. A sinalização do receptor β_1 : É acoplada a uma proteína G estimulatória (Gs).



- II. A sinalização do receptor β_2 : É acoplado a uma proteína Gs e uma proteína G inibitória (Gi), com uma predominante ativação da via Gs (Audiganeet al., 2009; Galougahiet al., 2012).
- III. A sinalização do receptor β_3 : É acoplado a uma proteína Gi e sua sinalização intracelular inclui a ativação do óxido nítrico sintases (NOS), além da ativação da guanilato ciclase e a formação de GMPc (Massion&Balligand, 2003; Galougahiet al., 2012).

Quando comparado os cardiomiócitos é possível ver predominância dos receptores β_1 -adrenérgicos, quando comparado ao β_2 . Porém o receptor β_3 , no coração sadio, não há predominância, mas pode atuar no músculo cardíaco de pacientes com insuficiência cardíaca (Cannavo et al., 2013; Najafi et al., 2016).

Dessa maneira, a interação de um agonista β_1 -adrenérgico leva a uma mudança em sua conformação que, por sua vez promove a ativação da proteína Gs. Em seguida, ocorre a ativação da adenilatociclase, catalizando a formação de AMPc que, por sua vez, ativa a fosfoquinase A (PKA) que é responsável por fosforilar proteínas fundamentais da maquinaria contrátil do músculo cardíaco, incluindo canais para Ca^{2+} do tipo L (Kamp&Hell, 2000; Galougahiet al., 2012) e canais para Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (Kushnir&Marks, 2010; Galougahi, 2012) culminando no aumento da concentração intracelular deste íon. Além disso, a PKA é capaz de fosforilarmiofilamentos, como a Troponina I, reduzindo sua sensibilidade ao íon Ca^{2+} (Walker et al., 2011; Galougahiet al., 2012).

Estas respostas estão diretamente ligadas aos efeitos cronotrópicos e inotrópicos cardíacos. Por outro lado, observa-se a fosforização de canais para Ca^{2+} , causando o efeito de relaxamento do músculo cardíaco.

Em situações de ativação crônica dos receptores, três tipos de enzimas intracelulares podem ser ativados: as 1- Quinases de receptores acoplados a proteína G (GRK), que são responsáveis por fosforilar o receptor β_1 -adrenérgico e, conseqüentemente dessensibilizá-lo; as 2- fosfodiesterases (PDEs) que são capazes de hidrolisar o AMPc; e as 3- fosfatase que desfosforilam proteínas fosforizadas (Xiao, 1999).

IV- ANTAGONISTA β -ADRENÉRGICO

Os antagonistas β -adrenérgicos são moléculas que competem com as catecolaminas pelo sítio de ligação do receptor β . James Black foi o pioneiro no desenvolvimento dessa classe de fármacos e atualmente existem mais de 20 antagonistas disponíveis no mercado para uso clínico. Porém, existem diversas diferenças entre os representantes dessa classe de medicamentos. (apud REITER, 2004).

Os principais efeitos dos β - bloqueadores são a diminuição da força e frequência cardíaca e, por tanto, reduz também o débito cardíaco. Além disso, diminuem a atividade do sistema renina angiotensina, pois bloqueiam os receptores β_1 da célula, fazendo com que haja a uma baixa da pressão arterial. Entre essas classes, a diferença mais marcante é a seletividade com os receptores adrenérgicos e seus subtipos. Com isso, existem 3 gerações de antagonistas β - adrenérgico, sendo:

- I. Primeira geração: São antagonistas não seletivos para os receptores β_1 e β_2 .
- II. Segunda geração: São antagonistas seletivos ou também denominado de cardioseletividade, porém essas características são diminuídas conforme aumenta-se a dose do antagonista.

III. Terceira geração: São conhecidos como vasodilatadores, pois além de bloquearem o receptor β_1 , aumentam a atividade das NOS e também são antagonistas do receptor α_1 .

Assim, o conhecimento sobre suas diferenças facilitará a aplicação desses medicamentos em situações específicas, contribuindo para a melhora do quadro clínico do paciente.

