UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Influência da doença renal crônica e da hemodiálise na farmacodinâmica e farmacocinética dos isômeros do nebivolol em pacientes hipertensos

DANIEL VALENTE NEVES

Ribeirão Preto
2013

DANIEL VALENTE NEVES

Influência da doença renal crônica e da hemodiálise na farmacodinâmica e farmacocinética dos isômeros do nebivolol em pacientes hipertensos

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Toxicologia

Orientadora: Prof. Dra. Vera Lucia Lanchote

Ribeirão Preto
2013

RESUMO

RESUMO

NEVES, D. V. **Influência da doença renal crônica e da hemodiálise na farmacodinâmica e farmacocinética dos isômeros do nebivolol em pacientes hipertensos**
2013. 114f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

A doença renal crônica (DRC) está associada com inibição de sistemas enzimáticos e de transportadores de fármacos. O nebivolol, um β bloqueador de terceira geração, seletivo para receptores β_1 adrenérgicos e com atividade vasodiladora, é metabolizado principalmente por hidroxilação aromática dependente do CYP2D6, hidroxilação alicíclica e por glicuronidação. O estudo avalia a influência da DRC estágios 3 e 4 e da hemodiálise na farmacodinâmica e na farmacocinética dos isômeros do nebivolol. Os pacientes investigados divididos nos Grupos controle (n=12), DRC estágios 3 e 4 (n=12) e Hemodiálise (n=11) receberam dose única p.o. de 10 mg de nebivolol racêmico. As amostras seriadas de sangue foram coletadas até 48h após a administração do fármaco. Em cada tempo de colheita de sangue, a frequência cardíaca foi avaliada na situação de exercício isométrico durante 2 min com o *handgrip*, a 30% da contratilidade voluntária máxima. Todos os pacientes foram fenotipados como metabolizadores rápidos do metoprolol, exceto um paciente do Grupo controle fenotipado como metabolizador lento. Os isômeros do nebivolol foram analisados em plasma como concentração total empregando LC-MS/MS e coluna de fase quiral. O método foi linear no intervalo de concentrações de 25-2500 pg de cada isômero do nebivolol/mL de plasma. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados empregando o programa WinNonlin. O teste de Wilcoxon foi empregado para avaliar as razões isoméricas diferentes da unidade ($p<0,05$) e o teste de Kruskal-Wallis foi empregado para comparar os parâmetros farmacocinéticos entre os três Grupos investigados. A disposição cinética do nebivolol nos pacientes do Grupo controle é enantiosseletiva com acúmulo plasmático (Cmax 1,32 *vs* 0,88 ng/mL e $AUC^{0-\infty}$ 8,02 *vs* 4,25 ng.h/mL), menores valores de *clearance* oral aparente (623,58 vs 1176,40 L/h) e menores valores de volume aparente de distribuição (5383,30 e 6397,70 L) para o isômero *l*-nebivolol. Os parâmetros farmacocinéticos do *l*-nebivolol e *d*-nebivolol para os pacientes do Grupo DRC (n=12) permitem inferir, à semelhança do Grupo controle, maiores valores de Cmax e AUC (Cmax 2,40 *vs* 1,67 ng/mL e $AUC^{0-\infty}$ 10,20 *vs* 8,37 ng.h/mL) e menores valores de *clearance* oral aparente (491,51 vs 604,58 L/h) e de volume aparente de distribuição (3527,00 e 5232,50 L) para o isômero *l*-nebivolol. Semelhante aos Grupos controle e DRC, o Grupo Hemodiálise também apresenta enantiosseletividade com acúmulo acúmulo plasmático (Cmax 1,35 *vs* 0,78 ng/mL e $AUC^{0-\infty}$ 6,74 *vs* 4,50 ng.h/mL), menores valores de *clearance* oral aparente (742,26 *vs* 1112,10 L/h) e menores valores de volume aparente de distribuição (5704,70 *vs* 9477,10 L) para o isômero *l*-nebivolol. A farmacocinética dos isômeros do nebivolol no paciente investigado do Grupo controle, fenotipado como metabolizador lento, difere dos dados apresentados para os pacientes do Grupo controle (n=11), Grupo DRC (n=12) e Grupo Hemodiálise (n=11), fenotipados como metabolizadores rápidos, com observação de razão isomérica de AUC *l/d* de 4,77 e redução nos valores de *clearance* oral aparente de ambos os isômeros do nebivolol (67,24 *vs* 122,07 L/h, respectivamente para os isômeros *l*-nebivolol e *d*-nebivolol). Concluindo, a DRC estágios 3 e 4 e a Hemodiálise não alteram a farmacocinética de ambos os isômeros do nebivolol, o volume aparente de distribuição de ambos os isômeros do nebivolol não mostra correlação com o peso dos pacientes, assim como os valores de *clearance* aparente de ambos os isômeros não mostram correlação com o peso ou com os valores de *clearance* da creatinina dos pacientes investigados. No entanto, os valores de *clearance* aparente de ambos os isômeros do nebivolol mostram correlação significativa com a atividade do CYP2D6 avaliada através da RM_{plasma} metoprolol/α-hidroximetoprolol. A análise PK-PD foi realizada incluindo os 34 pacientes fenotipados como metabolizadores extensivos. O

modelo Emax inibitório descreveu a análise PK-PD empregando a variação da frequência cardíaca como parâmetro farmacodinâmico em função das concentrações plasmáticas do *d*-nebivolol, resultando em valores de Emax de 15,42 bpm e de EC50 de 2,26 ng/mL, seguindo a administração de dose única oral de 10 mg de nebivolol racêmico.
Palavras-chave: nebivolol, doença renal crônica, farmacocinética, fenótipo, CYP2D6.

