

**10**

**PONTOS  
CHAVE  
NEBIVOLOL**



# PAPEL DO ENDOTÉLIO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL, CONDIÇÕES ASSOCIADAS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Fatores de risco para as doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, obesidade e dislipidemia, compartilham mecanismos patogênicos comuns. Nesse sentido, uma menor biodisponibilidade de óxido nítrico é um dos principais mecanismos pelos quais tais condições apresentam grandes inter-relação e frequência na prática clínica.<sup>1,2</sup> Isto é, a prevalência de hipertensão arterial entre os diabéticos ou obesos é bastante elevada, assim como a prevalência de diabetes e obesidade entre os pacientes hipertensos. Em decorrência de tais associações, a prevalência das doenças macrovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e mesmo doença renal crônica, mostra-se significativamente elevada nessas populações de pacientes.<sup>2,3</sup>

A importância do endotélio vascular normal advém de seu papel fundamental na regulação do tônus vascular. A manutenção do tônus se dá pelo equilíbrio entre as sínteses de fatores vasoconstritores (angiotensina II e endotelina) e vasodilatadores (óxido nítrico e prostaciclina). Esses fatores modulam a contratilidade das células musculares lisas na parede vascular, contribuindo para o controle da pressão arterial.<sup>4</sup>

O principal produto envolvido nessa regulação é o óxido nítrico que, além de exercer um papel na homeostase cardiovascular pela regulação do tônus vascular, também inibe a agregação plaquetária, a proliferação das células musculares lisas, o acúmulo lipídico e a oxidação lipídica, além do processo aterosclerótico.<sup>5-7</sup>

A disfunção endotelial, comumente descrita como uma alteração precoce nessas situações clínicas, ocorre em função do estresse oxidativo, que leva à menor disponibilidade do óxido nítrico, com consequente vasoconstrição, maiores adesões plaquetária e de leucócitos, migração e proliferação das células musculares lisas vasculares, além de maior deposição e acúmulo de lipídeos.<sup>8-10</sup>

Se, por um lado, o endotélio é extremamente importante nas preservações do tônus, da estrutura e da função dos vasos, por outro lado, a disfunção endotelial é um mecanismo patogênico importante no desenvolvimento das doenças cardiovasculares.<sup>4,9</sup> Isso faz com que cada vez mais a abordagem terapêutica dos pacientes com esses fatores de risco para as doenças cardiovasculares considere a utilização de fármacos que modifiquem favoravelmente a disfunção endotelial. Em outras palavras, medicamentos que demonstrem capacidade de atenuação ou mesmo reversão da disfunção endotelial, com manutenção do tônus vascular e consequente controle da pressão arterial. Também é importante que tais fármacos tragam vantagens a pacientes com alterações dos metabolismos glicídico e lipídico, além de proporcionar efeitos benéficos em outras condições frequentes, como disfunção sexual, idade, etnia e mesmo em potenciais complicações já estabelecidas, como as que envolvem o coração, o cérebro, os rins e a vasculatura.<sup>1</sup>

## 1 DIFERENCIAL DO MECANISMO DE AÇÃO EM RELAÇÃO AOS OUTROS BETABLOQUEADORES

O nebivolol é um betabloqueador de terceira geração altamente seletivo para o receptor  $\beta_1$ -adrenérgico, que exibe propriedade única de vasodilatação mediada pela liberação do óxido nítrico, com redução do estresse oxidativo.<sup>11</sup> Apesar de controverso, parece que parte dessa ação vasodilatadora é mediada pelo agonismo ao receptor  $\beta_3$ . Deve-se destacar, porém, que a diferença principal, em termos de vasodilatação, em relação aos outros agentes betabloqueadores de terceira geração, como carvedilol e labetalol, é que esses promovem antagonismo ao receptor  $\beta_1$ -adrenérgico, enquanto o nebivolol utiliza a via L-arginina-óxido nítrico.<sup>12</sup> A combinação do bloqueio seletivo dos receptores  $\beta_1$  e a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico potencializam o efeito de vasodilatação e a redução da resistência vascular periférica, com diminuição da pressão arterial e perfil hemodinamicamente favorável. Além da vasodilatação, o óxido nítrico também inibe a agregação plaquetária, a aterosclerose e a proliferação das células musculares lisas vasculares.<sup>13</sup>

