

## **ESTEREOISÓMEROS NA TERAPÊUTICA COM BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS**

STEREoisomers IN BETA-ADRENERGIC BLOCKERS THERAPY

ESTEREOISÓMEROS EN EL TERAPÉUTICA CON BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS

Carla Moutinho (carlamo@ufp.edu.pt)\*

Carla Matos (cmatos@ufp.edu.pt)\*\*

Joana Magalhães (25948@ufp.edu.pt)\*\*\*

João Castro (19891@ufp.edu.pt)\*\*\*\*

Carla Sousa (sousasil@ufp.edu.pt)\*\*\*\*\*

### **RESUMO**

A maioria dos fármacos comercializados atualmente são estereoisómeros, podendo estes apresentar-se na forma de enantiómeros ou diastereómeros. Desde que a talidomida causou inúmeros casos de malformações fetais, as indústrias química e farmacêutica aperceberam-se da importância do estudo da quiralidade dos fármacos e das suas propriedades estereoquímicas. A análise da correlação entre a quiralidade e as propriedades toxicológicas e farmacológicas dos compostos levou, não só à eliminação de efeitos adversos, como também a benefícios terapêuticos. Tem surgido uma tendência para a comercialização de novos fármacos sob a forma de enantiómeros puros, pois apresentam vantagens em relação às misturas racémicas. A escolha entre um enantiómero ou uma mistura racémica depende das vantagens terapêuticas, dos efeitos adversos e dos custos de desenvolvimento.

Este trabalho evidencia as diferenças a nível da atividade biológica e dos parâmetros farmacocinéticos entre os racematos e os estereoisómeros dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. À semelhança do que acontece com outros fármacos, na sua maioria, os bloqueadores  $\beta$  são prescritos como racematos. Contudo, em humanos, os seus S-enantiómeros são muito mais eficazes que os seus antípodas, por exemplo, no tratamento de patologias cardíacas, podendo a purificação e administração do eutómero traduzir-se em benefício clínico para o doente.

Palavras-chave: Estereoquímica, Estereoisómeros; Estereosseletividade; Mistura Racémica; Quiralidade; Bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

### **ABSTRACT**

The majority of currently marketed drugs are stereoisomers, which can be enantiomers or diastereomers. Since thalidomide's disaster occurred, the chemical and pharmaceutical industry realized the importance of studying the chirality of drugs and their stereo-chemical properties. The analysis of the correlation between chirality and the toxicological and pharmacological properties has led not only to the elimination of adverse effects, but also to therapeutic benefits.

There has been a tendency towards the marketing of new drugs in the form of enantiomers, supplanting the drugs which were marketed as racemic mixtures. The choice between an enantiomer and a racemic mixture depends on the therapeutic advantages, the adverse effects and the development costs.

This work evidences the differences at biological activity levels and pharmacokinetic properties between the racemates and the stereoisomers of the  $\beta$ -adrenergics blockers. Similar to what happens with other drugs, in its majority,  $\beta$ -adrenergics blockers are prescribed as racemates. However, in human, its S-enantiomers are much more efficient than its antipodes, for example, in the treatment of cardiac pathologies, being the purification and administration of eutomer able to bring clinical benefit for the patient.

*Keywords: Stereochemistry; Stereoisomers; Stereoselectivity; Racemic Mixture; Chirality;  $\beta$ -adrenergics blockers.*

## RESUMEN

La mayoría de los fármacos comercializados actualmente es estereoisómeros, pudiendo éstos presentarse bajo la forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Desde entonces que la talidomida causó innumerables casos de malformaciones fetales, las industrias química y farmacéutica se dieron cuenta de la importancia del estudio de la quiralidad de los fármacos y de sus características estereoquímicas. El análisis de la correlación entre la quiralidad y las características toxicológicas y farmacológicas de los compuestos condujo, no sólo a la eliminación de los efectos nocivos, así como a ventajas terapéuticas.

Ha aparecido una tendencia para la comercialización de nuevos fármacos bajo la forma de enantiómeros puros, suplantando los fármacos que fueron comercializados bajo la forma de mezclas racémicas. La opción entre un enantiómero o una mezcla racémica depende de las ventajas terapéuticas, de los efectos nocivos y de los costes de desarrollo.

Este trabajo evidencia las diferencias en el ámbito de la actividad biológica y de las propiedades farmacocinéticas entre los racematos y los estereoisómeros de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos. A la semejanza de lo que sucede con otros fármacos, en su mayoría, los bloqueantes  $\beta$  se prescriben como racematos. Sin embargo, en seres humanos, su S-enantiómeros son mucho más eficientes, por ejemplo, en el tratamiento de patologías cardíacas en lugar de sus antípodos, pudiendo la purificación y la administración del eutómero expresarse en ventaja clínica para la persona enferma.

*Palabras clave: Estereoquímica, Estereoisómeros; Estereoselectividad; Mezcla Racémica; Quiralidad; Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos.*

\*Carla Moutinho (PhD) Professora Associada da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto Portugal /Investigadora integrada do FP-ENAS ((Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Fundação Fernando Pessoa), Porto, Portugal.

\*\*Carla Matos (PhD) Professora Associada da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto Portugal /Investigadora integrada do FP-ENAS ((Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Fundação Fernando Pessoa), Porto, Portugal / Médica de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar de Ramalde, ACES Porto Ocidental, Porto, Portugal.

\*\*\*Joana Magalhães Aluna Finalista do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

\*\*\*\*João Castro Aluno Finalista do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

\*\*\*\*\*Carla Sousa (PhD) Professora Associada da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto Portugal /Investigadora colaboradora do REQUIMTE/ Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto /Investigadora integrada do FP-ENAS ((Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Fundação Fernando Pessoa), Porto, Portugal.

Submitted: 6h September 2017

Accepted: 30th December 2017

## INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios do século XXI baseia-se na procura de alternativas terapêuticas mais eficazes para o combate às doenças que atingem o mundo em grande escala. A investigação assenta na pesquisa de novos compostos com um melhor perfil farmacocinético e uma toxicidade reduzida, de forma a colmatar falhas existentes na terapêutica. A manipulação química ao nível atómico é, dessa forma, crucial para explorar alternativas mais seguras e potentes, o que pode ser conseguido com a utilização de compostos quirais e a seleção enantiomérica (Smith, 2009).

O estudo dos estereoisómeros e dos seus benefícios insere-se numa área de conhecimento denominada estereoquímica, responsável pela análise da estrutura tridimensional das moléculas em termos estáticos e dinâmicos, o que permite conhecer a relação estrutura-atividade das mesmas. Neste contexto, pequenas modificações a nível geométrico podem ser traduzidas numa alteração das funções da molécula em estudo (Anslyn e Dougherty, 2005).

A estereoquímica estuda também as interações que ocorrem entre um fármaco e o meio biológico, dando origem a uma sucessão de eventos, sendo que estes, por sua vez, permitirão determinar algumas respostas biológicas. De facto, a enantiosseletividade pode influenciar diretamente as etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos (Wang e Zeng, 2010). A quiralidade afeta diretamente a farmacocinética, uma vez que um enantiómero simples ou uma mistura não-racémica podem conferir melhores características a nível da sua solubilidade, dissolução ou estabilidade, ou diferente absorção, distribuição, metabolismo e excreção, resultantes de ligações preferenciais a proteínas transportadoras, plasmáticas, de excreção renal ou a enzimas metabólicas. A forma como os fármacos quirais estabelecem uma ligação às proteínas plasmáticas tem por base um comportamento estereosseletivo, que, por sua vez, determina a referida atividade farmacológica dos compostos, bem como o seu perfil farmacocinético, sendo que cada fármaco apresenta um comportamento específico em relação ao organismo (Mohan et al., 2009, Shen et al., 2013).

Assim, a análise da quiralidade dos fármacos justifica-se pelas diferenças a nível da atividade biológica, das características farmacocinéticas e da toxicidade de dois enantiómeros, embora ambos possam apresentar características semelhantes, como o ponto de ebulição, a densidade e a reatividade. Enquanto um enantiómero pode possuir uma atividade biológica benéfica (eutómero), o outro pode ser inativo ou exercer outra atividade, capaz de resultar em efeitos adversos (distómero) (Nagori et al., 2011).

De facto, o uso farmacológico de racematos pode conduzir a problemas muito graves, como foi o caso da talidomida. A ineficaz avaliação da sua aplicação clínica levou à sua utilização precária em humanos, conduzindo a inúmeros casos de teratogenia causada por um dos enantiómeros. No entanto, esta circunstância serviu de alerta para a necessidade de compreender inequivocamente a atividade dos diferentes compostos antes de estes serem introduzidos no mercado (Franks et al., 2004).

A escolha entre estereoisómeros individuais ou misturas de estereoisómeros vai depender assim das vantagens terapêuticas associadas, dos possíveis efeitos adversos e dos custos de

desenvolvimento (Sekhon, 2013). A comparação dos efeitos que os enantiómeros de um fármaco desencadeiam no organismo é uma ferramenta útil para a concepção e desenho de novas moléculas (Burke e Henderson, 2002). É de referir ainda que os excipientes usados nas diferentes formulações podem influenciar a libertação *in vitro* e a disposição *in vivo* dos fármacos quirais (Mohan et al., 2009).

O objetivo deste artigo passa por uma abordagem aos potenciais benefícios dos estereoisómeros na terapêutica com bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, focando-se nas vantagens que advêm do seu uso. Serão abordados diferentes estereoisómeros, sendo exploradas as diferenças das suas propriedades comparativamente com as formas racémicas.

## 1. CONCEITOS GERAIS DE ESTEREOQUÍMICA

A química divide-se em várias áreas de investigação, sendo uma dessas a estereoquímica, que se dedica ao estudo da estrutura tridimensional das moléculas. O primeiro conceito que surge ao discutir este tema é a definição de estereoisómeros, que são compostos quirais apresentando a mesma estrutura, mas que diferem na orientação espacial dos seus átomos ou grupos constituintes, sendo que a quiralidade é uma propriedade geométrica que define moléculas que não se sobrepõem à sua imagem no espelho. Estes compostos quirais podem ser divididos em dois grupos principais: os enantiómeros e os diastereómeros (Hutt e O'Grady, 1996; Howland, 2009).