1.INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) representa um grande problema de saúde pública no Brasil devido ao grande número de pacientes mantidos em programa crônico de diálise nos últimos anos. O censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia relata um total de 42695 pacientes em diálise no ano 2000 e 91314 pacientes em diálise no ano 2011. Os dados ainda mostram que 90,6% dos pacientes estão em hemodiálise e apenas 9,4% em diálise peritoneal (SESSO et al., 2012). O diagnóstico de base relatado por Sesso et al. (2012) no ano de 2011 dos pacientes em diálise mostra que 35% dos pacientes eram hipertensos e 28% eram diabéticos.

A prevalência de pacientes com DRC estágio 5 no Brasil é de 475 pacientes por milhão de pessoas (pmp) (SESSO et al., 2012), enquanto em outros países da América do Sul, como Chile e Uruguai, a prevalência é de 1000/ppm. A prevalência de pacientes com DRC estágio 5 em países da Europa (Holanda 926/ppm; Portugal 1590/ppm; Espanha 1046/ppm; França 1060/ppm) e da América do Norte (Estados Unidos da América 1870/ppm; Canadá 1144/pmp) é bem mais elevada quando comparada com a do Brasil (U.S. Renal Data System. 2012 USRDS Annual Data Report). A grande diferença na prevalência de pacientes com DRC estágio 5 entre o Brasil e outros países, sugere que a DRC não é adequadamente diagnosticada ou tratada em todo o território brasileiro (LUGON, 2009). Um estudo conduzido no Brasil (BASTOS et al., 2009) para verificar a prevalência dos estágios da DRC revelou que 9,6% dos pacientes investigados eram portadores de DRC, dos quais de acordo com a classificação K/DOQI 2004, 93,6% situavam-se no estágio 3, 3,9% no estágio 4 e 2,6% no estágio 5.

A DRC é definida pela *National Kidney Foundation* de acordo com o critério definido abaixo (K/DOQI, 2004):

1) lesão presente por um período igual ou superior a 3 meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem decréscimo da taxa de filtração glomerular (TFG),

manifestada por marcadores de função renal, incluindo alterações sanguíneas, urinárias e nos exames de imagem ou anormalidades patológicas.

2) TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 por um período maior ou igual a 3 meses, com ou sem lesão renal.

O estágio da DRC, de acordo com a classificação proposta pela K/DOQI, deve ser avaliado com base na função renal, independente do diagnóstico da doença renal.

Quadro 1. Classificação do estágio da DRC de acordo com o grau da lesão renal e a TFG (K/DOQI, 2004).

Estágio	Descrição	TFG (mL/min/1,73 m^2)
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90
2	Lesão renal com leve diminuição da TFG	60-89
3	Lesão renal com moderada diminuição da TFG	30-59
4	Lesão renal com acentuada diminuição da TFG	15-29
5	Falência renal funcional ou em terapia renal substitutiva	< 15

Em pacientes com DRC, a excreção do fármaco e de seus metabólitos pode ser prejudicada, acarretando excessiva acumulação no organismo. Desta forma, os pacientes com DRC podem apresentar efeitos adversos mais pronunciados em relação aos pacientes com função renal normal. A principal alteração farmacocinética na DRC é a redução na excreção renal, com observação de redução do *clearance* renal e acúmulo plasmático principalmente de fármacos com alta fração eliminada na urina sob a forma inalterada. Além disso, pode ocorrer aumento no volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos devido à retenção de líquidos e diminuição da concentração plasmática de proteínas, como a albumina que pode estar significativamente reduzida, acarretando modificações nos processos de distribuição e eliminação. Os pacientes com DRC podem apresentar aumento da concentração livre de fármacos devido ao acúmulo de componentes endógenos como uréia, hormônio paratireoidiano, sulfato de indoxila e citocinas (toxinas urêmicas), os quais deslocam o fármaco de seus sítios de ligação com a proteína

plasmática. Além disso, as toxinas urêmicas estão relacionadas com várias comorbidades que contribuem para a morbidade e/ou mortalidade cardiovascular como a insuficiência cardíaca congestiva, os transtornos de coagulação, a hipertensão, a inflamação, a resistência à insulina, as doenças vasculares, entre outras (LAM et al., 1997; VERBEECK; MUSUAMBA, 2009; NEIRYNCK et al., 2013). Os pacientes com DRC também podem apresentar aumento das concentrações plasmáticas da proteína de fase aguda α1-glicoproteína ácida com consequente aumento da ligação de fármacos de caráter básico (LAM et al., 1997; VERBEECK; MUSUAMBA, 2009). O metabolismo de fármacos com *clearance* não renal também pode ser alterado na DRC devido a ocorrência de sub-regulação do CYP2C9 (DREISBACH et al., 2003), CYP3A (DOWLING et al., 2003), CYP2C19, CYP2B6 (DREISBACH, 2009) em consequência do acúmulo de fatores urêmicos, tais como o paratormônio e as citocinas. As reações de acetilação e conjugação com o ácido glicurônico também são reduzidas (SIMARD et al., 2008; DREISBACH, 2009; MOMPER; VENKATARAMANAN; NOLIN; 2010). Dreisbach (2009) relata que a atividade das enzimas envolvidas nas reações de conjugação com o ácido glicurônico (UGT2B7) e as reações de acetilação dependentes da NAT-2 são significativamente reduzidas em pacientes com DRC. A DRC também está relacionada com modificações na expressão e/ou atividade dos transportadores de fármacos como a glicoproteina-P (P-gp), a proteína resistente a múltiplas drogas (MRP) e o polipeptídeo transportador de ânion orgânico (OATP) (NAUD et al., 2008; NAUD et al., 2012). Estudos clínicos com eritromicina marcada com C^{14} mostram que a atividade do CYP3A4, da OATP e da P-gp retornam para os níveis normais após uma sessão de hemodiálise (NOLIN et al., 2006; NOLIN, 2008).