## 2 PERFIL FARMACOLÓGICO

O nebivolol é rapidamente absorvido após administração oral, com pico de concentração no plasma em até 4 horas depois da dose, não sofrendo impacto significativo quando administrado com a refeição.<sup>9,14,15</sup> A biodisponibilidade oral depende do polimorfismo genético para o citocromo P450 2D6, variando de 12% naqueles com ampla metabolização a 96% naqueles com metabolização fraca. Assim, a meia-vida varia entre 10 e 50 horas. Menos de 1% do fármaco é excretado de forma inalterada pela urina, não sendo necessário ajuste de dose em pacientes com doença renal crônica.<sup>16</sup>

## 3 NEBIVOLOL E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Tzemos *et al.*<sup>17</sup> compararam o efeito de nebivolol em associação com bendrofluazida com atenolol/bendrofluazida na disfunção endotelial. A combinação nebivolol/bendrofluazida proporcionou aumento significativo na resposta vasodilatadora à acetilcolina ( $435 \pm 27\%$ ,  $p < 0,001$ ), comparada com atenolol/bendrofluazida, assim como promoveu melhora na vasodilatação dependente do aumento em resposta ao L-NMMA ( $-54 \pm 5\%$  versus  $-26 \pm 4\%$ ,  $p < 0,001$ ). Lekakis *et al.* avaliaram os efeitos de nebivolol versus os do atenolol na função endotelial na artéria braquial em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável durante 4 semanas. A vasodilatação mediada por fluxo se manteve inalterada no grupo atenolol, enquanto os pacientes tratados com nebivolol apresentaram aumento significativo da dilatação mediada por fluxo após as 4 semanas de avaliação ( $3,9 \pm 2,7\%$  vs.  $5,6 \pm 2,9\%$ ,  $p = 0,047$ ).<sup>18</sup>

## 4 BENEFÍCIO DE NEBIVOLOL NA REDUÇÃO DA PRESSÃO CENTRAL

Em pacientes hipertensos não tratados que receberam atenolol 50 mg/dia ou nebivolol 5 mg/dia durante 4 semanas, o nebivolol reduziu a pressão de pulso aórtica de forma mais significativa que o atenolol ( $-16$  vs.  $-11$  mmHg;  $p = 0,04$ ), diminuiu o *augmentation index* (AIx) (de 35% para 28%,  $p < 0,05$ ) e aumentou a amplificação da pressão de pulso (um indicador hemodinâmico inversamente associado à rigidez das grandes artérias e à resistência arterial periférica), sempre em comparação com o atenolol.<sup>19-21</sup> Soanker *et al.*<sup>22</sup> observaram que o nebivolol 5,0 mg reduziu de forma significativa a pressão aórtica central (PAS de 131,5 para 111,6 mmHg e PAD de 96,3 para 81,7 mmHg), assim como a pressão arterial média de 111,3 para 94,0 mmHg ( $p < 0,0001$ ). O fármaco também diminuiu o *augmentation index* de 29 para 21,6 ( $p < 0,001$ ) e a velocidade de onda de pulso de 8,6 para 7,2 m/s,  $p < 0,001$ . Assim, esses estudos confirmam que nebivolol reduz a pressão arterial braquial e que também diminui, de forma importante, as variáveis que são marcadores de rigidez arterial.<sup>19-22</sup>

## 5 BENEFÍCIO DE NEBIVOLOL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Não existem estudos com grandes casuísticas que avaliam a eficácia anti-hipertensiva de nebivolol em monoterapia ou em combinação com outros agentes hipotensivos. No entanto a revisão sistemática e metanálise publicada por Selem *et al.*<sup>23</sup> comprova que o nebivolol tem eficácia semelhante no controle da pressão arterial quando comparado com as classes mais utilizadas.