Enantiómeros são estereoisómeros que são a imagem não sobreponível um do outro no espelho e apresentam propriedades físicas e químicas idênticas, mas rodam a luz polarizada no plano em direções opostas. Esta característica concede-lhes também o apelido de isómeros óticos. De forma a distinguir um enantiómero do outro, utilizam-se as classificações de (+)- ou (-)-enantiómeros ou (D)- ou (L)-enantiómeros (Lorenz et al., 2007).

Pode também recorrer-se a um outro método de nomenclatura designado por sistema de Cahn-Ingold-Prelog, onde são atribuídas as iniciais R/S. Neste sistema, após a determinação da estrutura da molécula, os átomos substituintes ligados ao carbono quiral são classificados por ordem de prioridade consoante os seus números atómicos. Quanto maior o número atómico, maior a prioridade. A molécula é então visualizada a partir do lado oposto ao grupo de menor prioridade e se os restantes átomos, do de maior prioridade para o de menor prioridade, estiverem ordenados no sentido dos ponteiros do relógio, atribui-se a configuração absoluta R (rectus). Caso a orientação seja no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio, a configuração absoluta é a S (sinister) (Hutt e O'Grady, 1996).

Grande parte dos fármacos quirais possui um ou mais centros quirais. Os compostos naturais são geralmente enantiómeros puros, enquanto um número elevado dos fármacos sintetizados existentes no mercado é composto por misturas racémicas. De uma forma mais comum, os fármacos que possuem apenas um átomo de carbono assimétrico apresentam-se em duas formas enantioméricas, denominadas de eutómero, a forma mais ativa, e distómero, a forma

menos ativa (Sekhon, 2013). A atividade do eutómero e do distómero conduz a um outro parâmetro, denominado razão eudísmica, que determina o efeito terapêutico dos enantiómeros, estando também associado à estereosseletividade dos diferentes compostos (Waldeck, 2003). Um composto que apresente uma estereosseletividade elevada, possui um isómero muito mais ativo que o outro. A atividade de um enantiómero resulta da interação entre este e os locais ativos do sistema biológico onde se encontra inserido. É então fulcral compreender a interação a nível estereoquímico dos fármacos oticamente ativos com enzimas ou recetores, bem como se estes são capazes de exercer efeitos terapêuticos diferentes, no que diz respeito ao seu mecanismo de ação (Peepliwal et al., 2010).

Em relação aos diastereómeros, estes diferem dos enantiómeros pelo facto de não representarem a referida imagem do composto refletida no espelho. Um exemplo que ilustra esta definição é a estrutura dos compostos D-glucose e D-manose (Kim e Chae, 2012). Os diastereómeros que se distinguem entre si apenas num centro quiral são denominados epímeros (Hutt e O'Grady, 1996).

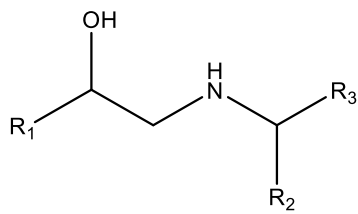
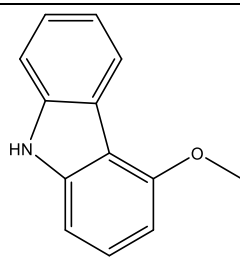
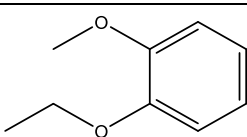
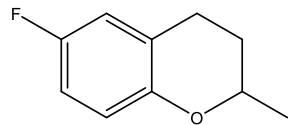
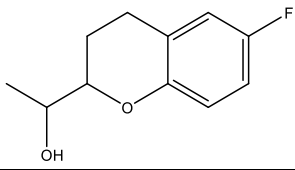
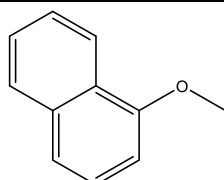
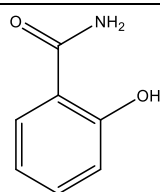
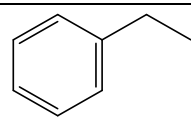
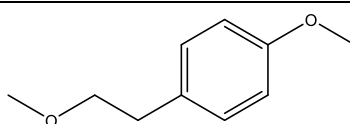
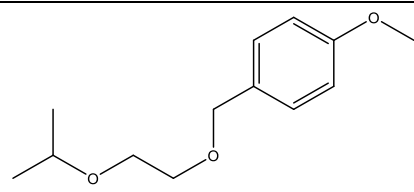
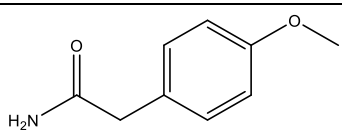
## **2. BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS**

Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos atuam antagonizando o efeito da adrenalina e da noradrenalina nos recetores  $\beta$ -adrenérgicos (Siebert et al., 2008), sendo muito usados no tratamento de patologias cardiovasculares. Contêm, pelo menos, um centro quiral, tendo sido introduzidos na prática clínica como misturas racémicas dos seus enantiómeros na década de 60 (Morgan, 1990). Estes enantiómeros podem possuir propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas diferentes entre si, pelo que é importante conhecer estereoquimicamente cada um destes compostos. No caso dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, e embora sejam maioritariamente comercializados como racematos, a sua atividade reside geralmente no enantiómero S (Siebert et al., 2008).

A maioria dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos é absorvida por difusão simples, pelo que a quiralidade, neste caso, não é importante para a maioria dos fármacos. O grande fator que distingue estereoquimicamente a distribuição dos diversos fármacos é a sua ligação às proteínas plasmáticas. O metabolismo dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos é maioritariamente hepático, podendo ainda ocorrer a eliminação renal do fármaco intacto (especialmente nos compostos mais hidrofílicos, como é o caso do atenolol). Este metabolismo parece ser estereoespecífico para a maioria dos compostos, enquanto a excreção renal apresenta menor estereosseletividade (Mehvar e Brocks, 2001).

Os enantiómeros S dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos são facilmente obtidos por síntese, o que faz com que a utilização da sua forma pura, em vez da mistura racémica, possa contribuir para o mesmo efeito terapêutico com a utilização de uma dose reduzida (Stoschitzky et al., 1998). Evidenciam-se, de seguida, as diferenças mais importantes entre os racematos e os estereoisómeros dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos mais usados na prática clínica ou de 3ª geração, cuja estrutura se apresenta na tabela 1.

Tabela 1 – Estrutura química dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

	Estrutura química	
Nome		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Carvedilol		H
		
Nebivolol		H
		
Propranolol		CH <sub>3</sub>
		CH <sub>3</sub>
Labetalol		CH <sub>3</sub>
		
Metoprolol		CH <sub>3</sub>
		CH <sub>3</sub>
Bisoprolol		CH <sub>3</sub>
		CH <sub>3</sub>
Atenolol		CH <sub>3</sub>
		CH <sub>3</sub>

## 2.1. CARVEDIOL

O ( $\pm$ )-1-(9H-carbazol-4-iloxi)-3-[[2-(2-metoxifenoxi)etil]amino]-propan-2-ol, designado por carvedilol, é um fármaco administrado oralmente como mistura racémica dos seus enantiómeros, (S)(-)-carvedilol e (R)(+)-carvedilol, utilizado no tratamento da hipertensão, angina de peito ou insuficiência cardíaca crónica, estando associado a uma atividade antiproliferativa e antioxidante (Metra *et al.*, 2002; Takekuma *et al.*, 2012).

Özsoy *et al.* (2016) estudaram o efeito do carvedilol na isquemia/reperfusão ovariana induzida em ratos e concluíram que este fármaco reduz os efeitos nocivos dos danos oxidativos. Sendo uma molécula de terceira geração, este fármaco exerce uma atividade antagonista não-seletiva dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos, antagonizando também o recetor  $\alpha_1$ -adrenérgico. O carvedilol é responsável por uma regressão da hipertrofia cardíaca, induzida por uma sobrecarga de pressão, sem alterações significativas no coração e no fígado, terapeuticamente útil na prevenção da transição da hipertrofia cardíaca para insuficiência cardíaca (Hao e Kim, 2010).

De facto, o enantiómero (S)(-)-carvedilol é um antagonista adrenérgico  $\beta$  e  $\alpha_1$ , enquanto o (R)(+)-carvedilol atua apenas como antagonista adrenérgico  $\alpha_1$ , apresentando propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas diferentes. O carvedilol pode ser usado na insuficiência cardíaca congestiva pela sua ação  $\alpha_1$ , que tem como consequência a diminuição da resistência vascular, sem aumento da taquicardia reflexa mediada pelo receptor  $\beta$ . Ambos os enantiómeros sofrem extenso efeito de primeira passagem, por ação das enzimas CYP e UGT. No entanto, a biodisponibilidade oral do (R)(+)-carvedilol é cerca do dobro da do (S)(-)-carvedilol, sendo que as concentrações plasmáticas deste último são aproximadamente três vezes menores. O carvedilol é metabolizado por diferentes vias consoante a forma utilizada (mistura racémica ou um dos enantiómeros): é metabolizado principalmente por glucuronidação e, em menor extensão, por CYP2D6 a hidroxifenil carvedilol e por CYP2C9 a *O*-desmetil carvedilol. O (S)(-)-carvedilol é metabolizado mais rapidamente que o enantiómero (R)(+)-carvedilol através de reações oxidativas (Neugebauer *et al.*, 1990; Oldham e Clarke, 1997; Tenero *et al.*, 2000; Nardotto *et al.*, 2016). Por outro lado, a CYP2D6 contribui mais significativamente para a metabolização do isómero R, sendo que a diminuição da sua atividade nos metabolizadores lentos poderá resultar num aumento da concentração sistémica do enantiómero R, levando a um maior bloqueio do receptor  $\alpha$ , o que causa uma queda aguda da tensão arterial e aumento da incidência de hipotensão ortostática, em comparação com os metabolizadores rápidos (Rasool *et al.*, 2016).