4.1. PRIMEIRA GERAÇÃO

No ano de 1964, o cientista James Black desenvolveu o primeiro antagonista β -adrenérgico, denominado Propranolol. O pesquisador, descobriu que o medicamento possuía o efeito antagonista de diminuir a ação da isoprenalina de causar aumento da força e frequência cardíaca.

Sabe-se que o propranolol quando administrado via oral, além de apresentar uma boa absorção, sofre metabolismo de primeira passagem, fazendo com que apenas 25% do mesmo seja capaz de atingir a circulação sistêmica. Além disso, ele apresenta um tempo de meia vida em torno de 3-6 horas.

O seu principal efeito, é a redução da pressão arterial, associado com a diminuição do débito cardíaco, além do sistema renina angiotensina.

Em 1979, MacLeod et al. Desenvolveram um estudo envolvendo 63 pacientes hipertensos, advindos de três hospitais diferentes, apresentando pressão arterial sistólica média de 173 ± 5 mmHg e diastólica média de 110 ± 3 mmHg, antes do início do tratamento.

A partir disso, os pacientes iniciaram a fase 1, com 4 doses diárias de propranolol durante 12 semanas, seguido de mais 12 semanas de tratamento com propranolol, com a mesma dose diária, porém dividido em 2 administrações por dia. A partir disso, foi observado que tanto 4 administrações quanto 2 administrações diárias de propranolol foram capazes de reduzir a pressão arterial de pacientes hipertensos a níveis normais (apud HANSSON & ZWEIFER, 1974). Para Hanson e Zweifer, a redução da pressão arterial, devia-se a diminuição da atividade plasmática da renina, após 4 semanas de tratamento. Entretanto, a resposta anti-hipertensiva só foi observada após a administração de várias doses do antagonista.

Além do uso do propranolol em pacientes hipertensos, há também a possibilidade de usá-lo em pacientes infartados, portadores ou não de falência cardíaca congestiva. Chadda et al (revisar), (1986) acompanhou pacientes que fizeram tratamento com o antagonista de primeira geração ou placebo, durante 25 meses e avaliou as taxas de mortalidade. A partir disso, foi observado que o tratamento com o propranolol foi capaz de reduzir as taxas de mortalidade dos pacientes portadores ou não de falência cardíaca congestiva, comparados aos pacientes tratados com placebo. Além disso, foi observado uma redução nos índices de mortalidade associados a incidentes cardiovasculares, redução do número de morte súbita, reincidências de infarto e ainda a diminuição de mortes associadas a incidentes coronarianos. (apud, CHADDA, 1986). Assim, o efeito do propranolol em pacientes infartados foi a capacidade de diminuir a força e frequência cardíaca, causando assim uma menor probabilidade de morte súbita.

Portanto, os representantes da primeira geração, além de possuírem efeito anti-hipertensivo, também tem efeito em pacientes com angina, após sofrerem infarto, porém sua aplicação não é recomendada para pacientes asmáticos ou com obstrução pulmonar crônicas, pois o mesmo bloqueia o receptor β_2 , causando assim efeitos adversos.

4.2. SEGUNDA GERAÇÃO

Os antagonistas β -adrenérgicos de segunda geração começaram a ser apresentados no ano de 1968, quando os pesquisadores Dunlop&Shanks demonstraram os efeitos do practolol, o primeiro β -bloqueador seletivo para o receptor β_1 -adrenérgico. Capaz de antagonizar o efeito de aumento de frequência cardíaca da isoprenalina, assim como o propranolol e o pronetalol, representantes da primeira geração.

Os antagonistas β -adrenérgicos de segunda geração começaram a ser apresentados no ano de 1968, quando os pesquisadores Dunlop&Shanks demonstraram os efeitos do practolol, o primeiro β -bloqueador seletivo para o receptor β_1 -adrenérgico. Capaz de antagonizar o efeito de aumento de frequência cardíaca da isoprenalina, assim como o propranolol e o pronetalol, representantes da primeira geração.