## 6 NEBIVOLOL E DISFUNÇÃO ERÉTIL

Estudos que compararam o uso de nebivolol com o de outros betabloqueadores (atenolol, metoprolol, bisoprolol), associados ou não a diuréticos, com acompanhamento por até 6 meses após a intervenção, mostraram que a prevalência de disfunção erétil foi menor com nebivolol em comparação com carvedilol. A avaliação da disfunção erétil pelo Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) indicou que os pacientes tratados com nebivolol apresentaram pontuações mais altas, demonstrando melhores desempenho e satisfação. O tratamento com nebivolol não alterou o número médio de relações sexuais satisfatórias em, relação ao basal, quando comparado com atenolol, associado ou não à clortalidona, indicando um

# BENEFÍCIOS DE NEBIVOL QUE DEVEM SER CONSIDERADOS NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E SUAS COMPLICAÇÕES

efeito benéfico.<sup>24,25</sup> Doumas *et al.* avaliaram a substituição de betabloqueadores de primeira ou segunda geração por nebivolol em pacientes hipertensos e acompanhados por 3 meses. Os resultados mostraram disfunção erétil em 29 dos 44 (65,9%) pacientes que recebiam atenolol, metoprolol ou bisoprolol; em 20 desses 29 pacientes (69%) houve melhora significativa da função erétil após 3 meses da substituição por nebivolol, com normalização da função erétil em 55% desses pacientes. Em relação aos subtipos do IIFE, a substituição por nebivolol aumentou o número de relações sexuais satisfatórias por mês, de 3,41 para 6,38.<sup>26</sup>

## 7 NEBIVOL E PERFIL GLICÊMICO

O nebivolol exerce efeitos neutros ou benéficos na sensibilidade à insulina e no metabolismo lipídico devido à sua ação vasodilatadora mediada pelo óxido nítrico e às suas propriedades antioxidativas. Pelo fato de ser um antagonista altamente seletivo para o receptor  $\beta_1$ -adrenérgico, ele não compromete a primeira fase de secreção de insulina.<sup>27</sup> Esse fármaco promove o aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, favorecendo o perfil metabólico. Parte dos efeitos vasodilatadores do nebivolol são mediados pelo efeito agonista nos receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos, que são considerados principalmente como receptores com ação sobre os efeitos metabólicos nos adipócitos.<sup>28</sup>

A melhora no metabolismo da glicose foi reportada por Marazzi *et al.*<sup>27</sup> em um estudo com 233 pacientes hipertensos, com duração de 4 semanas, em que foi detectada redução de 26% no índice HOMA-IR (modelo de avaliação na homeostase - resistência à insulina). O estudo YESTONO, com 2.838 pacientes hipertensos e diabéticos, mostrou redução significativa da pressão arterial e melhoras da glicemia de jejum e da hemoglobina glicosilada (HbA1c) após 3 meses do tratamento com nebivolol.<sup>29</sup>

Na comparação com inibidores da ECA em pacientes diabéticos, o nebivolol se mostrou não inferior quanto ao perfil metabólico e à sensibilidade à insulina.<sup>30</sup> Por sua vez, um estudo agrupado com cinco estudos de intervenção, composto por 262 pacientes hipertensos, revelou que a combinação de nebivolol e hidroclorotiazida proporcionou controle eficaz da pressão arterial sem alterar os níveis de glicose.<sup>31</sup>

## 8 NEBIVOL: PERFIL LIPÍDICO E OBESIDADE

Diversos estudos têm demonstrado redução nos níveis de colesterol total e LDL-colesterol entre 5 e 8% com nebivolol. Mesmo quando empregado isoladamente ou em combinação com diuréticos tiazídicos, não houve alteração do perfil lipídico após 6 meses de terapia.<sup>27,32</sup> Van Bortel<sup>33</sup>, em um estudo de vigilância pós-comercialização, com pacientes hipertensos e diabéticos, demonstrou efeito significativo de nebivolol nas diminuições do colesterol total, do LDL-c e da relação LDL/HDL-colesterol, sem alterações relevantes nos níveis de HDL-colesterol e triglicérides. Em uma análise agrupada de três estudos multicêntricos, com 2.016 pacientes, o nebivolol teve efeitos neutros sobre os perfis de carboidratos e lipídios em pacientes moderadamente obesos.<sup>3</sup>