Iwaki *et al.* (2016) estudaram a contribuição das isoformas do citocromo P450 para a oxidação do carvedilol e concluíram que a CYP2D6 é a que mais contribui para o metabolismo do isómero R, seguido por CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9, enquanto o metabolismo do enantiómero S é mediado essencialmente pela CYP1A2, seguido por CYP2D6 e CYP3A4.

## 2.2. NEBIVOLOL

O nebivolol possui quatro átomos de carbono assimétricos e dez estereoisómeros. Existe sob a forma de hidrocloreto de 2,2'-iminobis[1-(6-fluor-3,4-di-hidro-2H-croman-2-il)etanol] e é fabricado como um racemato, constituído pelos enantiómeros (+)-nebivolol (configuração SRRR) e (-)-nebivolol (configuração RSSS), mas recorrendo-se à cromatografia líquida de alta pressão consegue-se a separação dos seus vários estereoisómeros na forma enantiomericamente pura. O nebivolol é um bloqueador  $\beta$  de terceira geração, que apresenta uma maior seletividade para os recetores  $\beta_1$ -adrenérgicos que os restantes fármacos desta família. Contudo, dos dez estereoisómeros, o (S,R,R,R)-nebivolol apresenta-se como um potente bloqueador dos recetores  $\beta_1$ -adrenérgicos, enquanto o (R,S,S,S)-nebivolol não tem atividade antagonista  $\beta_1$ , mas evidencia sinergia no efeito anti-hipertensivo do isómero (S,R,R,R) (Weber, 2005; Devi e Das, 2017).

Enquanto o (S,R,R,R)-nebivolol apresenta uma ligeira capacidade vasodilatadora e um bloqueio seletivo dos recetores  $\beta_1$ -adrenérgicos, o (R,S,S,S)-nebivolol é responsável pela estimulação da enzima óxido nítrico sintetase, conduzindo a uma vasodilatação dependente do endotélio (Münzel e Gori, 2009). De facto, o nebivolol reduz o *stress* oxidativo intracelular e induz a libertação do óxido nítrico a partir do endotélio. Contudo, o racemato e o enantiómero (R,S,S,S) são muito mais ativos do que a forma (S,R,R,R) na redução da formação de espécies reativas de oxigénio e na indução do superóxido pela oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (Evangelista *et al.*, 2007).

O nebivolol diferencia-se dos outros  $\beta$ -bloqueadores pela estrutura hidroxipropanolamina, sendo que a atividade anti-hipertensiva cardíaca reside no grupo hidroxilo do enantiómero R, enquanto nos outros bloqueadores  $\beta$  esta atividade depende do enantiómero S. No nebivolol, dois dos quatro centros quirais fazem parte do anel e o aumento de rigidez desta estrutura pode estar relacionada com a diferença deste fármaco comparativamente com o farmacóforo dos outros  $\beta$ -bloqueadores (Siebert *et al.*, 2008).

Em humanos, o nebivolol é rapidamente absorvido, mas sofre um extensor efeito de primeira passagem, supostamente com envolvimento das enzimas CYP2D6 e CYP3A4 e sob influência de polimorfismos genéticos, o que faz variar substancialmente a sua biodisponibilidade entre metabolizadores rápidos e lentos. A sua farmacocinética é estereosseletiva e parece favorecer o isómero (+) em todas as vias de administração, mediada por diferenças na absorção, no efeito de primeira passagem, na metabolização sistémica, na ligação às proteínas e em inversão quiral. Em relação à ligação às proteínas, o isómero (+) parece ser ligado preferencialmente, o que condiciona maior proporção de isómero (-) a ser metabolizado e excretado (Sanae *et al.*, 2013).

### 2.3. PROPRANOLOL

Ambos os enantiómeros do propranolol, 1-(isopropilamino)-3-(1-naftiloxi)propan-2-ol, possuem um efeito anestésico local a nível tópico, sendo este mediado pelo bloqueio dos canais de sódio dependentes do potencial. Analisando cada um dos enantiómeros individualmente, o S(-)-propranolol possui atividade bloqueadora  $\beta$  e propriedades estabilizadoras de membranas, enquanto o R(+)-propranolol apresenta propriedades

espermicidas e estabilizadoras de membranas, podendo ser útil no tratamento do hipertireoidismo (Sumithira e Sujatha, 2013).

A inibição da motilidade do espermatozoide é dependente da dose, bem como das propriedades anestésicas locais e não do potencial bloqueador  $\beta$ . Tanto a forma racêmica, como o seu enantiômero R(+) apresentam essa capacidade espermicida. No entanto, ao contrário da forma racêmica, o R(+)-enantiômero é desprovido dos efeitos indesejados do bloqueio dos receptores  $\beta$ , o que justifica a sua potencial utilização (Srivastava e Coutinho, 2010).

Além de mais, o R(+)-propranolol possui a capacidade de inibir a conversão de T4 (tiroxina) em T3 (triiodotiroxina). Desta forma, o R(+)-propranolol pode ser usado como um fármaco específico, sem o efeito bloqueador  $\beta$ , para reduzir as concentrações plasmáticas de T3 em pacientes com hipertireoidismo. Nestes doentes, o propranolol racémico não pode ser utilizado devido a contraindicações associadas aos fármacos bloqueadores  $\beta$  (Nguyen *et al.*, 2006).

Estudos recentes realizados em ratos sugerem que o propranolol pode também ser usado no alívio da dor inflamatória e crônica, sendo o isômero S(-) bastante mais potente, apesar de evidenciar alguns efeitos secundários (Martin *et al.*, 2015).

O propranolol apresenta uma farmacocinética significativamente diferente para cada um dos enantiômeros. O isômero (+) do propranolol parece ter uma ligação maior à albumina e menor à  $\alpha 1$  glicoproteína ácida em comparação com o isômero (-), tendo, de uma forma global, o isômero (-) uma maior fração livre no plasma, o que parece explicar a sua maior distribuição por diferentes órgãos. O propranolol é metabolizado principalmente por conjugação com o ácido glucurônico, hidroxilação do anel e N-desalquilação/oxidação da cadeia lateral. A glucoronização favorece o isômero S(-). A hidroxilação é estereosseletiva para o isômero R(+), sendo o hidroxipropranolol conjugado com o ácido glucurônico (preferencialmente o S(-)), ou com sulfato (preferencialmente o R(+)). A N-desalquilação parece possuir um seletividade dependente da concentração: para concentrações baixas de fármaco, o R(+) é metabolizado preferencialmente, enquanto que para concentrações mais elevadas a estereosseletividade inverte-se. De uma forma global, o metabolismo parece favorecer o isômero R(+), levando a maiores concentrações do isômero mais ativo S(-) (Mehvar e Brocks, 2001).

## 2.4. LABETALOL

O labetalol, 5-{1-hidróxi-2-[(1-metil-3-fenilpropil)amino]etil}salicilamida, foi o primeiro fármaco a diferir dos restantes bloqueadores adrenérgicos por bloquear os adrenorreceptores  $\alpha$  e  $\beta$  (Farmer *et al.*, 1972). Este fármaco provou ter várias aplicações clínicas, sendo usado como vasodilatador e anti-hipertensivo, nomeadamente no tratamento da hipertensão gestacional e da pré-eclampsia (Siddiqi e Plaat, 2017). O labetalol mostrou ser efetivo e seguro quando usado na indução da hipotensão controlada durante a cirurgia endoscópica sinusal. Proporciona condições operativas ótimas, com diminuição suave da pressão sanguínea, diminuição da hemorragia cirúrgica e menor taquicardia durante o procedimento, quando comparado com a nitroglicerina (El-Shmaa *et al.*, 2017).

A cocaína tópica usada para o tratamento da epistaxe pode causar hipertensão súbita, taquicardia, vasoconstrição e disritmia. O labetalol é o tratamento de primeira linha nestes casos, uma vez que contraria os efeitos farmacológicos da cocaína, sem causar sedação ou efeitos secundários respiratórios (Richards *et al.*, 2017). A hipertensão aguda, comum após anestesia para neurocirurgia intracraniana, pode estar associada ao desenvolvimento do hematoma intracraniano. Nestes casos, o labetalol tem um efeito significativo na redução da pressão arterial sistólica, diastólica e média, assim como da frequência cardíaca (Radwan *et al.*, 2016)

Este fármaco, comercializado sob a forma de racemato, contém dois centros quirais e pode existir sob a forma dos estereoisômeros (R,R), (S,S), (R,S) e (S,R). O primeiro destes quatro, que exhibe principalmente atividade antagonista  $\beta_1$ , mas também alguma atividade antagonista  $\alpha$ , evidenciou provocar hepatotoxicidade. Por outro lado, o isômero (S,R) manifesta atividade  $\alpha$ -bloqueadora, sendo o (R,S) farmacologicamente inativo (Gold *et al.*, 1982; Maria e Victorino, 1992; Goel *et al.*, 2004). Dos quatro isômeros, só o (R,R) tem atividade anti-hipertensiva comparável à do labetalol comercializado, o que mostra que este fármaco tem atividade  $\beta$ -adrenérgica vasodilatadora periférica devido essencialmente ao isômero (R,R). Contudo, o perfil farmacológico do labetalol tem origem, não só no isômero (R,R), mas também no (S,R). A atividade anti-hipertensiva do labetalol tem por base, pelo menos, três mecanismos complementares: bloqueio  $\beta$ -adrenérgico, vasodilatação mediada por recetores  $\beta$ -adrenérgicos e bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico. A atividade anti-hipertensiva do isômero (R,R) deriva apenas dos dois primeiros mecanismos (Brittain *et al.*, 1982, Gold *et al.*, 1982).

Na administração por via oral, o isômero RR parece ser o que apresenta menor biodisponibilidade, em especial no sexo feminino, atingindo menores concentrações plasmáticas, enquanto os isômeros SR, SS e RS apresentam áreas sob a curva similares entre si e entre os sexos. Estes parecem ser metabolizados pelas mesmas enzimas, que provavelmente diferirão das enzimas que metabolizam o RR (Carvalho *et al.*, 2011).