Os pacientes que atingem os estágios avançados da DRC, avaliados com TFG < 15 mL/min/1,73m^2, são inseridos em programas de diálise ou de transplante renal. O impacto da diálise na farmacocinética dependerá da modalidade da diálise em uso pelo paciente (diálise

peritoneal ou hemodiálise) e das características físico-químicas do fármaco. A capacidade de remoção do fármaco pelo procedimento de diálise depende do peso molecular do fármaco, da ligação às proteínas plasmáticas, da hidrossolubilidade, do volume de distribuição e do *clearance*, assim como das características técnicas do procedimento de diálise tais como da membrana de diálise, do fluxo do sangue e do fluido de diálise e do tempo do tratamento dialítico. De um modo geral, os fármacos com peso molecular maior que 1000 daltons, com volume de distribuição maior que 2L/Kg e com alta ligação às proteínas plasmáticas sofrem pouca ou nenhuma influência do processo de diálise (BAUER, 2001; REDON; MARTINEZ; CHEUNG, 2010).

A ativação do sistema nervoso simpático é comum em pacientes com DRC e desempenha um papel importante tanto na gênese da hipertensão quanto na progressão do estágio da DRC, estando associada ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. A ativação adrenérgica representa um fenômeno não restrito somente a DRC em estágio 5, como previamente descrito por diferentes autores, mas um processo já detectado nos estágios iniciais da DRC. A magnitude do aumento da atividade simpática depende do estágio da DRC, ou seja, o processo é mais pronunciado quanto maior o estágio da DRC. Estas observações sugerem que o aumento da ativação simpática, avaliado pelas concentrações plasmáticas de norepinefrina e pela microneurografia do nervo peroneal, juntamente com outros fatores, participaria da progressão da DRC (ZILCH et al., 2007; GRASSI et al., 2011).

As doenças cardíacas representam as principais causas de mortes em pacientes com DRC em tratamento dialítico, sendo responsáveis por 40-45% da mortalidade. Além disso, se considerarmos as mortes cardíacas súbitas entre os pacientes em tratamento dialítico, o número chega a 60% (HERZOG, C.A., 2003; FRANCZYK-SKÓRA et al., 2012; WHITMAN; FELDIMAN; DEO, 2012). Considerando o controle rigoroso da pressão arterial como principal mecanismo para a prevenção da progressão da DRC, a busca de agentes terapêuticos

que reduzam o risco cardiovascular e melhorem a expectativa de vida do paciente, representa um dos focos atuais para os pacientes com DRC (BAKRIS et al., 2006; FAQAH; JAFAR, 2011).

O nebivolol, 1-(6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)-2-{[2-(6-fluor-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)-2-hidroxietil]amino}etan-1-ol (Fig. 1), usado na clínica no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca crônica, é um β bloqueador de terceira geração, altamente seletivo para receptores β_1 adrenérgicos e com propriedades farmacológicas que diferem dos outros β bloqueadores convencionais, pois possui ação vasodilatadora mediada pelo óxido nítrico e com efeitos benéficos na função endotelial vascular (GAO et al., 1991; SELVAN et al., 2007; GUPTA; WRIGHT, 2008).

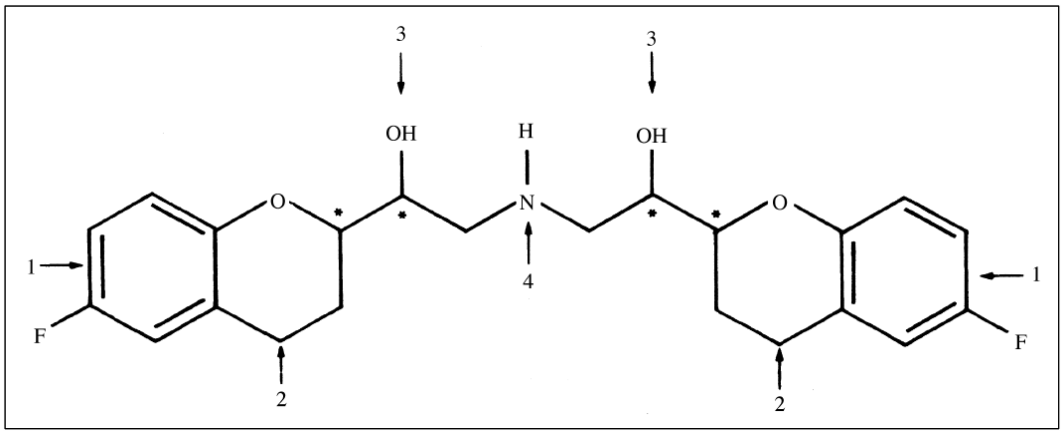

Figura 1. Estrutura do nebivolol. * Centro quiral; → principais sítios de metabolismo; 1 hidroxilação aromática, 2 oxidação alicíclica, 3 glicuronidação; 4 N-desalquilação.

O nebivolol está disponível na clínica como mistura racêmica dos isômeros *d*-nebivolol (SRRR) e *l*-nebivolol (RSSS), com atividade anti-hipertensiva atribuída principalmente ao *d*-nebivolol, o qual quando comparado ao *l*-nebivolol apresenta afinidade aproximadamente 175 vezes maior para os receptores β_1 adrenérgicos (PAUWELS; VAN GOMPEL; LEYSEN, 1991). Este β bloqueador não possui atividade simpatomimética intrínseca e é um dos mais seletivos bloqueadores β_1 adrenérgicos com afinidade de 321 vezes maior para o receptor β_1 adrenérgico do que para o receptor β_2 adrenérgico (BRIXIUS et al., 2001; BRISTOW et al., 2005). Vários outros mecanismos, além do bloqueio de receptores adrenérgicos β_1, estão envolvidos nas