Ainda no mesmo trabalho, foi observado que o practolol, na dose de 0,5mg/kg era capaz de antagonizar, mais uma vez, os efeitos de aumento de frequência e de força de contração do músculo cardíaco, mas não se observava alterações no efeito de diminuição da pressão arterial induzido pela isoprenalina, já demonstrando uma cardiosseletividade do antagonista de segunda geração. Para consolidar essa idéia, foi feito um experimento com animais, o qual foi administrado isoprenalina associada a propranolol e em um segundo momento, a administração de histamina, responsável por causar broncoconstrição. Os animais que receberam uma dose subcutânea de propranolol, seguido de histamina, foram a óbito, demonstrando que o propranolol antagonizou o efeito broncodilatador da isoprenalina, favorecendo a resposta broncoconstritora da histamina. Por outro lado, os animais que receberam practolol subcutâneo sobreviveram, pois, o representante de segunda geração não causou nenhum antagonismo β_2 , permitindo o efeito broncodilatador da isoprenalina, amenizando o efeito broncoconstritor da histamina. Contudo, com o experimento se consolidou a ideia da seletividade ao receptor β_1 -adrenérgico do practolol.

A mesma seletividade foi observada no ano de 1973, quando Barrett et al, desenvolveram o atenolol, o segundo representante dos antagonistas β -adrenérgicos de segunda geração. Foi realizado uma experiência para testar a capacidade do fármaco, assim como o propranolol, o atenolol é capaz de antagonizar os efeitos de aumento de frequência cardíaca, induzido pela isoprenalina, em gatos. Por outro lado, o antagonista de segunda geração apresenta uma potência bem reduzida, comparada ao propranolol, para antagonizar o efeito vasodilatador da isoprenalina em cães.

Outro aspecto importante observado foi avaliado o efeito antagonista das drogas propranolol e atenolol *in vitro*. Nesse caso as potências semelhantes na capacidade de antagonizar o efeito cronotrópico da isoprenalina, enquanto o atenolol apresentou uma potência inferior ao propranolol em antagonizar os efeitos de relaxamento do músculo liso de traquéia da isoprenalina, confirmando a cardiosseletividade do atenolol, característica marcante dos representantes de segunda geração. Porém tem um benefício em relação às características farmacocinéticas por ser um fármaco hidrofílico apresenta uma meia vida de eliminação na faixa de 5 a 8 horas, sendo eliminado, principalmente pela urina na sua forma inalterada (apud, 2004).

Com base nos efeitos farmacológicos do atenolol, Nobre et al., (2006) avaliou o efeito anti-hipertensivo do antagonista β -adrenérgico de segunda geração em animais. Após 15 dias de tratamento com o atenolol os animais apresentaram redução de pressão arterial de maneira semelhante aos outros anti-hipertensivos, porém apenas o β -bloqueador apresentou o efeito de diminuição da frequência cardíaca.

Confirmando o efeito de diminuição da pressão arterial, Agarwal *et al.*, (2014) aplicou o atenolol em pacientes submetidos a três sessões semanais de diálise, a qual é capaz de aumentar a pressão arterial associado ao aumento da atividade simpática e atividade do sistema renina angiotensina. Dessa maneira, o antagonista de segunda geração foi administrado após cada sessão de diálise, durante 12 meses, com avaliações feitas a cada três meses. A partir disso, o tratamento com atenolol foi capaz de diminuir a pressão arterial sistólica e diastólica dos pacientes submetidos a sessões de diálise, o que associa o efeito anti-hipertensivo do atenolol à diminuição do débito cardíaco e à redução da atividade do sistema renina angiotensina.

O atenolol também demonstrou efeitos benéficos em pacientes portadores de angina. Tardif *et al.*, (2005) avaliou o efeito do tratamento com o antagonista de segunda geração, na dose de 50mg durante um mês, seguido do tratamento com o mesmo, na dose de 100mg por mais três meses. Tanto as doses de 50mg quanto 100mg de atenolol foram capazes de reduzir a frequência cardíaca e o produto da pressão arterial e frequência cardíaca durante avaliação física e em repouso. Além disso, o tratamento com atenolol nas duas doses citadas foi capaz de reduzir o número de ataques de angina semanais, assim como aumento da resistência dos pacientes a avaliação física, com base no crescimento do tempo total de duração do exercício físico e tempo que o paciente demorou a ter um ataque de angina. O efeito benéfico do antagonista de segunda geração se deve a sua capacidade de reduzir a força e frequência cardíaca e, conseqüentemente, a diminuição da demanda de oxigênio do músculo cardíaco.