## 9 NEBIVOL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Entre as propriedades eletrofisiológicas de nebivolol devemos destacar o aumento do limiar para fibrilação ventricular, com subsequentes reduções das arritmias ventriculares e da dispersão do intervalo QT, atenuando o risco de fibrilação atrial, uma das principais causas de morte na insuficiência cardíaca e na hipertensão.<sup>34,35</sup> Estudos sugerem que a terapia com nebivolol melhora a função do ventrículo esquerdo, a capacidade ao exercício e os desfechos clínicos como morte e hospitalizações por eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca estável. O estudo ENECA avaliou o efeito do nebivolol na melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), comparado com o placebo, com terapia adicional às medicações em uso. Foram considerados pacientes com idade maior ou igual a 65 anos, classes II-IV da NYHA; FEVE  $\leq$  35%, condição clínica estável e terapia estável há pelo menos 2 semanas com IECAs e/ou BRAs, diuréticos e/ou digital. Os resultados mostraram que o nebivolol aumentou a FEVE, em comparação ao placebo (melhora de  $6,51 \pm 9,15\%$  vs.  $3,97 \pm 9,2\%$ ,  $p = 0,027$ ), sendo consistente nos subgrupos analisados.<sup>36</sup> O estudo SENIORS incluiu 2.135 pacientes com idades  $\geq$  70 anos, independentemente da fração de ejeção. O desfecho primário do estudo foi uma combinação de mortalidade por todas as causas ou hospitalização por causas cardiovasculares. Após 21 meses de tratamento, 31,1% dos pacientes atingiram o desfecho primário comparados a 35,3% do grupo placebo (*hazard ratio* [HR] 0,86, IC 95%: 0,74–0,99,  $p = 0,039$ ). Mortes (por todas as causas) ocorreram em 169 (15,8%) dos pacientes em uso de nebivolol e em 192 (18,1%) daqueles tratados com placebo (HR 0,88, IC 95% 0,71–1,08;  $p = 0,21$ ). A análise de subgrupo mostrou que o nebivolol foi eficaz independentemente de idade, sexo, fração de ejeção, presença de diabetes ou infarto agudo do miocárdio prévio.<sup>37</sup>

## 10 EFEITOS PULMONARES DE NEBIVOL

Por não exercer ação sobre os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, o nebivolol não compromete a função pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, bem como não resulta em efeitos de broncoconstrição, como ocorre com os betabloqueadores de primeira e segunda gerações.<sup>38,39</sup>

A hipertensão arterial apresenta-se como uma condição altamente prevalente em todo o mundo, sendo reconhecida como um importante fator de risco, com relação independente, linear e contínua, para as doenças cardiovasculares (DCV). Se, por um lado, o diagnóstico e o tratamento precoces e adequados previnem a ocorrência das lesões nos órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasculatura, por outro, o diagnóstico tardio e/ou o tratamento insuficiente para se atingir as metas preconizadas resulta na progressão das lesões nesses mesmos órgãos, levando às principais causas de morbimortalidade, entre elas a doença isquêmica do coração, o acidente vascular cerebral, a insuficiência cardíaca congestiva, a fibrilação atrial, a doença renal crônica, a doença vascular periférica, os distúrbios cognitivos e a morte prematura. É importante destacar que a hipertensão arterial se associa a distúrbios metabólicos, sendo frequentemente encontrada entre pacientes com distúrbios no metabolismo da glicose, diabéticos, pacientes portadores de obesidade e naqueles com dislipidemia.<sup>40</sup>

Assim, o tratamento farmacológico deve não apenas reduzir os níveis pressóricos, mas também ter propriedades que atuem nos mecanismos que levam às alterações estruturais e/ou funcionais desses órgãos-alvo.<sup>40</sup>