propriedades hemodinâmicas do nebivolol. O nebivolol aumenta a produção e ou atividade do óxido nítrico (NO) através de vários mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. O efeito vasodilatador do nebivolol dependente do endotélio é mediado via *l*-arginina/NO no leito vascular. A liberação de NO causada pelo nebivolol é principalmente dependente do isômero *l*-nebivolol (EVANGELISTA et al., 2007). O nebivolol ativa a óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) que através da transformação da *l*-arginina em *l*-citrulina libera o NO no músculo liso onde exercerá sua atividade vasodilatadora. O nebivolol também aumenta a produção de NO no coração ao estimular os receptores adrenérgicos β_3 (MAFFEI et al., 2007; TOBLLI et al., 2012; VANHOUTTE; GAO, 2013). Além de estimular os receptores adrenérgicos β_3 e ativar diretamente a eNOS, o nebivolol também reduz a concentração de dimetil-arginina assimétrica (ADMA), que é responsável por inibir a eNOS, logo a eNOS produziria mais NO no endotélio (GARBIN et al., 2007; SEN et al., 2009). O nebivolol também exerce ação anti-oxidante inibindo a nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato (NADPH) oxidase, a qual preserva a biodisponibilidade do NO através da prevenção do desacoplamento da óxido nítrico sintetase e da formação de peroxinitrito (OELZE et al., 2006; IGNARRO, 2008; MONIGKA et al., 2012).

O nebivolol é um fármaco altamente lipofílico (coeficiente de distribuição octanol/água log P= 4,03 em pH 11,8) com eliminação dependente principalmente do metabolismo. A excreção renal do fármaco inalterado é menor que 0,05% da dose (CHEYMOL et al., 1997).

O metabolismo do nebivolol é dependente do CYP2D6, uma enzima com atividade dependente de polimorfismo genético. A freqüência de metabolizadores lentos (PM) do CYP2D6 na população caucasiana é de 7 a 10% (FUX et al., 2005; FRANK; JAEHDE; FUHR, 2007).

A alta eliminação pré-sistêmica do nebivolol é responsável por sua baixa biodisponibilidade (12%) em pacientes fenotipados como metabolizadores rápidos (EM), enquanto em pacientes fenotipados como PM os valores atingem 96% (VAN PEER et al., 1991). O tempo para o nebivolol atingir a concentração plasmática máxima (tmax) é de 0,5-2h em

pacientes EM é de 3-6h em pacientes PM. A administração oral de 5mg de nebivolol/dia, durante 7 dias, resulta em maiores valores de concentração plasmática máxima (Cmax) em pacientes PM do que em pacientes EM (VAN PEER et al., 1991).

O volume de distribuição do nebivolol é alto, com valores variando de 10,1-39,4 $L.Kg^{-1}$. A meia-vida de eliminação do nebivolol é de aproximadamente 8h em pacientes EM e de 27h em pacientes PM. As diferenças observadas nos valores de meia-vida de eliminação entre pacientes EM e PM são decorrentes dos valores de *clearance*, os quais são aproximadamente 4 vezes menores em pacientes PM (111 *vs* 30L/h). O nebivolol é um fármaco altamente ligado às proteínas plasmáticas (principalmente à albumina) de maneira não estereosseletiva (98,1 ±0,2% para *d*-nebivolol e 98,0 ± 0,3% para *l*-nebivolol) (VAN PEER et al., 1991).

A hidroxilação aromática representa a principal via de metabolismo do nebivolol em pacientes EM. Em pacientes PM e também em pacientes EM, a glicuronidação e a oxidação alicíclica constituem importantes vias metabólicas (Figura 2). A N-desalquilação é uma via metabólica pouco significativa tanto em pacientes EM quanto em pacientes PM (VAN PEER et al., 1991).

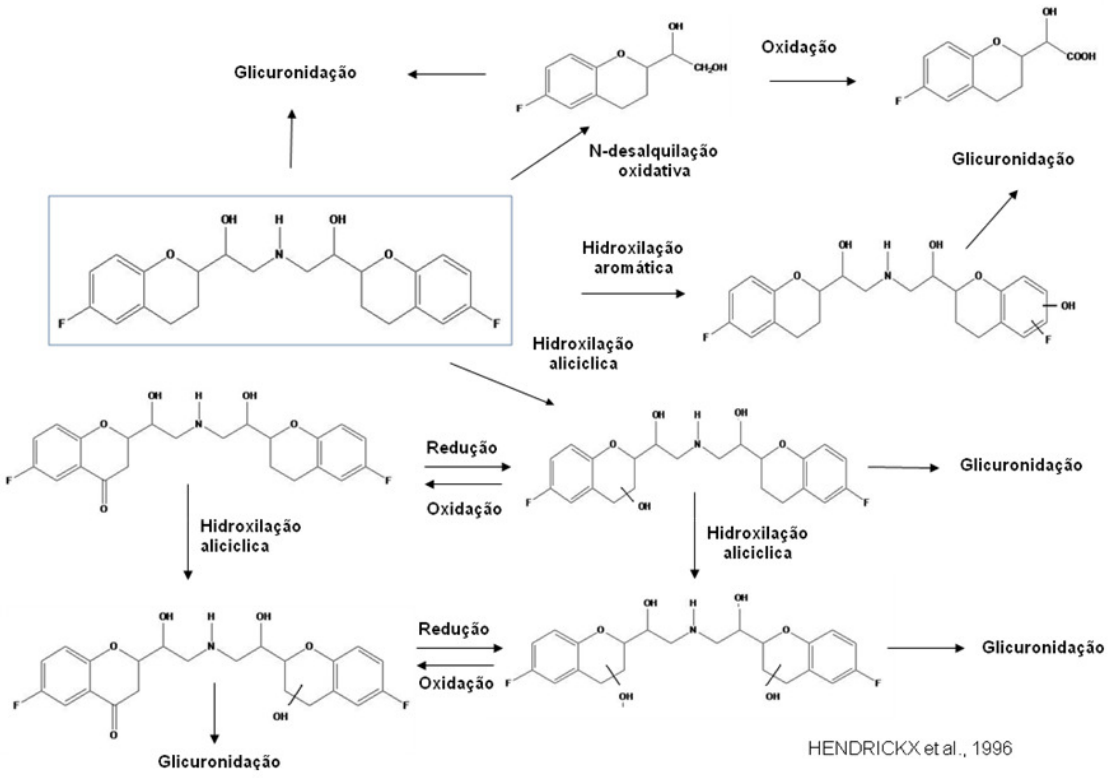

Figura 2: Metabolismo do nebivolol no homem (HENDRICKX et al., 1996)