O metoprolol, é o terceiro representante dos antagonistas de segunda geração foi apresentado no ano de 1973, por Ablad *et al.* Assim, apresentou potência semelhante ao propranolol em antagonizar os efeitos de aumento de frequência e aumento de força de contração cardíaca, induzidos pela isoprenalina. Porém, o metoprolol apresentou potência reduzida, comparado ao propranolol, em antagonizar os efeitos vasodilatadores e broncodilatadores da isoprenalina. Contudo, foi consolidada a característica cardiosseletiva do presente antagonista de segunda geração.

Outros aspectos importantes são às características farmacocinéticas, o metoprolol é um fármaco lipofílico, ou seja, com alta absorção e sofre metabolismo de primeira passagem extensamente, sendo apenas 10% eliminado pela urina na forma inalterada. Com base nos efeitos farmacológicos do metoprolol, Ljunget *al* (1976) observou seu efeito anti-hipertensivo em animais hipertensos. Os animais foram submetidos a um tratamento com metoprolol via oral por cinco meses, por sua vez demonstrou redução de pressão arterial. Além disso, o mesmo efeito foi observado após administração de metoprolol por quatro dias via intravenosa e após 13 dias via oral. O efeito anti-hipertensivo do metoprolol foi avaliado em outro trabalho desenvolvido por Sumbria *et al* (2014), envolvendo pacientes recém diagnosticados como hipertensos, sendo divididos em dois grupos, cada um iniciando com fármaco: um que iniciaria o tratamento com o metoprolol e outro que começaria o tratamento com losartan;

Após seis meses de tratamento ambos causaram diminuição das pressões arterial sistólica e diastólica a níveis normais, por conseguinte não demonstraram alteração na massa do ventrículo esquerdo, demonstrando portanto o efeito anti-hipertensivo, isento de efeito anti-hipertrofico. Além disso, quando comparado os dois grupos de tratamento, os pacientes tratados com metoprolol apresentaram uma redução da frequência cardíaca, comparado ao grupo tratado com losartan, demonstrando que o efeito anti-hipertensivo do metoprolol está associado à diminuição de força e frequência cardíaca e conseqüentemente a redução do débito cardíaco. Assim como o atenolol, o metoprolol também apresenta efeito benéfico a pacientes portadores de angina, conforme demonstrado por Cocco & Chu (2006).

Nesse trabalho foi observado que o tratamento com metoprolol durante doze meses foi capaz de reduzir o número de ataques semanais, quando comparado ao grupo tratado com placebo. Ademais, foi observada uma redução na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica em repouso e durante a avaliação física. O efeito benéfico do metoprolol aos pacientes portadores de angina dar-se a sua capacidade de diminuir a força e frequência cardíaca e conseqüentemente, diminuir a demanda de O₂ do músculo cardíaco.

Em outro trabalho desenvolvido por Meritet al., (2002) foi observado à aplicação do metoprolol em pacientes portadores de falência cardíaca congestiva. Sempre que se aplica um antagonista β -adrenérgico em pacientes com falência cardíaca congestiva, a escolha da dose aumentada gradativamente, com uma dose inicial correspondente a 10% da dose final. Nesse estudo foi administrada a dose inicial diária de 25mg durante duas semanas, seguido de 50mg por três meses, 100mg nos três meses seguintes e finalmente 200mg de uso contínuo. Durante esse tempo de tratamento foi observada uma menor taxa de mortalidade dos pacientes, eventos cardiovasculares, menor risco de morte súbita e, ainda, um menor risco de morte associada à piora do quadro de falência cardíaca congestiva, tratados com metoprolol quando comparado ao grupo tratado com placebo. Pois o metoprolol tem a capacidade de reduzir a necessidade energética do músculo cardíaco e também está acompanhado de uma diminuição do remodelamento ventricular e redução do agravamento da disfunção ventricular.