## 2.5. METOPROLOL

O metoprolol, 1-(isopropilamino)-3-(4-(2-metoxietil)fenoxi)propan-2-ol, é um  $\beta$ -bloqueador cardiosseletivo usado no tratamento de doenças do foro cardiovascular, como a hipertensão, insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio ou arritmias. Embora esteja clinicamente disponível como composto racémico, considera-se o eutómero S(-)-metoprolol como o responsável pelo bloqueio do recetor adrenérgico  $\beta_1$ . A razão eudísmica é 33:1, sendo a afinidade do S(-)-metoprolol para o recetor adrenérgico  $\beta_1$  500 vezes superior à do outro enantiómero. O isômero R(+) não é cardiosseletivo, tendo maior afinidade para o recetor  $\beta_2$ , pelo que o racemato em altas doses perde a sua seletividade. Assim, a administração do racemato aumenta o risco de efeitos secundários, interações farmacológicas e perda de seletividade (Dasbiswas e Dasbiswas, 2010).

Este fármaco é metabolizado pelo organismo em 10% a  $\alpha$ -hidroximetoprolol (metabolito ativo) e em 65% a ácido *O*-desmetilmetoprolóico (inativo) (Murthy *et al.*, 1990). Esta metabolização é principalmente realizada pela CYP2D6, uma enzima com heterogeneidade

genética substancial, sendo que nos metabolizadores extensos acontece a metabolização preferencial do isómero R, o que resulta numa razão de áreas sob a curva S:R de  $1,37 \pm 0,32$ , enquanto nos metabolizadores lentos essa razão é de  $0,90 \pm 0,06$ , originando uma perda de cardiosseletividade quando a estes pacientes é administrado o racemato (Mohan *et al.*, 2017)

O metoprolol pode ser usado no tratamento da hipertensão durante a gravidez, devido ao baixo risco fetal e neonatal. A gravidez leva geralmente a uma alteração da capacidade metabólica da CYP2D6, o que leva a um aumento da concentração plasmática de S(-)-metoprolol em parturientes hipertensas, com diabetes *mellitus* gestacional bem controlada ou não diabéticas, o que se explica pela metabolização preferencial do enantiómero R(+) (Antunes *et al.*, 2014).

## 2.6. BISOPROLOL

Bisoprolol, 1-{4-[(2-isopropoxietoxi)metil]fenoxi}-3-(isopropilamino)-2-propanol, é um agente  $\beta$ -bloqueador de segunda geração, provido de seletividade  $\beta$ -1 e destituído de ação simpatomimética intrínseca e efeito de estabilização de membrana. É utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca crónica estável de grau moderado a grave, com função sistólica ventricular comprometida, na hipertensão e na angina *pectoris* (McGavin e Keating, 2002; Han *et al.*, 2016; Bobade e Ganorkar, 2017).

O bisoprolol é quase completamente ( $> 90\%$ ) absorvido a partir do trato gastrointestinal e, devido ao reduzido efeito de primeira passagem (aproximadamente 10%), tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 90% após a administração oral. Possui baixa ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 30%). Os principais metabolitos derivam da *o*-desalquilação e subsequente oxidação aos ácidos carboxílicos correspondentes, sendo estes eliminados por via renal. Dados *in vitro* de estudos com microssomas hepáticos humanos mostraram que o bisoprolol é metabolizado primariamente via CYP3A4 (cerca de 95%), desempenhando a CYP2D6 um papel pouco significativo (McGavin e Keating, 2002; Nozawa *et al.*, 2005; Charoo *et al.*, 2014; Han *et al.*, 2016; Bobade e Ganorkar, 2017).

O bisoprolol possui duas isoformas óticas, sendo, no entanto, o fármaco comercializado como uma mistura racémica (Hefnawy *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2014). De acordo com a estereoespecificidade dos antagonistas  $\beta_1$ -adrenérgicos, o enantiómero (S)(-) do bisoprolol apresenta maior afinidade que o (R)(+) para os recetores, devido a uma melhor adaptação estereoespecífica e, portanto, é farmacologicamente mais ativo (cerca de 30 a 80 vezes) (Ali *et al.*, 2009; Nikolic *et al.*, 2013). Num estudo com membranas pulmonares de coelho, a ligação do [ $^3\text{H}$ ]-(-)-bisoprolol mostrou-se saturável, apresentando alta afinidade ( $K_D = 4,7$  nM), sendo rápida e facilmente reversível. Não foi observado metabolismo estereosseletivo do ( $\pm$ )-bisoprolol *in vivo*, embora a comparação da taxa metabólica oxidativa dos dois enantiómeros, utilizando microssomas hepáticos caninos, tenha demonstrado que o metabolito foi formado mais lentamente a partir de (S)(-)-bisoprolol do que a partir de (R)(+)-bisoprolol (Solovieva *et al.*, 2001).

## 2.7. ATENOLOL

O 2-[4-[2-hidroxi-3-(propan-2-ilamino)propoxi]fenil]acetamida, designado por atenolol, é um  $\beta$ -bloqueador cardioseletivo hidrofílico, que atua principalmente nos recetores  $\beta_1$ . O seu centro estereogénico reside na cadeia lateral N,N-dimetilpropoxi, resultando na existência de um par enantiomérico. O S(-)-atenolol é o eutómero, sendo o único que é responsável pela atividade bloqueadora  $\beta$ -adrenérgica (Stoschitzky *et al.*, 1993; de Graaf *et al.*, 2013; Kannappan e Mannemala, 2016).

O atenolol é um  $\beta$ -bloqueador muito usado no tratamento de patologias cardíacas, tais como arritmias, hipertensão, enfartes de miocárdio e angina de peito (Ming *et al.*, 1985; Gruetter, 2007; Oh *et al.*, 2016). Reduz significativamente a frequência cardíaca e a pressão sanguínea sistólica, tanto numa situação de descanso, como durante o exercício físico (de Vries *et al.*, 1996). Embora o seu uso a nível pediátrico seja limitado, vários autores já demonstraram a sua segurança e eficácia em patologias cardíacas infantis, tais como taquicardia supraventricular. Há estudos que provaram ainda que o atenolol é eficaz no tratamento de hemangiomas infantis, sem efeitos secundários significativos (Ko *et al.*, 2004; Moltedo *et al.*, 2011; Raphaël *et al.*, 2011; de Graaf *et al.*, 2013; Abarzuá-Araya *et al.*, 2014). Este fármaco também mostrou ser eficaz no tratamento da síndrome do QT longo (tipos 1 e 2) em crianças e adolescentes (Kwok *et al.*, 2017).

De facto, os  $\beta$ -bloqueadores são frequentemente usados no tratamento da hipertensão. Contudo, há estudos que lançaram a dúvida da adequação do atenolol como anti-hipertensivo de primeira linha (Carlberg *et al.*, 2004; Karagiannis *et al.*, 2007). Devido ao curto tempo de semi-vida, baixa biodisponibilidade oral e pequena absorção a partir do trato gastrointestinal, é necessário aumentar a dose para manter o nível terapêutico plasmático, o que está associado a efeitos secundários indesejáveis. Há evidências de que um aumento do tempo de residência gástrica pode aumentar a extensão da absorção e a biodisponibilidade, o que pode ser conseguido pelo desenvolvimento de um nanocompósito de matriz polimérica como um veículo para a libertação modificado do atenolol (Lal e Datta; 2015).

Aproximadamente 50% da quantidade de atenolol ingerida oralmente é excretada sem qualquer alteração na sua estrutura química. A maior parte deste fármaco é eliminada na urina, embora as fezes também contenham quantidades significativas do mesmo. A excreção biliar do atenolol é pouco significativa (Reeves *et al.*, 1978; Haro *et al.*; 2017).

Stoschitzky *et al.* (1995) estudaram os efeitos vasculares periféricos dos  $\beta$ -bloqueadores, nomeadamente do atenolol, e da respetiva estereosseletividade. Mais concretamente, investigaram os efeitos no fluxo sanguíneo do antebraço de infusões braquiais arteriais dos enantiómeros (R)(+) e (S)(-) do atenolol e dos seus efeitos inibitórios na vasodilatação induzida pela isoprenalina medidos por pletismografia de oclusão venosa. Concluíram que o (R)(+) e o (S)(-)-atenolol não tinham efeitos diretos nas artérias periféricas. Além disso, mostraram que a vasodilatação induzida pela isoprenalina foi reduzida pelo (S)(-)-atenolol, enquanto o (R)(+)-atenolol não teve qualquer efeito. Este estudo evidenciou também que nenhum dos enantiómeros (R)(+) e (S)(-) oticamente puros exerce efeitos vasoconstritores

diretos. Confirmaram ainda que são predominantemente os (S)(-)-enantiómeros que exercem efeitos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, mas o enantiómero (S)(-) do agente atenolol  $\beta$ -1-seletivo não é completamente desprovido de efeitos bloqueadores dos recetores vasculares  $\beta$ -2-adrenérgicos.

Um estudo comparou o efeito da administração de atenolol racémico com a dos enantiómeros puros, durante o exercício. A pressão sanguínea diminuiu na mesma extensão com a mistura racémica e com (S)(-)-atenolol (metade da dose administrada de mistura racémica), enquanto o (R)(+)-atenolol não causou qualquer efeito. Isto possibilitou concluir que só o (S)(-)-atenolol contribui para o efeito  $\beta$ -bloqueador da mistura racémica. Este estudo permitiu ainda a determinação da razão eudísmica, que revelou ser de 46, sendo o (S)(-)-atenolol o isómero mais potente (Stoschitzky *et al.*, 1993). Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Clementi *et al.* (1994), que determinou os efeitos a nível da frequência cardíaca e da pressão arterial da administração oral de (S)(-)-atenolol enantiomericamente puro e do racemato, tendo também concluído que ambos atenuam o aumento da frequência cardíaca e da pressão sanguínea sistólica induzidas pelo exercício.