Os conjugados com o ácido glicurônico são considerados farmacologicamente ativos e os metabólitos hidroxilados do *d*-nebivolol apresentam atividade β bloqueadora, enquanto os metabólitos hidroxilados do *l*-nebivolol retém a capacidade do fármaco inalterado de induzir a produção vascular de NO, desta forma como os metabólitos hidroxilados e os conjugados são considerados ativos, os efeitos clínicos do nebivolol não são diferentes entre os pacientes EM ou PM para o CYP2D6 (MAFFEI et al., 2006; PRISANT, 2008; LINDAMOOD et al., 2011).

Os metabólitos do nebivolol são excretados nas fezes e na urina de pacientes EM, respectivamente representando 44% e 38% da dose. Em pacientes PM, os valores correspondentes são de 13% e 66% da dose (VAN PEER et al., 1991).

O presente estudo apoia-se nos seguintes dados: 1- o uso de β bloqueadores no tratamento da hipertensão reduz a progressão da DRC avaliada pela TFG e albuminúria (HART; BAKRIS, 2007); 2- a utilização de β bloqueadores em pacientes com DRC em tratamento

hemodialítico está associada com a redução da mortalidade relacionada com o sistema cardiovascular (MATSUE et al., 2011); 3- o nebivolol é um β_1 bloqueador usado no tratamento da hipertensão arterial com observação de aumento do fluxo renal plasmático e da TFG em ratos (BAKRIS; HART; RITZ, 2006).

Considerando que o nebivolol é um fármaco essencialmente eliminado por hidroxilação aromática, glicuronidação e oxidação alicíclica (a excreção renal do fármaco inalterado é menor que 0,05% da dose) (MCNEELY; GOA, 1999), que a DRC está associada com glicuronidação reduzida (DREISBACH, 2009; MOMPER; VENKATARAMANAN; NOLIN; 2010), com redução da atividade do CYP2D6 de acordo com a progressão dos estágios da DRC (ROSTAMI-HODJEGAN; KROEMER; TUCKER, 1999), com redução na expressão e/ou atividade das demais isoformas do CYP relacionadas com o metabolismo de fármacos (PICHETTE; LEBLOND, 2003), o presente estudo visa avaliar a influência da DRC e da hemodiálise na farmacocinética dos isômeros do nebivolol em pacientes hipertensos. O estudo ainda visa estabelecer a relação farmacocinética-farmacodinâmica (PK-PD) entre as concentrações plasmáticas do isômero *d*-nebivolol e a variação da frequência cardíaca durante o exercício isométrico com o *handgrip* nos pacientes investigados.

6.CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1-O método de análise dos isômeros do nebivolol em plasma, empregando a coluna de fase quiral Chirobiotic® V acoplada ao sistema LC-MS/MS, é sensível (limite de quantificação de 25pg/mL), preciso e exato (coeficiente de variação e erros relativos < 15%), permitindo a quantificação dos isômeros até 48h após a administração de dose única de 10mg do fármaco racêmico.

2-A farmacocinética do nebivolol, avaliada em pacientes hipertensos com função renal normal, pacientes com DRC estágios 3 e 4 e pacientes em Hemodiálise, é enantiosseletiva com acúmulo plasmático do isômero *l*-nebivolol quando comparado ao isômero *d*-nebivolol.

3-O paciente fenotipado como PM do CYP2D6 mostra acúmulo plasmático preponderante para o isômero *l*-nebivolol e drástica redução dos valores de *clearance* oral aparente de ambos os isômeros do nebivolol.

4-A DRC estágios 3 e 4 e a Hemodiálise não alteram a farmacocinética de ambos os isômeros do nebivolol.

5-O *clearance* aparente de ambos os isômeros do nebivolol mostra correlação significativa com a razão metabólica metoprolol/α-hidroximetoprolol no plasma dos pacientes investigados.

6-O volume aparente de distribuição de ambos os isômeros do nebivolol não mostra correlação com o peso dos pacientes, assim como os valores de *clearance* aparente de ambos os isômeros não mostram correlação com o peso ou com os valores de *clearance* da creatinina dos pacientes investigados.

7- O parâmetro farmacodinâmico variação da frequência cardíaca, utilizando o *handgrip* a 30% da contratilidade voluntária máxima, mostrou grande variabilidade entre os pacientes investigados.

8-O modelo Emax inibitório foi considerado adequado para relacionar a variação na frequência cardíaca em função das concentrações plasmáticas do isômero *d*-nebivolol (Emax de 15,42 bpm e de EC50 de 2,26 ng/mL), seguindo a administração de dose única oral de 10 mg de nebivolol racêmico aos pacientes investigados.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOUL-ENEIN, H.Y.; ALI, I. HPLC enantiomeric resolution of nebivolol on normal and reversed amylose based chiral phases. **Pharmazie,** Riyadh, v. 56, n.3, p.214-216, 2001.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO – RE n° 899 – Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Brasília, 2003.

BAKRIS, G.L.; HART, P.; RITZ, E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. **Kidney Int.,** Chicago, v. 70, n.11, 1905-1913, 2006.

BASTOS, R.M.R., BASTOS, M.G., RIBEIRO, L.C., BASTOS, R.V., TEIXEIRA, M.T.B. Prevalence of chronic kidney disease, stages 3, 4 and 5 in adults. **Rev. Assoc. Med. Bras.,** Juiz de Fora, v.55, n.1, p.40-44, 2009.

