



MIRABEGRON

Agonista do receptor adrenérgico beta-3

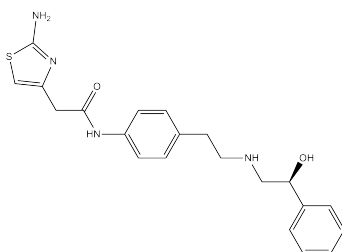
Mirabegron foi desenvolvido como um novo tratamento para o controle da bexiga hiperativa (BHA), com melhor perfil de segurança e eficácia do que os agentes antimuscarínicos.

Apresenta efeito significativo na redução do número de episódios de incontinência urinária e frequência média de micção em adultos.

O **Mirabegron** é um agonista oralmente biodisponível do receptor adrenérgico beta-3 humano (ADRB3), com atividades relaxantes musculares, neuroprotetoras e potenciais antineoplásicas. Após administração oral, Mirabegron liga-se e ativa ADRB3 nas células musculares da bexiga, o que leva ao relaxamento muscular liso.

Evidências para seu uso neste cenário incluem vários ensaios de fase 3. Em comparação com o placebo, **Mirabegron** durante 12 semanas reduziu a frequência de micção e geralmente também o da incontinência, com outros benefícios incluindo redução da urgência, aumento do volume vazio e melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde.

Um estudo clínico com o **Mirabegron** comprovou seu efeito no **emagrecimento**, resultante do metabolismo do tecido adiposo marrom endógeno, com elevação do gasto calórico.



Molécula de Mirabegron

2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-[2-[[[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino]ethyl]phenyl]acetamide

YM 178 ; 2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-((2-hydroxy-2-phenylethyl)amino)ethyl]acetanilide

C21H24N4O2S

396.509 g/mol

Agonista do receptor adrenérgico beta-3

Ação lipolítica devido ao metabolismo da gordura marrom.

Tratamento do controle da bexiga hiperativa.

Redução dos episódios de incontinência urinária e da frequência média de micção.

Atividade neuroprotetora.

25 a 50mg por dia, via oral, uso adulto.



Farmacam

Absorção

Após administração oral de **Mirabegron** em voluntários saudáveis, este foi absorvido até atingir as concentrações plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) entre 3 e 4 horas. A biodisponibilidade absoluta aumentou de 29% com uma dose de 25 mg para 35% com uma dose de 50 mg. A $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC médias aumentaram mais do que proporcionalmente à dose no intervalo de dose analisado. Na população total de homens e mulheres, dobrar a dosagem, de 50 mg para 100 mg de Mirabegron, aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC em cerca de 2,9 e 2,6 vezes, respectivamente, ao passo que um aumento de 4 vezes da dose, de 50 mg para 200 mg de Mirabegron, aumentou a $C_{m\acute{a}x}$ em aproximadamente 8,4 vezes. As concentrações de estado de equilíbrio são alcançadas no prazo de 7 dias com administração uma vez ao dia de Mirabegron. Após a administração uma vez por dia, a exposição plasmática a Mirabegron no estado de equilíbrio é de cerca do dobro daquela observada após uma única dose.

Distribuição

Mirabegron é extensivamente distribuído. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) é de aproximadamente 1.670 L. Mirabegron se liga (aproximadamente 71%) às proteínas plasmáticas humanas, e mostra afinidade moderada a albumina e a glicoproteína alfa-1 ácida. Mirabegron tem distribuição em eritrócitos. As concentrações de 14C-Mirabegron em eritrócitos *in vitro* foram cerca de 2 vezes maiores do que no plasma.

Biotransformação

Mirabegron é metabolizado através de múltiplas vias que envolvem desalquilação, oxidação, glucuronidação (direta) e hidrólise da amida. Mirabegron é o componente circulante principal após uma dose única de 14C-Mirabegron. Dois principais metabólitos foram observados no plasma humano; ambos são glucuronídeos de Fase 2 representando 16% e 11% da exposição total. Esses metabólitos não são farmacologicamente ativos.

Rota da Eliminação

Mirabegron é eliminado através da urina (droga radiomarcada: 55%; droga inalterada: ~ 25%) e fezes (droga radiomarcada: 34%; droga inalterada: 0%). A eliminação renal o fármaco é principalmente através da secreção tubular ativa e da filtração glomerular. O grau de eliminação através da urina é dependente da dose.

Liberação

Depuração corporal total (Cl_{tot}), dose IV = 57 L/h; Depuração renal (CLR) = 13 L/h.