Com base nos trabalhos que fizeram uso dos antagonistas β -adrenérgicos de segunda geração pode-se observar sua seletividade pelo receptor β_1 , comparado ao β_2 e com isso reduzir a força e frequência cardíaca, acompanhado de uma diminuição do débito cardíaco que somado a diminuição de atividade do sistema renina angiotensina causa uma redução da pressão arterial. Dessa maneira, os representantes de segunda geração representam uma forte ferramenta farmacológica no tratamento da hipertensão, angina e falência cardíaca congestiva, com menores riscos de efeitos adversos associados ao antagonismo β_2 .

4.3. TERCEIRA GERAÇÃO

O primeiro antagonista β -adrenérgico de terceira geração foi apresentado no ano de 1975, Kennedy & Levy. Neste foi observado sua capacidade de antagonizar os efeitos de aumento de força de contração e frequência cardíaca induzido pela isoprenalina. Mas também do antagonismo β -adrenérgico, o primeiro representante da terceira geração demonstrou efeito antagonista α_1 -adrenérgico. Kennedy & Levy (1975) observaram que o labetalol, na dose de 1mg/kg, foi capaz de deslocar a curva dose resposta de pressão diastólica por concentração de noradrenalina e fenilefrina, potentes agonistas α_1 -adrenérgicos. Além disso, também foi observado que o labetalol, na dose de 3mg/kg, foi capaz de reduzir o efeito hipertensivo da noradrenalina em cães e gatos. Contudo, observou-se que o labetalol tem como característica um fármaco de alta absorção.

Alguns anos depois, foi desenvolvido o segundo antagonista β -adrenérgico de terceira geração. Bartschet al., (1982) apresentaram o carvedilol como um potente antagonista β -adrenérgico, que também apresenta características de bloquear o receptor α_1 -adrenérgico. Em relação às características farmacocinéticas, o carvedilol é um fármaco lipofílico, com alta absorção, apresenta uma meia vida de eliminação na faixa de 7 a 10 horas.

Através das características farmacológicas do carvedilol, Eggertsenet al., (1985) aplicaram o antagonista de terceira geração, na dose de 25mg, em pacientes hipertensos e observou um rápido efeito de redução da pressão arterial sistólica e diastólica, acompanhado

de uma rápida redução da resistência vascular periférica, essa última sendo uma característica peculiar dos representantes de terceira geração.

Em Wolfgang *et al.*, (1988) através de um trabalho foi observado que o tratamento de indivíduos hipertensos, com o carvedilol, duas doses diárias, durante 12 meses, ou uma única dose durante seis meses, foram capazes de reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica, a níveis normais. Outro aspecto importante foi a observação do efeito anti-hipertensivo rápido do carvedilol, que em apenas duas horas foi capaz de demonstrar seu efeito anti-hipertensivo e mantido durante 24 horas, característica que não é observada pelos representantes de primeiras e segundas gerações.

Os efeitos benéficos do carvedilol foram observados no trabalho de Kaskiet *al.*, (1985). Em seu trabalho foi administrado o carvedilol 25mg, no período de uma semana, em pacientes portadores de angina. Assim, esse tempo de tratamento, o carvedilol foi capaz de reduzir o índice de ataques de angina semanais, acompanhado de um aumento da resistência dos pacientes durante a avaliação física. Isto devido, ao carvedilol está associado a sua capacidade de diminuir a força de contração e frequência cardíaca e, conseqüentemente a redução da demanda de O₂ do músculo cardíaco, acrescido do aumento do fluxo sanguíneo ao músculo cardíaco.

Jonsson *et al.*, (2007) compararam o tratamento durante 12 meses com carvedilol ou atenolol em pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio. No estudo, foi observado que ambos foram capazes de manter as pressões arteriais sistólica e diastólica a níveis normais, assim como a frequência cardíaca.