BAUER, L.A. **Applied clinical pharmacokinetics**. United States of America, McGraw-Hill, 2001.

BRISTOW, M.R.; NELSON, P.; MINOBE, W.; JOHNSON, C**.** Characterization of β_1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium. **Am. J. Hypertens.,** P. 121, 2005.

BRIXIUS, K.; BUNDKIRCHEN, A.; BÖLCK, B.; MEHLHORN, U.; SCHWINGER, R.H. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. **Br. J. Pharmacol.**, Cologne, v.133, n.8, p.1330-1338, 2001.

CHEYMOL, G.; WOESTENBORGHS, R.; SNOECK, E.; IANUCCI, R.; LE MOING, J.P.; NADITCH, L.; LEVRON, J.C.; POIRIES, J.M. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Paris, v.51, n.6, p.493-498, 1997.

DOWLING, T.C., BRIGLIA, A.E., FINK, J.C., HANES, D.S., LIGHT, P.D., STACKIEWICZ, L., KARYEKAR, C.S., EDDINGTON, N.D., WEIR, M.R., HENRICH W.L. Characterization of hepatic cytochrome p4503A activity in patients with end-stage renal disease. C**lin. Pharmacol. Ther.,** Baltimore, v.73, n.5, p.427-434, 2003.

DREISBACH, A. W.; JAPA, S.; GEBREKAL, A. B.; MOWRY, S. E.; LERTORA, J.J.; KAMATH, B.L.; RETTIE, A.E. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. **Clin. Pharmacol. Ther.,** St. Louis, v.73, n.5, p.475-477, 2003.

DREISBACH, A.W. The influence of chronic renal failure on drug metabolism and transport. **Clin. Pharmacol. Ther.,** Mississipi, v.86, n.5, p.553-556, 2009.

DREISBACH, A.W.; LERTORA, J.J. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.,** Mississipi, v.4, n.8, p.1065-1074, 2008.

DUPONT, W.D.; PLUMMER, W.D. PS power and sample size program available for free on the Internet. **Controlled Clin. Trials**, Nashville, v.18, n.3, p. 274, 1997.

DUPREZ, D.; LEFEBVRE, R.; DE BACKER, T.; DE SUTTER, P.; TROUERBACH, J.;,CLEMENT, D.L. Influence of nebivolol on the cardiovascular hemodynamics during postural changes and isometric exercise. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, Gentv. 5, n.4, p.709-717, 1991.

EVANGELISTA, S.; GARBIN, U.; FRATTA-PASINI, A.; STRANIERI, C.; BOCCIOLETTI, V.; COMINACINI, L. Effect of dl-nebivolol, its enantiomers and metabolites on the intracellular production of superoxide and nitric oxide in human endothelial cells. **Pharmacol. Res.,** Firenze, v. 55, n.4, p.303–309, 2007.

FAQAH, A.; JAFAR, T.H. Control of blood pressure in chronic kidney disease: how long to go? **Nephron. Clin. Pract.,** Basel, v.119, n.4, p. c324-331, 2011.

FRANCZYK-SKÓRA, B.; GLUBA, A.; BANACH, M.; KOZŁOWSKI, D.; MAŁYSZKO, J.; RYSZ, J. Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. **BMC Nephrol.,** Lodz, v.13, p.162, 2012.

FRANK, D.; JAEHDE, U.; FUHR, U. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping. **Eur. J. Clin. Pharmacol.,** Köln, v. 63, n.4, p.321-333, 2007.

FUX, R.; MÖRIKE, K.; PRÖHMER, A.M.; DELABAR, U.; SCHWAB, M.; SCHAEFFELER, E.; LORENZ, G.; GLEITER, C.H.; EICHELBAUM, M.; KIVISTÖ, K.T. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. **Clin. Pharmacol. Ther**., Tübingen, v. 78, n.4, p. 378-387, 2005.

GAO, Y.; NAGAO, T,; BOND, R.A.; JANSSENS, W.J.; VANHOUTTE, P.M. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. **J. Cardiovasc. Pharmacol**., Houston, v.17, n.6, p. 964-969, 1991.

GARBIN, U.; PASINI, A.F.; STRANIERI, C.; MANFRO, S.; BOCCIOLETTI, V.; COMINACINI, L. Nebivolol reduces asymmetric dimethylarginine in endothelial cells by increasing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 (DDAH2) expression and activity. **Pharmacol. Res.,** Verona, v.56, n.6, p.515-521, 2007.

GRASSI, G.; QUARTI-TREVANO, F.; SERAVALLE, G.; ARENARE, F.; VOLPE, M.; FURIANI, S.; DELL'ORO, R.; MANCIA, G. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. **Hypertension**, Monza, v.57, n.4, p.846-851, 2011.

GUPTA, S., WRIGHT, H.M. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. **Cardiovasc. Ther.**, Jersey, v.26, n.3, p.189-202, 2008.

HART, P.D.; BAKRIS, G.L. Should beta-blockers be used to control hypertension in people with chronic kidney disease? **Semin. Nephrol.**, Chicago, v. 27, n.5, p.555-564, 2007.

HENDRICKX, J.; BOCKX, M.; ZWIJSEN, C.; BORGMANS, C.; MANNENS, G.; MEULDERMANS, W.; HEYKANTS, J. Location of the hydroxyl functions in hydroxylated metabolites of nebivolol in different animal species and human subjects as determined by on-line high-performance liquid chromatography-diode-array detection. **J. Chromatogr. A.,** Beerse**,** v.5, n.729 (1-2), p.341-354, 1996.

HERZOG, C.A. Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. **Kidney Int. Suppl.**, Minnesota, v.63, v. 84, S197-200, 2003.