Mirabegron é um agonista potente e seletivo dos receptores adrenérgicos beta-3. O seu modo de ação consiste em ligar-se aos receptores beta-3 que se encontram presentes nas células musculares da bexiga e em ativá-los. Estudos experimentais realizados demonstraram que, quando ativados, os receptores beta-3 provocam um relaxamento dos músculos da bexiga. Assim, provoca um aumento da capacidade da bexiga e altera o modo como esta se contrai, o que resulta em menos contrações da bexiga e, por conseguinte, em um número mais reduzido de micções indesejadas.

Mirabegron provocou relaxamento do músculo liso da bexiga em tecidos de ratos e de humanos isolados e aumentou as concentrações de cAMP no tecido da bexiga de ratos. **Mirabegron** também ampliou o volume médio esvaziado por micção e diminuiu a frequência das contrações sem esvaziamento, sem afetar a pressão de micção ou urina residual em modelos de bexiga hiperativa em ratos.

Em um modelo em macacos, **Mirabegron** apresentou diminuição da frequência de micção.

Esses resultados indicam que **Mirabegron** melhora a função de armazenamento da urina ao estimular receptores adrenérgicos beta 3 na bexiga.

Durante a fase de armazenamento da urina, enquanto a urina se acumula na bexiga, há um predomínio da estimulação do nervo simpático. A noradrenalina é liberada de terminações nervosas, levando à ativação predominantemente de beta adrenérgicos na musculatura da bexiga e, portanto, relaxamento da musculatura lisa da bexiga. Durante a fase de esvaziamento da urina, a bexiga está sob controle predominantemente do sistema nervoso parassimpático.

A acetilcolina, liberada dos terminais nervosos pélvicos, estimula os receptores colinérgicos M2 e M3, induzindo a contração da bexiga.

ESTUDO CLÍNICO

Mirabegron: uma revisão na síndrome da bexiga hiperativa.

O agonista do β -adrenoceptores **Mirabegron** é indicado para o tratamento da síndrome da bexiga hiperativa (OAB). Evidências para seu uso neste cenário incluem vários ensaios de fase 3.

Em comparação com o placebo, **Mirabegron** oral durante 12 semanas reduziu a frequência de micção e geralmente também o da incontinência, com outros benefícios incluindo redução da urgência, aumento do volume vazio e melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (HR-QOL).

Os benefícios urinários e de HR-QOL do **Mirabegron** foram mantidos por até 52 semanas de tratamento e o medicamento foi geralmente bem tolerado, com uma incidência numericamente menor de boca seca do que antimuscarínicos.

O uso de **Mirabegron** geralmente não é restrito pela idade do paciente, sexo ou status de tratamento antimuscarínico.

Embora mais dados de eficácia e tolerabilidade a longo prazo sejam necessários, evidências clínicas atuais indicam que o **Mirabegron** fornece uma alternativa aos antimuscarínicos para o controle da BH em adultos.

Ativação do tecido adiposo marrom humano através de um agonista de receptor β -3 adrenérgico.

Aumento do gasto de energia por meio da ativação de tecido adiposo marrom endógeno (BAT - Brown adipose tissue) é uma abordagem potencial para tratar obesidade e diabetes. A classe de agonistas do receptor β -3-adrenérgico (AR) estimula BAT em roedores. Neste estudo, foi determinada a capacidade de 200 mg de **Mirabegron** por via oral em doze sujeitos saudáveis do sexo masculino ($p = 0,001$), para estimular a BAT em comparação ao placebo. **Mirabegron** levou a um maior metabolismo de BAT, atividade medida através de 18F-fluorodesoxiglicose (18F-FDG) usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) combinada com tomografia computadorizada.

Houve aumento da taxa metabólica de repouso (RMR) em 203 ± 40 kcal / dia (+ 13%; $p = 0,001$). Atividade metabólica da BAT também foi um preditor significativo das mudanças RMR ($p = 0,006$). Portanto, um agonista de β -3-AR pode estimular a termogênese da BAT humana e pode ser um tratamento promissor para doença metabólica.

A exposição ao frio faz com que o sistema nervoso simpático libere norepinefrina e induza a termogênese da BAT humana. Além de melhorar o balanço energético, os modelos de roedores mostraram que a estimulação crônica da BAT leva a uma melhor tolerância à liberação de adipocinas que regulam benéficamente o metabolismo (Bartelt et al., 2011; Hondares et al., 2011).