Um estudo da farmacocinética humana foi realizado após administração de doses únicas de 100 mg da mistura racémica, 50 mg de (R)(+)-atenolol e 50 mg de (S)(-)-atenolol. Os valores da AUC da concentração *versus* tempo e da concentração máxima (C<sub>max</sub>) obtidos para o (R)(+)-atenolol foram superiores aos do (S)(-)-atenolol. Contudo, não se verificou diferença de AUC, C<sub>max</sub> e tempo de semi-vida entre a administração de enantiómeros puros e da mistura racémica (Egginger *et al.*, 1993). Estes resultados estão de acordo com os de um outro estudo, que refere que após administração oral da mistura racémica, a AUC foi ligeiramente superior para o enantiómero (R)(+). Esta pequena, mas significativa diferença da área sob a curva tem origem no facto da clearance renal ser ligeiramente superior para o (S)(-)-atenolol. Contudo, os dois enantiómeros não diferem no que diz respeito ao volume de distribuição e à constante de velocidade de eliminação. A estereosseletividade observada nos parâmetros farmacocinéticos dos enantiómeros do atenolol é negligenciável (Mehvar *et al.*, 1990).

### 3. SEPARAÇÃO DE ENANTIÓMEROS

A quiralidade dos compostos terapêuticos é um tema muito importante do ponto de vista farmacológico, farmacocinético e toxicológico. Para garantir a segurança e a eficiência dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, é necessário isolar e analisar separadamente cada um dos enantiómeros, podendo, para tal, recorrer-se a métodos físicos e a ensaios imunológicos enantiosseletivos (Scriba, 2016). Estes últimos encontram-se associados a uma maior sensibilidade e necessitam de uma menor quantidade de amostra que os primeiros. Adicionalmente, também não precisam de uma extração prévia da amostra biológica. Estes ensaios imunológicos permitiram separar alguns fármacos enantioméricos, tais como atenolol, propranolol, bisoprolol e metoprolol (Pujos *et al.*, 2009). Os métodos físicos possuem uma maior aplicabilidade na separação, identificação e quantificação de enantiómeros e recorrem a técnicas como a cromatografia líquida de alta pressão (CLAP), a

cromatografia gasosa (CG), a cromatografia com fluidos supercríticos (CFSC) e a eletroforese capilar (EC) (Shen *et al.*, 2016).

A separação dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos referidos na tabela 1 por CLAP pode ser efetuada por métodos analíticos indiretos ou diretos. Os primeiros utilizam reagentes de derivatização quiral, enquanto os métodos diretos são realizados com recurso a aditivos quirais na fase móvel ou a fases estacionárias quirais. Após a separação, os enantiómeros são geralmente detetados por ultravioleta, fluorescência ou espectrometria de massa (Shen *et al.*, 2016; Batra e Bhushan, 2018).

Relativamente à CG, um relevante ramo da cromatografia quiral, o seu número de aplicações ainda é consideravelmente limitado, embora seja um método analítico que permite a determinação da pureza enantiomérica de compostos farmacologicamente ativos. Este método tem sido bastante útil para a separação do atenolol, do propranolol e do metoprolol (Brunetto *et al.*, 2015).

Separações enantiosseletivas de alguns bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos também foram efetuadas utilizando os fluidos supercríticos, como fases móveis, nos métodos cromatográficos. A CFSC é um instrumento poderoso a nível da indústria farmacêutica, auxiliando na purificação e enantioseparação do atenolol, metoprolol, propranolol e metoprolol na forma zwitteriônica, tendo mesmo superado os métodos clássicos de cromatografia líquida devido à sua rápida velocidade de análise, elevada eficiência da coluna, baixo custo e uso de fases móveis amigas do ambiente (Svan *et al.*, 2015; Shen *et al.*, 2016).

A separação de fármacos quirais por EC depende da migração diferencial destes num campo elétrico, sendo as forças motrizes a migração eletroforética e o fluxo eletrosmótico. A EC possui vantagens proeminentes, como a alta capacidade de resolução e o consumo mínimo de solventes e de reagentes. A aplicação desta técnica à separação de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, como o carvedilol, o atenolol e o metoprolol, é, todavia, ainda realizada em pequena escala, não podendo assim competir com os métodos cromatográficos líquidos (Shen *et al.* 2016; Qian *et al.*, 2017).

## CONCLUSÃO

Desde a década de 1960, altura em que se começou a compreender a importante ligação entre a estereoquímica e os fenómenos biológicos, que o conhecimento acerca dos compostos quirais tem vindo a crescer de uma forma exponencial. O desenvolvimento da estereoquímica permite à indústria farmacêutica encontrar melhores soluções terapêuticas nos estereoisómeros, conduzindo ao desenvolvimento de fármacos com um perfil de segurança elevado e com a eficácia terapêutica desejada. A obtenção de enantiómeros traduz-se em diferentes benefícios farmacológicos: diminuição da dose associada quando comparada com a das misturas racémicas, melhor tolerabilidade e atenuação dos efeitos adversos e da toxicidade associada aos fármacos. O recurso a compostos enantiomericamente puros revela assim utilidade clínica, quando o enantiómero menos ativo e geralmente tóxico, o distómero, é eliminado. Desta forma, o enantiómero ativo de um composto deverá ser introduzido cada

vez mais na prática clínica, em detrimento de racematos, o que é vantajoso não só pelos benefícios terapêuticos, como também pela diminuição de desperdícios gerados pela isenção da produção do isômero indesejado e pelas novas oportunidades comerciais para a indústria farmacêutica. Um fármaco previamente comercializado como racemato poderá ser redesenhado e introduzido como uma forma enantiomericamente pura, que por sua vez permitirá prolongar a patente de um produto chave. No entanto, devem ser conduzidos diversos estudos clínicos capazes de avaliar as características terapêuticas, quer do enantiômero, quer da mistura racêmica, já que por vezes esta mistura pode ser mais vantajosa do que o enantiômero individual.

De facto, as entidades reguladoras internacionais possuem diretrizes relativas à introdução de novos fármacos, que apontam no sentido de se comercializar preferencialmente o enantiômero ativo. Antecipa-se que os novos fármacos, na forma de enantiômeros opticamente puros, cresçam em consonância com o mercado farmacêutico. Prevê-se que as maiores taxas de crescimento estarão associadas a classes terapêuticas como os antibióticos e os fármacos para o tratamento de patologias cardiovasculares, devido ao facto de terem um uso mais generalizado e de serem mais investigados pela indústria farmacêutica.

## BIBLIOGRAFIA

- ÁBARZÚA-ARAYA A, NAVARRETE-DECHENT CP, HEUSSER F, RETAMAL J, ZEGPL-TRUEBA MS. (2014); "ATENOLOL VERSUS PROPRANOLOL FOR THE TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS: A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY". JOURNAL OF AMERICAN ACADEMY DERMATOLOGY, 70(6): 1045-9. DOI: 10.1016/J.JAAD.2014.01.905
- ALI I, GAITONDE VD, ABOUL-ENEIN HY, HUSSAIN A. (2009); "CHIRAL SEPARATION OF B-ADRENERGIC BLOCKERS ON CELLULOSE COLUMN BY HPLC". TALANTA, 78: 458-63. DOI: 10.1016/J.TALANTA.2008.11.043
- ANSLYN EV, DOUGHERTY DA. (2005); "STEREOCHEMISTRY". IN: "MODERN PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY". ANSLYN EV, DOUGHERTY D.A. (EDS.), EDIÇÃO ILUSTRADA, SAUSALITO, CA, UNIVERSITY SCIENCE. ISBN-10: 1891389319
- ANTUNES N DE J, CAVALLI RC, MARQUES MP, MOISÉS EC, LANCHOTE VL. (2014); "INFLUENCE OF GESTATIONAL DIABETES ON THE STEREOSELECTIVE PHARMACOKINETICS AND PLACENTAL DISTRIBUTION OF METOPROLOL AND ITS METABOLITES IN PARTURIENTS". BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 79(4): 605-16. DOI: 10.1111/BCP.12523
- BATRA S, BHUSHAN R (2018); "BIOASSAY, OF ATENOLOL BY DIRECT AND INDIRECT APPROACHES USING LIQUID CHROMATOGRAPHY: A REVIEW". BIOMEDICAL DETERMINATION AND SEPARATION OF ENANTIOMERS CHROMATOGRAPHY, 32(1): E4090. DOI: 10.1002/BMC.4090
- BOBADE PS, GANORKAR S. (2017); "ESTABLISHING PHARMACEUTICAL BRAND VARIABILITY FOR BISOPROLOL FUMARATE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE COMBINATIONS; AS AN APPLIED Q-ABSORBANCE SPECTROPHOTOMETRY". PHARMACEUTICAL METHODS, 8(1): 178-82. DOI: 10.5530/PHM.2017.8.7
- BRITAIN RT, DREW GM, LEVY GP. (1982); "THE ALPHA AND BETA ADRENOCEPTOR BLOCKING POTENCIES OF LABETALOL AND ITS INDIVIDUAL STEREOISOMERS IN ANAESTHETIZED DOGS AND IN ISOLATED TISSUES". BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 77(1): 105-14. PMC2044658
- BRUNETTO MR, CLAVIJO S, DELGADO Y, OROZCO W, GALLIGNANI M, AYALA C, CERDÀ V. (2015); "DEVELOPMENT OF A MSFIA SAMPLE TREATMENT SYSTEM AS FRONT END OF GC-MS FOR ATENOLOL AND PROPRANOLOL DETERMINATION IN HUMAN PLASMA". TALANTA, 132: 15-20. DOI: 10.1016/J.TALANTA.2014.08.056
- BURKE D, HENDERSON J. (2002); "CHIRALITY: A BLUEPRINT FOR THE FUTURE". BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA, 88(4): 563-76. DOI: 10.1093/BJA/88.4.563
- CARLBERG B, SAMUELSSON O, LINDHOLM LH. (2004); "ATENOLOL IN HYPERTENSION; IS IT A WISE CHOICE?". LANCET, 364(9446): 1684-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17355-8
- CARVALHO TMJP, CAVALLI RC, CUNHA SP, BARALDI CO, MARQUES MP, ANTUNES NJ, GODOY ALPC, LANCHOTE VL. (2011); "INFLUENCE OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS ON THE STEREOSELECTIVE KINETIC DISPOSITION AND