HIMMELMANN, A.; HENDER, T.; SNOECK, E.; LUNDGREN, B.; HEDNER, J. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral *d*- and *l*- nebivolol in hypertensive patients. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Göteborg, v.51, n. 3-4, p.259-264, 1996.

IGNARRO, L.J. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol. **Cardiovasc. Ther.,** Los Angeles, v.26, n.2, p.115-134, 2008.

K/DOQI. Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. **Am. J. Kidney Dis.**, Boston, v. 43, supl. 1, s1-s290, 2004.

KAMALI, F.; HOWES, A.; THOMAS, S.H.; FORD, G.A.; SNOECK, E. A pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between nebivolol and the H2- receptor and ranitidine. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, New Castle, v.43, n.2, p.201-204, 1997.

KAMIYA, A., MICHIKAMI, D., FU, Q., NIIMI, Y., IWASE, S., MANO, T., SUZUMURA, A. Static handgrip exercise modifies arterial baroreflex control of vascular sympathetic outflow in humans. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.,** Nagoya, v.281, n.4, p.1134-1139, 2001.

KUBO, T.; AZEVEDO, E. R.; NEWTON, G. E.; PARKER, J. D.; FLORAS, J. S. Lack of evidence for peripheral alpha(1)-adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol. **J. Am. Coll. Cardiol.,** Toronto, v. 38, n.5, p. 1463-1469, 2001.

LAM, Y.W.; BANERJI, S.; HATFIELD, C.; TALBERT, R.L. Principles of drug administration in renal insufficiency. **Clin. Pharmacokinet.,** Texas, v.32, n.1, p.30-57, 1997.

LEFEBVRE, J.; POIRIER, L.; POIRIER, P.; TURGEON, J.; LACOURCIERE, Y. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essencial hypertension. **Br. J. Clin. Pharmacol.,** Québec, v.63, n.5, p.575-582, 2006.

LINDAMOOD, C.; ORTIZ, S.; SHAW, A.; RACKLET, R.; GORSKI, C. Effects of commonly administered agents and genetics on nebivolol pharmacokinetics drug-drug interaction studies. **J. Clin. Pharmacol.,** Jersey, v.51, n.4, p.575-585, 2011.

LUGON, J.R. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. **Ethn. Dis.**, Rio de Janeiro, v.19 (Suppl 1): S1-7-9, 2009.

MAFFEI, A.; DI PARDO, A.; CARANGI, R.; CARULLO, P.; POULET, R.; GENTILE, M.T.; VECCHIONE, C.; LEMBO, G. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. **Hypertension,** Pozzilli, v.50, n.4, p.652-656, 2007.

MAFFEI, A.; VECCHIONE, C.; ARETINI, A.; POULET, R.; BETTARINI, U.; GENTILE, M. T.; CIFELLI, G.; LEMBO, G. Characterization of nitric oxide release by nebivolol and its metabolites. **Am. J. Hypertens.**, Rome, v.19, n.6, p.579-586, 2006.

MATSUE, Y.; SUZUKI, M.; NAGAHORI, W.; OHNO, M.; MATSUMURA, A.; HASHIMOTO, Y. Beta-blocker prevents sudden cardiac death in patients with hemodialysis. **Int. J. Cardiol.,** Kamogawa-shi, 2011. In Press.

MCNEELY, W.; GOA, K.L. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. **Drugs,** Auckland**,** v. 57, n.4, p.633-51, 1999.

MICHAUD, J.; DUBÉ, P.; NAUD, J.; LEBLOND, F.A.; DESBIENS, K.; BONNARDEAUX, A.; PICHETTE, V. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P450. **Br. J. Pharmacol.**, Montreal, v. 144, n.8, p.1067-1077, 2005.

MOMPER, J.D.; VENKATARAMANAN, R.; NOLIN, T.D. Nonrenal drug clearance in CKD: Searching for the path less traveled. **Adv. Chronic Kidney Dis.,** Pittsburgh, v.17, n.5, p.384-91, 2010.

MONINGKA, N.C.; TSAROVA, T.; SASSER, J.M.; BAYLIS, C. Protective actions of nebivolol on chronic nitric oxide synthase inhibition-induced hypertension and chronic kidney disease in the rat: a comparison with angiotensin II receptor blockade. **Nephrol. Dial. Transplant.,** Florida**,** v.27, n.3, p.913-20, 2012.

NAUD, J., MICHAUD, J., LEBLOND, F.A., LEFRANCOIS, S., BONNARDEAUX, A., PICHETTE, V. Effects of chronic renal failure on liver drug transporters. **Drug Metab. Dispos.,** Montreal, v.36, n.1, p.124-128, 2008.

NAUD, J.; NOLIN, T.D.; LEBLOND, F.A.; PICHETTE, V. Current understanding of drug disposition in kidney disease. **J. Clin. Pharmacol.,** Montreal, v.52, (1 Suppl), p.10S-22S, 2012.

NEIRYNCK, N.; VANHOLDER, R.; SCHEPERS, E.; ELOOT, S.; PLETINCK, A.; GLORIEUX, G. An update on uremic toxins. **Int. Urol. Nephrol.**, Guent, v.45, n.1, p.139-150, 2013.

NOLIN, T.D. Altered nonrenal drug clearance in ESRD. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, Portland, v.17, n.6, p.555-559, 2008.

NOLIN, T.D., APPIAH, K., KENDRICK, S.A., LE, P., MCMONAGLE, E., HIMMELFARB, J. Hemodialysis acutely improves hepatic CYP3A4 metabolic activity. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Portland, v.17, n.9, p.2363-2367, 2006.

OELZE, M.; DAIBER, A.; BRANDES, R.P.; HORTMANN, M.; WENZEL, P.; HINK, U.; SCHULZ, E.; MOLLNAU, H.; VON SANDERSLEBEN, A.; KLESCHYOV, A.L.; MÜLSCH, A.; LI, H.; FÖRSTERMANN, U.; MÜNZEL, T. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. **Hypertension,** Mainz, v.48, n.4, p.677-684, 2006.