Infelizmente, fármacos simpatomiméticos inespecíficos não podem estimular a BAT humana sem efeitos acentuados no sistema cardiovascular (Cypess et al., 2012; Vosselman et al., 2012; Carey et al., 2013).

Ensaio clínico anterior de fase 2 com membros desta classe demonstraram melhor eliminação da glicose e diminuição dos triglicerídeos plasmáticos. (Cawthorne et al., 1992; Weyer et al., 1998; Larsen et al., 2002; Redman et al., 2007).

Além de biodisponibilidade satisfatória (Malik et al., 2012), **Mirabegron** tem uma maior afinidade de ligação *in vitro* para o β -3-AR humano.

Resultados e discussão

Efeitos da exposição aguda ao frio em BAT, RMR e sinais vitais

Para testar a capacidade do **Mirabegron** em estimular de forma aguda a BAT humana, quinze indivíduos elegíveis foram selecionados primeiro com exposição ao frio, e doze tiveram BAT detectáveis (Figura S1). Nestes doze sujeitos, a exposição ao frio aumentou a RMR (128 ± 32 kcal / dia, ou + 8%) ($p = 0,001$), pressão arterial sistólica (PA) e diastólica BP e diminuiu a frequência cardíaca (Figuras S1B-S1E).

Foi avaliada uma dose de 200 mg, já que essa dose tem uma eficácia maior que a concentração atualmente aprovada de 50 mg para reduzir os sintomas de bexiga hiperativa e, portanto, era mais provável que tivesse efeito detectável na atividade metabólica. Além disso, a dose de 200 mg foi bem tolerada mesmo após 12 semanas de administração oral diária (Chapple et al., 2013).

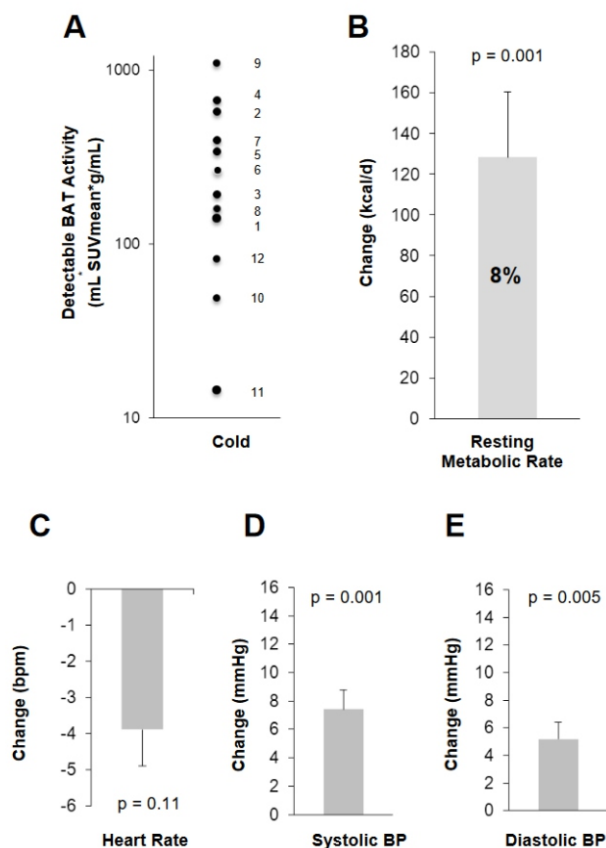


Figura S1. Alterações induzidas pelo frio em atividade BAT, taxa metabólica em repouso e sinais vitais.

(A) Absorção F-FDG via PET/CT; números correspondem ao número de identificação do indivíduo na Figura S2

(B) Taxa metabólica de descanso (RMR)

(C) Taxa cardíaca

(D) Pressão sanguínea sistólica (BP)

(E) Pressão sanguínea diastólica

Efeitos do Mirabegron na absorção de glicose tecidual, RMR, Sinais Vitais e Metabólitos Plasmáticos

Em comparação com placebo, para todos os doze indivíduos, a captação de glicose BAT foi significativamente maior após o tratamento com **Mirabegron** (mediana 132, intervalo interquartil de 70–253 mL SUVmean, g / mL, $p = 0,001$) (Figura S2). Os principais locais de BAT detectáveis foram o tecido adiposo cervical-supraclavicular-axilar, mas em alguns indivíduos, observou-se mesmo nos casos paraespinhais, periaórticos, peri-hepáticos, perirrenais e regiões perisplênicas. A correlação entre a captação de glicose BAT induzida por drogas e pelo frio não foi significativa (Figura S3).

