

31 anos depois da descoberta da corrente  $I_f$

# Resultados do aguardados com expectativa



No próximo ESC Congress, que decorrerá em Munique, na Alemanha, serão finalmente conhecidos os resultados do estudo BEAUTIFUL, com ivabradina (Procoralan®). Na contagem decrescente para este evento, a Servier convidou a Imprensa médica internacional para visitar, no passado dia 4, o seu Instituto de Investigação em Suresnes, França, e conhecer os principais passos que levaram à descoberta da molécula e à demonstração dos seus efeitos

Aparentemente, foi desprezada durante 12 anos, os que mediaram entre a descoberta de Dario DiFrancesco e a descoberta de Jean-Paul Vilaine.

Em 1979, DiFrancesco, director do Laboratório de Fisiologia Molecular e Neurobiologia da Universidade de Milão, em Itália, descobriu a cor-

rente  $I_f$  no nódulo sino-auricular; chamou-lhe *f*, de *funny*, porque tinha propriedades invulgares relativamente a outros sistemas à época conhecidos – apresentava permeabilidade aos iões de sódio e potássio, era activada por hiperpolarização e tinha uma cinética de activação e desactivação lentas. Es-

tes canais *funny* eram activados pelo cAMP, de acordo com um mecanismo que mediava a regulação da frequência cardíaca pelo sistema nervoso autónomo, bem como por hiperpolarização da voltagem.

Naturalmente, dado o seu papel na origem da despolarização diastólica e, portanto, a sua actividade repetitiva, a sua função no *pacemaker* cardíaco, a corrente  $I_f$  apresentava-se como um alvo preferencial na busca de fármacos que afectassem especificamente a frequência cardíaca. Sabe-se desde há 60 anos que a frequência cardíaca elevada (>80-85 bpm) medida em repouso está directamente associada ao risco de desenvolvimento de hipertensão e aterosclerose, e é um forte preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular, e de mortalidade por todas as causas na população geral; vários estudos epidemiológicos mostram que estas relações são independentes de outros factores de risco e estão presentes em indivíduos com e sem doença cardiovascular. Assim, a redução específica da frequência cardíaca através da inibição da corrente  $I_f$  constituía uma opção terapêutica adequada para pessoas com doença isquémica do coração. Específica porque os betabloqueantes reduzem os níveis de cAMP intracelular, sendo, por isso, parte substancial do seu efeito cronotrópico negativo atribuível a uma redução da corrente  $I_f$ ; mas nem os betabloqueantes nem os antagonistas do cálcio, habitualmente utilizados para reduzir a isquemia miocárdica, são redutores puros da frequência

cardíaca, e daí os efeitos adversos, cardiovasculares e não-cardiovasculares, que provocam. A necessidade de desenvolver um fármaco que reduzisse a frequência cardíaca e não apresentasse estes efeitos secundários era patente.

#### Redutor puro da FC

Em 1991, retomando a investigação de DiFrancesco, Jean-Paul Vilaine, um bioquímico da Servier, deu início ao trabalho que o levaria a descobrir o primeiro redutor puro da frequência cardíaca (FC), a ivabradina. Os jornalistas presentes em Suresnes puderam ouvi-lo descrever os passos dessa descoberta, começando pelo desenho do núcleo da molécula, a sua parte invariável que desencadearia o efeito pretendido, e as alternativas manipuláveis consoante os resultados obtidos no decurso do processo. Depois de rejeitar um dos isómeros que interferia em vários domínios e não apenas na corrente  $I_f$ , Vilaine começou a testar o que viria a ser a ivabradina em modelos animais, ajustando progressivamente a sua molécula original. E demonstrou que a ivabradina:

— inibe a corrente  $I_f$  selectivamente, sem interferir com as outras correntes iónicas do coração, e reduz a frequência cardíaca, diminuindo a curva dependente da  $I_f$  da despolarização diastólica nos miócitos do nódulo sino-auricular, aumentando a duração da diástole sem alterar a duração do potencial de acção ou causar inotropismo negativo;

« Sabe-se desde há 60 anos que a frequência cardíaca elevada está directamente associada ao risco de desenvolvimento de hipertensão e aterosclerose, e é um forte preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular »

The discovery of Procoralan®

« Nem os betabloqueantes nem os antagonistas do cálcio, habitualmente utilizados para reduzir a isquemia miocárdica, são redutores puros da frequência cardíaca, e daí os efeitos adversos, cardiovasculares e não-cardiovasculares, que provocam »