- METABOLISM OF LABETALOL IN HYPERTENSIVE PATIENTS.” EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 67: 55–61. DOI: 10.1007/S00228-010-0896-0.
- CHAROO N, SHAMSHER A, LIAN LY, ABRAHAMSSON B, CRISTOFOLETTI R, GROOT DW, KOPP S, LANGGUTH S, POLLI J, SHAH V, DRESSMAN J. (2014); “BIOWAIVER MONOGRAPH FOR IMMEDIATE-RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS: BISOPROLOL FUMARATE”. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 103: 378-91. DOI: 10.1002/JPS.23817
- CLEMENTI WA, GARVEY TQ, CLIFTON GD, MCCOY RA, BRANDT S, SCHWARTZ S. (1994); “SINGLE DOSE PHARMACOKINETICS OF (S)-ATENOLOL ADMINISTERED ORALLY AS A SINGLE ENANTIOMER FORMULATION AND AS A RACEMIC MIXTURE (TENORMIN)”. CHIRALITY, 6(3): 169-74. DOI: 10.1002/CHIR.530060303
- DASBISWAS A, DASBISWAS D. (2010); “CHIRALLY PURE S-METOPROLOL...PLACE IN THERAPY”. INDIAN HEART JOURNAL, 62(2): 143-5. PMID: 21180306
- DE GRAAF M, RAPHAEL MF, BREUGEM CC, KNOL MJ, BRUIJNZEEL-KOOMEN CA, KON M, BREUR JM, PASMANS SG. (2013); “TREATMENT OF INFANTILE HAEMANGIOMAS WITH ATENOLOL: COMPARISON WITH A HISTORICAL PROPRANOLOL GROUP”. JOURNAL OF PLASTIC RECONSTRUCTIVE & AESTHETIC SURGERY, 66(12): 1732-40. DOI: 10.1016/J.BJPS.2013.07.035
- DE VRIES RJM, VAN DEN HEUVEL AFM, LOK DJA, CLAESSENS RJJ, BERNINK PJLM, PASTEUNING WH, KINGMA JH, DUNSELMAN PHJM, FOR THE NETHERLANDS WORKING GROUP ON CARDIOVASCULAR RESEARCH (WCN). (1996); “NIFEDIPINE GASTROINTESTINAL THERAPEUTIC SYSTEM VERSUS ATENOLOL IN STABLE ANGINA PECTORIS”. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 57: 143-50. DOI: 10.1016/S0167-5273(96)02806-9
- DEVI R, DAS SK (2017); “STUDIES DIRECTED TOWARD THE EXPLOITATION OF VICINAL DIOLS IN THE SYNTHESIS OF (+)-NEBIVOLOL INTERMEDIATES”. BEILSTEIN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY; 13: 571-8. DOI: 10.3762/BJOC.13.56.
- EGGINGER G, LINDNER W, KAHR S, STOSCHITZKY K. (1993); “STEREOSELECTIVE HPLC BIOANALYSIS OF ATENOLOL ENANTIOMERS IN PLASMA: APPLICATION TO A COMPARATIVE HUMAN PHARMACOKINETIC STUDY”. CHIRALITY, 5(7): 505-12. DOI: 10.1002/CHIR.530050706
- EL-SHMAA NS, EZZ HAA, YOUNES A. (2017). “THE EFFICACY OF LABETALOL VERSUS NITROGLYCERIN FOR INDUCTION OF CONTROLLED HYPOTENSION DURING SINUS ENDOSCOPIC SURGERY. A PROSPECTIVE, DOUBLE-BLIND AND RANDOMIZED STUDY”. JOURNAL OF CLINICAL ANESTHESIA, 39: 154-8. DOI: ORG/10.1016/J.JCLINANE.2017.03.003
- EVANGELISTA S, GARBIN U, PASINI A-F, STRANIERI C, BOCCIOLETTI V, COMINACINI L. (2007); “EFFECT OF DL-NEBIVOLOL, ITS ENANTIOMERS AND METABOLITES ON THE INTRACELLULAR PRODUCTION OF SUPEROXIDE AND NITRIC OXIDE IN HUMAN ENDOTHELIAL CELLS”. PHARMACOLOGICAL RESEARCH, 55: 303–9. DOI: 10.1016/J.PHRS.2006.12.008
- FARMER JB, KENNEDY I, LEVY GP, MARSHALL RJ. (1972); “PHARMACOLOGY OF AH 5158; A DRUG WHICH BLOCKS BOTH A- AND B-ADRENOCEPTORS”. BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 45: 660-75. DOI: 10.1111/J.1476-5381.1972.TB08125.X
- FRANKS ME, MACPHERSON GR, FIGG WD. (2004); “THALIDOMIDE”. LANCET, 363(9423): 1802-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16308-3
- GOEL TV, NIKELLY JG, SIMPSON RC, MATUSZEWSKI BK. (2004); “CHIRAL SEPARATION OF LABETALOL STEREOISOMERS IN HUMAN PLASMA BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS”. JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, 1027: 213–21. DOI: ORG/10.1016/J.CHROMA.2003.08.082
- GOLD EH, CHANG W, COHEN M, BAUM T, EHRREICH S, JOHNSON G, PRIOLI N, SYBERTZ EJ. (1982); “SYNTHESIS AND COMPARISON OF SOME CARDIOVASCULAR PROPERTIES OF THE STEREOISOMERS OF LABETALOL”. JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 25(11): 1363-70. DOI: 10.1021/JM00353A017
- GRUETTER CA. (2007); “ATENOLOL”. IN: “XPHARM: THE COMPREHENSIVE PHARMACOLOGY REFERENCE”, ENNA SJ, BYLUND DB. ELSEVIER SCIENCE (FIRM), 1-6. DOI: 10.1016/B978-008055232-3.61259-0
- HAN SW, CHOI SW, RYU KH, KIM HJ, KIM SH, SHIM WJ, CHA TJJ, CHOI DJ, KIM YS, YOO BS, KIM JH, HWANG KK, JEON H, SHIN MS. (2016); “BENEFICIAL EFFECT ON SURROGATE MARKERS OF HEART FAILURE WITH BISOPROLOL UP-TITRATION TO RECOMMENDED TARGETS IN KOREAN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION”. CARDIOVASCULAR THERAPEUTICS, 34(3): 172-9. DOI: 10.1111/1755-5922.12185
- HAO J, KIM C-H. (2010); “COMPARING THE EFFECTS OF CARVEDILOL ENANTIOMERS ON REGRESSION OF ESTABLISHED CARDIAC HYPERTROPHY INDUCED BY PRESSURE OVERLOAD”. LABORATORY ANIMAL RESEARCH, 26(1): 75-82. DOI: ORG/10.5625/LAR.2010.26.1.75
- HARO N, VECCHIO PD, MARCILIO NR, FÉRIS LA. (2017); “REMOVAL OF ATENOLOL BY ADSORPTION – STUDY OF KINETICS AND EQUILIBRIUM”. JOURNAL OF CLEANER PRODUCTION 154: 214-9. DOI: 10.1016/J.JCLEPRO.2017.03.217
- HEFNAWY M, SULTAN MA, AL-SHEHRI M. (2007); “ENANTIOANALYSIS OF BISOPROLOL IN HUMAN PLASMA WITH A MACROCYCLIC ANTIBIOTIC HPLC CHIRAL COLUMN USING FLUORESCENCE DETECTION AND SOLID PHASE EXTRACTION”. CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 55(2): 227-30. DOI: 10.1248/CPB.55.227
- HOWLAND RH. (2009); “CLINICAL IMPLICATIONS OF CHIRALITY AND STEREOCHEMISTRY IN PSYCHOPHARMACOLOGY”. JOURNAL OF PSYCHOSOCIAL NURSING, 47(8): 17-21. DOI: 10.3928/02793695-20090722-01
- HUTT AJ, O’GRADY J. (1996); “DRUG CHIRALITY: A CONSIDERATION OF THE SIGNIFICANCE OF THE STEREOCHEMISTRY OF