A maioria das diretrizes atuais preconiza a utilização, em monoterapia ou terapias combinadas, de diuréticos tiazídicos, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores do receptor da angiotensina I) e bloqueadores de canais de cálcio di-hidropiridínicos.<sup>40-42</sup>

A não utilização de betabloqueadores como tratamento de primeira linha deve-se ao fato de não haver benefício em termos de redução nos eventos cerebrais, conforme demonstrado em estudos clínicos nos quais o agente mais frequentemente utilizado foi o atenolol, ficando sua utilização destinada aos pacientes com eventos cardíacos prévios.<sup>43</sup> Cabe, no entanto, uma ponderação: se, por um lado, os estudos que levaram à retirada dos betabloqueadores como tratamento de primeira linha para hipertensão basearam-se em betabloqueadores mais antigos, por outro, os estudos com nebivolol não apresentam grandes casuísticas ou duração mais prolongada para confirmação ou não dos benefícios conhecidos até o momento.<sup>44</sup>

Fato é que, como agente anti-hipertensivo com mecanismo de ação único em função da produção de óxido nítrico e maior seletividade ao receptor  $\beta_1$ -adrenérgico, o nebivolol produz redução pressórica eficaz, exerce perfil neutro ou favorável no controle dos níveis glicêmicos e lipídicos, além de promover efeitos favoráveis em condições como insuficiência cardíaca, capacidade ao exercício e melhora da disfunção erétil. Assim, o fármaco deve ser visto como uma opção valiosa no contexto dos tratamentos da hipertensão arterial e das doenças cardiovasculares ou doenças metabólicas associadas, como monoterapia ou em associação com outras classes de anti-hipertensivos. Da mesma forma, nebivolol merece avaliação com estudos de duração mais longa, com casuísticas maiores, para confirmação desses benefícios.<sup>45</sup>