O efeito antioxidante do carvedilol foi observado mais uma vez no trabalho de Le *et al.*, (2013). Nesse estudo, houve a comparação entre o representante de terceira geração e o metoprolol, da geração anterior, em animais portadores de insuficiência cardíaca congestiva, submetidos a uma situação de estresse. Além do efeito antioxidante, o carvedilol apresentou características anti-hipertroóficas, anti-fibróticas e angiogênicas. O metoprolol, assim como o carvedilol, foi capaz de reduzir a pressão arterial dos animais, porém não demonstrou os efeitos extra- β apresentado pelo antagonista de terceira geração.

O Nebivolol é o mais recente antagonista β -adrenérgico de terceira geração foi apresentado em 1988 por Van de Wateret *al.* O nebivolol é um betabloqueador altamente seletivo quanto ao receptor β_1 com uma ação de vasodilatação mediada pela maior liberação de óxido nítrico. Em relação as suas características farmacocinéticas, o nebivolol é um fármaco bem absorvido e que sofre metabolismo de primeira passagem intensamente. Contudo, essa combinação de ações potencializa a redução da pressão, como também encaminha a um perfil hemodinâmico favorável. Parece, também, ter melhor perfil metabólico que os betabloqueadores mais antigos.

Em seu primeiro estudo, o nebivolol, em baixas concentrações, demonstrou capacidade de antagonizar o efeito de aumento de frequência cardíaca induzido pela isoprenalina, porém foram necessárias concentrações extremamente altas para o fármaco conseguir antagonizar os efeitos de relaxamento de músculo liso de traquéia, mostrando uma alta seletividade aos receptores β_1 -adrenérgicos. Apesar disso, no mesmo trabalho, foi observado que o nebivolol foi capaz de diminuir a pressão arterial de animais SHR em doses bem mais baixas que o propranolol e atenolol, representantes da primeira e segunda geração, respectivamente. Isto devido a resposta anti-hipertensiva associada ao rápido efeito de diminuição da resistência vascular periférica, característica peculiar dos representantes de terceira geração.

Com base nas características farmacológicas do nebivolol, diversos ensaios clínicos avaliaram seu efeito anti-hipertensivo, com doses que variavam de 5 a 40mg por dia, comparando-o a administração de placebo.

Em todos os ensaios foi observada uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica, consolidando o seu efeito anti-hipertensivo (Weiss *et al.*, 2007; Saunders *et al.*, 2007; Greathouse *et al.*, 2010). (Apud 2010).

Em 2014, Zang *et al.* por sua vez demonstraram o efeito benéfico do nebivolol em camundongos submetidos ao infarto agudo do miocárdio. O tratamento com o antagonista β -adrenérgico de terceira geração durante quatro semanas foi capaz de diminuir a espessura de tecido fibroso, diminuir o diâmetro do ventrículo esquerdo no final da sístole e diástole e melhorar as frações de ejeção e encurtamento cardíacos, além do efeito antiapoptótico nos cardiomiócitos. Ainda no mesmo trabalho, foi observado que todos os efeitos cardioprotetores do nebivolol são dependentes da ativação do receptor β_3 -adrenérgico, acompanhado da ativação das NOS.

O nebivolol também foi empregado no trabalho de Rizziet *et al.*, (2014) envolvendo, mais uma vez, animais 2R1C. Assim, o antagonista de terceira geração demonstrou efeitos anti-hipertensivos, anti-hipertrofico, antioxidante, além de reduzir a atividade gelatinolítica e níveis teciduais da MMP-2, porém nesse estudo todos os efeitos foram observados em músculo cardíaco.

Outro aspecto importante, é o efeito vasodilatador do nebivolol, mediado pelo aumento de NO, associado aos efeitos benéficos a pacientes portadores de disfunção erétil. Em um estudo desenvolvido por Doumas *et al.*, (2006) foi incluído 29 homens hipertensos que faziam tratamento com metoprolol ou atenolol por seis meses e que fizeram a troca pelo nebivolol. Após a troca do antagonista β -adrenérgico, foi observada uma melhora na função erétil de 20 desses pacientes, sendo que 11 relataram uma normalização da mesma.