- ANTIMICROBIAL AGENTS". JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 37: 7–32. DISPONÍVEL EM: [HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/8647776](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647776)
- IWAKI M, NIWA T, BANDO H, ITOH M, HIROSE H, KAWASE A, KOMURA H. (2016); "APPLICATION OF SUBSTRATE DEPLETION ASSAY TO EVALUATION OF CYP ISOFORMS RESPONSIBLE FOR STEREOSELECTIVE METABOLISM OF CARVEDILOL". DRUG METAB PHARMACOKINET 31(6): 425-32. DOI: 10.1016/J.DMPK.2016.08.007
- KANNAPPAN, V, MANNEMALA, SS. (2016); "SIMULTANEOUS ENANTIOSEPARATION AND PURITY DETERMINATION OF CHIRAL SWITCHES OF AMLODIPINE AND ATENOLOL BY LIQUID CHROMATOGRAPHY". ANALYSIS, 120: 221-227. DOI: 10.1016/J.JPBA.2015.12.048
- GET RIGHTS AND CONTENT
- KARAGIANNIS A, MIKHAILIDIS DP, KAKAFIKA AI, TZIOMALOS K, ATHYROS VG. (2007); "ATENOLOL: DIFFERENCES IN MODE OF ACTION COMPARED WITH OTHER ANTIHYPERTENSIVES. AN OPPORTUNITY TO IDENTIFY FEATURES THAT INFLUENCE OUTCOME?". CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, 13(2): 229-39. DOI: 10.2174/13816120779313713
- KIM N-R, CHAE C-B. (2012); "NOVEL MODULATION TECHNIQUES USING ISOMERS AS MESSENGER MOLECULES FOR MOLECULAR COMMUNICATION VIA DIFFUSION". IEEE JOURNAL ON SELECTED AREAS IN COMMUNICATION, 31(12): 847-56. DOI: 10.1109/JSAC.2013.SUP2.12130017
- KO JK, BAN JE, KIM YH, PARK IS. (2004); "LONG-TERM EFFICACY OF ATENOLOL FOR ATRIOVENTRICULAR RECIPROCATING TACHYCARDIA IN CHILDREN LESS THAN 5 YEARS OLD". PEDIATRIC CARDIOLOGY, 25(2): 97-101. DOI: 10.1007/S00246-003-0536-X
- KWOK SY, PFLAUMER A, PANTALEO SJ, DATE E, JADHAV M, DAVIS AM. (2017); "TEN-YEAR EXPERIENCE IN ATENOLOL USE AND EXERCISE EVALUATION IN CHILDREN WITH GENETICALLY PROVEN LONG QT SYNDROME". JOURNAL OF ARRHYTHMIA, 33(6): 624-9. DOI: 10.1016/J.JOA.2017.08.004
- LAL S, DATTA M. (2015); "IN VITRO PROLONGED GASTRIC RESIDENCE AND SUSTAINED RELEASE OF ATENOLOL USING NOVEL CLAY POLYMER NANOCOMPOSITE". APPLIED CLAY SCIENCE, 114: 412–21. DOI: 10.1016/J.CLAY.2015.06.017
- LORENZ H, CZAPLA F, POLENSKE D, ELSNER MP, SEIDEL-MORGENSTERN A. (2007); "CRYSTALLIZATION BASED SEPARATION OF ENANTIOMERS (REVIEW)". JOURNAL OF THE UNIVERSITY OF CHEMICAL TECHNOLOGY AND METALLURGY, 42(1): 5-16. DOI: 10.17617/2.1757057
- MARIA VA, VICTORINO RM. (1992); "HYPERSENSITIVITY IMMUNE REACTION AS A MECHANISM FOR DILEVALOL ASSOCIATED HEPATITIS". ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, 26(7-8): 924-6. DOI: 10.1177/106002809202600713
- MARTIN LJ, PILTONEN MH, GAUTHIER J, CONVERTINO M, ACLAND EL, DOKHOLYAN NV, MOGIL JS, DIATCHENKO L, MAIXNER W. (2015); "DIFFERENCES IN THE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS AND BINDING PROPERTIES OF PROPRANOLOL AND BUPRANOLOL ENANTIOMERS". THE JOURNAL OF PAIN, 16(12): 1321-33. DOI: 10.1016/J.JPAIN.2015.09.004
- MCGAVIN JK, KEATING GM. (2002); "BISOPROLOL A REVIEW OF ITS USE IN CHRONIC HEART FAILURE". DRUGS, 62(18): 2677-96. PMID: 12466013
- MEHVAR R, BROCKS DR. (2001); "STEREOSPECIFIC PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF BETA-ADRENERGIC BLOCKERS IN HUMANS". JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACEUTICAL SCIENCES, 4(2): 185-200. PUBMED ID 11466176
- MEHVAR R, GROSS ME, KREAMER RN. (1990); "PHARMACOKINETICS OF ATENOLOL ENANTIOMERS IN HUMANS AND RATS". JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 79 (10): 881-5. DOI: 10.1002/JPS.2600791007
- METRA M, NODARI S, BIGNOTTI T, GNESIN P, TRUSSARDI E, CAS LD. (2002); "NEW AND OLD BETA-BLOCKERS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE". RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA; 93(2): 113-24. PMID:11887345
- MING K, HENG MD, IRENE ZIMMERBS. (1985); "REDUCTION OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS BY ATENOLOL". AMERICAN HEART JOURNAL, 109(6): 1273-80. DOI: 10.1016/0002-8703(85)90351-5
- MOHAN JC, SHAH SN, CHINCHANSURKAR S, DEY A, JAIN R. (2017); "REDISCOVERING CHIRALITY – ROLE OF S-METOPROLOL IN CARDIOVASCULAR DISEASE MANAGEMENT". JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF PHYSICIANS OF INDIA, 65: 74-9. DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.JAPI.ORG/JUNE\\_2017/10\\_RA\\_REDISCOVERING\\_CHIRALITY.HTML](http://www.japi.org/june_2017/10_ra_rediscovering_chirality.html)
- MOHAN SJ, MOHAN EC, YAMSANI MR. (2009); "CHIRALITY AND ITS IMPORTANCE IN PHARMACEUTICAL FIELD: AN OVERVIEW". INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND NANOTECHNOLOGY, 1(4): 309-16. DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.IJPSNONLINE.COM/ISSUES/309.PDF](http://www.ijpsnonline.com/issues/309.pdf)
- MOLTEDO JM, KIM JJ, FRIEDMAN RA, KERTESZ NJ, CANNON BC. (2011); "USE OF A CARDIOSELECTIVE BETA-BLOCKER FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH PROLONGED QT SYNDROME". PEDIATRIC CARDIOLOGY, 32(1): 63-6. DOI: 10.1007/S00246-010-9819-1
- MORGAN DJ. (1990); "CLINICAL PHARMACOKINETICS OF BETA-AGONISTS". CLINICAL PHARMACOKINETICS, 18 (4): 270-94. DOI: 10.2165/00003088-199018040-00002
- MÜNZEL T, GORI T. (2009); "NEBIVOLOL: THE SOMEWHAT-DIFFERENT B-ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKER". JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 54(16): 1491-9. DOI: 10.1016/J.JACC.2009.05.066
- MURTHY SS, SHETTY HU, NELSON WL, JACKSON PR. (1990); "LENNARD, M.S. ENANTIOSELECTIVE AND DIASTERESELECTIVE ASPECT OF THE OXIDATIVE METABOLISM OF METOPROLOL". BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, 40: 1637–44. DOI: 10.1016/0006-2952(90)90466-X
- NAGORI BP, DEORA MS, SARASWAT P. (2011); "CHIRAL DRUGS ANALYSIS AND THEIR APPLICATION". INTERNATIONAL

- JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES REVIEW AND RESEARCH, 6(2): 106-13. DISPONÍVEL EM: [HTTP://GLOBALRESEARCHONLINE.NET/JOURNALCONTENTS/VOLUME6ISSUE2/ARTICLE-018.PDF](http://globalresearchonline.net/journalcontents/volume6issue2/article-018.pdf)
- NARDOTTO GH, COELHO EB, MARQUES MP, LANCHOTE VL. (2016); "CHIRAL ANALYSIS OF CARVEDILOL AND ITS METABOLITES HYDROXYPHENYL CARVEDILOL AND O-DESMETHYL CARVEDILOL IN HUMAN PLASMA BY LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY: APPLICATION TO A CLINICAL PHARMACOKINETIC STUDY". JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, ANALYTICAL TECHNOLOGIES IN THE BIOMEDICAL AND LIFE SCIENCES; 1015-1016: 173-80. DOI: 10.1016/J.JCHROMB.2016.02.028.
- NEUGEBAUER G, AKPAN W, KAUFMANN B, REIFF K. (1990); "STEREOSELECTIVE DISPOSITION OF CARVEDILOL IN MAN AFTER INTRAVENOUS AND ORAL ADMINISTRATION OF THE RACEMIC COMPOUND". EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 38: S108-S111. DOI: 10.1007/BF01409476
- NGUYEN LA, HE H, PHAM-HUY C. (2006); "CHIRAL DRUGS: AN OVERVIEW". INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCE, 2(2): 85-100. DISPONÍVEL EM: [HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PMC/ARTICLES/PMC3614593/PDF/IJBS-2-85.PDF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614593/pdf/IJBS-2-85.pdf)
- NIKOLIC VN, JEVTOVIC-STOIMENOV T, VELICKOVIC-RADOVANOVIĆ R, ILIC S, DELJANIN-ILIC M, MARINKOVIC D, APOSTOLOVIĆ S, STANOJEVIC D, ZIVANOVIC S, STEFANOVIC N, PESIC S, ZECEVIC DR, MILOVANOVIC JR, JANKOVIC SM. (2013); "POPULATION PHARMACOKINETICS OF BISOPROLOL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE". EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 69: 859-65. DOI: 10.1007/s00228-012-1427-Y
- NOZAWA T, TAGUCHI M, TAHARA K, HASHIMOTO Y, IGARASHI N, NONOMURA M, KATO B, IGAWA A, INOUE H. (2005); "INFLUENCE OF CYP2D6 GENOTYPE ON METOPROLOL PLASMA CONCENTRATION AND B-ADRENERGIC INHIBITION DURING LONG-TERM TREATMENT A COMPARISON WITH BISOPROLOL". JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, 46(5): 713-20. PMID: 16220080
- OH PC, KANG WC, MOON J, PARK YM, KIM S, KIM MG, LEE K, AHN T, SHIN EK. (2016); "ANTI-ANGINAL AND METABOLIC EFFECTS OF CARVEDILOL AND ATENOLOL IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PARALLEL, OPEN-LABEL STUDY". AMERICAN JOURNAL OF CARDIOVASCULAR DRUGS, 16(3): 221-8. DOI: 10.1007/s40256-016-0168-1.
- OLDHAM HG, CLARKE SE. (1997); "IN VITRO IDENTIFICATION OF THE HUMAN CYTOCHROME P450 ENZYMES INVOLVED IN THE METABOLISM OF R(+)- AND S(-)-CARVEDILOL". DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, 25: 970-77. DISPONÍVEL EM: [HTTP://DMD.ASPETJOURNALS.ORG/CONTENT/DMD/25/8/970.FULL.PDF](http://dmd.aspetjournals.org/content/dmd/25/8/970.full.pdf)
- ÖZSOY AZ, NURSAL AF, ARICI A, BÜTÜN İ, UYSAL M, SAPMAZ HI, İŞGÜDER ÇK, DOĞRU HY, TAŞ U. (2016); "EFFECTS OF CARVEDILOL ON AN ISCHEMIA/REPERFUSION MODEL: BIOCHEMICAL, HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION". JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH, 42(9): 1132-40. DOI: 10.1111/jog.13028
- PEEPLIWA AK, BAGADE SV, BONDE CG. (2010); "A REVIEW: STEREOCHEMICAL CONSIDERATION AND EUDISMIC RATIO IN CHIRAL DRUG DEVELOPMENT". JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCES AND RESEARCH, 2(1): 29-45. DISPONÍVEL EM: [HTTP://JBSR.PHARMAINFO.IN/DOCUMENTS/VOL2ISSUE1/2010020105.PDF](http://jbsr.pharmainfo.in/documents/vol2issue1/2010020105.pdf)
- PUJOS E, CREN-OLIVÉ C, PAISSE O, FLAMENT-WATON MM, GRENIER-LOUSTALOT MF. (2009); "COMPARISON OF THE ANALYSIS OF B-BLOCKERS BY DIFFERENT TECHNIQUES". JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, 877: 4007-14. DOI: 10.1016/J.JCHROMB.2009.10.014
- QIAN W, YANHUI L, CHUNLI Y, LIHONG L. (2017); "ON-LINE DOUBLE FOCUSING OF ATENOLOL AND METOPROLOL IN HUMAN URINE USING CAPILLARY ELECTROPHORESIS WITH THE AID OF B-CYCLODEXTRIN". ANALYTICA CHIMICA ACTA, 978: 61-7. DOI: 10.1016/J.ACA.2017.04.052
- RADWAN TAM, FADEL NA, FAHMY RS, MUSTAFA MY. (2016); "DEXMETETOMIDINE VERSUS LABETALOL INFUSIONS FOR CONTROLLING EMERGENCE HYPERTENSION IN CRANIAL SURGERIES FOR SUPRATENTORIAL TUMORS". EGYPTIAN JOURNAL OF ANAESTHESIA, 32(4): 463-72. DOI: 10.1016/J.EGJA.2016.07.004
- RAPHAËL MF, DE GRAAF M, BREUGEM CC, PASMANS SG, BREUR JM. (2011); "ATENOLOL: A PROMISING ALTERNATIVE TO PROPRANOLOL FOR THE TREATMENT OF HEMANGIOMAS". JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, 65(2): 420-1. DOI: 10.1016/J.JAAD.2010.11.056
- RASOOL MF, KHALIL F, LÄER S. (2016); "PREDICTING STEREOSELECTIVE DISPOSITION OF CARVEDILOL IN ADULT AND PEDIATRIC CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS BY INCORPORATING PATHOPHYSIOLOGICAL CHANGES IN ORGAN BLOOD FLOWS-A PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC APPROACH." DRUG METABOLISM & DISPOSITION, 44: 1103-15. DOI: 10.1124/DMD.115.068858
- REEVES PR, MCAINSH J, MCINTOSH DAD, WINROW MJ. (1978); "METABOLISM OF ATENOLOL IN MAN". XENOBIOTICA, 8(5): 313-20. DOI: 10.3109/00498257809060956
- RICHARDS JR, LAURIN EG, TABISH N, LANGE RA. (2017); "ACUTE TOXICITY FROM TOPICAL COCAINE FOR EPISTAXIS: TREATMENT WITH LABETALOL". THE JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE, 52(3): 311-3. DOI: 10.1016/J.JEMERMED.2016.08.006
- SANAEE F, NEVES DV, LANCHOTE VL, JAMALI F. (2013); "PHARMACOKINETICS OF NEBIVOLOL IN THE RAT: LOW ORAL