Comparado ao placebo, Mirabegron aumentou significativamente RMR (203 ± 40 kcal / d ou + 13%) ($p = 0,001$), FC (14 ± 3 bpm) ($p = 0,002$) e pressão arterial sistólica (11 ± 2 mmHg) ($p = 0,002$), mas não PA diastólica (2 ± 1 mmHg) ($p = 0,07$).

Metabólitos foram extraídos 3,5 horas após a administração de Mirabegron e placebo, que foi o T_{max} relatado (Malik et al., 2012).

Mirabegron foi detectável no plasma com uma concentração média de 310 ± 73 ng / mL ($p = 0,001$), valores comparáveis a outros estudos (Malik et al., 2012). A administração de Mirabegron foi notável por induzir níveis mais altos de glicose, gordura não esterificada ácidos (NEFAs), β -hidroxibutirato, insulina, peptídeo C e elevações significativas no HOMA-IR ($p = 0,002$) (Tabela S1).

Metabolite (units)	Placebo	Mirabegron	P value ^B
Glucose (mg/dL)	79 (76-86)	87 (82-90)	0.08
NEFA (mEq/L)	0.40 (0.35-0.55)	0.70 (0.60-0.83)	0.05
Lactic Acid (mg/dL)	6.4 (5.6-7.7)	5.8 (5.2-7.4)	0.34
β -hydroxybutyrate (mM)	0.074 (0.068-0.193)	0.329 (0.160-0.563)	0.16
Insulin (μ U/mL)	5.06 (3.56-6.19)	7.61 (6.90-8.66)	0.004
C-peptide (ng/mL)	1.8 (1.5-2.0)	2.2 (1.8-2.3)	0.004
HOMA-IR (mM \cdot μ U/mL) ^C	0.99 (0.68-1.35)	1.66 (1.35-1.77)	0.002
Glucagon (pg/mL)	46 (45-67)	55 (45-68)	0.27
Norepinephrine (pg/mL)	35 (13-143)	73 (13-122)	0.22
Cortisol (μ g/dL)	7.8 (6.3-9.3)	7.8 (6.4-9.1)	0.87
TSH (μ IU/mL)	1.33 (0.91-1.75)	1.27 (0.90-1.73)	0.48
Free T4 (ng/dL)	1.28 (1.19-1.39)	1.25 (1.16-1.38)	0.98
Total T3 (ng/dL)	103 (94-110)	106 (90-115)	0.78

Tabela S1, relacionada à Figura 2.
Concentrações de metabólitos.

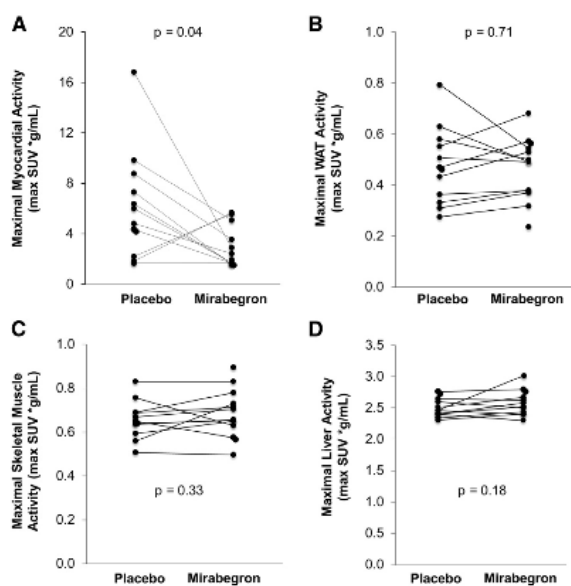


Figura 2. Absorção de Glicose Tecidual. A absorção de ¹⁸F-FDG nos doze voluntários quando administrado placebo ou 200 mg de Mirabegron é mostrada para diferentes tecidos. Cada círculo representa um único sujeito (A) Miocárdio (B) Subcutâneo (C) Músculo esquelético (D) Fígado. Veja também Tabela S1.