Com base nos dados acima, o nebivolol é recomendado para o tratamento de hipertensão e infarto, associado ou não a falência cardíaca congestiva. Porém, os β -adrenérgicos não são considerados como primeira escolha no tratamento da hipertensão o nebivolol apresenta eficácia semelhante aos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , antagonistas do receptor AT_1 e inibidores da ECA em reduzir as pressões arteriais sistólica e diastólica em adultos com hipertensão leve a moderada (Lacourciere *et al.*, 1994; Van Bortele *et al.*, 2005; Van Nueten *et al.*, 1998).

Em resumo, a classe terapêutica dos betabloqueadores inclui fármacos que embora apresentem o bloqueio de receptores beta-adrenérgico comuns, apresentam perfis farmacológicos muito diferentes, incluindo a seletividade nos receptores e a lipossolubilidade. Os antagonistas β -adrenérgicos de terceira geração apresentaram efeitos benéficos aos pacientes portadores de doenças cardiovasculares, comparando-os aos representantes das gerações anteriores. Nebivolol e carvedilol são capazes de reduzir a resistência vascular periférica de maneira rápida e com isso, reduzir o trabalho cardíaco, acompanhado pela diminuição da demanda de O_2 do músculo cardíaco. Além disso, os representantes da terceira geração apresentam efeitos angiogênico, anti-hipertrofico, antioxidante, antifibrótico e antiapoptótico, conseqüentemente na diminuição da pressão arterial, redução do remodelamento arterial e cardíaco e diminuição da disfunção endotelial e cardíaca.

V- CONCLUSÃO

Sendo assim podemos concluir que a indústria farmacêutica vem se desenvolvendo, representando um oligopólio muito importante da economia mundial. O mesmo ocorreu com os anti-hipertensivos que através de avanços tornou-se possível a minimização de efeitos adversos. O Propranolol foi o primeiro bloqueador beta-adrenérgico, entretanto seu uso não é recomendado no caso de pacientes asmáticos, ou com obstrução pulmonar crônicas, sendo assim seria necessário um novo fármaco que abrangesse este grupo. Os fármacos de segunda geração, foram desenvolvidos como um antagonista seletivo do receptor β_1 -adrenérgicos, um de seus principais representantes é o Atenolol e o Metoprolol que apresentaram menores riscos de efeitos adversos. Já o Nebivolol e o Carvedilol pertencem aos de terceira geração, entretanto seu uso ainda não é tão comum devido ao seu valor ser mais elevado e por serem fármacos novos no mercado, porém dia após dia vem sendo investido cada vez mais para tornar estes fármacos como primeira escolha no tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

VI- REFERÊNCIAS

Alquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol. 1948 Jun;153(3):586-600.

Bartsch W, Sponer G, Strein K, Muller-Beckmann B, Von Mollendorff, Abshagen U. Pharmakologie und klinische Pharmakologie des neuen vasodilatierenden B-Rezeptoren-Blockers BM 14.190. Therapiewoche. 1982;32:46.

Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A new adrenergic betareceptor antagonist. Lancet. 1964 May;1(7342)1080-1.

Boskabady MH, Snashall PD. Bronchial responsiveness to beta-adrenergic stimulation and enhanced beta-blockade in asthma. Respirology. 2000 5:111-118.

Do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. Curr Hypertens Rev. 2019.

Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. Drugs. 2015 Jul;75:1349-1371.

Galougahi KK, Liu CC, Bundgaard H, Rasmussen HH. Beta-adrenergic regulation of the cardiac $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase mediated by oxidative signaling. Trends Cardiovasc Med. 2012 May;22(4):83-7.

Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. J Pharmacol Exp Ther. 2003 Jun;305(3):800-811.

Greathouse M. Nebivolol efficacy and safety in patients with stage I-II hypertension. Clin Cardiol. 2010 Apr;33(4):E20-7.

Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TGJ. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. Nature. 1967 May 214(5088):597-8.

MERIT-HF. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999. Jun;353(9169):2001-7.

Richardson DW, Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Modification by beta-adrenergic blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man. J Clin Invest. 1967 Jan;46(1)77-87.

SIMPÓSIO DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO E TECNOLOGIA
XVISEGET



FACULDADES
DOM BOSCO