PAUWELS, P.J.; VAN GOMPEL, P.; LEYSEN, J.E. Human beta 1- and beta 2-adrenergic receptor binding and mediated accumulation of cAMP in transfected Chinese hamster ovary cells. Profile of nebivolol and known beta-adrenergic blockers. **Biochem. Pharmacol.**, Beerse, v.42, n.9, p.1683-1689, 1991.

PICHETTE, V.; LEBLOND, F.A. Drug metabolism in chronic renal failure. **Curr. Drug Metab.**, Montreal, v.4, n.2, p.91-103, 2003.

PRISANT, L. M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta1-blocker. **J. Clin. Pharmacol.,** Augusta, v. 48, n.2, p. 225-239, 2008.

RAMAKRISHNA, N.V.S.; VISHWOTTAM, K.N.; KOTESHWARA, M.; MANOJ, S.; SANTOSH, M.; VARMA, D.P. Rapid quantification of nebivolol in human plasma by liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, Hyderabad, v.39, n.5, p.1006-1013, 2005.

REDON, J.; MARTINEZ, F.; CHEUNG, A.K. Special considerations for antihypertensive agents in dialysis patients. **Blood Purif.**, Valencia, v.29, n.2, p.93-98. 2010.

ROSTAMI-HODJEGAN, A.; KROEMER, H.K.; TUCKER, G. T. In vivo indices of enzyme activity: the effect of renal impairment on the assessment of CYP2D6 activity. **Pharmacogenetics**, Sheffield, v.9, n.3, p. 277-286, 1999.

SELVAN, P.S; VEERAN GODWDA, K; MANDAL,U; SAM SOLOMON, W.D; PAL, T.K. Simultaneous determination of fixed dose combination of nebivolol and valsartan in human plasma by liquid chromatographic-tandem mass spectrometry and its application to pharmacokinetic study. **Journal of Cromatography B.,** Kolkata, v.858, n.1-2, p.143-150, 2007.

SEN, N.; TAVIL, Y.; ERDAMAR, H.; YAZICI, H.U.; CAKIR, E.; AKGÜL, E.O.; BILGI, C.; ERBIL, M.K.; POYRAZ, F.; OKYAY, K.; TURFAN, M.; CEMRI, M. Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X. **Anadolu Kardiyol Derg.,** Ankara**,** v.9, n.5, p.371-379, 2009.

SESSO, R.C.; LOPES, A.A.; THOMÉ, F.S., LUGON, J.R.; WATANABE, Y.; SANTOS, D.R. Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011. **J. Bras. Nefrol.,** São Paulo, v.34, n.3, p.272-277, 2012.

SHAW, A. A.; LIU, S.; ZACHWIEJA, L. F.; EDDY, T.; DONNELLY, C. M.; HUANG, M. Y. Effects of varying degrees of renal impair-ment on the pharmacokinetic disposition of nebivolol. **American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics,** Philadelphia, v.77, 2005.

SILVA, F.G. da. Influência do Diabetes mellitus e da insuficiência renal crônica em tratamento dialítico na farmacocinética e farmacodinâmica do carvedilol em pacientes hipertensos. 2008. 145f. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SIMARD, E., NAUD, J., MICHAUD, J., LEBLOND, F.A., BONNARDEAUX, A., GUILLEMETTE, C., SIM, E., PICHETTE, V. Downregulation of hepatic acetylation of drugs in chronic renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Montreal, v.19, n.7, p.1352-1359, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol**., v.95 (1 supl.1), p. 1-51, 2010.

SOHN, D.R., KUSAKA, M., SHIN, S.G., JANG. I.J., CHIBA, K., ISHIZAKI, T. Utility of a one-point (3-hour postdose) plasma metabolic ratio as a phenotyping test using metoprolol in two east Asian populations. **Ther. Drug Monit.,** Chinju**,** v.14, n.3, p.184-189, 1992.

SUN, H.; FRASSETTO, L.; BENET, L.Z. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. **Pharmacol. Ther.,** San Francisco, v.109, n.1-2, p.1-11, 2006.

TOBLLI, J.E.; DIGENNARO, F.; GIANI, J.F.; DOMINICI, F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. **Vasc. Health Risk Manag.,** Buenos Aires, v.8, p.151-160, 2012.

US Renal Data System, **USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States**, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.

VANHOUTTE, P.M.; GAO, Y. Beta blockers, nitric oxide, and cardiovascular disease. **Curr. Opin. Pharmacol.,** Li Ka Shing, 2013. In press.

VAN NUETEN L, DE CRÉE J. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. **Cardiovasc. Drugs Ther.,** Beerse, v.12, n.4, p.339-344, 1998.

VAN PEER, A.; SNOECK, E.; WOESTENBORGHS, R.; VAN DE VELDE, V.; MANNENS, G.; MEULDERMANS, W.; HEYKANTS, J. Clinical pharmacokinetics of nebivolol. A review. **Drug Invest.**, Beerse, v.3, (Supl. 1), p.25-30, 1991.

VERBEECK, R.K.; MUSUAMBA, F.T**.** Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction**. Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Grahamstown, v.65, n.8, p.757-773, 2009.

WHITMAN, I.R.; FELDMAN, H.I.; DEO, R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Philadelphia, v.23, n.12, p.1929-1939, 2012.

YE, S.; OZGUR, B.; CAMPESE, V.M. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. **Kidney Int.**, Los Angeles, v.51, n.3, p.722-727, 1997.

ZILCH, O.; VOS, P.F.; OEY, P.L.; CRAMER, M.J.; LIGTENBERG, G.; KOOMANS, H.A.; BLANKESTIJN, P.J. Sympathetic hyperactivity in haemodialysis patients is reduced by short daily haemodialysis. **J. Hypertens.**, Utrecht, v.25, n.6, p.1285-1289, 2007.