- ABSORPTION, LOSS IN THE GUT AND SYSTEMIC STEREOSELECTIVITY.” *BIOPHARMACEUTICS & DRUG DISPOSITION*, 34: 312–20. DOI: 10.1002/BDD.1847.
- SCRIBA G. (2016); “CHIRAL RECOGNITION IN SEPARATION SCIENCE - AN UPDATE”. *JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A*, 1467: 56-78. DOI: 10.1016/J.CHROMA.2016.05.061
- SEKHON BS. (2013); “EXPLOITING THE POWER OF STEREOCHEMISTRY IN DRUGS: AN OVERVIEW OF RACEMIC AND ENANTIOPURE DRUGS”. *JOURNAL OF MODERN MEDICINAL CHEMISTRY*, 1: 10-36. DOI: 10.12970/2308-8044.2013.01.01.2
- SHEN Q., WANG L, ZHOU H, JIANG H, YU L, ZENG S. (2013); “STEREOSELECTIVE BINDING OF CHIRAL DRUGS TO PLASMA PROTEINS”. *ACTA PHARMACOLOGICA SINICA*, 34: 998-1006. DOI: 10.1038/APS.2013.78
- SHEN Z, LV C, ZENG S. (2016); “SIGNIFICANCE AND CHALLENGES OF STEREO SELECTIVITY ASSESS IN METHODS IN DRUG METABOLISM”. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS*, 6: 1-10. DOI: 10.1016/J.JPHA.2015.12.004
- SIDDIQI U, PLAAT F. (2017); “THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN PREGNANCY”. *ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE MEDICINE*, 18(2): 106-9. DOI: 10.1016/J.MPAIC.2016.11.005
- SIEBERT CD, HÄNSICKE A, NAGEL T. (2008); “STEREOCHEMICAL COMPARISON OF NEBIVOLOL WITH OTHER BETA-BLOCKERS”. *CHIRALITY*, 20(2): 103-9. DOI: 10.1002/CHIR.20509
- SMITH SW. (2009); “CHIRAL TOXICOLOGY: IT’S THE SAME THING... ONLY DIFFERENT”. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, 110(1): 4-30. DOI: 10.1093/TOXSCI/KFP097
- SOLOVIEVA DV, MATARRESEA M, MORESCOA RM, TODDEA S, BONASERAB TA, SUDATIB F, SIMONELLIA P, MAGNIB F, COLOMBOC D, CARPINELLIA A, KIENLEA MG, FAZIOA F. (2001); “ASYMMETRIC SYNTHESIS AND PRELIMINARY EVALUATION OF (R)- AND (S)-[11C]BISOPROLOL, A PUTATIVE B<sub>1</sub>-SELECTIVE ADRENOCEPTOR RADIOLIGAND”. *NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL*, 38: 169-80. DOI: 10.1016/S0197-0186(00)00049-8
- SRIVASTAVA S, COUTINHO E. (2010); “ADRENERGIC ANTAGONIST PROPRANOLOL AS A NOVEL, EFFECTIVE SPERMICIDE: AN NMR STUDY”. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 2(4): 196-200. DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.IJPPSJOURNAL.COM/VOL2ISSUE4/801.PDF](http://www.ijppsjournal.com/vol2issue4/801.pdf)
- STOSCHITZKY K, EGGINGER G, ZERNIG G, KLEIN W, LINDNER W. (1993); “STEREOSELECTIVE FEATURES OF (R)- AND (S)-ATENOLOL: CLINICAL PHARMACOLOGICAL, PHARMACOKINETIC, AND RADIOLIGAND BINDING STUDIES”. *CHIRALITY*, 5(1): 15-9. DOI: 10.1002/CHIR.530050104
- STOSCHITZKY K, LINDNER W, KIWOSKI W. (1995); “STEREOSELECTIVE VASCULAR EFFECTS OF THE (R)- AND (S)-ENANTIOMERS OF PROPRANOLOL AND ATENOLOL”. *JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY*, 25(2): 268-72. PMID: 7752652
- STOSCHITZKY K, ZERNIG G, LINDNER W. (1998); “RACEMIC BETA-BLOCKERS - FIXED COMBINATIONS OF DIFFERENT DRUGS”. *JOURNAL OF CLINICAL AND BASIC CARDIOLOGY*, 1(1): 15-9. DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.KUP.AT/KUP/PDF/11.PDF](http://www.kup.at/kup/pdf/11.pdf)
- SUMITHIRA G, SUJATHA M. (2013); “DRUG CHIRALITY & ITS CLINICAL SIGNIFICANCE EVIDENT, FUTURE FOR THE DEVELOPMENT/SEPARATION OF SINGLE ENANTIOMER DRUG FROM RACEMATES - THE CHIRAL SWITCH”. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED PHARMACEUTICAL GENUINE RESEARCH*, 1(1): 1-19. DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.IJAPGR.COM/LISTING\\_DETAIL/LOGO/C6D79E7B-A69B-4D5E-8AC7-D3652B91209B.PDF](http://www.ijapgr.com/listing_detail/logo/c6d79e7b-a69b-4d5e-8ac7-d3652b91209b.pdf)
- SVAN A, HEDELAND M, ARVIDSSON T, JASPER JT, SEDLAK DL, PETTERSSON CE (2015); “RAPID CHIRAL SEPARATION OF ATENOLOL, METOPROLOL, PROPRANOLOL AND THE ZWITTERIONIC METOPROLOL ACID USING SUPERCRITICAL FLUID CHROMATOGRAPHY - TANDEM MASS SPECTROMETRY - APPLICATION TO WETLAND MICROCOSMS”. *JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A*, 1409: 251-8. DOI: 10.1016/J.CHROMA.2015.07.075
- TAKEKUMA Y, YAGISAWA K, SUGAWARA M. (2012); “MUTUAL INHIBITION BETWEEN CARVEDILOL ENANTIOMERS DURING RACEMATE GLUCURONIDATION MEDIATED BY HUMAN LIVER AND INTESTINAL MICROSOMES”. *BIOLOGICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 35(2): 151-63. DOI: 10.1248/BPB.35.151
- TENERO D, BOIKE S, BOYLE D, ILSON B, FESNIAK HF, BROZENA S, JORKASKY D. (2000); “STEADY-STATE PHARMACOKINETICS OF CARVEDILOL AND ITS ENANTIOMERS IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE”. *JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY*, 40: 844-53. DOI: 10.1177/00912700022009576
- WALDECK B. (2003); “THREE-DIMENSIONAL PHARMACOLOGY, A SUBJECT RANGING FROM IGNORANCE TO OVERSTATEMENTS”. *PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY*, 93: 203-10. DOI: 10.1046/J.1600-0773.2003.PT0930502.X
- WANG D, LI F, JIANG Z, YU L, GUO X. (2014); “CHIRAL RECOGNITION MECHANISMS OF FOUR B-BLOCKERS BY HPLC WITH AMYLOSE CHIRAL STATIONARY PHASE”. *IRANIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH*, 12(2): 449-57. PMID:25237340
- WANG X, ZENG S. (2010); “STEREOSELECTIVE METABOLIC AND PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF THE CHIRAL ACTIVE COMPONENTS FROM HERBAL MEDICINES”. *CURRENT PHARMACEUTICAL ANALYSIS*, 6(1): 39-52. DOI: 10.2174/157341210790780221
- WEBER MA. (2005). “THE ROLE OF THE NEW B-BLOCKERS IN TREATING CARDIOVASCULAR DISEASE”. *AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION*, 18(S6): 169S-176S. DOI: 10.1016/J.AMJHYPER.2005.09.009