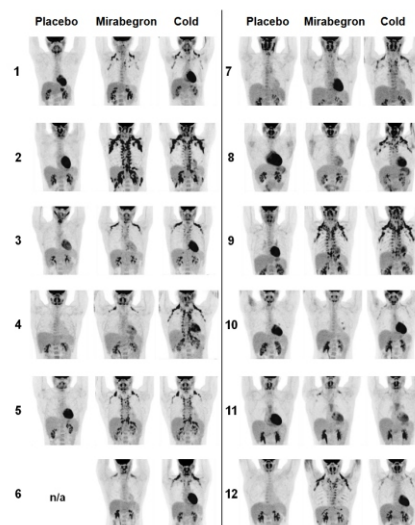


Figura S2. Captação de Glicose Tecidual em Resposta ao Placebo, Mirabegron ou ao frio. São mostradas as diferenças na captação de ¹⁸F-FDG no corpo total via PET em todos os doze indivíduos quando receberam placebo (esquerda), 200mg do Mirabegron agonista do receptor β 3-adrenérgico (centro), ou frio moderado (direita). É de notar que o sujeito # 6 se retirou do estudo várias semanas após a eficácia da exposição ao frio leve e Mirabegron terem sido avaliados e não receberam placebo.

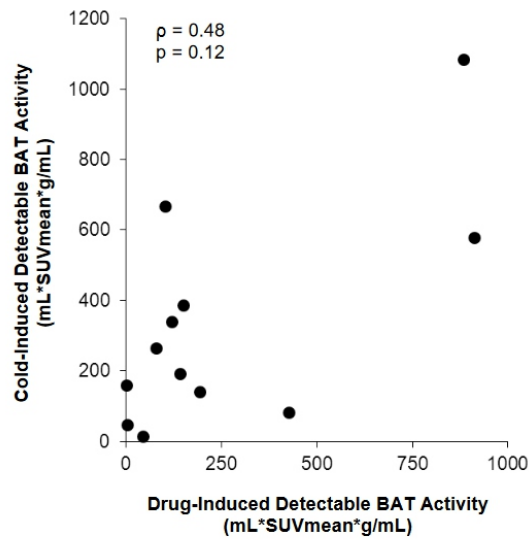


Figura S3, Relacionada com a Figura 3. Correlação entre a Atividade Metabólica do BAT Induzida pelo Frio e pelo Fármaco. Ao lado, para os doze indivíduos, está a relação entre a atividade do BAT detectável pelo frio e a 200 mg induzida pelo Mirabegron.

Preditores de mudanças induzidas por drogas na RMR

Já que tanto o tecido adiposo marrom (BAT) quanto o tecido adiposo branco (WAT) expressam o β 3-AR (Virtanen et al., 2009), comparou-se as mudanças RMR com atividade BAT e massa WAT. Encontrou-se uma associação próxima entre a mudança na RMR e a atividade BAT estimulada por **Mirabegron** ($p = 0,006$), mas não placebo ($p = 0,17$) (Figuras 3A e 3B).

Houve também uma relação positiva entre mudanças em RMR e massa gorda corporal em resposta ao Mirabegron ($p = 0,02$) mas não placebo ($p = 0,64$) (Figuras 3C e 3D). Em contraste, não houve associações entre a mudança na RMR e alteração na frequência cardíaca ($R^2 = 0,00$, $p = 0,97$), PA sistólica ($R^2 = 0,01$, $p = 0,14$), ou massa livre de gordura ($R^2 = 0,00$, $p = 0,96$).