Referências bibliográficas: 1. Bakris GL, Basile JN, Giles TD, Taylor AA. The Role of Nitric Oxide in Improving Endothelial Function and Cardiovascular Health. *Focus on Nebivolol*. *Am J Med*. 2010 Jun 12; Suppl 1:22-8. 2. Branagan P, David P, Hans-Ulrich W, Kirch W, Boehler S, Lehner J, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):304-10. 3. Maniatis C, Whalley-Conrail A, Sowers JR. Nebivolol in obese and non-obese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(6):303-10. 4. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Jordan A, Ferrannini E, Holmér J, et al. for the Working Group on Endothelial and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelial and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(2):233-46. 5. Ignarro LJ, Bug GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci*. 1987;84(24):5255-9. 6. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Am Rev Pharmacol Toxicol*. 1993;33:555-80. 7. Moradpour S. The arginine nitric oxide pathway. *Adv Physiol Sci*. 1992;145:31-201. 8. Taddei S, Virdi A, Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:3A-7. 9. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 1):1244-53. 10. Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol*. 1997;79:3A-3. 11. Munoz T, Gezi T. Nebivolol: the somewhat different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol*. 2005;44(16):1431-9. 12. Mangrassi M, Rossi F, Fici F, Rossi F. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res*. 1998 Dec;38(6):419-31. 13. Mason RP. Nitric oxide mechanisms in the pathogenesis of glaucoma. *J Clin Hypertens*. 2005;17(8 Suppl 2):31-8. 14. Sun SS, Fishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev*. 2006;14(3):259-64. 15. Shaw AA, Brandt ML, Tu HO. Single-dose, relative bioavailability and food effect study of nebivolol hydrochloride in healthy volunteers characterized according to their metabolizing status. *AAPS Pharm Sci*. 2003;5:Abstr W5236. 16. Nebiel 5 mg tablets. [Bula do Reunio Unido]. London: Pharmaceuticals UK Ltd.; 2005. 17. Zamora N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*. 2001 Jul 31;104(5):511-4. 18. Lelakovic JP, Protogerou A, Gopalakrishnan C, Vemorek G, Ikonomici J, Fici F, et al. Nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Aug;19(4):277-81. 19. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol reduces wave reflection. *Am J Hypertens*. 2008;21(6):657-70. 20. Avolio AP, Van Bortel LM, Boudoulou P, Cockcroft JR, McEneaney MC, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure and arterial stiffness in essential hypertension. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(1):40-71. 23. Setena V, Marques JL, Mendes AEM, Rotta J, Pereira M, Junior EL. Nebivolol for the Treatment of Essential Systemic Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021 Mar 12;16:60-80. 24. Cordeiro A, Bertomeu-Martinez V, Muzón P, Fábila J, Barbero-González V, Cortijo P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockers versus angiotensin receptor antagonists and arterial stiffness in essential hypertension. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(1):40-71. 25. Setena V, Marques JL, Mendes AEM, Rotta J, Pereira M, Junior EL. Nebivolol for the Treatment of Essential Systemic Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021 Mar 12;16:60-80. 26. Doumas A, Houria A, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl*. 2006;8(2):177-82. 27. Marazzi G, Polverani P, Cammò G, Ianni C, Cucciniello M, Messano et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose and lipid metabolism in hypertensive patients. *Adv Ther*. 2010;27:655-64. 28. Kiso T, Namiwaka T, Tokunaga T, Sawada K, Kakita T, Shogaki T, et al. Anti-obesity and anti-diabetic activities of a new beta3 adrenergic receptor agonist. *PLoS One*. 2012;7(12):e43933. 29. Nebivolol 5 mg tablets. [Bula do Reunio Unido]. London: Pharmaceuticals UK Ltd.; 2005. 30. Marazzi G, Polverani P, Cammò G, Ianni C, Cucciniello M, Messano et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose and lipid metabolism in hypertensive patients. *Adv Ther*. 2010;27:655-64. 31. Kiso T, Namiwaka T, Tokunaga T, Sawada K, Kakita T, Shogaki T, et al. Anti-obesity and anti-diabetic activities of a new beta3 adrenergic receptor agonist. *PLoS One*. 2012;7(12):e43933. 32. Nebivolol 5 mg tablets. [Bula do Reunio Unido]. London: Pharmaceuticals UK Ltd.; 2005. 33. Van Bortel LM, Staessen JA, Thiery M, De Boeck M, De Maesseneer P, Van Ginneken C, et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose and lipid metabolism in hypertensive patients. *Adv Ther*. 2010;27:655-64. 34. Kiso T, Namiwaka T, Tokunaga T, Sawada K, Kakita T, Shogaki T, et al. Anti-obesity and anti-diabetic activities of a new beta3 adrenergic receptor agonist. *PLoS One*. 2012;7(12):e43933. 35. Nebivolol 5 mg tablets. [Bula do Reunio Unido]. London: Pharmaceuticals UK Ltd.; 2005. 36. Doumas A, Houria A, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl*. 2006;8(2):177-82. 37. Marazzi G, Polverani P, Cammò G, Ianni C, Cucciniello M, Messano et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose and lipid metabolism in hypertensive patients. *Adv Ther*. 2010;27:655-64. 38. Kiso T, Namiwaka T, Tokunaga T, Sawada K, Kakita T, Shogaki T, et al. Anti-obesity and anti-diabetic activities of a new beta3 adrenergic receptor agonist. *PLoS One*. 2012;7(12):e43933. 39. Nebivolol 5 mg tablets. [Bula do Reunio Unido]. London: Pharmaceuticals UK Ltd.; 2005. 40. World Health Organization. *WHO Guidelines on the pharmacological treatment of hypertension in adults*. Geneva: WHO; 2021. 41. Unger T, Borghi C, Charchar H, Khan M, Poulter R, Prasad S, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):582-1004. 42. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conducting Arterial Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(10):1213-25. 44. Wessely SC, Bradley HA, Volinnik J, Mayou M, Ope LH. Beta-blockers for Hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 20(1):CD010209. 45. Olan N, Kruger M, Grimm D, et al. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Bene Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;14(2):93-101.