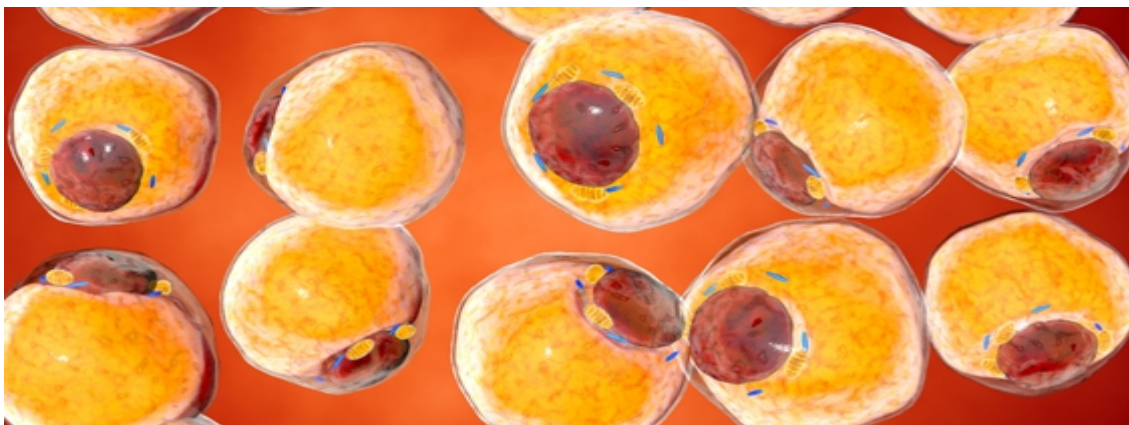
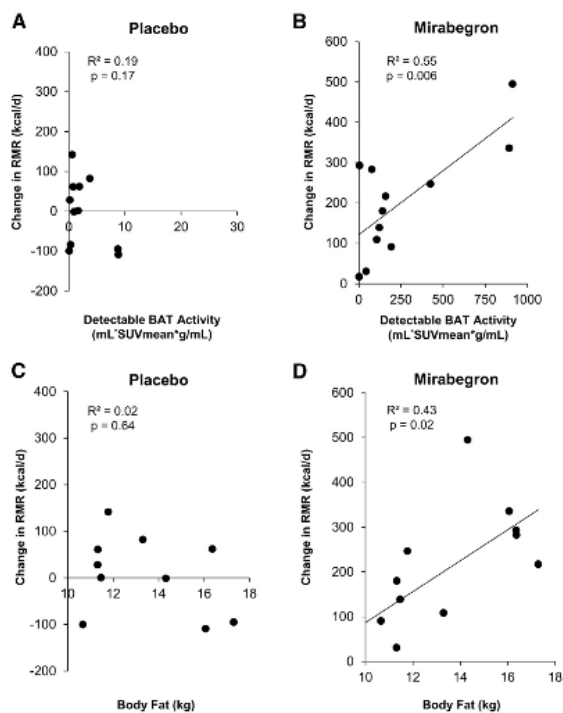


Figura 3. Preditores de Taxa Metabólica em Repouso (A) Atividade de BAT induzida por placebo (B) Atividade de BAT induzida por Mirabegron de 200 miligramas (C) Massa de gordura corporal com placebo. (D) Massa gorda com 200 mg de Mirabegron. Veja também a Figura S3.



Conclusão

Um desafio para estudar a termogênese humana é determinar a contribuição de cada órgão. **Mirabegron** aumentou a captação de glicose BAT, que se correlaciona diretamente com a termogênese tecidual (Ouellet et al., 2012).

No entanto, nossos resultados indicam que a BAT humana pode desempenhar um papel na termogênese associada ao agonista da β 3-AR, bem como a exposição ao frio leve (Chen et al., 2013).

POSOLOGIA SUGERIDA

A dose recomendada de Mirabegron é de 25 a 50 mg, uma vez ao dia, pela manhã, com ou sem alimentos.

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer dos excipientes, para uso por crianças ou adolescentes.

Contraindicado em pacientes com doença renal, insuficiência hepática grave, hipertensos descompensados.

REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das reações adversas teve gravidade leve a moderada. Os efeitos tóxicos mais comuns do Mirabegron são taquicardia, aumento da pressão arterial, nasofaringite, infecções do trato urinário, eventos adversos gastrointestinais, dor abdominal, fadiga e cefaleia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digoxina, metoprolol, tioridizina, propafenona ou flecainida, imipramina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaron M. Cypess, et al. Activation of Human Brown Adipose Tissue by a β 3-Adrenergic Receptor Agonist, Cell Metabolism, Volume 21, Issue 1, 2015, 33-38. Disponível em: <[https://www.cell.com/cell-metabolism/pdfExtended/S1550-4131\(14\)00560-9](https://www.cell.com/cell-metabolism/pdfExtended/S1550-4131(14)00560-9)>. Acesso em: 03 jun2019.

Bula do Fabricante.

Deeks Ed. Mirabegron: A Review in Overactive Bladder Syndrome. Drugs. 2018 Jun;78(8):833-844. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29869204>>. Acesso em: 03 jun2019.

MIRABEGRON: PUBCHEM. U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mirabegron>>. Acesso em: 03 jun2019.

Pradeep Tyagi, Vikas Tyagi & Michael Chancellor. Mirabegron: a safety review . Expert Opinion on Drug Safety, Volume 10, 2011 - Issue 2
Published online: 09 Dec 2010 . Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2011.542146?scroll=top&needAccess=true&>>. Acesso em: 03 jun2019.

Shin Takusagawa, et al. Absorption, Metabolism and Excretion of [14 C]Mirabegron (YM178), a Potent and Selective β 3-Adrenoceptor Agonist, after Oral Administration to Healthy Male Volunteers. Drug Metabolism and Disposition April 2012, 40 (4) 815-82. Disponível em: <<http://dmd.aspetjournals.org/content/40/4/815>>. Acesso em: 03 jun2019.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam