UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas

Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes coronarianos submetidos à revascularização do miocárdio.
Influência da circulação extracorpórea sobre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca

Fátima da Silva Leite

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Profa. Tit. Silvia Regina C. J. Santos

São Paulo
2006

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas

Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes
coronarianos submetidos à revascularização do miocárdio.
Influência da circulação extracorpórea sobre as concentrações
plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca

Fátima da Silva Leite

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Profa. Tit. Silvia Regina C. J. Santos

São Paulo
2006

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Leite, Fátima da Silva
L533a Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes
coronarianos submetidos à revascularização do miocárdio.
Influência da circulação extracorpórea sobre as concentrações
plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia
cardíaca / Fátima da Silva Leite. -- São Paulo, 2006.
183p.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises
Clínicas e Toxicológicas.

Orientador: Santos, Silvia Regina Cavani Jorge

1. Farmacocinética I. T. II. Santos, Silvia Regina
Cavani Jorge Santos, orientador.

615.7f CDD

Fátima da Silva Leite

Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes coronarianos submetidos à revascularização do miocárdio.
Influência da circulação extracorpórea sobre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, __ de _____ de 2006.

*"Um gênio é uma pessoa de talento
que faz toda a lição de casa"*

(Thomas A. Edison)

DEDICATÓRIA

À minha mãe Dalva pelo exemplo de amor e dedicação as suas filhas.

Agradeço a você, por me ajudar a tornar este sonho possível.

Ao meu pai José (*in memorium*)

pelo seu amor incondicional em todos os momentos;

para que você possa sempre se orgulhar da sua filha.

A você, meu eterno amor e agradecimento.

À Deus

pela oportunidade concedida.

AGRADECIMENTOS

A Professora Silvia Regina Cavani Jorge Santos pela sua grande amizade, confiança e cumplicidade nestes últimos anos, bem como pelas nossas preciosas discussões acadêmicas que tanto auxiliaram no desenvolvimento deste trabalho e no meu crescimento pessoal e profissional. A você, minha admiração pelo seu grande exemplo profissional de constante amor e dedicação à vida acadêmica.

A Professora Vera Lúcia Lanchote pelas inúmeras revisões e preciosas sugestões que foram fundamentais para o aprimoramento deste trabalho. Além disso, é sempre um prazer e um grande aprendizado discutir farmacocinética com uma pessoa tão competente e profissional quando você.

A coordenadora Regina Lucia Moraes Moreau pela oportunidade concedida e principalmente por sempre acreditar em mim e no meu sucesso profissional. Agradeço ainda a você, pelas importantes sugestões durante a elaboração deste trabalho.

A professora Elisabeth de Souza Nascimento por seu constante apoio e incentivo. Agradeço ainda, pelos agradáveis momentos compartilhados com seus “aluninhos” durante as suas aulas.

A minha irmã Claudia pelas inúmeras 24 horas de amizade e companheirismo, momentos estes que foram de fundamental importância para o término desta longa jornada. Pode ter certeza, que aconteça o que acontecer, estaremos sempre juntas.

Aos meus tios e padrinhos, João e Sonia, pelo seu grande amor, constante dedicação e precioso apoio em todos os momentos. Agradeço a vocês, por estarem sempre presentes em minha vida.

Em memória da minha querida avó Bealina, presença fundamental na minha infância e adolescência, por seu eterno amor e carinho. A você, minhas saudades.

Aos amigos e colegas de laboratório (Andreia, Carlos, Célia, Cristina, Danielle, Gislei, Graziela, Jorge, Karin, Mauro, Noeli, Valéria e Verônica) pelos agradáveis momentos compartilhados nos últimos anos, momentos estes que serão guardados com muito carinho.

Aos funcionários Edgar e Adriana pelo auxílio durante a realização deste trabalho. Agradeço ainda, por todo carinho e dedicação durante as minhas “férias” no laboratório.

A equipe de anestesiologia do Instituto do Coração HC FMUSP (Profª. Maria José, Luciana e Wesley) pela valiosa parceria na realização deste trabalho.

Aos pacientes que aceitaram em participar deste projeto acadêmico, visto que sem eles a realização do mesmo não seria possível. Espero que de alguma forma, tenhamos contribuído para a melhora da farmacoterapia no país.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO

OBJETIVOS

GENERALIDADES

1) USO TERAPÊUTICO DOS BETA-BLOQUEADORES	8
2) EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ATENOLOL	11
3) FARMACOCINÉTICA DOS BETA-BLOQUEADORES	14
3.1) Farmacocinética do atenolol	15
3.2) Correlação farmacocinética-farmacodinâmica do atenolol	21
4) CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA	24
4.1) Protocolo da instalação da circulação extracorpórea	25
4.2) Fatores durante a CEC que afetam a farmacocinética dos fármacos	27
4.3) Associação entre insuficiência renal aguda e cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea	30

CAPÍTULO I - DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DO ATENOLOL EM PLASMA

1) MATERIAIS E MÉTODO	35
1.1) Reagentes, soluções e padrões de referência	35
1.2) Preparo da amostra	36
1.3) Análise cromatográfica	36
1.4) Validação do método analítico	38
2) RESULTADOS	42
3) DISCUSSÃO	51

CAPÍTULO II - MONITORAMENTO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO ATENOLOL NO INTRA-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA COM E SEM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

1) MATERIAIS E MÉTODO	57
1.1) ETAPA CLÍNICA	57
1.1.1) Casuística	57

1.1.2) Protocolo clínico	63
1.2) ETAPA ANALÍTICA	66
1.3) ETAPA ESTATÍSTICA	66
2) RESULTADOS	67
2.1) Casuística	67
2.2) Avaliação da função renal dos pacientes investigados	69
2.3) Avaliação da posologia do atenolol administrado no pré-operatório de cirurgia cardíaca	70
2.4) Avaliação das concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca	71
2.5) Avaliação da correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca e a função renal dos pacientes investigados	79
3) DISCUSSÃO	83
3.1) Avaliação das concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca	83
3.2) Avaliação das correlações entre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca e a função renal dos pacientes investigados	88
CAPÍTULO III - AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS E DA FARMACOCINETICA DO ATENOLOL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CORONARIANA	91
1) MATERIAIS E MÉTODO	92
1.1) ETAPA CLÍNICA	92
1.1.1) Casuística	92
1.1.2) Protocolo clínico	95
1.2) ETAPA ANALÍTICA	98
1.3) ETAPA ESTATÍSTICA	98
1.3.1) Avaliação das concentrações plasmáticas e da disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca	98
1.3.2) Avaliação da variabilidade das concentrações plasmáticas e do acúmulo do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana	100
2) RESULTADOS	101
2.1) Casuística	101
2.2) Avaliação da posologia do atenolol	102
2.3) Avaliação das concentrações plasmáticas do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca	103
2.4) Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana	105

2.5) Avaliação da variabilidade das concentrações plasmáticas e do acúmulo do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana	109
3) DISCUSSÃO	116
3.1) Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana	116
3.2) Avaliação da variabilidade das concentrações plasmáticas e do acúmulo do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana	119
4) RELATO DE CASO: FARMACOCINÉTICA DO ATENOLOL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ASSOCIADA À DOENÇA CORONARIANA ISQUÊMICA	122
4.1) Relato de caso	122
4.2) Resultados	123
4.3) Discussão	125
CONCLUSÕES	127
REFERÊNCIAS	130
APÊNDICES	i
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	ii
• Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	iii
• Cartas de Aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa	vii
DADOS INDIVIDUAIS E POPULACIONAIS DOS PACIENTES INVESTIGADOS NO INTRA-OPERATÓRIO (GRUPOS CEC E SEM CEC)	x
DADOS INDIVIDUAIS E POPULACIONAIS DOS PACIENTES INVESTIGADOS NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO	xxi

LISTAGEM DE TABELAS

TABELA 1 – Estudos de precisão e exatidão do atenolol intra e inter-dias.

TABELA 2 – Estudo de robustez do método analítico.

TABELA 3 - Estabilidade do atenolol após ciclos de congelamento e descongelamento.

TABELA 4 - Estabilidade do atenolol no tempo e condição de análise.

TABELA 5 - Estabilidade de longa duração do atenolol.

TABELA 6 - Estabilidade das soluções padrão de atenolol e sotalol mantidas a temperatura ambiente durante determinado período, previamente à extração.

TABELA 7- Caracterização dos pacientes investigados no GRUPO CEC.

TABELA 8 - Caracterização dos pacientes investigados no GRUPO SEM CEC.

TABELA 9 - Avaliação da função renal dos pacientes investigados no GRUPO CEC.

TABELA 10- Avaliação da função renal dos pacientes investigados no GRUPO SEM CEC.

TABELA 11 - Dados descritivos da posologia do atenolol no pré-operatório e intervalo de tempo decorrido entre a administração da última dose e os momentos de coleta no GRUPO CEC.

TABELA 12 - Dados descritivos da posologia do atenolol no pré-operatório e intervalo de tempo decorrido entre a administração da última dose e os momentos de coleta no GRUPO SEM CEC.

TABELA 13 - Concentrações plasmáticas (ng/ml) de atenolol obtidas no intra-operatório de cirurgia cardíaca para os pacientes investigados no GRUPO CEC.

TABELA 14 - Concentrações plasmáticas (ng/ml) de atenolol obtidas no intra-operatório de cirurgia cardíaca para os pacientes investigados no GRUPO SEM CEC.

TABELA 15 – Análise estatística das concentrações plasmáticas de atenolol (obtidas e normalizadas) nos GRUPOS CEC e SEM CEC.

TABELA 16 - Análise estatística das concentrações plasmáticas de atenolol (ng/mL) obtidas no início e final da cirurgia cardíaca.

TABELA 17 - Caracterização dos pacientes investigados nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca.

TABELA 18- Dados descritivos da posologia do atenolol dos pacientes investigados nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca.

TABELA 19 - Concentrações plasmáticas (ng/ml) de atenolol no período pré-operatório de cirurgia cardíaca.

TABELA 20 - Concentrações plasmáticas (ng/ml) de atenolol no período pós-operatório de cirurgia cardíaca.

TABELA 21 – Avaliação da disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca.

TABELA 22 – Concentrações plasmáticas do atenolol (ng/mL) nos respectivos momentos de coleta.

TABELA 23 – Avaliação da permanência do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana.

TABELA 24 – Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana.

TABELA 25 – Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos do atenolol na insuficiência cardíaca associada à doença coronariana isquêmica (relato de caso # S-T).

LISTAGEM DE FIGURAS

FIGURA 1 - Perfil de branco de plasma utilizado no teste da especificidade para determinação do atenolol nas amostras de plasma. (A) plasma normal, (B) plasma hemolizado, (C) plasma lipêmico.

FIGURA 2 - Perfil cromatográfico do atenolol em plasma. Cromatogramas: (A) branco contendo PI, (B) padrão de atenolol (450 ng/mL) contendo PI, (C) amostra de paciente contendo PI. Pico de Atenolol: 12,7 minutos e Sotalol (PI): 10,4 minutos.

FIGURA 3 - Curva do estudo da linearidade do atenolol.

FIGURA 4 - Curva de calibração diária do atenolol em plasma.

FIGURA 5 - Curva do estudo da recuperação do atenolol.

FIGURA 6 - Curva do estudo da precisão intra-dia do atenolol.

FIGURA 7 - Curva do estudo da precisão inter-dias do atenolol.

FIGURA 8 - Curva do estudo da exatidão intra-dia do atenolol.

FIGURA 9 - Curva do estudo da exatidão inter-dias do atenolol.

FIGURA 10 - Dados individuais das concentrações plasmáticas de atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca no GRUPO CEC.

FIGURA 11 - Dados individuais das concentrações plasmáticas de atenolol no início e término da cirurgia cardíaca no GRUPO SEM CEC.

FIGURA 12 - Concentrações plasmáticas de atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca nos GRUPO CEC e SEM CEC.

FIGURA 13 - Correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol no início da cirurgia cardíaca *versus* a função renal dos pacientes investigados (grupos CEC e SEM CEC).

FIGURA 14 - Correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol no final da cirurgia cardíaca *versus* a função renal dos pacientes investigados (grupos CEC e SEM CEC).

FIGURA 15 - Curvas de decaimento do atenolol plasmático no intervalo de tempo nos períodos pré (0-12 h) e pós-operatório (0-24 h) de cirurgia cardíaca.

FIGURA 16 - Parâmetros farmacocinéticos do atenolol em pacientes avaliados nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca.

FIGURA 17 - Correlação linear (teste de Spearman) entre os parâmetros farmacocinéticos obtidos nos períodos pré e pós-operatório de revascularização do miocárdio.

FIGURA 18 - Variabilidade inter-pacientes para as concentrações plasmáticas de atenolol após administração dos regimes posológicos empregados para o controle da insuficiência coronariana. (A): $\log C$ *versus* tempo; (B): $\log C / \text{dose administrada}$ *versus* tempo.

FIGURA 19 - Flutuação das concentrações plasmáticas do atenolol em função do: (A) número de dose / dia; (B) intervalo de doses normalizado com a meia vida biológica; (C) dose administrada no intervalo de doses.

FIGURA 20 - Correlação entre fator de retenção do atenolol *versus*: (A) intervalo de doses normalizado com a meia vida biológica; (B) razão $C_{\min}/C_{\max}$.

FIGURA 21 - Correlação entre a flutuação das concentrações plasmáticas e os parâmetros farmacocinéticos estimados (V_d e Cl) nos pacientes portadores de insuficiência coronariana.

FIGURA 22 - Avaliação das concentrações plasmáticas de atenolol na insuficiência cardíaca associada à doença coronariana isquêmica.

Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes coronarianos submetidos à revascularização do miocárdio. Influência da circulação extracorpórea sobre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca.

Fátima da Silva Leite

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, SP, Brasil

Pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (RM), frequentemente utilizam beta-bloqueadores no pré-operatório para o controle da angina *pectoris*, e continuam o tratamento após a cirurgia, para a redução de mortalidade e complicações cardiovasculares perioperatórias. Entretanto, a circulação extracorpórea (CEC), empregada na maioria das cirurgias cardíacas, pode alterar as concentrações plasmáticas e a disposição cinética de muitos fármacos, e consequentemente seus efeitos terapêuticos. O atenolol é um beta-bloqueador altamente hidrossolúvel, de absorção incompleta e eliminação renal-dependente. O objetivo deste estudo foi o de investigar a influência da CEC sobre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca, além de comparar a sua farmacocinética no pré e pós-operatório de RM com CEC, em pacientes com insuficiência coronariana. Investigou-se ainda, a variabilidade das concentrações plasmáticas do atenolol no período que antecede a cirurgia cardíaca. Na primeira etapa, avaliaram-se 19 pacientes coronarianos, em terapia crônica com atenolol PO, submetidos à cirurgia cardíaca com ou sem CEC. Na segunda parte, investigaram-se os períodos pré e pós-cirúrgico de 7 pacientes submetidos à RM com CEC e tratados com atenolol PO em regime de doses múltiplas. Todos os pacientes investigados apresentavam função renal dentro da normalidade ou leve disfunção renal, decorrente da idade e da insuficiência coronariana. O monitoramento do atenolol plasmático no intra-operatório de RM e o estudo farmacocinético realizado antes e após a revascularização, exigiram coletas de amostras sanguíneas seriadas. A quantificação do atenolol em plasma foi realizada através da cromatografia líquida de alta eficiência com detector de fluorescência e consistiu num procedimento analítico rápido, simples e de baixo custo. Apenas 200 µL de plasma foram utilizados em cada análise cromatográfica. O estudo de validação demonstrou que o método desenvolvido apresenta alta linearidade, sensibilidade e seletividade adequadas, alta recuperação, boa precisão e exatidão, além de estabilidade e robustez. Conclui-se que a circulação extracorpórea altera as concentrações do atenolol no intra-operatório de RM, visto que o decaimento das concentrações plasmáticas mostrou-se mais pronunciado na ausência da CEC. Entretanto, apesar das maiores concentrações obtidas ao final da cirurgia com CEC, o atenolol mostra-se seguro, em virtude do baixo acúmulo do fármaco administrado em regime de doses múltiplas. Além disso, a disposição cinética do atenolol permaneceu inalterada, quando os períodos pré e pós-operatórios foram comparados; entretanto, registrou-se uma tendência à normalização do volume de distribuição e da depuração plasmática do atenolol após a revascularização. Adicionalmente, a ausência de correlação entre meia-vida biológica e volume aparente de distribuição sugere que, tanto no pré quanto no pós-operatório, as concentrações do atenolol dependem apenas da sua depuração plasmática. Finalmente, verificou-se que o atenolol apresenta baixa variabilidade inter-pacientes nos regimes posológicos empregados no tratamento da insuficiência coronariana.

Palavras chaves: atenolol, concentração plasmática, farmacocinética, revascularização do miocárdio, circulação extracorpórea, variabilidade inter-pacientes, insuficiência coronariana.

Evaluation of kinetic disposition of atenolol in coronary patients submitted to the CABG surgery. Influence of cardiopulmonary bypass on the plasma concentration of atenolol during the intra-operative period.

Fátima da Silva Leite

School of Pharmaceutical Science, University of Sao Paulo, SP Brazil

Patients submitted to coronary artery bypass grafting (CABG) surgery frequently are using beta-blockers agents for the control of angina pectoris, and continue the treatment after the surgery to reduce the mortality and cardiovascular events. However, the technique of cardiopulmonary bypass (CPB), used in most cardiac surgeries with cardioplegia, causes important changes in the plasma concentrations and pharmacokinetics of many drugs and may also alter their therapeutic effects. Atenolol is a hydrophilic beta-blocker characterized by incomplete absorption, a relatively small volume of distribution and a renal function-dependent elimination. The objective of this study was to investigate the effects of CPB on the plasma concentrations of atenolol during the intra-operative period of cardiac surgery, as well as, to compare the pharmacokinetics of atenolol in the pre and post-operative periods of revascularization with CPB, in patients with coronary insufficiency. In addition, it was investigated the variability of plasma atenolol concentrations before the cardiac surgery. In the first part of the study, it was investigated 19 coronary patients, under chronic therapy with atenolol and submitted to cardiac surgery performed with and without CPB. At the second part, it was evaluated the pre and post-operative periods from 7 patients submitted to the CABG surgery with CPB, who were chronically treated with atenolol in a multiple regimen. All enrolled patients presented normal or slightly reduced renal function as a result of age and underlying disease. A serial blood samples collection was required for monitoring of plasma atenolol concentrations at the intra-operative period and also for pharmacokinetic study at the pre and post-CABG. The quantification of plasma atenolol was performed using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection and consisted of a relatively rapid, simple and low-cost analytical procedure. Only 200 μ L of plasma was used for each chromatographic analysis. Validation of this analytical method showed high linearity, adequate sensitivity and selectivity, high recovery, good accuracy and precision, in addition to stability and a guarantee of robustness. It was concluded that the CPB changes plasma atenolol concentrations in the intra-operative period, since a marked decrease in plasma atenolol concentrations was observed in patients undergoing cardiac surgery without CPB. Thus, despite the lower decline in plasma levels observed in patients submitted to CPB, atenolol can be used safely, due to the low accumulation of the drug administrated at multiple dose regimens. In addition, pharmacokinetics of atenolol remained unaltered when pre and post-operative periods were compared; although it was observed a tendency of normalization of volume of distribution and plasma clearance of atenolol after the revascularization. Moreover, the lack of correlation between biological half-life and apparent volume of distribution suggests that, in both periods, plasma atenolol concentration only depends on its plasma clearance. Finally, it was verified a small inter-patient variability of atenolol in the dose regimens used for the control of coronary insufficiency.

Key words: atenolol, plasma concentration, pharmacokinetics, coronary artery bypass graft, cardiopulmonary bypass, inter-patients variability, coronary insufficiency.

INTRODUÇÃO

Na prática clínica, os agentes beta-bloqueadores vêm sendo amplamente utilizados na medicina cardiovascular nas últimas três décadas, principalmente no tratamento da hipertensão arterial, angina *pectoris* e na prevenção de morte súbita e de outros eventos cardiovasculares após o infarto do miocárdio. (GOLDSTEIN, 1996).

Além disso, estudos clínicos relatam que a utilização profilática pré e pós-cirúrgica de beta-bloqueadores reduz a incidência e gravidade da isquemia miocárdica associada com o aumento da frequência cardíaca no período pós-operatório, decorrente da intensa estimulação adrenérgica durante o procedimento cirúrgico. Dentre estes estudos, alguns demonstram que a administração do atenolol no período pré-operatório a pacientes com alto risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana reduz a incidência de isquemia do miocárdio pós-operatória e, conseqüentemente, está associada a reduções no risco de morte por até dois anos após a cirurgia. (MANGANO et al, 1996; WALLACE et al, 1998).

Dentre esta classe de fármacos, o atenolol destaca-se por apresentar longa duração de ação, cardioseletividade e por não apresenta atividade simpaticomimética intrínseca ou efeito estabilizador da membrana. (HOFFMAN, 2001).

Estudos realizados em voluntários sadios demonstram que após a sua administração peroral apenas 50 a 60% da dose de atenolol é absorvida pelo trato gastrointestinal e atinge a circulação sanguínea, atingindo o pico de concentração plasmática em aproximadamente 3 horas. Observa-se também, que a concentração plasmática máxima após a administração de uma dose única PO de 100mg é em média de 650 ng/mL e varia de forma linear em função da dose administrada. (MASON et al, 1979). Adicionalmente, a literatura relata que as concentrações plasmáticas efetivas variam entre 200 a 500 ng/mL (GERSH et al, 1997).

Verifica-se ainda, que a distribuição inicial do atenolol para os tecidos é muito rápida e após ser atingido o equilíbrio de distribuição a maior parte do fármaco hidrofílico é encontrada no compartimento periférico. (MASON et al, 1979). Assim, o atenolol apresenta um volume aparente de distribuição de 0,95 L/kg e ligação às proteínas plasmáticas inferior a 5% (WADWORTH et al, 1991).

Devido a sua alta hidrosolubilidade, o atenolol é minimamente biotransformado pelo fígado, sendo quase totalmente excretado sob a forma inalterada na urina, através de processo de filtração glomerular dentro de 48 horas. (MASON et al, 1979). Desta forma, verifica-se a existência de uma boa correlação linear entre a depuração plasmática do atenolol e a taxa de filtração glomerular (SASSARD et al, 1977; FABRE, 1980).

Uma vez que a eliminação do atenolol é função renal-dependente, verifica-se que a mesma encontra-se prejudicada em pacientes portadores de insuficiência renal, havendo a necessidade de ajuste de dose de acordo com o grau da disfunção renal, devido ao maior acúmulo do fármaco. Indivíduos com função renal normal, tratados com dose única do fármaco, apresentam clearance plasmático do atenolol de 2,0 mL/min.Kg e meia vida biológica de 4 a 8 horas (WADWORTH et al, 1991), porém em pacientes com insuficiência renal moderada e grave, este valor pode estar prolongado em 14 e 23 horas, respectivamente (SASSARD et al, 1977).

Reporta-se ainda, que a disposição cinética do atenolol mostra-se alterada em pacientes com angina estável induzida pelo exercício, tratados cronicamente com atenolol PO, visto que estes pacientes apresentam um prolongamento da meia vida biológica ao redor de duas vezes (aproximadamente 11 horas) (MAJID et al, 1979), quando comparados a indivíduos saudáveis tratados com dose única do fármaco. Reporta-se ainda, um valor de meia-vida biológica de 9,2 horas após a administração crônica de 100 mg de atenolol em indivíduos com função renal normal. (KIRCH & GORG, 1982).

A técnica de circulação extracorpórea é amplamente utilizada durante a realização da cirurgia cardíaca convencional com cardioplegia. Entretanto, durante este procedimento, muitas alterações são realizadas na fisiologia normal do paciente, como por exemplo, a instituição da hipotermia e do fluxo sanguíneo não pulsátil, além da hemodiluição e da anticoagulação. Em resposta a estas importantes modificações, há alterações hemodinâmicas relevantes ocasionadas pela redistribuição do fluxo sanguíneo central, modificações nos eletrólitos e fluídos corporais e liberação de substâncias endógenas em função do stress cirúrgico. Conseqüentemente, a instituição da circulação extracorpórea durante a cirurgia cardíaca apresenta um profundo efeito nas concentrações plasmáticas, distribuição e eliminação de muitos fármacos, podendo alterar o seu efeito terapêutico. (HOLLEY et al, 1982).

Em relação às alterações causadas na eliminação renal, acredita-se que os carreadores do túbulo renal que participam da secreção ou reabsorção ativa de fármacos são sensíveis à temperatura. Além disso, a taxa de filtração glomerular pode-se apresentar significativamente reduzida em função principalmente da hipotensão e hipotermia decorrentes da circulação extracorpórea. (HOLLEY et al, 1982).

Deve-se ressaltar ainda, que a disfunção renal perioperatória é uma das principais complicações decorrente da cirurgia cardíaca realizada com a utilização da circulação extracorpórea. Estudos demonstram que cerca de 8% dos pacientes submetidos à cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio com CEC, apresentam disfunção renal no período pós-operatório, sendo que aproximadamente 1% dos casos evolui para diálise e estão associados com uma mortalidade de 40 a 90%, além do aumento de dias de tratamento intensivo. (CONLON et al 1999 e MANGANO et al, 1998).

Com base nos dados apresentados, acredita-se que a realização do monitoramento das concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca realizada com e sem a técnica de circulação extracorpórea, em pacientes coronarianos tratados cronicamente com atenolol PO, seja de relevância clínica; visto que a influência da CEC sobre os níveis plasmáticos deste fármaco ainda não foi investigada.

Sugere-se ainda, que a comparação da disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea seja importante para a avaliação das alterações causadas pela doença coronariana isquêmica sobre a farmacocinética do atenolol; auxiliando na terapia beta-bloqueadora dose ajustada para o controle efetivo da insuficiência coronariana neste grupo de pacientes.

Considerando ainda, que na prática clínica os pacientes portadores de insuficiência coronariana e com indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio, muitas vezes apresentam uma leve redução na função renal pré-operatória, em decorrência da idade e da patologia de base, e que o procedimento cirúrgico pode causar disfunção renal perioperatória, acredita-se que o monitoramento terapêutico do atenolol plasmático, bem como a investigação da sua disposição cinética neste grupo específico de pacientes seja relevante clinicamente e deva ser investigado.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

- Investigar a influência da circulação extracorpórea sobre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca, bem como comparar a farmacocinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea, em pacientes portadores de insuficiência coronariana, com o intuito de contribuir para terapia beta-bloqueadora segura e eficaz neste grupo de pacientes coronarianos.

SECUNDÁRIOS

- Desenvolver e validar um método analítico de quantificação do atenolol em plasma, sensível e seletivo para os estudos de monitoramento plasmático e farmacocinética.
- Realizar o monitoramento das concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca de revascularização, realizada com e sem o procedimento de circulação extracorpórea. Estabelecer correlação entre os níveis plasmáticos do atenolol e a função renal dos pacientes investigados, avaliada através do clearance de creatinina estimado.
- Investigar a disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, estabelecendo correlação entre os parâmetros farmacocinéticos estimados em ambos os períodos, para o grupo de pacientes portadores de insuficiência coronariana grave.
- Avaliar a variabilidade das concentrações plasmáticas do atenolol no período pré-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio, em pacientes coronarianos tratados cronicamente com o atenolol nos regimes posológicos utilizados na prática clínica para o tratamento da síndrome coronariana isquêmica; bem como avaliar a flutuação dos níveis plasmáticos e o acúmulo deste beta-bloqueador hidrofílico neste grupo de pacientes.

GENERALIDADES

1) USO TERAPÊUTICO DOS BETA-BLOQUEADORES

Nas últimas três décadas, mais de 35 bloqueadores beta-adrenérgicos foram sintetizados, sendo que mais de trinta deles são comercializados mundialmente. Estes agentes são distinguíveis entre si, devido à presença de seletividade aos receptores beta-1, agonismo parcial, efeito estabilizador de membrana, presença de antagonismo dos receptores alfa e propriedades vasodilatadoras. (FRISHMAN & ALWARSHETTY, 2002).

Poucos fármacos apresentam um grande impacto em diversos aspectos da medicina cardiovascular e terapêutica como os beta-bloqueadores. (AKHTAR & BARASH, 2002). Esta classe de fármacos vem sendo amplamente utilizada nas últimas três décadas no tratamento de pacientes com hipertensão e angina *pectoris*, na prevenção de morte súbita e outros eventos cardiovasculares após o infarto do miocárdio. (GOLDSTEIN, 1996; WADWORTH et al, 1991). Além disso, sua utilização profilática nos períodos pré e pós-cirúrgicos reduz a incidência e gravidade da isquemia miocárdica e de taquicardia supraventricular pós-operatória. (MANGANO et al, 1996). Adicionalmente, alguns estudos demonstram que alguns beta-bloqueadores, em especial o carvedilol, melhoram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, podendo prolongar a expectativa de vida de pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada. (HOFFMAN, 2001).

O atenolol é antagonista seletivo dos receptores adrenérgicos cardíacos β_1 de longa duração. Sua seletividade não é absoluta e em doses elevadas pode bloquear os receptores β_2 , visto que a taxa de seletividade dos receptores β_1 : β_2 para o atenolol é de 5,5 (BILSKI et al, 1983). Além disso, não apresenta atividade simpaticomimética intrínseca ou efeito estabilizador da membrana. (HOFFMAN, 2001). Com base nos estudos clínicos realizados até o momento, constata-se que o atenolol permanece uma opção terapêutica valiosa no tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares, visto que este fármaco pode ser administrado com segurança, devido ao alto índice terapêutico. (WADWORTH et al, 1991).

Sabe-se que a isquemia do miocárdio está associada com um aumento no risco de eventos cardiovasculares indesejáveis em pacientes com doença coronariana, tais como taquicardia, fibrilação ventricular, infarto do miocárdio, hospitalização por angina instável, agravamento da angina, necessidade de revascularização do miocárdio ou morte; sendo a

angina assintomática ou silenciosa a forma mais comum de isquemia. Entretanto, o atenolol mostra-se efetivo no tratamento de angina *pectoris* e outras doenças coronarianas isquêmicas, visto que este fármaco reduz a gravidade e a frequência de ataques isquêmicos, o consumo de nitroglicerina e melhora a função cardiovascular durante o exercício. (WADWORTH et al, 1991).

Desta forma, a ocorrência de eventos cardiovasculares foi avaliada em 306 pacientes com angina estável, apresentando sintomas isquêmicos leves ou assintomáticos (isquemia silenciosa), tratados com 100 mg de atenolol durante 52 meses (ASIST *study*). Verificou-se que o número e a duração média dos episódios isquêmicos reduziram consideravelmente no grupo de pacientes recebendo atenolol após quatro semanas de tratamento. Além disso, os pacientes em terapia com o beta-bloqueador também apresentaram uma tendência na redução do número de eventos cardiovasculares quando comparado ao grupo placebo. (PEPINE et al, 1994).

Reporta-se ainda, que pacientes portadores de doença coronariana isquêmica, tratados com atenolol, apresentam reduções da ordem de 8 a 34% na frequência cardíaca e de 9 a 40% no produto (frequência cardíaca x pressão sanguínea) (WADWORTH et al, 1991).

Os estudos clínicos demonstram que a terapia com beta-bloqueadores após o infarto do miocárdio reduz a mortalidade cardiovascular. (ISIS-1 *study*, 1986; FREEMANTLE et al, 1999). A redução de re-infarto, parada cardíaca não fatal e mortalidade vascular tem sido associada com a instituição da terapia precoce com atenolol, dentro de 12 horas da suspeita do infarto do miocárdio. (WADWORTH et al, 1991). Em alguns estudos, a administração precoce intravascular do beta-bloqueador foi seguida pelo tratamento a longo prazo pela via peroral e os resultados indicam que o tratamento contínuo com agentes beta-bloqueadores fornece efeitos benéficos, independentes daqueles alcançados com a terapia intravenosa (YUSUF et al, 1985).

Adicionalmente, sabe-se que o procedimento cirúrgico desencadeia uma intensa estimulação adrenérgica, aumentando o risco de isquemia miocárdica perioperatória, responsável pelo aumento da mortalidade e de eventos cardiovasculares no pós-operatório. Em contrapartida, estudos comprovam que a administração profilática de β -bloqueadores, nos períodos pré e pós-operatório, reduz a morbidade e a mortalidade de pacientes com

insuficiência coronariana submetidos a cirurgias não cardíacas (MANGANO et al, 1996; WALLACE et al, 1998) e cardíacas (FERGUSON et al, 2002). Dentre estes estudos, alguns resultados demonstram que a administração de atenolol antes da indução da anestesia, seguida da administração durante uma semana após o procedimento cirúrgico em pacientes com risco de complicações cardiovasculares, reduz a incidência de isquemia do miocárdio no período pós-operatório. Esta redução na isquemia está associada à redução no risco de morte por até dois anos após a cirurgia. Além disso, não foi reportado aumento na incidência de broncoespasmo, hipotensão, bradicardia grave ou disritmia, no grupo de pacientes tratados com atenolol (WALLACE et al, 1998; MANGANO et al, 1996; YEAGER et al, 1995).

Reporta-se também, que o uso profilático de beta-bloqueadores, incluindo o atenolol, no período perioperatório, reduz a incidência e a severidade de fibrilação atrial pós-operatória, visto que taquiarritmias supraventriculares, em especial a fibrilação atrial, é uma complicação freqüente ocorrida após cirurgias cardíacas. Além disso, pacientes portadores de doença coronariana isquêmica freqüentemente estão sendo tratados com bloqueadores beta-adrenérgicos, sendo que alguns estudos sugerem que a retirada abrupta do beta-bloqueador é um importante fator de risco para o desenvolvimento de arritmias ventriculares pós-operatória. A literatura relata ainda, que a incidência deste tipo de disritmia é da ordem de 20 a 35%, sendo que a mesma está associada com o aumento da mortalidade, de eventos cardiovasculares e do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva. (LAMB et al, 1998; COLEMAN et al, 2004; ALI et al, 1997; DIDOMENICO & MASSAD, 2005)

O controle efetivo da freqüência cardíaca é o objetivo principal do período intra-operatório. Episódios de hipertensão e taquicardia, induzidos pela intubação endotraqueal ou estímulo doloroso, podem desencadear eventos cerebrovasculares e cardiovasculares (tais como, acidente vascular cerebral, isquemia do miocárdio, infarto e insuficiência cardíaca), justificando o uso de beta-bloqueadores no intra-operatório (AKHTAR & BARASH, 2002).

Desta forma, apesar de algumas contra-indicações de se administrar um fármaco cardiodepressor associado com os efeitos da anestesia sobre o sistema cardiovascular, os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos tem se mostrados seguros e são amplamente utilizados na redução dos eventos cardiovasculares decorrentes do procedimento cirúrgico. (AKHTAR & BARASH, 2002).

2) EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ATENOLOL

Os efeitos adversos mais comuns reportados durante a terapia crônica peroral com atenolol para o tratamento da hipertensão, angina *pectoris* e arritmias são bradycardia (0,6 a 10%), extremidades frias / fenômeno de Raynaud's (2 a 35%), sintomas gastrointestinais (0,5 a 32%), fadiga / cansaço (1 a 51%), distúrbios de sono / pesadelos (6 a 26%), enxaqueca (1 a 18%) e distúrbios sexuais (1 a 14%). Entretanto, geralmente estes sintomas são leves, ocorrem mais freqüentemente no início da terapia e se tornam menos comuns com a administração contínua do fármaco. Na maioria dos estudos reportados na literatura, apenas 3 a 6% dos pacientes foram retirados do estudo, comprovando a alta tolerabilidade do atenolol. (WADSWORTH et al, 1991).

A bradycardia é uma resposta normal causada pelo bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, entretanto, em pacientes com problemas na condução átrio-ventricular, os antagonistas beta-adrenérgicos podem causar bradiarritmias com o risco de morte. (HOFFMAN, 2001).

Reporta-se ainda que os agentes beta-bloqueadores também podem agravar a insuficiência cardíaca congestiva em pacientes susceptíveis, uma vez que o sistema nervoso simpático pode ser responsável por fornecer o suporte essencial para a performance cardíaca em muitos indivíduos com a função do miocárdio prejudicada. Desta forma, o bloqueio beta-adrenérgico pode causar ou exacerbar a insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio ou cardiomegalia. Entretanto, existem evidências clínicas que comprovam que o uso crônico de β -bloqueadores, em especial o carvedilol, é eficaz para o aumento da expectativa de vida para pacientes com insuficiência cardíaca. (HOFFMAN, 2001).

A sensibilidade prolongada as catecolaminas exógenas pode ocorrer em indivíduos saudáveis após a descontinuação abrupta do atenolol. Entretanto, não foi relatado nenhum fenômeno de efeito rebote nos parâmetros hemodinâmicos após a súbita retirada do atenolol em 19 pacientes com hipertensão leve a moderada. Além disso, não foi detectado nenhum evento cardíaco grave, alteração nas concentrações plasmáticas das catecolaminas ou aumento

da frequência cardíaca em resposta ao exercício, durante seis dias após a retirada abrupta do atenolol em 20 pacientes com angina grave. (WADWORTH et al, 1991).

Sabe-se que a cardioseletividade do atenolol está inversamente relacionada com a dose administrada, desta forma, pode haver o bloqueio dos receptores β_2 presentes na musculatura brônquica após a administração de doses elevadas de atenolol. Estes receptores são importantes na promoção da broncodilatação em pacientes com doenças broncoespasmáticas e os beta-bloqueadores podem causar um aumento da resistência das vias aéreas neste grupo de pacientes, podendo ocasionar depressão respiratória. (HOFFMAN, 2001).

Os primeiros sinais críticos decorrentes da superdosagem podem ocorrer em apenas 20 minutos após a ingestão pela via peroral visto que o atenolol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Além disso, os sinais de toxicidade são geralmente detectados dentro de 2 horas. Entretanto, existe uma pobre correlação entre os sinais clínicos e a dose ingerida. Os sinais mais comuns da intoxicação com atenolol são hipotensão, bradicardia e tontura. Além disso, as alterações detectadas no eletrocardiograma são bradicardia sinusal ou nodal, bloqueio átrio-ventricular e prolongamento do complexo QRS. Broncoespasmo e depressão respiratória podem ocorrer ocasionalmente e devem ser constantemente monitorados, visto que em altas doses, a seletividade do atenolol apresenta-se reduzida. (FINNELL & HARRIS, 2000).

No caso de intoxicação causada pelo atenolol, o beta-bloqueio pode ser revertido através de medidas farmacológicas agressivas, incluindo a administração de fármacos simpatomiméticos, parasintolíticos, glucagon, inibidores da fosfodiesterase e o uso de marca-passo; no caso do paciente mostrar-se refratário à terapia farmacológica, o atenolol pode ser removido através da hemodiálise, uma vez que o atenolol é um fármaco altamente hidrossolúvel, eliminado quase que totalmente pelos rins, através da filtração glomerular. (DeLIMA et al, 1995).

A literatura apresenta um relato de caso das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes de uma overdose de atenolol em um paciente nefropata. Na admissão no hospital, o paciente apresentava insuficiência renal aguda, com concentrações de creatinina sérica variando entre 332 e 444 $\mu\text{mol/L}$ e diurese de 0 a 1,2 L/ dia. A concentração

plasmática do atenolol no momento da admissão era de 2,71 mg/mL, ou seja, 4 vezes maior do que a concentração efetiva máxima. À medida que a diurese foi retornando ao normal, as concentrações séricas do atenolol, foram sendo reduzidas em paralelo com os valores de creatinina. Em relação aos parâmetros farmacodinâmicos, verificou-se que a pressão arterial variou inversamente com as concentrações plasmáticas de atenolol, sendo possível estabelecer uma correlação linear inversa. Em relação à frequência cardíaca, observou-se que a correlação com as concentrações plasmáticas era significativa, quando o paciente não estava recebendo nenhum agente inotrópico e quando os níveis plasmáticos apresentavam-se dentro da faixa terapêutica. (EL-YAZIGI, 1993).

Uma vez que as doses eficazes do beta-bloqueadores causam poucos efeitos adversos na maioria dos pacientes, em muitos casos a dose normalmente não precisa ser modificada em virtude de possíveis reações adversas. Assim, pacientes com hipertensão ou doença coronariana podem ser tratados com 100 mg de atenolol PO ao dia, caso apresentem função renal dentro da normalidade. Entretanto, deve reduzir a dose ou a frequência de doses em pacientes que apresentam prejuízo da função renal (KIRCH & GORG, 1982).

Considerando que pacientes com taxa de filtração glomerular superior a 30 mL/min, não apresentam um prolongamento significativo na meia-vida de eliminação, sugere-se que a dose de atenolol seja mantida neste grupo de pacientes. Adicionalmente, em pacientes com taxa de filtração glomerular entre 10 e 30 mL/min, a dose deve reduzida em 50% e administrada a cada dois dias. Sugere-se ainda, que pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular inferior a 10 mL/min), devem ser tratados com 25% da dose, administrada a cada 4 dias. Finalmente, para pacientes em terapia com hemodiálise, sugere-se uma dose de 50 mg de atenolol deve ser administrada após a cada sessão de hemodiálise (KIRCH & GORG, 1982).

3) FARMACOCINÉTICA DOS BETA-BLOQUEADORES

Embora, os agentes beta-bloqueadores possuam estruturas químicas semelhantes, as variações na estrutura do anel aromático causam amplas alterações na lipossolubilidade, responsável pelas diferenças encontradas na absorção, distribuição e excreção destes fármacos. As variações das concentrações plasmáticas entre indivíduos são grandes, sendo estas mais pronunciadas para fármacos excretados principalmente pela via hepática e menos significativas para fármacos excretados sob a forma inalterada pelos rins, uma vez que a biotransformação enzimática se mostra mais susceptíveis a variações como idade, raça, fumo e terapia medicamentosa concomitante. (RIDDELL et al, 1987).

Além disso, significantes variações entre as concentrações plasmáticas dos beta-bloqueadores e os efeitos farmacológicos são observadas. A literatura apresenta algumas explicações para esta pobre correlação entre concentração plasmática e efeito terapêutico.

Primeiramente destaca-se a diferença no tônus simpático entre pacientes, onde indivíduos que apresentam um tônus simpático mais pronunciado requerem um bloqueio beta-adrenérgico maior. A lipossolubilidade dos beta-bloqueadores também deve ser considerada, pois os fármacos mais solúveis se distribuem mais facilmente na gordura corporal, sem interferir na eficácia clínica. Observa-se também que alguns beta-bloqueadores apresentam uma curva dose-resposta quase horizontal, onde as concentrações plasmáticas podem variar consideravelmente dentro de uma estreita faixa de eficácia terapêutica. Finalmente, alguns outros fármacos possuem produtos de biotransformação com propriedades farmacológicas, sendo que estes não são quantificados no plasma (FRISHMAN & ALWARSHETTY, 2002).

Assim, a lipossolubilidade também determina a variabilidade das concentrações plasmáticas e farmacocinética dos beta-bloqueadores. Reporta-se que o beta-bloqueador lipofílico metoprolol apresenta uma variação nas concentrações plasmáticas da ordem de 17 vezes. (LEDERMANN et al, 1985). Enquanto que o propranolol apresenta uma variabilidade populacional no pico de concentração plasmática ao redor de 20 vezes, em virtude das diferenças registradas no seu metabolismo hepático além do extenso efeito de primeira passagem (KIRCH & GORG, 1982). Comparativamente, a literatura relata uma variabilidade inter-individual nas concentrações plasmáticas do atenolol da ordem de duas a cinco vezes. (LEDERMANN et al, 1985; KIRCH & GORG, 1982).

3.1) Farmacocinética do atenolol

Fármacos hidrofílicos apresentam dificuldade de atravessar as membranas celulares, sendo pouco absorvidos. Assim, reporta-se que após administração peroral, cerca de 50 a 60% da dose de atenolol é absorvida pelo trato gastrointestinal e atinge a circulação sanguínea, sendo conseqüentemente excretada na urina na forma inalterada. Adicionalmente, reporta-se que a biodisponibilidade do fármaco é semelhante após a administração PO de doses únicas de 25, 50 e 100 mg. Além disso, registra-se que 90% da dose administrada pela via intravenosa encontra-se biodisponível e é excretada na urina dentro de 48 horas. Ressalta-se ainda, que o atenolol sofre um mínimo efeito de eliminação pré-sistêmica (efeito de primeira passagem) após administração pela via peroral. (MASON et al, 1979).

O atenolol é rapidamente absorvido, sendo que metade da dose biodisponível é absorvida em aproximadamente 2 horas com um pico de concentração plasmática em aproximadamente 3 horas. A concentração plasmática máxima atingida após a administração de uma dose única PO de 25mg, 50 mg e 100mg de atenolol é em média 0,138 µg/mL; 0,282 µg/mL e 0,65 µg/mL, respectivamente; sendo que a C_{MAX} varia de forma linear em função da dose administrada. (MASON et al, 1979).

A dose usual de atenolol utilizada para o tratamento da hipertensão arterial, arritmias cardíacas e angina *pectoris* é de 50 a 100 mg ao dia (WADWORTH et al, 1991), sendo que as concentrações plasmáticas efetivas variam entre 200 a 500 ng/mL. (GERSH et al, 1997).

Após a sua absorção, o atenolol distribui-se amplamente para tecidos extravasculares, apresentando um volume aparente de distribuição de 0,95 L/kg e ligação às proteínas plasmáticas inferior a 5%. (WADWORTH et al, 1991). Estima-se ainda, que o volume hipotético do compartimento central varia entre 12,8 a 17,5 litros. (KIRCH & GORG, 1982). Reporta-se então, que a distribuição inicial para os tecidos é muito rápida, visto que o compartimento periférico atinge uma concentração máxima dentro de 4 horas após a administração da dose (1 hora após o compartimento central), enquanto que o compartimento profundo é atingido com certa dificuldade, dentro de 5 a 6 horas após a ingestão da dose. Observa-se ainda, que após ser atingido o equilíbrio de distribuição a maior parte do fármaco hidrofílico é encontrada no compartimento periférico. (MASON et al, 1979).

Em virtude de sua característica hidrofílica (coeficiente de partição = 0,16) apenas uma pequena fração da dose administrada atravessa a barreira hematoencefálica, apresentando uma taxa de concentração cérebro:sangue de 0,2:1. Comparativamente, o beta-bloqueador lipossolúvel propranolol atinge rapidamente o sistema nervoso central, sendo a sua taxa de concentração cérebro: sangue de 33:1. (CRUICKSHANK et al, 1979). Reporta-se ainda, que o atenolol apresenta uma baixa incidência de eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central, que pode ser explicada pela baixa concentração do fármaco no sistema nervoso. (KIRCH & GORG, 1982).

A estrutura química do atenolol está representada abaixo.

Estrutura química do Atenolol

(4-[2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi-]-fenil-acetaminida)

PM = 266,3; coeficiente de partição = 0,23 e pKa = 9,55

Devido a sua baixa ligação as proteínas plasmáticas, o atenolol atravessa rapidamente a barreira placentária e quando o estado de equilíbrio é atingido as concentrações plasmáticas da mãe e do feto são aproximadamente iguais. Os níveis plasmáticos da mãe e do feto caem rapidamente após a retirada do fármaco, indicando que não há risco de acúmulo para ambos. (MELANDER et al, 1978). Além disso, observa-se que os parâmetros farmacocinéticos do atenolol durante a gestação assemelham-se aos valores obtidos em indivíduos normais, sugerindo que a gestação não induz alterações na disposição cinética do atenolol. (CONWAY et al 1976).

Reporta-se ainda, que em neonatos, após o tratamento na gestante, o atenolol é excretado através da urina; porém a meia vida biológica neste grupo apresenta um aumento de 2 a 3 vezes, quando comparada a crianças ou adultos, devido à redução na excreção renal. (BOUTROY et al, 1987).

Além disso, observa-se que devido a sua baixa ligação as proteínas plasmáticas, a administração concomitante de outros medicamentos ou de alimentos não altera as concentrações plasmáticas do atenolol. (KIRCH & GORG, 1982).

Por ser uma base fraca (pK_a 9,55) e devido a diferenças de pH entre o plasma e o leite, o atenolol acumula-se no leite materno, apresentando uma área sob a curva (AUC) no leite 4,5 vezes maior do que no plasma. Entretanto, crianças alimentadas com leite materno de mães tratadas com atenolol apresentam concentrações plasmáticas de atenolol irrelevantes e ausência de sinais de bloqueio beta-adrenérgico. (LIEDHOLM, 1983).

Em virtude da sua alta hidrosolubilidade, o atenolol é minimamente biotransformado pelo fígado, sendo quase totalmente excretado na urina sob a forma inalterada, através da filtração glomerular, sendo possível estabelecer boa correlação linear entre a depuração plasmática do atenolol e a taxa de filtração glomerular (SASSARD et al, 1977; FABRE, 1980). Além disso, correlações significativas também podem ser estabelecidas entre o clearance de creatinina e a disponibilidade sistêmica ou meia vida biológica do atenolol (KOTEGAWA et al, 1990).

Além disso, o clearance total do atenolol da ordem de 160 mL/min, sugere que o processo de secreção tubular também auxilia na eliminação do fármaco do organismo. (KIRCH & GORG, 1982).

Uma vez que, a eliminação do atenolol é função renal dependente, reporta-se que a mesma encontra-se prejudicada nos pacientes portadores de insuficiência renal, havendo a necessidade de adequação da dose de acordo com o grau da disfunção devido ao maior acúmulo. Indivíduos com função renal normal tratados com dose única do fármaco, apresentam clearance plasmático de 2,0 mL/min.Kg e meia vida biológica de 4 a 8 horas (WADWORTH et al, 1991), porém este valor pode estar prolongado em 14 e 22 horas em

pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina: 54 mL/min) e grave (Cl_{CR} : 16 mL/min), respectivamente. (SASSARD et al, 1977).

Após terapia de doses múltiplas, pacientes com taxa de filtração glomerular entre 90 e 30 mL/min apresentam meia vida biológica de atenolol de 9,9 horas, enquanto que a mesma apresenta-se prolongada em 23,1 horas em pacientes com taxa de filtração entre 30 e 10 mL/min. Finalmente, reporta-se que pacientes pré-urêmicos (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) apresentam um valor de meia vida de eliminação estimada em 36,8 horas e o pico de concentração plasmática aumentado de 540 ng/mL para 1493 ng/mL quando comparado aos indivíduos normais. (KIRCH et al, 1981).

Reporta-se ainda que 50% dos pacientes dialíticos apresentam hipertensão arterial e frequentemente estão em tratamento com beta-bloqueadores para o controle da pressão arterial. Observa-se então, que em pacientes em tratamento crônico com hemodiálise com duração entre 4 a 6 horas a cada 2 ou 3 dias, a meia-vida biológica do atenolol é de aproximadamente 3 dias (KIRCH & GORG, 1982).

Adicionalmente, McAINSH e colaboradores também estudaram a cinética do atenolol em indivíduos com insuficiência renal, com *clearance* de creatinina variando entre 0 a 122 mL/min/1,73m². Após a administração de uma dose única, a meia vida de eliminação do atenolol aumentou de 6 para mais de 100 horas com o progresso da insuficiência renal, havendo a correspondente diminuição na constante de eliminação e aumento da área sob a curva. Em um estudo de doses múltiplas, verificou-se uma boa correlação entre os níveis plasmáticos da pré-dose com a creatinina sérica ou com o logaritmo do clearance de creatinina e, a constante de eliminação correlacionou-se com o clearance de creatinina ou com o logaritmo da creatinina sérica. (McAINSH et al, 1980).

A farmacocinética do atenolol em pacientes submetidos à nefrectomia unilateral, também foi avaliada, visto que a excreção do atenolol é renal-dependente e procedimento cirúrgico envolve adaptação funcional do órgão remanescente. Um mês após a cirurgia, os pacientes apresentaram um aumento significativo na área sob a curva e na meia vida biológica, seguido da redução no clearance total, quando comparados com os indivíduos saudáveis. As variações nos parâmetros farmacocinéticos dos pacientes nefrectomizados, um ano após a

cirurgia foram menos significativas, embora a eliminação do atenolol ainda apresentava-se prejudicada. (DROZDZIK et al, 2003).

Uma vez que o atenolol é amplamente excretado na forma inalterada através da urina (85 a 100%), apenas uma pequena fração da dose administrada é biotransformada pelo fígado, sendo que dois produtos de biotransformação já foram identificados na urina de indivíduos saudáveis. O produto principal é um não conjugado proveniente da hidroxilação do carbono metileno da função acetamida e o outro composto é um glucuronídeo do atenolol que representa menos de 2% do atenolol total excretado. O produto principal possui um décimo da atividade beta-bloqueadora do atenolol inalterado. (MEHVAR, 1990 e TABACOVA & KIMMEL, 2002). Entretanto, em virtude da baixa concentração destes metabólitos no sangue, considerasse que os mesmos não apresentam relevância farmacocinética ou farmacodinâmica (KIRCH & GORG, 1982).

Reporta-se ainda, que alterações na função hepática não causam modificações na eliminação do atenolol; visto que não existe correlação significativa entre os marcadores de disfunção hepática e os parâmetros cinéticos do fármaco. (KIRCH, 1983; KOTEGAWA et al, 1990).

Estudos clínicos demonstram que a disposição cinética do atenolol mostra-se alterada em pacientes com angina estável induzida pelo exercício, tratados cronicamente com atenolol PO, visto que estes pacientes apresentam um prolongamento da meia vida biológica ao redor de duas vezes (aproximadamente 11 horas) (MAJID et al, 1979), quando comparados ao valor estimado pela maioria dos autores para indivíduos saudáveis tratados com uma dose única do fármaco administrado pela via peroral ou intravenosa ($t_{1/2}$: 6 horas). Reporta-se ainda, um valor de meia-vida biológica de 9,2 horas após a administração crônica de 100 mg de atenolol em indivíduos com função renal normal. No caso do atenolol, não se demonstrou um aumento dose-dependente da meia-vida biológica. (KIRCH & GORG, 1982).

A farmacocinética do atenolol em crianças pacientes portadoras de arritmias cardíacas que respondiam adequadamente ao tratamento com atenolol foi investigada por Buck e colaboradores. Os autores constataram que a meia vida biológica do atenolol nestas crianças apresentou-se ligeiramente reduzida ($t_{1/2} = 4,56 \pm 1,05$ horas) quando comparado ao valor de referência reportado para adultos ($6,06 \pm 2,02$ horas), sendo que crianças maiores que

10 anos apresentaram valores de meia vida maiores que 5 horas. Entretanto, os outros parâmetros farmacocinéticos mostraram-se inalterados (BUCK et al, 1989).

A farmacocinética do atenolol também foi estudada em pacientes portadores de dislipidemia primária. As alterações mais significativas ocorreram em indivíduos com a forma mista da hiperlipidemia; onde se observou uma redução significativa na área sob a curva, no pico de concentração plasmática e na meia vida de eliminação, bem como um aumento no clearance total do atenolol quando comparados com o grupo controle. Visto que o atenolol é excretado quase que exclusivamente pelos rins sob a forma inalterada, estas alterações nos parâmetros farmacocinéticos podem ser explicadas pela modificação no fluxo sanguíneo renal. (TELATYNSKA et al, 2003).

Considerando que o atenolol é pouco absorvido pelo trato gastrointestinal inferior e a co-administração de fármacos que reduzem a motilidade gastrointestinal aumenta a extensão da absorção do beta-bloqueador, acredita-se que ao se aumentar o tempo de permanência gástrica da formulação, poder-se-ia aumentar a biodisponibilidade do atenolol. Desta maneira, Rouge e colaboradores estudaram as possíveis vantagens da utilização de duas formulações gastro-retentoras com liberação sustentada de atenolol e sua influência na disposição cinética do fármaco quando comparadas com a formulação de liberação imediata, uma vez que estas formulações supostamente aumentaram a disponibilidade sistêmica de fármacos absorvidos principalmente pelo trato gastrointestinal superior. Entretanto, observou-se que a biodisponibilidade das duas formulações desenvolvidas apresentou-se significativamente reduzida e, além disso, a primeira concentração de atenolol detectável no plasma e o tempo para atingir a concentração máxima foram diminuídos (ROUGE et al, 1998).

Além disso, a biodisponibilidade do atenolol administrado pela via nasogástrica foi avaliada em 18 pacientes pós-cirúrgicos submetidos à cirurgia abdominal. Os autores constataram uma redução de 36% na disponibilidade sistêmica (AUC) e 46% no pico de concentração plasmática (C_{MAX}) no período pós-operatório quando comparado com os valores obtidos no pré-operatório, o que pode ser justificado pela redução transitória da mobilidade gastrointestinal decorrente do procedimento cirúrgico. Além disso, constataram-se valores maiores de frequência cardíaca no segundo dia do pré-operatório quando comparado com o dia anterior à cirurgia. (GOSGNOACH et al, 2005).

3.2) Correlação farmacocinética-farmacodinâmica do atenolol

A redução na taquicardia causada pelo exercício causada pelo bloqueio beta-adrenérgico foi amplamente estudada em indivíduos saudáveis, após a administração intravenosa ou peroral de atenolol, sendo que estes estudos clínicos demonstram a existência de boa correlação linear entre as concentrações plasmáticas do fármaco e a redução da taquicardia causada pelo exercício. Além disso, verifica-se que as concentrações plasmáticas médias de atenolol apresentam correlação linear com a dose diária do beta-bloqueador administrado cronicamente pela via peroral. Por outro lado, não é possível estabelecer correlação entre os níveis plasmáticos de atenolol e a redução da pressão sanguínea. (WADWORTH et al, 1991; KIRCH & GORG, 1982).

Brown e colaboradores constataram que a administração oral de 200 mg de atenolol em terapia de doses múltiplas, em indivíduos saudáveis, não resulta em acúmulo nem afeta os parâmetros farmacocinéticos do atenolol, sendo a dose total administrada uma vez ao dia ou dividida em duas doses iguais com o intervalo de dose de 12 horas. Além disso, observa-se uma redução na taquicardia causada pelo exercício de pelo menos 24% durante todo o intervalo de dose, sendo que o efeito máximo é alcançado em 3 horas após a administração peroral e varia entre 30 a 40%, declinando linearmente em função do tempo, com uma taxa de aproximadamente 10% em 24 horas. Em contrapartida, o pico máximo de concentração plasmática é atingindo em 3 horas, e em seguida, as concentrações plasmáticas decrescem de forma exponencial com o tempo, apresentando uma meia vida biológica de $6,36 \pm 0,55$ horas; sendo que aproximadamente 43% da dose administrada é excretada na urina dentro de 72 horas. Desta maneira, verifica-se que o pico de concentração plasmática de 1 $\mu\text{g/mL}$ de atenolol está associado com uma redução de 30% na taquicardia induzida pelo exercício e é possível estabelecer uma correlação linear entre o logaritmo das concentrações plasmáticas obtidas e o efeito farmacológico observado. (BROWN et al, 1976).

Reporta-se ainda, que após a administração de 100 mg de atenolol PO o início do beta-bloqueio é alcançado em até 30 minutos após a administração da dose com concentrações plasmáticas equivalentes a 40 ng/mL. Além disso, reduções de 10% na taquicardia induzida pelo exercício podem ser alcançadas por concentrações plasmáticas de atenolol equivalentes a 30 a 100 ng/mL (FITZGERALD et al, 1978). Adicionalmente, reduções equivalentes a 30% na taquicardia podem ser observadas por concentrações

plasmáticas do beta-bloqueador variando entre 190 a 1000 ng/mL e são mantidas durante 24 horas após a administração de uma dose de 100 mg de atenolol, mas não após a ingestão de uma dose de 50 mg do fármaco. Verifica-se ainda, que concentrações plasmáticas superiores a 5000 ng/mL se aproximam do platô da curva dose-resposta. (KIRCH & GORG, 1982).

Sugere-se então, que o beta-bloqueio mostra-se prolongado quando comparado ao valor sugerido pela meia-vida biológica do fármaco. Assim, reporta-se que após a administração PO de 100 mg de atenolol ao dia, a redução da taquicardia induzida pelo exercício apresenta uma meia-vida farmacológica ao redor de 18 horas. (KIRCH & GORG, 1982).

Adicionalmente, Majid e colaboradores reportam que pacientes com angina estável tratados com 100 mg ou 200 mg de atenolol PO uma vez ao dia, apresentam um aumento significativo na tolerância ao exercício apenas após 3 horas da administração da dose, enquanto que reduções na frequência cardíaca e na pressão sistólica induzida pelo exercício, bem como nas alterações eletrocardiográficas de isquemia miocárdica são observadas entre 3 até 6 horas após a administração do beta-bloqueador, sendo que pelo menos 50% do efeito farmacológico pode ser detectado durante todo o intervalo de doses. (MAJID et al, 1979). Ressalta-se ainda, que a literatura relata um tempo médio de 3 horas para se atingir o pico de concentração plasmática.

Além disso, Jackson e colaboradores sugerem que a concentração plasmática mínima necessária para se assegurar o efeito terapêutico desejado durante todo o intervalo de dose (24 horas) é de 70 ng/mL, em pacientes portadores de angina estável tratados cronicamente com atenolol PO, sendo que este nível plasmático pode ser obtido após a administração de 100 mg de atenolol PO uma vez ao dia. (JACKSON et al, 1980).

Os efeitos farmacológicos do atenolol foram avaliados por Amery e colaboradores em 35 pacientes hipertensos tratados cronicamente com o aumento de doses semanais (25, 50, 100 e 200 mg administrados pela via peroral três vezes ao dia). Neste estudo, os autores verificaram que é as concentrações plasmáticas do atenolol variam de acordo com a dose diária administrada, o horário da coleta sanguínea durante o dia, o peso do paciente e o clearance de creatinina. Os resultados obtidos confirmam ainda que o efeito hipotensor varia amplamente entre os pacientes avaliados e não está relacionado com as diferenças entre as

concentrações plasmáticas obtidas ou com o nível do beta-bloqueio. Além disso, o maior efeito anti-hipertensivo foi alcançado com uma dose diária de 75mg e embora haja uma pequena redução na pressão arterial com o aumento da dose administrada, esta redução é muito pequena. Observa-se ainda, que as concentrações plasmáticas e o efeito sobre os receptores beta-adrenérgicos puderam ser detectados em até três dias após a suspensão do tratamento e, além disso, o tempo necessário para que a pressão arterial retorne ao valor basal foi de três semanas após a administração de 600 mg diárias. Desta forma, apesar da meia vida biológica relativamente curta, sugere-se que o atenolol pode ser administrado apenas uma vez ao dia para a obtenção do efeito farmacológico desejado. (AMERY et al, 1977).

Sowinshi e colaboradores compararam a farmacocinética e farmacodinâmica do antagonista do receptor beta-adrenérgico hidrofílico atenolol, em jovens e idosos. Cada grupo de estudo foi composto por seis indivíduos saudáveis e em terapia crônica com atenolol 100 mg PO durante seis semanas. A alteração na frequência cardíaca ao exercício foi mensurada em intervalos de tempo específicos dentro do período de 48 horas e procedeu-se também a coleta de amostras de sangue seriadas nos mesmos momentos. Os autores verificaram que a correlação entre as concentrações plasmáticas de atenolol e a percentagem de redução na frequência cardíaca seguiu o modelo farmacodinâmico E_{MAX} sigmóide. Além disso, o grupo de indivíduos jovens apresentou uma redução na disponibilidade sistêmica (área sob a curva) no estado de equilíbrio e um aumento no clearance sistêmico e renal, quando comparados aos idosos. As diferenças observadas na farmacocinética do atenolol já eram esperadas e estão relacionadas com o efeito da idade sobre a função renal do indivíduo. Os autores também constataram, que existe uma correlação significativa entre o clearance de creatinina e os clearances renal e sistêmico do atenolol. Os dois grupos de estudo também se mostraram distintos na sensibilidade ao efeito cronotrópico negativo do atenolol, sendo que os resultados evidenciam os indivíduos idosos são tão sensíveis ou mais quando comparado ao grupo de jovens. (SOWINSHI et al, 1995).

4) CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A circulação extracorpórea substitui temporariamente as funções cardíaca e pulmonar do paciente submetido à cirurgia cardíaca. Com o intuito de atender as exigências metabólicas do paciente e da técnica cirúrgica, muitas alterações são realizadas na fisiologia normal, como por exemplo, a instituição da hipotermia e do fluxo sanguíneo não pulsátil, além da hemodiluição e da anticoagulação. Em resposta a estas importantes alterações, há a redistribuição do fluxo sanguíneo central, modificações nos eletrólitos e fluidos corporais e liberação de hormônios em função do stress cirúrgico, com alterações hemodinâmicas relevantes. No período pós-operatório, estas alterações são revertidas e a fisiologia normal do paciente é re-estabelecida. Conseqüentemente, a instituição da circulação extracorpórea durante a cirurgia cardíaca apresenta um profundo efeito nas concentrações plasmáticas, distribuição e eliminação de muitos fármacos, alterando conseqüentemente seu efeito terapêutico. (HOLLEY et al, 1982).

Entretanto, as características individuais de cada fármaco são fundamentais na determinação dos efeitos causados pela CEC sobre as concentrações plasmáticas e a farmacocinéticas. No caso do beta-bloqueador lipofílico propranolol, reporta-se prolongamento de 2,5 vezes na meia-vida biológica e aumento de duas vezes no volume de distribuição, além da manutenção de altas concentrações plasmáticas logo após a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC e hipotermia. Sugere-se então, que a dose de propranolol administrada no período pós-operatório de cirurgia cardíaca deve ser reduzida quando comparada com a dose utilizada no pré-operatório, devido ao risco de depressão do miocárdio causada pelo procedimento cirúrgico com CEC sobre as concentrações plasmáticas e a farmacocinética do propranolol. (CARMONA et al, 2005).

Adicionalmente, Gedney e Ghosh reportam que o acúmulo de agentes anestésicos e analgésicos empregados durante o procedimento cirúrgico, pode causar alterações pós-operatórias importantes na função cardiovascular dos pacientes, aumentando a necessidade do suporte ventilatório e do tempo de tratamento em unidade de terapia intensiva. (GEDNEY & GHOSH, 1995).

Desta forma, em virtude das inúmeras alterações causadas pela circulação extracorpórea, estudos mais precisos, permitindo um correto entendimento dos mecanismos

envolvidos nas alterações séricas observadas, fazem-se necessários, visando à otimização da terapia medicamentosa e individualização de dose nos pacientes cirúrgicos, evitando assim, o risco de efeitos adversos que podem colocar em risco a vida do paciente.

4.1) Protocolo da instalação da circulação extracorpórea

No paciente adulto, o circuito de circulação extracorpórea é habitualmente preenchido com um perfusato de cerca de 1500 a 2000 mL de solução cristalóide. Após anticoagulação sistêmica, a aorta é canulada para permitir a administração do sangue oxigenado proveniente do circuito de CEC, sendo a drenagem sanguínea proveniente da canulação das veias cavas superior e inferior.

No início da CEC, o perfusato cristalóide é administrado ao paciente através da cânula aórtica, enquanto o sangue venoso é drenado para o circuito de CEC, onde será oxigenado e esfriado até a obtenção de uma temperatura corporal pré-determinada. A hemodiluição do sangue com perfusato resulta em gradual estabilização da mistura sangue/perfusato pela continua circulação para o paciente. Ao atingir um fluxo indexado de cerca de 70 mL/kg/min, a ventilação pulmonar é interrompida e a aorta é clampeada, sendo então os pulmões efetivamente isolados da circulação. A parada cardíaca normalmente é realizada através da administração de uma solução de potássio diretamente na artéria coronariana. A cirurgia cardíaca é realizada após a estabilização hemodinâmica do paciente (HOLLEY et al, 1982).

Simultaneamente, a temperatura do paciente em alguns casos é reduzida para 27 a 30°C, para diminuir a atividade metabólica e a demanda de oxigênio. Geralmente, durante a hipotermia, o fluxo da CEC é substancialmente reduzido e o ajuste do fluxo do oxigenador permite o ajuste da PaCO₂ (METS, 2000).

Anestésicos voláteis e fármacos intravenosos podem ser administrados diretamente no fluxo de ar do circuito da CEC. Utilizando marcadores radioativos, verifica-se que 95% da dose administrada no oxigenador é liberada na cânula arterial na primeira circulação e a totalidade em cerca de 2 minutos. Em contrapartida, a administração através do cateter central resulta em uma liberação imprevisível no mesmo período de tempo (KAMATH et al, 1980).

No final da CEC, o paciente é reaquecido até no mínimo 35°C e o coração é desfibrilado, caso necessário. Quando as funções normais do miocárdio estão re-estabelecidas, o fluxo da bomba de CEC é reduzido e a circulação normal do paciente é restaurada. Em seguida, as cânulas são removidas e a anticoagulação do paciente é revertida pela administração de sulfato de protamina. Em muitos casos, drogas vasoativas são administradas durante este período, a fim de conferir uma estabilização hemodinâmica do paciente, entretanto estas substâncias podem causar alterações no clearance e no volume aparente de distribuição de alguns fármacos (METS, 2000).

Além disso, em algumas circunstâncias, o paciente pode receber transfusão de sangue ou hemoderivados para aumentar o seu valor de hematócrito e fornecer um volume sanguíneo adequado, visto que durante a CEC ocorre destruição das células sanguíneas. (HOLLEY et al, 1982).

No final da CEC, o coração encontra-se em estado de isquemia devido a cessação da perfusão, ocasionando perda dos nucleotídeos adenina, desequilíbrio nos níveis de cálcio e formação de microembolismo nos vasos coronarianos. Estas condições por sua vez, podem alterar a resposta miocárdica aos fármacos administrados. (HOLLEY et al, 1982).

No período pós-operatório imediato, as funções cardíaca e pulmonar ainda podem estar deprimidas, embora estas estejam potencialmente melhor, quando comparada com o período intra-operatório. Neste período, há a produção de hormônios e outros compostos em resposta ao trauma cirúrgico e a circulação extracorpórea. O aumento da alfa-glicoproteína é de fundamental importância, devido a sua alta afinidade por fármacos de natureza básica. Com o passar dos dias, o paciente apresenta uma melhora no débito cardíaco e no aumento do fluxo renal e hepático, com um aumento da perfusão de todos os tecidos. (HOLLEY et al, 1982).

4.2) Fatores durante a CEC que afetam a farmacocinética dos fármacos

4.2.1) Hemodiluição e ligação e às proteínas plasmáticas

A hemodiluição ocorre abruptamente quando o sangue do paciente é misturado com o perfusato durante a instalação da circulação extracorpórea. O efeito imediato da hemodiluição gerada pela CEC é a diminuição da concentração sanguínea total de qualquer fármaco presente no sangue. (BUYLAERT et al, 1989).

A concentração plasmática final de um fármaco é dependente da sua ligação às proteínas plasmáticas, seu volume de distribuição original bem como a extensão do equilíbrio entre a concentração tecidual e plasmática no momento da instalação da CEC. (METS, 2000).

A hemodiluição causa uma redução na ligação às proteínas plasmáticas e conseqüentemente aumento da fração livre do fármaco, sendo que fármacos altamente ligados às proteínas, apresentam alterações farmacodinâmicas mais pronunciadas quando comparados com fármacos pouco ligados, visto que apenas os fármacos livres podem se difundir através dos tecidos e causar os efeitos farmacológicos. (METS, 2000). Vale ressaltar, que os fármacos de natureza básica podem apresentar-se mais ligados no período pós-operatório devido a um aumento na concentração sérica da alfa-glicoproteína. (HOLLEY, et al, 1982).

Mudanças no volume de distribuição estão relacionadas com alterações a ligação às proteínas plasmáticas e com a perfusão periférica reduzida. O volume aparente de distribuição aumenta em decorrência da hemodiluição, visto que a concentração plasmática do fármaco é reduzida sem qualquer alteração na quantidade do fármaco no corpo. Em contrapartida, esta redução pode ser contra balanceada pela redistribuição do fármaco do tecido de volta para a corrente sanguínea. O resultado final desta distribuição depende das características do fármaco; para aqueles com alto volume de distribuição inicial, a concentração sérica ou plasmática após o equilíbrio é apenas um pouco menor do que aquelas obtidas antes da hemodiluição, devido ao grande reservatório disponível do fármaco de volta para o plasma. (BUYLAERT et al, 1989).

Em resumo, para alguns fármacos têm se observado uma queda abrupta nas concentrações plasmáticas após a instalação da CEC, devido à hemodiluição e ao aumento da

distribuição do fármaco do sangue para os tecidos, conferida pela redução a ligação às proteínas plasmáticas. Outros fármacos apresentam um aumento gradual das concentrações plasmáticas durante a CEC, que pode ser explicado pela redistribuição do fármaco do tecido para o sangue e/ou redução da sua eliminação. (BUYLAERT et al, 1989).

4.2.2) Hipotensão e alteração do fluxo sanguíneo regional

A circulação extracorpórea normalmente é acompanhada pela redução na resistência vascular sistêmica e pressão arterial média, causada pelo fluxo da bomba de CEC e pela hemodiluição. Desta forma, a perfusão durante a CEC encontra-se reduzida, pois há a necessidade de se diminuir o metabolismo, principalmente quando a hipotermia é utilizada durante o procedimento. (HOLLEY et al, 1982 e METS, 2000).

O resultado fisiológico é semelhante ao choque cardiogênico, aonde a circulação regional se adapta a fim de preservar o fluxo sanguíneo aos órgãos vitais em detrimento dos tecidos periféricos. Devido à diminuição do fluxo sanguíneo hepático e renal, muitos fármacos apresentam um clearance reduzido durante a CEC. (HOLLEY et al, 1982).

Entretanto, no caso de fármacos com alta extração hepática (por exemplo: propranolol), estas alterações tornam-se extremamente significativas, pois a eliminação do fármaco é fluxo-dependente. (BUYLAERT et al, 1989).

Além disso, o fluxo não pulsátil, a redução da perfusão periférica e a hipotermia bem como a administração de drogas vasoativas pode resultar em hipóxia celular, com provável acidose intracelular. Estes efeitos podem ocasionar alterações na distribuição de fármacos cuja ligação tecidual está sujeita a alterações no pH. (METS, 2000).

4.2.3) Hipotermia

A hipotermia pode alterar a eliminação hepática dos fármacos através de três diferentes maneiras: efeito direto sobre o metabolismo; alteração na circulação intra-hepática e redução do fluxo sanguíneo hepático. (METS, 2000).

Em relação ao efeito da hipotermia sobre os rins, acredita-se que os carreadores do túbulo renal que participam da secreção ou reabsorção ativa de fármacos são sensíveis a temperatura. A taxa de filtração glomerular pode-se apresentar significativamente reduzida em função principalmente da hipotensão e hipotermia. (HOLLEY et al, 1982).

Assim, tanto a eliminação hepática quanto a renal pode estar alterada durante a circulação extracorpórea.

4.2.4) Isolamento dos pulmões

Durante a CEC, a circulação pulmonar é abolida, embora a circulação bronquial ainda continue suprindo as necessidades metabólicas dos pulmões. Além disso, o fluxo sanguíneo para os pulmões também se encontra reduzido. Consequentemente, fármacos de natureza básica (tais como: propranolol e lidocaína) que se encontram amplamente distribuídos nos pulmões, podem apresentar alterações significativas na sua disposição cinética. No decorrer da CEC, o pulmão pode funcionar como reservatório para certos fármacos que não podem ser rapidamente eliminados ou distribuídos. Entretanto, ao final da CEC, com o re-establishimento da circulação pulmonar, pode ocorrer um aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos.

Em contrapartida, fármacos administrados durante a CEC também apresentam um aumento das concentrações séricas, pois estes não podem ser distribuídos para os pulmões na mesma extensão. (HOLLEY et al, 1982 e METS, 2000).

4.2.5) Administração de heparina

A heparinização do paciente antes do início da cirurgia cardíaca altera a ligação às proteínas plasmáticas e conseqüentemente a disposição cinética de muitos fármacos. A heparina causa a liberação das enzimas lipase hepática e lipase lipoproteína, as quais por sua vez, hidrolisam os triglicérides em ácidos graxos não esterificados. Estes ácidos não esterificados têm demonstrado uma ação inibitória competitiva com a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas. (HOLLEY et al, 1982).

4.2.6) Seqüestro pelo equipamento de circulação extracorpórea

Foi demonstrado através de experimentos *in vitro* que uma quantidade significativa de fentanil e alfentanil pode ser seqüestrada pelo equipamento de circulação extracorpórea, enquanto que o sufentanil também pode ser seqüestrado pelos oxigenadores. Desta forma, acredita-se que fármacos lipossolúveis e com alto volume de distribuição podem ser mais prontamente seqüestrados pelo equipamento durante a CEC, entretanto a queda inicial nas concentrações plasmáticas no início da CEC pode ser contra-balanceada pela difusão do fármaco de volta ao plasma, no caso de fármacos que apresentam um grande compartimento de acúmulo. (METS, 2000).

4.3) Associação entre insuficiência renal aguda e cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea

Apesar dos avanços na técnica de circulação extracorpórea, anestesia e tratamento intensivo, a disfunção renal perioperatória continua sendo uma complicação significativa e potencialmente letal após cirurgias cardíacas realizadas com a utilização da circulação extracorpórea, devido à natureza não fisiológica do procedimento. A literatura relata que cerca de 8% dos pacientes submetidos à cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio, apresentam disfunção renal no período pós-operatório, sendo que aproximadamente 1% dos casos evolui para diálise e estão associados com uma mortalidade de 40 a 90%, além do aumento de dias de tratamento na unidade de tratamento intensivo. (CONLON et al 1999; MANGANO et al, 1998).

Muitos estudos demonstram que a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea gera uma pobre distribuição do fluxo sanguíneo renal, aumento da resistência vascular e diminuição significativa (25 a 75%) do fluxo sanguíneo para os rins e da filtração glomerular (MANGANO et al, 1998). Desta forma, acredita-se que a cirurgia cardíaca com CEC e hipotermia pode causar alterações na eliminação do beta-bloqueador hidrossolúvel atenolol.

Os fatores de risco associados com o desenvolvimento de disfunção renal pós-cirúrgica são o aumento da idade, aumento da creatinina sérica no pré-operatório, redução da fração de ejeção, diabetes e aumento do peso. (CHERTOW et al, 1997; CONLON et al 1999 e

MANGANO et al, 1998). Além disso, os fatores relacionados com a circulação extracorpórea incluem hipotensão, hemólise, fluxo sanguíneo não pulsátil, hipoperfusão renal, hipotermia, tempo de duração da CEC, alterações no balanço ácido-base e resposta hormonal causada pela CEC (FAULÍ et al, 2003). Hemoglobina plasmática livre, elastase, endotelina e radicais livres gerados durante a CEC, incluindo superóxidos, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila, podem causar danos na membrana renal (ASCIONE et al, 2001; REGRAGUI et al 1995).

Acredita-se que a perfusão normotérmica durante a CEC é a maneira mais fisiológica de se manter a perfusão corpórea; entretanto, esta condição pode estar associada com o risco de disfunção renal, visto que esta condição pode exacerbar a resposta do sistema inflamatório com o aumento endotelial e conseqüente dano ao órgão final. Desta forma, a influência da hipotermia durante a CEC sobre a função renal foi avaliada por vários autores, sendo que os resultados sugerem que não há correlação entre a temperatura durante a CEC e a disfunção renal pós-operatória. (REGRAGUI et al, 1995; SWAMINATHAN et al, 2001 e PROCENCHÈRE et al, 2003).

Entretanto, os dados da literatura demonstram que a extrema hemodiluição utilizada durante a CEC (hematócrito de 22 a 24%), pode contribuir para o aumento da incidência de insuficiência renal aguda no pós-operatório. (SWAMINATHAN et al, 2003).

Alterações nas concentrações de creatinina plasmática ou no clearance de creatinina são amplamente utilizadas para verificar mudanças na função renal associadas com a CEC. Entretanto, estas medidas apresentam um valor limitado em situações clínicas agudas, tais como a CEC, visto que elas medem mudanças previamente estabelecidas. Desta forma, Faulí e colaboradores apresentaram um estudo das alterações decorrentes da cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC, utilizando medidas de creatinina sérica, clearance de creatinina, excreção fracionada de sódio, albumina, IgG, α 1-microglobulina e β -glucoaminidase. Verificou-se que a excreção de albumina e IgG apresentou-se aumentada durante a CEC e se mantiveram neste nível por um período de 24 horas após o procedimento, caracterizando disfunção glomerular temporária. Além disso, também se verificou um aumento na excreção de proteínas de baixo peso, tais como, α 1-microglobulina e β -glucoaminidase durante a CEC, as quais se mantiveram elevadas por 17 dias, indicando alteração tubular prolongada; sendo que em alguns pacientes estes valores permaneceram elevados por até 40 dias (FAULÍ et al, 2003).

Pacientes com doenças cianóticas congênitas como, por exemplo, a Tetralogia de Fallot, fazem uso de beta-bloqueadores (principalmente o propranolol) para controle das crises de hipóxia. Normalmente estes pacientes são submetidos à correção cirúrgica, sendo que a circulação extracorpórea também é freqüentemente empregada para a realização da cirurgia cardíaca. Um estudo avaliando a função renal de 22 pacientes portadores de doenças cardíacas congênitas comparados com 6 pacientes do grupo controle mostrou que o grupo de pacientes com doenças congênitas apresenta maior risco de desenvolver complicações renais após o procedimento cirúrgico, sendo que este risco aumenta quando o paciente já apresenta uma nefropatia no período pré-operatório. Para se reduzir o risco, o tempo de circulação extracorpórea deve ser reduzido e uma adequada hidratação deve ser mantida em associação com uma terapia com diuréticos. (DITTRICH et al, 2000).

A cirurgia cardíaca realizada com cardioplegia e circulação extracorpórea foi adotada durante muitos anos como a primeira escolha para pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Entretanto, com o intuito de evitar os efeitos deletérios causados pela circulação extracorpórea (incluindo trauma às células sanguíneas, ativação da resposta inflamatória, fluxo sanguíneo não pulsátil e possível embolização do ar), no final da década de 90, alguns pesquisadores desenvolveram a técnica da cirurgia de revascularização realizada com o ritmo cardíaco normal. (RAJA, 2005)

Os resultados descritos na literatura sugerem uma melhor preservação da contração ventricular nos pacientes submetidos à cirurgia sem CEC comparada com a técnica convencional, realizada com circulação extracorpórea e cardioplegia. Além disso, estudos demonstram que esta nova técnica pode evitar o comprometimento da função renal dos pacientes submetidos à cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio. (ASCIONE et al, 1999; LOEF et al, 2002). Além da melhora na recuperação dos pacientes, menor incidência de transfusão sanguínea, redução do tempo de intubação e de permanência na unidade de terapia intensiva. (HAYASHIDA et al, 2002).

Ressalta-se ainda, que a cirurgia cardíaca realizada com o ritmo cardíaco normal não interfere na qualidade das anastomoses realizadas e, além disso, apresenta uma redução nos custos quando comparada com a cirurgia cardíaca com CEC. Os resultados obtidos também sugerem que o procedimento sem CEC reduz a incidência de fibrilação atrial,

complicações gastrointestinais, disfunção miocárdica, cerebral e pulmonar no período pós-operatório. (RAJA, 2005).

Além disso, pacientes com insuficiência renal não dependente de diálise no pré-operatório (creatinina sérica maior que 150 $\mu\text{mol/L}$) e submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea apresentam uma maior incidência de acidente vascular cerebral, necessidade da utilização de agentes inotrópicos, perda e transfusão sanguínea quando comparados aos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sem CEC. (ASCIONE et al, 2001).

Desta forma, os resultados obtidos até o presente momento demonstram que o procedimento cirúrgico realizado sem a técnica de circulação extracorpórea mostra-se seguro e eficaz e, sempre que possível, deve ser adotado como procedimento universal em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio.

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DO ATENOLOL EM PLASMA

1) MATERIAIS E MÉTODO

1.1) Reagentes, soluções e padrões de referência

A solução-estoque de atenolol (atenolol pureza 100% AstraZeneca Farmacêutica do Brasil LTDA rastreado com padrão USP) foi preparada na concentração inicial de 1 mg/mL e diluída em plasma para a obtenção de soluções nas concentrações de 8, 16, 20, 40, 80, 160, 200, 400, 800 e 1000 ng/mL.

Utilizaram-se solventes com grau cromatográfico e boa procedência nos procedimentos de extração e análise. O nitrogênio utilizado na evaporação do solvente dos extratos orgânicos e o hélio destinado a desgaseificação da fase móvel de cromatografia apresentavam grau de pureza 99,99%, procedência Air Products. Na filtração do tampão empregou-se membrana MILLIPORE tipo HA e na filtração da fase móvel e extratos orgânicos utilizou-se a membrana de mesma procedência tipo FH.

A água ultrapura obtida dos sistemas MILLIDI e SIMPLICITY Millipore do Brasil, foi utilizada na preparação da solução tampão para a fase móvel de cromatografia, na limpeza da tubulação e coluna de separação bem como na regeneração do cromatógrafo líquido. Toda a vidraria e demais materiais utilizados na extração e na cromatografia foram lavados com água corrente e detergente, Extran Alcalino® Merck seguida pela imersão em solução ácida por 12 horas, e enxágüe com água corrente e destilada. Todos os lotes da vidraria utilizada foram testados sendo utilizados aqueles com laudo de liberação da lavagem. Adicionalmente, previamente à análise, todo material foi lavado com o solvente empregado na extração das amostras biológicas, nesse caso 1 mL de acetonitrila utilizada na precipitação das proteínas plasmáticas.

1.2) Preparo da amostra

Para a determinação dos níveis plasmáticos de atenolol, alíquotas de 200 μL de plasma foram adicionadas de 100 μL padrão interno (sotalol 1,25 $\mu\text{g/mL}$ água) em tubos Eppendorf (2,0 mL) e as proteínas plasmáticas foram precipitadas pela adição de 400 μL de acetonitrila e homogeneização em agitador de tubos durante 15 segundos, permanecendo em repouso por 15 minutos. A seguir, os tubos foram centrifugados a 6000 rpm a 5°C durante 30 minutos, após decantação do sobrenadante, o resíduo remanescente e o tubo plástico foram descartados. Alíquotas de 200 μL do sobrenadante (extrato orgânico-aquoso) foram transferidas para tubo cônico e o solvente evaporado em banho-maria (37° C) sob fluxo gás inerte. (vide FLUXOGRAMA).

1.3) Análise cromatográfica

O resíduo da evaporação foi dissolvido com 200 μL da solução de lavagem (acetonitrila:água, 50:50, v/v) e 20 μL foi injetado automaticamente em cromatógrafo líquido Shimadzu constituído por bomba LC-10 AD VP conectada a coluna Shim Pack C18 150 x 4,6 mm, 4 μm , Shimadzu protegida por pré-coluna Nova Pack C18 (*guard pak insert*). Para a separação utilizou-se uma fase móvel binária constituída por tampão fosfato 0,05N, pH 5,5 : metanol (80:20, v/v) com o fluxo de 0,7 mL/min conforme referido no FLUXOGRAMA. Os picos foram monitorados através de detector de fluorescência RF 10AXL, nos comprimentos de onda de 235 nm (λ_{exc}) e 290 nm (λ_{em}). As áreas dos picos foram integradas pela utilização do software Class VP, Shimadzu e integrador CR6A, Shimadzu.

DETERMINAÇÃO DE ATENOLOL EM PLASMA

200 µl de PLASMA
100 µl padrão interno (sotalol 1,25 µg/ml)
400 µl acetonitrila

Agitar, vortex 15 seg
Repouso 15 min
Centrifugar, 6000 rpm, 30 min, 5°C

Sobrenadante

Corpo de fundo Desprezar

Decantar 200 µL para tubo cônico
Evaporar B.M. 37°C sob fluxo de N₂

Extrato seco (resíduo)
Dissolver em 200 µl de solução de lavagem
Injetar 20 µl no HPLC

Condições instrumentais

Coluna: Shim Pack® C-18 (150 x 4,6 mm), partículas de 4 µm
Fase Móvel: Tampão fosfato 0,05N, pH 5,5:Metanol (80:20, V/V)
Fluxo: 0,7 ml/min
Detecção Fluorescência: Comprimento de onda excitação: 235 nm
Comprimento de onda emissão: 290 nm

1.4) Validação do método analítico

Para realização do estudo de validação do método para quantificação do atenolol em plasma, seguiu-se a Resolução publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária / MS, RDC nº 899/03.

1.4.1) Especificidade

A especificidade do método foi avaliada pela injeção de extratos de brancos de plasma normal (n= 2), lipêmico (n=2) e hemolizado (n=2) nas condições cromatográficas descritas acima. Os resultados foram comparados com o perfil cromatográfico de uma solução aquosa do fármaco com seu respectivo padrão interno, em concentração próxima ao limite de quantificação. Ressalta-se ainda que o teste deve ser rejeitado caso alguma amostra apresente interferência significativa no tempo de retenção do fármaco e do padrão interno.

1.4.2) Curva de calibração

A curva de calibração foi construída através da adição de solução padrão intermediário (100 µg/mL), preparado a partir de solução estoque do atenolol (1 mg/mL) a alíquotas de plasma humano livre do fármaco (plasma branco), obtendo-se as seguintes concentrações 8, 16, 20, 40, 80, 160, 200, 400, 800 e 1000 ng/mL. Em seguida, o valor nominal das concentrações plasmáticas do atenolol foi plotado em função da razão de área obtida para os picos de atenolol e seu padrão interno o sotalol, obtendo-se o coeficiente de correlação linear ($r^2 > 0,99$) e sua respectiva equação da reta $Y=AX + B$, ao menos cinco calibradores foram considerados na construção da curva de calibração diária.

Os controles internos de qualidade (alto: 900 ng/mL, médio: 400 ng/mL e baixo: 25 ng/mL) foram preparados em duplicada e analisados dentro de cada corrida analítica para garantir a aceitação da mesma. A corrida diária foi aceita quando ao menos quatro dos seis controles apresentaram um desvio inferior a 15% (para os CQs alto e médio) e inferior a 20% (para o CQ baixo), do seu respectivo valor nominal. Considera-se ainda, que a curva de calibração deve ser rejeitada, caso os dois controles de qualidade com a mesma concentração

não tenham sido aprovados. Para a aceitação da curva de calibração, considerara-se também, coeficientes de correlação linear superior a 0,98. Uma vez aceita, a curva de calibração foi utilizada na estimativa das concentrações do atenolol nas amostras dos pacientes avaliados.

1.4.3) Linearidade

A linearidade do método foi determinada utilizando dez concentrações de atenolol, em triplicata, na faixa compreendida entre 8 a 2000 ng/mL.

1.4.4) Limites de detecção e quantificação

O limite de detecção pode ser definido como a menor concentração detectável com sinal três vezes maior que o ruído da linha de base, enquanto que o limite de quantificação apresenta uma razão do sinal do pico : sinal do ruído da linha de base de 1:5.

Na validação deste método analítico, ambos os limites foram determinados com base na análise de replicatas, n=10.

1.4.5) Recuperação

Para a determinação da recuperação absoluta, utilizaram-se três concentrações do fármaco (10, 400 e 900 ng/mL) em ensaio em replicata (n=5), sendo o valor expresso em porcentagem. Para este teste, compararam-se os resultados analíticos das amostras extraídas com os resultados obtidos com as soluções padrões não extraídas, que representam 100% de recuperação.

1.4.6) Exatidão

A exatidão do método foi avaliada através das três concentrações (baixa, média e alta) em 6 replicatas, em um único dia (exatidão intra-dia) e em 3 dias consecutivos (exatidão entre-dias). Determinou-se o erro sistemático para esta análise através da porcentagem de desvio, calculado através da seguinte equação:

$$\text{Exatidão} = \frac{(\text{média das concentrações encontradas} - \text{concentração teórica})}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

Para este teste, fixaram-se como aceitáveis valores inferiores a 15%.

1.4.7) Precisão

A repetibilidade do método analítico foi avaliada dentro de uma mesma corrida (precisão intra-dia) e em corridas diferentes (precisão entre-dias). A precisão intra-dia foi avaliada através da análise de três concentrações (alta, média e baixa) em replicata (n=6); enquanto que para a precisão entre-dias, as três concentrações em replicata foram avaliadas em três dias consecutivos (n=18).

A precisão foi expressa como o coeficiente de variação percentual (CV%), estabelecendo-se como aceitáveis valores inferiores a 15%.

$$\text{CV} = \frac{\text{desvio padrão}}{\text{média das replicatas}} \times 100$$

1.4.8) Estabilidade

Para os estudos de estabilidade do atenolol em plasma foi adotado como critério da aceitação a variação inferior a 15%, para todas as concentrações avaliadas.

1.4.8.1) Estabilidade após ciclos de congelamento e descongelamento

O estudo consistiu na avaliação da estabilidade após três ciclos de congelamento e descongelamento do fármaco na matriz biológica, utilizando-se amostras em triplicatas de duas concentrações (10 e 400 ng/mL).

Para o estudo, as amostras foram congeladas à -20°C e mantidas por 24 horas, sendo então, submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente. Quando completamente descongeladas, as amostras foram novamente congeladas à -20°C por 24 horas e, assim sucessivamente, até completar os três ciclos, quantificando-se o fármaco nas amostras após cada ciclo.

1.4.8.2) Estabilidade a curto prazo

Para a verificação da estabilidade no tempo e condição de análise, utilizaram-se amostras em triplicata das concentrações baixa, média e alta (10, 400 e 900 ng/mL). Cada amostra permaneceu a temperatura ambiente por 24 horas antes de ser analisada.

1.4.8.3) Estabilidade a longo prazo

Para a realização deste estudo, utilizaram-se amostras em triplicada para duas concentrações (10 e 400 ng/mL), mantidas à -20°C durante 18 meses.

1.4.8.4) Estabilidade das soluções padrão

Avaliou-se a estabilidade das soluções-padrão do atenolol e do padrão interno (sotalol), mantidas a temperatura ambiente durante o período de 6 horas após a preparação. Utilizaram-se amostras em replicata (n=5) das concentrações de atenolol 10 e 400 ng/mL e de sotalol (125 ng/ensaio).

1.4.9) Robustez

A robustez do método foi avaliada através da utilização de diferentes colunas analíticas C18, variações da proporção dos constituintes e do fluxo da fase móvel, sendo os resultados expressos em função de coeficiente de variação. A influência da variação de temperatura ambiente foi desconsiderada, uma vez que a temperatura no Laboratório é monitorizada duas vezes ao dia, sendo mantida em $21^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Para a realização deste estudo, utilizaram amostras em replicata ($n=6$) de três concentrações diferentes (baixa, média e alta).

2) RESULTADOS

O método analítico para a determinação de atenolol em plasma, descrito no presente estudo, foi validado com base nos parâmetros dos limites de confiança exigidos para a validação de métodos bioanalíticos e apresenta resultados acima dos valores considerados com aceitáveis pela legislação vigente.

A especificidade do método analítico desenvolvido neste trabalho foi avaliada através da injeção de amostras de branco de plasma normal ($n=2$), hemolizado ($n=2$) e lipêmico ($n=2$) no sistema cromatográfico, conforme apresentado na FIGURA 1. Constatou-se que os componentes endógenos do plasma quando eluídos na coluna cromatográfica não interferem nas condições da análise descritas anteriormente, uma vez que os picos dos componentes endógenos do plasma apresentam tempos de retenção diferentes, quando comparados aos valores referentes ao padrão interno (10,4 min) e ao atenolol (11,7 min).

Além disso, as condições cromatográficas do método em questão apresentam uma boa resolução, conforme demonstrado pelos perfis cromatográficos do atenolol em plasma representados na FIGURA 2.

FIGURA 1: Perfil de branco de plasma utilizado no teste da especificidade para determinação do atenolol nas amostras de plasma. (A) plasma normal, (B) plasma hemolizado, (C) plasma lipêmico.

FIGURA 2: Perfil cromatográfico do atenolol em plasma. Cromatogramas: (A) branco contendo PI, (B) padrão de atenolol (450 ng/mL) contendo PI, (C) amostra de paciente contendo PI. Pico de Atenolol: 12,7 minutos e Sotalol (PI):10,4 minutos.

Observa-se que método desenvolvido apresenta alta sensibilidade, sendo os limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ) de 4,0 ng/mL e 8,0 ng/mL, respectivamente. Além disso, o método em questão mostra-se linear na faixa de 8 a 2000 ng/mL, com um coeficiente de correlação linear de 0,9960, conforme demonstrado na FIGURA 3.

FIGURA 3 – Curva do estudo da linearidade do atenolol (n=3).

Adicionalmente, a FIGURA 4 ilustra a curva de calibração diária do atenolol em plasma, empregada para a quantificação do atenolol nas amostras dos pacientes investigados.

FIGURA 4 - Curva de calibração diária do atenolol em plasma.

O método analítico também apresenta uma alta recuperação absoluta. Os valores de obtidos para as três concentrações estudadas (10 ng/mL; 400 ng/mL e 900 ng/mL) foram de 85,3%; 97,5% e 98,3%, respectivamente. A média obtida foi de 93,7% e o gráfico referente ao estudo de recuperação está representado na FIGURA 5.

FIGURA 5– Curva de estudo da recuperação do atenolol, análise de 3 concentrações (n=5).

Em relação aos estudos de precisão e exatidão intra e inter-dias, o método apresentou coeficientes de variação inferiores aos valores aceitos pela legislação, conforme apresentado na tabela 1. A precisão do método analítico foi expressa através do coeficiente de variação percentual e a exatidão foi avaliada em função da porcentagem de desvio. As FIGURAS 6, 7, 8 e 9 ilustram os resultados obtidos neste estudo.

TABELA 1 – Estudos de precisão e exatidão do atenolol intra e inter-dias.

Concentração Nominal (ng/mL)	Precisão (CV%)		Exatidão (% de desvio)	
	Intra-dia	Inter-dias	Intra-dia	Inter-dias
10	8,93 %	14,06 %	0,93 %	1,78 %
400	4,34 %	3,59 %	0,16 %	0,12 %
900	2,78 %	3,03 %	0,06 %	0,08 %

FIGURA 6 - Curva do estudo da precisão intra-dia do atenolol, análise de três concentrações (n=6).

FIGURA 7 - Curva do estudo da precisão inter-dias do atenolol, análise de três concentrações, em três dias consecutivos (n=18).

FIGURA 8 - Curva do estudo da exatidão intra-dia do atenolol, análise de três concentrações, (n=6).

FIGURA 9 - Curva do estudo da exatidão inter-dias do atenolol, análise de três concentrações, em três dias consecutivos (n=18).

A robustez do método foi avaliada com base nos estudos de recuperação, linearidade, precisão e exatidão. Três concentrações plasmáticas (baixa, média e alta) foram utilizadas para cada análise. Quando duas colunas analíticas C18 diferentes foram comparadas, registrou-se um coeficiente de variação entre 4,6% e 6,3%; pequenas variações na proporção dos constituintes da fase móvel (tampão fosfato 0,05 N : metanol - 85:15)

mostraram variações entre 3,3% a 10,5% e, finalmente, quando o fluxo da fase móvel foi reduzido de 0,7 para 0,6 mL/min, os resultados obtidos foram 6,8%; 19,7% e 20,1% (CV%), para as concentrações baixa, média e alta, respectivamente. Desta forma, observa-se que o método analítico desenvolvido para a determinação de atenolol em plasma mostra-se robusto nas condições descritas acima, conforme descrito na tabela 2.

TABELA 2 – Estudos de robustez do método analítico, n =6.

Concentração Nominal (ng/mL)	2 Colunas analíticas C18	Proporção da fase móvel Tampão fosfato 0,05N : metanol (85:15)	Fluxo da fase móvel 0,6 mL/min
10	4,6 %	3,3 %	6,8 %
400	2,1 %	11,9 %	19,4 %
900	6,3 %	10,5 %	20,1 %

A estabilidade do atenolol foi avaliada após três ciclos consecutivos de congelamento e descongelamento, após armazenagem de longa duração (congelamento durante 18 meses) e de curta duração (nas condições de análise), sendo que os resultados obtidos evidenciam uma boa estabilidade do fármaco na matriz biológica. As perdas relativas aos estudos de estabilidade realizados estão resumidas nas tabelas 3, 4 e 5.

A tabela 6 apresenta os dados relativos à estabilidade das soluções-padrão de atenolol e sotalol (padrão interno) mantidas a temperatura ambiente por 6 horas após a preparação. Ambas as soluções mostraram-se estáveis após este intervalo de tempo.

TABELA 3 - Estabilidade do atenolol após três ciclos de congelamento e descongelamento, n=3.

Replicatas, n=3	Concentração Nominal (ng/mL)	Concentração Obtida (ng/mL)	% variação
1º ciclo	10	9,0	10,0
2º ciclo	10	8,8	12,2
3º ciclo	10	10,9	8,6
1º ciclo	400	426,3	6,6
2º ciclo	400	411,0	2,7
3º ciclo	400	390,7	2,3

TABELA 4 - Estabilidade do atenolol no tempo e condição de análise, n=3.

Concentração (ng/mL)	Concentração (ng/mL)	% variação
Valor nominal tempo zero	Valor obtido após 24 h	
10	9,3	7,4
400	425,6	6,4
900	874,3	2,9

TABELA 5 - Estabilidade de longa duração do atenolol (armazenamento a -20°C por 18 meses), n=3.

Concentração Nominal (ng/mL)	Concentração Obtida (ng/mL)	% variação
10	9,67	3,3
400	425,9	6,5

TABELA 6 - Estabilidade das soluções padrão de atenolol e sotalol mantidas a temperatura ambiente durante determinado período, previamente à extração (n=5).

Concentração Nominal	Concentração Obtida	% variação
<i>Atenolol (ng/mL)</i>		
10	10	0
400	420	5
<i>Sotalol (µg/mL)</i>		
1,25	1,27	1,4

Em seguida, a aplicabilidade deste método analítico (LEITE et al, 2006) foi avaliada através da quantificação dos níveis plasmáticos do atenolol em pacientes com insuficiência coronariana submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio e em terapia crônica com atenolol.

3) DISCUSSÃO

Por ser um fármaco amplamente utilizado em terapia cardiovascular no controle do paciente coronariano, vários métodos analíticos utilizando a cromatografia líquida de alta eficiência vêm sendo desenvolvidos para a quantificação do atenolol em matrizes biológicas, com detecção através de fluorescência (BRAZA et al, 2000; CHUI et al, 1997; GIACHETTI et al, 1997; MORRIS et al, 1991; MILLER, 1991; MILLER & GREENBLATT, 1986; BUHRING & GARBE, 1986; HARRISON et al, 1985) ou absorção no ultravioleta (DELAMOYE et al, 2004; MISL'ANOVÁ & HUTTA, 2001; CHIAP et al, 2000; VERGUESE et al, 1983). Entretanto, os métodos que utilizam detecção através de fluorescência apresentam pela alta seletividade a vantagem de maior sensibilidade frente aqueles que utilizam o detector ultravioleta.

O volume da amostra biológica, necessário para a quantificação do fármaco, é um fator decisivo na escolha da metodologia analítica a ser empregada, entretanto, excetuando Miller em 1991, que utiliza apenas 0,5 mL de sangue total, a maioria dos métodos reportados até o momento, utiliza uma tomada de ensaio de 1mL de plasma para quantificação do atenolol por CLAE-F, o que dificulta a sua aplicação em estudos clínicos, que exigem coletas seriadas de um grande número de amostras de sangue. Apesar do volume de sangue reduzido, o método reportado por Miller evidenciou pequena linearidade e problemas relacionados à sensibilidade.

Em contrapartida, o método descrito no presente trabalho requer apenas 200 μ L de amostra biológica para análise do atenolol plasmático e consiste num procedimento analítico relativamente rápido, simples e de baixo custo, onde a purificação da amostra é realizada através da precipitação das proteínas plasmáticas, pela adição de apenas 0,4 mL de acetonitrila ao tubo contendo 200 μ L de amostra de plasma e 100 μ L de padrão interno. Além disso, a validação do método analítico desenvolvido neste trabalho, evidenciou boa sensibilidade (LQ 8 ng/mL e LD 4 ng/mL), alta linearidade (8 a 2000 ng/mL), recuperação absoluta superior a 90%, boa precisão e exatidão, além da garantia de estabilidade e robustez. Além disso, a detecção, feita por meio de fluorescência (λ exc 235nm e λ em 290nm), evidenciou a alta seletividade da metodologia analítica desenvolvida.

O processo de purificação das amostras biológicas é um fator determinante na eficiência da análise cromatográfica utilizada. Assim, a maioria dos métodos analíticos descritos na literatura utiliza extração líquido-líquido para a preparação das matrizes biológicas, sendo esta realizada em meio neutro (GIACHETTI et al, 1997; MILLER, 1991), meio alcalino (BRAZA et al, 2000; MORRIS et al, 1991; MILLER & GREENBLATT, 1986) ou em meio básico seguida por re-extração em meio ácido (CHUI et al, 1997; BUHRING & GARBE, 1986).

Em muitos casos, houve a necessidade de se adicionar um álcool à fase orgânica durante o procedimento de extração das amostras, para melhorar a recuperação do atenolol da matriz biológica, devido à alta polaridade do fármaco (GIACHETTI et al, 1997; CHUI et al, 1997; MORRIS et al, 1991; BUHRING & GARBE, 1986). Entretanto, Buhring & Garbe constataram que quando a proporção do butanol da fase orgânica foi aumentada de 25% para 75%, a recuperação obtida para o atenolol aumentou; porém, neste caso, outro inconveniente surgiu uma vez que os interferentes do plasma contribuíram com acréscimos consideráveis de recuperação, quando se aumentou a recuperação absoluta desse beta-bloqueador. Ressalta-se ainda, que mesmo após a adição do álcool, os métodos analíticos desenvolvidos por Chui, Gianetti e Buhring & Garbe obtiveram recuperação em torno de 80%, enquanto que a recuperação absoluta alcançada por Morris foi de apenas 61%. Além disso, a curva de calibração do método desenvolvido por Chui e colaboradores apresentou o inconveniente de diferentes faixas de linearidade, para altas e baixas concentrações do atenolol plasmático.

Comparativamente, Braza et al e Miller & Greenblatt utilizaram apenas um solvente (diclorometano e acetato de etila, respectivamente), no processo de purificação das amostras biológicas. Entretanto, o método reportado por Miller & Greenblatt apresentou pequena faixa de linearidade (5 a 300 ng/mL), enquanto que Braza e colaboradores obtiveram baixa linearidade, sensibilidade e recuperação inadequadas. (BRAZA et al, 2000; MILLER & GREENBLATT, 1986).

Outro procedimento que pode ser empregado na purificação da amostra biológica é a extração em fase sólida, entretanto, este método apresenta a desvantagem do alto custo, dificultando sua aplicação na avaliação de rotina. O método apresentado por Harrison e colaboradores emprega uma mini-coluna Bond-Elut, mas apesar da alta sensibilidade e boa precisão apresentadas, a faixa de linearidade é de apenas 0-500 ng/mL além da baixa

recuperação absoluta reportada (74,5% para 20 ng/mL e 61,7% para 200 ng/mL). (HARRISON et al, 1985).

A literatura relata também, a purificação das amostras de plasma através de um método automatizado no qual as alíquotas de 1 mL de plasma passavam por um pré-tratamento, através da diálise em membrana de acetato de celulose, seguida de enriquecimento do dializado em pré-coluna empacotada com material de troca iônica. Entretanto, este método apresentou baixa recuperação e sensibilidade reduzida e, além disso, sua utilização na rotina laboratorial torna-se inviável devido ao alto custo da automatização. (CHIAP et al, 2000).

A revisão da literatura evidencia que a escolha do padrão interno empregado para a análise quantitativa do atenolol através da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) ainda não está bem definida. Compostos com estruturas análogas, tais como os beta-bloqueadores metoprolol (BUHRING & GARBE; MILLER & GREENBLATT, 1986) e sotalol (MORRIS et al, 1991), em muitos casos, têm sido utilizados como padrão interno. Adicionalmente, alguns autores empregam compostos com polaridade semelhante ao atenolol, para reduzir o tempo de análise cromatográfica (CHUI et al, 1997), sendo que outros optam pela não utilização de padrão interno na análise cromatográfica (BRAZA et al, 2000; HARRISON et al, 1985).

O método analítico desenvolvido neste trabalho, utilizou o sotalol (1,25µg/mL) como padrão interno e os resultados obtidos demonstram que o atenolol e o sotalol foram eluídos da coluna cromatográfica em 12,7 e 10,4 min, respectivamente; sendo o tempo total de cada corrida de 30 minutos. Ressalta-se ainda, que o este tempo de corrida é consequência da eluição do último constituinte endógeno do plasma, com um tempo de retenção de aproximadamente 25 minutos. Entretanto, considera-se que 30 minutos é um tempo de corrida razoável para a quantificação do atenolol em plasma a baixo custo, visto que a seletividade da análise cromatográfica é mantida após uma simples purificação das amostras de plasma pela precipitação das proteínas. Adicionalmente, este tempo de corrida possibilita a quantificação do atenolol em um número relativamente grande de amostras ao dia.

Em relação ao sistema cromatográfico, observa-se que os métodos reportados até o momento empregam fases móveis complexas e alto fluxo (variando entre 1,0 e 1,8 mL/min),

para adequada separação cromatográfica. Além disso, em muitos deles, utiliza-se a cromatografia líquida íon-par, pela adição de compostos específicos para a redução da cauda do pico, tais como aminas orgânicas, como a trietilamina (BRAZA et al, 2000; CHUI et al 1997; MILLER, 1991). Entretanto, a principal desvantagem da utilização desses produtos é a redução da vida útil da coluna e, além do ônus adicional, o comprometimento da reprodutibilidade na robustez em função do grande número de componentes na fase móvel empregada na separação.

Entretanto, Basci e colaboradores demonstraram através de um estudo de otimização de fase móvel, que a adição de aminas orgânicas ou alquil sulfonatos não são essenciais para se obter uma separação adequada dos beta-bloqueadores (atenolol, practolol, metoprolol, oxprenolol e propranolol), nem afetam significativamente a simetria dos picos. Em contrapartida, é possível se obter picos simétricos e boa sensibilidade na análise simultânea destes fármacos, quando a percentagem do metanol aumenta relativamente à acetonitrila na fase móvel contendo tampão fosfato. (BASCI et al, 1998).

Por outro lado, o método descrito neste trabalho utiliza uma fase móvel binária constituída por tampão fosfato 0,05M, pH 5,5 e metanol (80:20 v/v), com baixo fluxo (0,7 mL/min), apresentando alta seletividade e sensibilidade adequada. Adicionalmente, observou-se boa simetria dos picos referentes ao atenolol e ao sotalol (padrão interno), e, além disso, não foi observado o problema de cauda do pico.

Vale a pena ressaltar que até o presente momento, nenhuma metodologia analítica descrita na literatura apresenta um estudo da robustez do método. Entretanto, o método desenvolvido neste trabalho avalia as alterações decorrentes da utilização de diferentes colunas analíticas C18 e das variações na composição dos constituintes e do fluxo da fase móvel e evidencia que estas variações são da ordem de 4,3%; 8,6% e 15,4%, respectivamente, garantindo a robustez adequada do método analítico.

Comparativamente aos demais procedimentos reportados na literatura, o presente estudo apresenta um método analítico vantajoso, pela robustez, alta seletividade e sensibilidade, utilizando CLAE-F para a determinação do atenolol em plasma, garantindo-se estabilidade, precisão e exatidão adequadas. Ressalta-se ainda, que esse método rápido, simples e de custo relativamente reduzido, apresenta o grande diferencial de utilizar apenas

200 μ L de plasma e fase móvel binária em baixo fluxo para a adequada quantificação do atenolol plasmático e mostra-se de grande valia para a aplicação em estudos de disposição cinética e monitoramento terapêutico desse beta bloqueador.

MONITORAMENTO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO ATENOLOL NO INTRA-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA COM E SEM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

1) MATERIAIS E MÉTODO

1.1) ETAPA CLÍNICA

1.1.1) Casuística

Nesse projeto de pesquisa, investigaram-se 19 pacientes coronarianos, adultos, de ambos os sexos, com indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio e em terapia crônica com atenolol PO para o tratamento da insuficiência coronariana, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão listados abaixo:

1.1.1.1) Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de insuficiência coronariana, submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem o procedimento de circulação extracorpórea;
- Pacientes em terapia crônica com atenolol peroral a pelo menos uma semana antes da cirurgia cardíaca;
- Pacientes com função renal dentro dos limites de normalidade ou portadores de insuficiência renal leve em função da idade e da patologia de base, avaliada através do clearance de creatinina estimado via o nomograma de Cockcroft e Gault (COCKCROFT & GAULT, 1976);
- Idade entre 40 e 75 anos;
- Pacientes com função hepática e endócrina dentro dos limites da normalidade, avaliados através do perfil bioquímico (sangue e urina) e hematológico;
- Capacidade de ler, entender e fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido.

1.1.1.2) Critérios de exclusão

- Pacientes nefrectomizados ou com valor de creatinina superior a 1,4 mg/dL;
- Pacientes com insuficiência renal moderada a severa;
- Pacientes portadores de insuficiência hepática ou sorologia positiva para hepatite;
- Pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo inferior a 35%, avaliada através do ecocardiograma;
- Qualquer contra-indicação para terapia beta-bloqueadora.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos distintos em virtude da indicação cirúrgica de utilizar ou não o procedimento de circulação extracorpórea durante a cirurgia cardíaca. No **GRUPO CEC** foram incluídos 11 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea. O **GRUPO SEM CEC** é composto por 8 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sem a utilização da técnica de circulação extracorpórea;

Os dados antropométricos individuais dos pacientes incluídos nos GRUPOS CEC e SEM CEC estão descritos nos quadros 1 e 2.

QUADRO 1 – Dados antropométricos dos pacientes investigados no GRUPO CEC (dados individuais, n=11).

Paciente #	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Superfície Corporal (m ²)
1	M	59	92,4	1,72	31,23	2,10
2	M	65	85	1,76	27,44	2,04
3	M	68	71	1,63	26,72	1,79
4	M	53	83	1,73	27,73	2,00
5	M	45	85,5	1,7	29,58	2,01
6	F	61	78,7	1,76	25,41	1,96
7	M	60	118	1,7	40,83	2,36
8	F	62	66,6	1,53	28,45	1,68
9	F	62	76	1,77	24,26	1,93
10	M	61	73,8	1,71	25,24	1,87
11	M	74	62	1,67	22,23	1,70

QUADRO 2 – Dados antropométricos dos pacientes investigados no GRUPO SEM CEC (dados individuais, n=8).

Paciente #	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Superfície Corporal (m ²)
1	M	54	84,0	1,67	30,12	1,97
2	M	54	70,0	1,62	26,67	1,77
3	M	66	50,0	1,59	19,78	1,49
4	F	65	60,0	1,53	25,63	1,60
5	F	69	68,0	1,58	27,24	1,73
6	F	56	61,0	1,47	28,23	1,58
7	M	56	57,0	1,58	22,83	1,58
8	M	67	81,0	1,75	26,45	1,98

A função renal dos pacientes incluídos neste protocolo de pesquisa foi avaliada através do clearance de creatinina, calculado a partir da concentração da creatinina sérica, via o nomograma de Cockcroft e Gault (COCKCROFT & GAULT, 1976), descrito a seguir:

$$Cl_{CR} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{Peso}}{72 \times S_{CR}}$$

Para as mulheres empregou a equação um fator de correção de 0.85, pois as mesmas apresentam uma menor produção de creatinina devido a sua massa muscular reduzida.

Os quadros 3 e 4 resumem os valores obtidos na avaliação da função renal, através da creatinina sérica, clearance de creatinina (Cl_{CR}) e Cl_{CR} normalizado com o peso corporal de cada paciente investigado em ambos os grupos, nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca de revascularização.

QUADRO 3 – Avaliação da função renal dos pacientes investigados no GRUPO CEC (dados individuais, n=11).

Paciente #	PRÉ-OPERATÓRIO			PÓS-OPERATÓRIO		
	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Clearance creatinina normalizado (mL/min.kg)	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Clearance creatinina normalizado (mL/min.kg)
1	1,10	94,50	1,02	0,90	115,50	1,25
2	1,20	73,80	0,87	0,90	98,40	1,16
3	1,40	50,70	0,71	1,10	64,50	0,91
4	1,40	71,60	0,86	1,10	91,20	1,10
5	1,20	94,00	1,10	1,60	70,50	0,82
6	1,00	73,40	0,93	1,00	73,40	0,93
7	1,00	131,10	1,11	1,00	131,10	1,11
8	0,50	122,70	1,84	0,50	122,70	1,84
9	0,90	77,80	1,02	1,30	53,80	0,71
10	1,00	81,00	1,10	0,80	101,20	1,37
11	1,10	51,70	0,83	1,00	56,80	0,92

QUADRO 4 – Avaliação da função renal dos pacientes investigados no GRUPO SEM CEC (dados individuais, n=8).

Paciente #	PRÉ-OPERATÓRIO			PÓS-OPERATÓRIO		
	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Clearance creatinina normalizado (mL/min.kg)	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Clearance creatinina normalizado (mL/min.kg)
1	0,90	111,50	1,33	0,90	111,50	1,33
2	0,90	92,90	1,33	1,00	83,60	1,19
3	1,00	51,40	1,03	0,90	57,10	1,14
4	1,00	53,10	0,89	0,70	75,90	1,27
5	1,00	57,00	0,84	0,90	63,30	0,93
6	0,80	75,60	1,24	0,80	75,60	1,24
7	1,00	66,50	1,17	1,00	66,50	1,17
8	1,10	74,70	0,92	0,90	91,30	1,13

Contata-se que todos os pacientes investigados em ambos os grupos apresentavam função renal dentro dos limites da normalidade ou uma leve redução da função renal, em decorrência da idade e da insuficiência coronariana; entretanto considera-se que clinicamente esta população investigada apresenta função renal dentro da normalidade, não havendo necessidade de correção da dose da medicação administrada. Adicionalmente, reporta-se que o atenolol não apresenta acúmulo significativo em pacientes com taxa de filtração glomerular superior a 35 mL/min e assim, acredita-se que o efeito da idade sobre os rins deve apresentar pequenas conseqüências clínicas.

A posologia de administração do atenolol peroral foi analisada em relação à dose unitária, número de doses diárias e dose total diária pré-operatória. Em todos os casos, a última dose do beta-bloqueador foi administrada no dia anterior ao procedimento cirúrgico e as cirurgias de revascularização foram agendadas para a manhã seguinte da administração do atenolol. Assim, registraram-se os intervalos de tempo decorridos entre a administração da última dose do β -bloqueador antes da cirurgia e os momentos de coleta das amostras sanguíneas (início e término da cirurgia para ambos os grupos e início e final da CEC apenas para os pacientes incluídos no GRUPO CEC). Os dados referentes ao regime posológico do

atenolol no pré-operatório e ao tempo decorrido entre a administração da última dose do fármaco e os períodos de coleta estão descritos nos quadros 5 e 6, para os GRUPOS CEC e SEM CEC respectivamente.

QUADRO 5 - Dados descritivos do esquema posológico de administração do atenolol no pré-operatório e intervalo de tempo decorrido entre a última dose administrada e os períodos de coleta no GRUPO CEC (dados individuais, n=11).

Pac. #	Dose Pré-op. (mg)	Freq. dose	Dose Diária (mg)	Intervalo de tempo (h) (última dose – início cirurgia)	Intervalo de tempo (h) (última dose – início CEC)	Intervalo de tempo (h) (última dose – final CEC)	Intervalo de tempo (h) (última dose – final cirurgia)
1	25	2	50	10,00	11,50	13,00	14,50
2	50	1	50	17,50	20,08	21,33	22,50
3	100	1	100	23,25	26,58	28,83	31,25
4	50	1	50	31,25	34,17	36,08	38,67
5	25	1	25	23,33	24,50	26,00	26,67
6	50	1	50	25,67	27,25	27,92	29,42
7	50	2	100	10,00	11,58	13,75	14,25
8	50	1	50	24,17	26,33	27,92	28,75
9	100	1	100	26,00	28,33	29,17	30,50
10	50	1	50	25,25	27,33	30,25	32,42
11	25	2	50	10,00	13,00	15,08	16,50

QUADRO 6 - Dados descritivos do esquema posológico de administração do atenolol no pré-operatório e intervalo de tempo decorrido entre a última dose administrada e os períodos de coleta no GRUPO SEM CEC (dados individuais, n=8).

Pac. #	Dose atenolol Pré-op. (mg)	Freq. dose	Dose Diária (mg)	Intervalo de tempo (h) (última dose – início cirurgia)	Intervalo de tempo (h) (última dose – final cirurgia)
1	50	1	50	22,00	25,83
2	50	1	50	25,50	30,50
3	50	1	50	25,50	28,75
4	25	1	25	11,33	15,00
5	50	1	50	22,75	24,67
6	50	1	50	22,00	25,50
7	25	1	25	22,67	26,67
8	25	1	25	23,33	26,83

1.1.2) Protocolo clínico

Nesta etapa do projeto, foram avaliados pacientes coronarianos submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea, através de protocolo de estudo rigorosamente controlado, conforme descrito a seguir:

ESQUEMA DO PROTOCOLO DE ESTUDO

PERÍODO	PROCEDIMENTOS
Pré-operatório	<ul style="list-style-type: none">• Seleção dos pacientes e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.• Coleta dos dados antropométricos, exames físico e laboratorial.• Avaliação da função renal dos pacientes investigados.• Administração de atenolol PO (última dose antes da cirurgia).
Intra-operatório	<ul style="list-style-type: none">• Realização da cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio (com ou sem o procedimento de circulação extracorpórea).• Coleta de amostras sanguíneas à admissão a sala de cirurgia e ao término do procedimento cirúrgico, nos dois grupos avaliados.• Nos pacientes do grupo CEC, foram coletadas amostras após a instalação e ao término da circulação extracorpórea.
Pós-operatório	<ul style="list-style-type: none">• Manutenção de estabilidade hemodinâmica e extubação dos pacientes.• Avaliação da função renal dos pacientes investigados.

Salienta-se ainda, que o protocolo clínico em questão foi previamente aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas (Instituto do Coração HC FMUSP e Faculdade de Ciências Farmacêuticas USP).

1.1.2.1) Período pré-operatório

Os pacientes foram selecionados nas enfermarias do Instituto do Coração HCFMUSP. Todos os pacientes incluídos no estudo forneceram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após terem sido informados em detalhes sobre os procedimentos a ser realizado.

No dia anterior à cirurgia, os pacientes incluídos no estudo foram avaliados em relação aos exames físico e laboratorial da rotina pré-operatória e ao risco cirúrgico, conforme os critérios descritos por HIGGINS e colaboradores. (HIGGINS et al, 1992).

1.1.2.2) Período intra-operatório

No período intra-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio, foram coletadas duas amostras sangüíneas (de 3 mL cada), através de cateter arterial para os pacientes de ambos os grupos de estudo (GRUPO CEC e SEM CEC), uma a admissão à sala de cirurgia e outra ao término da cirurgia.

Para os pacientes submetidos à circulação extracorpórea (GRUPO CEC), coletaram-se ainda mais duas amostras sanguíneas, uma no início e outra ao final da CEC.

Após a coleta das amostras sanguíneas, o plasma foi separado através de centrifugação a 3000 rpm durante 30 minutos e armazenado em freezer a -20°C até o momento da análise.

Paralelamente à coleta das amostras biológicas, foram avaliados os parâmetros listados abaixo, para ambos os grupos de estudo:

- Valores de frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica média e pressão venosa central no início e no final da cirurgia;
- Hematócrito no início e término da cirurgia;
- Número de enxertos coronários;
- Duração da cirurgia;
- Utilização de albumina;
- Diurese total durante a cirurgia;
- Tipo e concentração de drogas inotrópicas e vasoativas durante e após a cirurgia.

Adicionalmente, para os pacientes incluídos no GRUPO CEC, registraram-se também os seguintes parâmetros:

- Frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica média e pressão venosa central no início e no final da CEC;
- Temperatura mínima durante a CEC;
- Diurese antes, durante e após a CEC;
- Hematócrito mínimo durante a CEC;
- Tempo de circulação extracorpórea.

1.1.2.3) Período pós-operatório

No dia seguinte ao procedimento cirúrgico, foram realizados os exames físico e laboratorial de rotina, incluindo avaliação da função renal dos pacientes investigados neste protocolo clínico.

1.2) ETAPA ANALÍTICA

A quantificação do atenolol plasmático nas amostras sanguíneas coletadas durante o procedimento cirúrgico, para ambos os grupos, foi realizada através do método analítico descrito no CAPÍTULO I. (LEITE et al, 2006).

1.3) ETAPA ESTATÍSTICA

As concentrações plasmáticas de atenolol foram avaliadas em ambos os grupos de estudo em função dos valores obtidos em cada momento de coleta. Posteriormente, avaliaram-se também os níveis plasmáticos do atenolol normalizados com a dose do beta-bloqueador administrada no período pré-operatório. Além disso, efetuou-se também, a normalização das concentrações plasmáticas com o peso corporal dos pacientes investigados.

Todas as análises estatísticas foram efetuadas através da utilização do software *GraphPad InstatTM*, *GraphPad Software Incorporated* (San Diego, USA). Desta forma, empregou-se o teste de Mann-Whitney para a comparação dos resultados obtidos nos GRUPOS CEC e SEM CEC. Utilizou-se ainda, o teste pareado e não paramétrico (teste de

Wilcoxon) para a análise das concentrações plasmáticas obtidas no início *versus* final da cirurgia. Finalmente, o teste não paramétrico para medidas repetidas (teste de Friedman) foi empregado para a análise das concentrações plasmáticas de atenolol obtidas nos diferentes momentos de coleta do GRUPO CEC.

Em seguida, tentou-se estabelecer correlação linear entre as concentrações plasmáticas de atenolol obtidas e normalizadas com a dose de atenolol pré-operatória e peso corporal dos pacientes investigados (nos GRUPOS CEC e SEM CEC) *versus* o clearance de creatinina estimado nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca, visto que a eliminação do atenolol plasmático é função renal-dependente e alguns pacientes investigados apresentam uma leve disfunção renal em decorrência da idade e da insuficiência coronariana. Na tentativa de se estabelecer correlação entre a função renal dos pacientes investigados e os níveis plasmáticos de atenolol, realizou-se ainda, a correlação entre as concentrações plasmáticas (obtidas e normalizadas) com o clearance de creatinina normalizado com o peso corporal.

Todos os resultados obtidos neste estudo foram expressos através da média, mediana, desvio padrão, e limites superior e inferior da faixa de variação IC 95%.

2) RESULTADOS

2.1) Casuística

Os dados antropométricos (sexo, idade, peso, altura, índice de massa corpórea e superfície corporal) dos pacientes incluídos em ambos os grupos de estudo encontram-se resumidos na tabela 7.

TABELA 7- Caracterização dos pacientes investigados no GRUPO CEC (n= 11 pacientes) e GRUPO SEM CEC (n = 8 pacientes).

Parâmetro	Unidade	GRUPO CEC	GRUPO SEM CEC
Sexo	F / M	M = 8 e F = 3	M = 5 e F = 3
Idade	Anos	60,91 ± 7,49	60,88 ± 6,42
Peso	kg	81,09 ± 15,13	66,38 ± 11,75
Altura	M	1,70 ± 0,07	1,60 ± 0,08
Índice de massa corpórea	kg/m ²	28,10 ± 4,91	25,87 ± 3,23
Superfície corporal	m ²	1,95 ± 0,19	1,71 ± 0,18

M- sexo masculino F- sexo feminino

Valores expressos em média ± DP.

Os dados descritivos dos níveis séricos de triglicérides e colesterol total e suas frações HDL e LDL dos pacientes incluídos no estudo, encontrando-se resumidos nos quadros I e II do apêndice (GRUPOS CEC e SEM CEC, respectivamente). Ressalta-se ainda, que os dois grupos de estudo foram estatisticamente comparáveis ($p > 0,05$) em relação aos parâmetros analisados.

Os quadros III e IV do apêndice apresentam o risco cirúrgico avaliado segundo os critérios de HIGGINS e colaboradores (HIGGINS et al, 1992) e as outras patologias apresentadas pelos pacientes investigados nos GRUPOS CEC e SEM CEC, respectivamente. Também não se registrou diferença estatística ($p > 0,05$) quando ambos os grupos foram comparados em relação ao risco cirúrgico.

O quadro V do apêndice apresenta os dados individuais relativos à duração da cirurgia cardíaca, duração da CEC, temperatura mínima e diurese durante a circulação extracorpórea no GRUPO CEC, enquanto que o quadro VI apresenta os dados referentes à duração do procedimento cirúrgico e diurese durante o período intra-operatório dos pacientes incluídos no GRUPO SEM CEC.

Finalmente, os quadros VII e VIII apresentam os dados obtidos referentes aos valores de hematócrito e número de enxertos coronarianos nos dois grupos investigados (GRUPO CEC e SEM CEC, respectivamente).

2.2) Avaliação da função renal dos pacientes investigados

A função renal dos pacientes incluídos neste protocolo de pesquisa foi avaliada nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca. Desta forma, para a estimativa do clearance de creatinina, empregou-se o nomograma de Cockcroft e Gault (COCKCROFT & GAULT, 1976). Além disso, avaliou-se também o clearance de creatinina normalizado com o peso corporal de cada paciente, nos períodos pré e pós-cirúrgicos. Os resultados obtidos para os GRUPOS CEC e SEM CEC encontram-se resumidos nas tabelas 8 e 9, respectivamente.

TABELA 8 - Avaliação da função renal dos pacientes investigados no GRUPO CEC (n=11 pacientes).

	PRÉ-OPERATÓRIO			PÓS-OPERATÓRIO		
	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Clearance creatinina normalizado (mL/min.kg)	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Clearance creatinina normalizado (mL/min.kg)
Média	1,07	83,85	1,04	1,02	89,01	1,10
Mediana	1,10	77,80	1,02	1,00	91,20	1,10
DP	0,25	25,49	0,30	0,28	27,04	0,31
LI IC 95%	0,93	68,78	0,86	0,85	73,03	0,92
LS IC 95%	1,22	98,91	1,21	1,18	104,99	1,29

TABELA 9 - Avaliação da função renal dos pacientes investigados no GRUPO SEM CEC (n= 8 pacientes).

	PRÉ-OPERATÓRIO			PÓS-OPERATÓRIO		
	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Clearance creatinina normalizado (mL/min.kg)	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Clearance creatinina normalizado (mL/min.kg)
Média	0,96	72,84	1,09	0,89	78,10	1,17
Mediana	1,00	70,60	1,10	0,90	75,75	1,18
DP	0,09	20,87	0,20	0,10	17,43	0,12
LI IC 95%	0,90	58,38	0,95	0,82	66,02	1,09
LS IC 95%	1,03	87,30	1,23	0,96	90,18	1,26

Ressalta-se ainda, que não se registrou diferença estatística na função renal dos pacientes, quando os dois grupos investigados foram comparados através do teste de Mann-Whitney (clearance de creatinina no pré-operatório: $p = 0,3511$ e Cl Cr no pós-operatório: $p=0,4920$). Além disso, a função renal dos pacientes avaliados mostrou-se estatisticamente inalterada (teste de Wilcoxon, $p>0,05$), quando se comparou os períodos pré *versus* pós-operatório.

2.3) Avaliação da posologia do atenolol administrado no pré-operatório de cirurgia cardíaca.

Os dados referentes à dose do atenolol administrada no período pré-operatório de cirurgia cardíaca e o intervalo de tempo decorrido entre a última dose pré-operatória e os momentos de coleta, nos GRUPOS CEC e SEM CEC, encontram-se resumidos nas tabelas 10 e 11, respectivamente. Através da análise estatística (teste de Mann-Whitney), constatou-se que os dois grupos de estudo são comparáveis em relação a dose de atenolol pré-operatória ($p= 0,4421$) e o tempo decorrido entre a última dose e o início da cirurgia de revascularização ($p= 0,7780$).

TABELA 10 - Dados descritivos da posologia do atenolol no pré-operatório e intervalo de tempo decorrido entre a administração da última dose e os momentos de coleta no GRUPO CEC (n = 11 pacientes).

	Dose unitária pré-op. (mg)	Nº de Doses/dia pré-op	Dose diária pré-op. (mg)	Intervalo de tempo (h) (última dose – início cirurgia)	Intervalo de tempo (h) (última dose – início CEC)	Intervalo de tempo (h) (última dose – final CEC)	Intervalo de tempo (h) (última dose – final cirurgia)
Média	52,27	1,27	61,36	20,58	22,79	24,48	25,95
Mediana	50,00	1,00	50,00	23,33	26,33	27,92	28,75
DP	26,11	0,47	25,89	7,51	7,66	7,62	8,01
Mínimo	25,00	1,00	25,00	10,00	11,50	13,00	14,25
Máximo	100,00	2,00	100,00	31,25	34,17	36,08	38,67

TABELA 11 - Dados descritivos da posologia do atenolol no pré-operatório e intervalo de tempo decorrido entre a administração da última dose e os momentos de coleta no GRUPO SEM CEC (n = 8 pacientes).

	Dose unitária pré-op. (mg)	Nº de Doses/dia pré-op	Dose diária pré-op. (mg)	Intervalo de tempo (h) (última dose – início cirurgia)	Intervalo de tempo (h) (última dose – final cirurgia)
Média	40,63	1,00	40,63	21,89	25,47
Mediana	50,00	1,00	50,00	22,71	26,25
DP	12,94	0,00	12,94	4,49	4,63
Mínimo	25,00	1,00	25,00	11,33	15,00
Máximo	50,00	1,00	50,00	25,50	30,50

2.4) Avaliação das concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca.

As concentrações plasmáticas obtidas para cada paciente avaliado no GRUPO CEC em função dos momentos de coleta no intra-operatório de revascularização do miocárdio (início da cirurgia, início da CEC, final da CEC e final da cirurgia) encontram-se representadas na FIGURA 10. Esta figura também correlaciona as concentrações plasmáticas de atenolol normalizadas com a dose administrada no pré-operatório em função dos períodos investigados. Além disso, as concentrações corrigidas com a dose pré-operatória foram então normalizadas com o peso corporal de cada paciente e correlacionadas com cada momento de coleta do GRUPO CEC.

Paralelamente, as curvas de decaimento das concentrações plasmáticas do atenolol obtidas durante o intra-operatório de cirurgia cardíaca (início e término do procedimento cirúrgico) para os pacientes investigados no GRUPO SEM CEC, estão representadas na FIGURA 11.

Adicionalmente, a FIGURA 12 compara as medianas das concentrações plasmáticas de atenolol (obtidas e normalizadas) no decorrer da cirurgia de revascularização, para os dois grupos de pacientes avaliados neste estudo. Verifica-se uma pequena redução das concentrações plasmáticas no início da circulação extracorpórea para os pacientes do GRUPO CEC, em virtude do efeito da hemodiluição ocorrida quando o sangue do paciente é abruptamente misturado com o perfusato na instalação da circulação extracorpórea. Registra-se também, que a queda nos níveis plasmáticos do atenolol durante o intra-operatório de cirurgia cardíaca mostra-se mais pronunciada nos pacientes investigados no GRUPO SEM CEC, fato que pode ser justificado pelo efeito causado pela circulação extracorpórea sobre as concentrações plasmáticas do beta-bloqueador hidrofílico. Ressalta-se ainda, que os resultados obtidos foram semelhantes tanto para as concentrações plasmáticas obtidas, quanto para as concentrações normalizadas com a dose de atenolol pré-operatória e o peso corporal dos pacientes avaliados neste protocolo clínico (FIGURA 12).

GRUPO CEC

FIGURA 10 – Dados individuais das concentrações plasmáticas de atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca no GRUPO CEC. **A)** Concentrações plasmáticas de atenolol obtidas em mg/mL. **B)** Concentrações plasmáticas de atenolol corrigidas com a dose de atenolol pré-operatória. **C)** Concentrações plasmáticas de atenolol corrigidas com a dose de atenolol pré-operatória e o peso corporal de cada paciente.

GRUPO SEM CEC

FIGURA 11 – Dados individuais das concentrações plasmáticas de atenolol no início e término da cirurgia cardíaca no GRUPO SEM CEC. **A)** Concentrações plasmáticas de atenolol obtidas em mg/mL. **B)** Concentrações plasmáticas de atenolol corrigidas com a dose de atenolol pré-operatória. **C)** Concentrações plasmáticas de atenolol corrigidas com a dose de atenolol pré-operatória e o peso corporal de cada paciente.

GRUPOS CEC e SEM CEC

A)

B)

C)

FIGURA 12 – Concentrações plasmáticas de atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca nos GRUPOS CEC e SEM CEC. Valores expressos em medianas. A) Concentrações plasmáticas de atenolol obtidas em ng/mL. B) Concentrações plasmáticas de atenolol corrigidas com a dose de atenolol pré-operatória. C) Concentrações plasmáticas corrigidas com a dose de atenolol pré-operatória e o peso corporal de cada paciente.

Os resultados descritivos e a análise estatística das concentrações plasmáticas de atenolol obtidas nos diferentes momentos de coleta nos GRUPOS CEC e SEM CEC, encontram-se resumidos nas tabelas 13 e 14, respectivamente. Os valores individuais para cada paciente investigado estão descritos nos quadros IX e X do apêndice (GRUPOS CEC e SEM CEC, respectivamente).

Conforme demonstrado na tabela 13, observa-se uma redução estatisticamente não significativa ($p > 0,05$) das concentrações plasmáticas do início da cirurgia para o início da CEC, que pode ser justificada pelo efeito da hemodiluição ocorrido após a instalação da circulação extracorpórea, seguida de um aumento não significativo das concentrações plasmáticas ao final da CEC, decorrente do retorno do fármaco dos tecidos para o compartimento central. Finalmente, constatou-se uma ligeira redução (não significativa) nas concentrações plasmáticas do final da CEC para o término da cirurgia, em virtude da depuração plasmática do atenolol. Acredita-se que ausência de significância estatística observada em todas as análises realizadas pode ser explicada pela variabilidade encontrada nas concentrações plasmáticas de atenolol.

Paralelamente, verifica-se uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,0156$) nas concentrações plasmáticas de atenolol no decorrer do procedimento cirúrgico no grupo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca sem a circulação extracorpórea (GRUPO SEM CEC), conforme apresentado na tabela 14.

TABELA 13 - Concentrações plasmáticas (ng/ml) de atenolol obtidas no intra-operatório de cirurgia cardíaca para os pacientes investigados no GRUPO CEC (n = 11 pacientes).

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
	INÍCIO DA CIRURGIA	INÍCIO DA CEC	FINAL DA CEC	FINAL DA CIRURGIA
Média	23,76	20,87	20,30	21,38
Mediana	20,35	15,76	20,35	17,29
DP	18,66	21,26	14,15	14,68
LI IC 95%	11,22	6,59	10,79	11,51
LS IC 95%	36,29	35,15	29,80	31,24
ANÁLISE ESTATÍSTICA				
Grupo 1 x 2	p > 0,05 (NS)			
Grupo 1 x 3	p > 0,05 (NS)			
Grupo 1 x 4	p > 0,05 (NS)			
Grupo 2 x 3	p > 0,05 (NS)			
Grupo 2 x 4	p > 0,05 (NS)			
Grupo 3 x 4	p > 0,05 (NS)			

Teste não paramétrico para medidas repetidas (teste de Friedman).

NS: não significativo

TABELA 14 - Concentrações plasmáticas (ng/ml) de atenolol obtidas no intra-operatório de cirurgia cardíaca para os pacientes investigados no GRUPO SEM CEC (n = 8 pacientes).

	GRUPO 1	GRUPO 2
	INÍCIO DA CIRURGIA	FINAL DA CIRURGIA
Média	15,67	6,68
Mediana	11,61	6,02
DP	12,95	4,85
LI IC 95%	4,84	2,62
LS IC 95%	26,51	10,73
ANÁLISE ESTATÍSTICA		
Grupo 1 x 2	p = 0,0156 *	

Teste pareado e não paramétrico (teste de Wilcoxon).

* Estatisticamente significativo.

A tabela 15 apresenta a análise estatística das concentrações plasmáticas de atenolol (obtidas, corrigidas com a dose do beta-bloqueador administrada no pré-operatório e normalizadas com a dose e com o peso corporal dos pacientes investigados) para ambos os grupos de estudo (GRUPOS CEC e SEM CEC). Quando se compara as concentrações plasmáticas de atenolol no início *versus* final do período intra-operatório, observa-se uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) das concentrações plasmáticas no decorrer do procedimento cirúrgico apenas para os pacientes incluídos no GRUPO SEM CEC. Registra-se ainda, que a redução dos níveis plasmáticos do atenolol observada no GRUPO CEC mostra-se estatisticamente não significativa em todas as análises efetuadas ($p > 0,05$).

TABELA 15 – Análise estatística das concentrações plasmáticas de atenolol (obtidas e normalizadas) nos GRUPOS CEC e SEM CEC.

	GRUPO CEC		GRUPO SEM CEC	
	<i>Início cirurgia</i>	<i>Final cirurgia</i>	<i>Início cirurgia</i>	<i>Final cirurgia</i>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA	20,35 (11,22 – 36,29)	17,29 (11,51 – 31,24)	11,61 (4,84 – 26,51)	6,02 (2,62 – 10,73)
	$p = 0,2754$		$p = 0,0156 *$	
	<i>Início cirurgia</i>	<i>Final cirurgia</i>	<i>Início cirurgia</i>	<i>Final cirurgia</i>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA / DOSE	0,44 (0,25 – 0,81)	0,35 (0,25 – 0,70)	0,26 (0,13 – 0,68)	0,13 (0,02 – 0,37)
	$p = 0,3750$		$p = 0,0156 *$	
	<i>Início cirurgia</i>	<i>Final cirurgia</i>	<i>Início cirurgia</i>	<i>Final cirurgia</i>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA / DOSE . KG	0,56 (0,31 – 1,02)	0,44 (0,31 – 0,85)	0,44 (0,24 – 0,92)	0,20 (0,07 – 0,49)
	$p = 0,3223$		$p = 0,0156 *$	

Valores expressos em medianas, (limites superior e inferior da faixa de variação IC 95%).

Teste pareado e não paramétrico (teste de Wilcoxon).

* Estatisticamente significativo.

Adicionalmente, a análise estatística das concentrações plasmáticas do atenolol obtidas no início e final da cirurgia cardíaca, para cada um dos grupos investigados estão descritas na tabela 16. Verifica-se que no início da cirurgia os dois grupos são estatisticamente comparáveis, visto que não há diferença estatística entre as concentrações plasmáticas obtidas nos GRUPOS CEC e SEM CEC ($p = 0,2375$). Entretanto, registra-se uma variação

significativa ($p = 0,0068$) nas concentrações plasmáticas no final do procedimento cirúrgico, uma vez que o decaimento das concentrações plasmáticas do atenolol no decorrer do procedimento cirúrgico é mais pronunciado nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização sem circulação extracorpórea (GRUPO SEM CEC).

TABELA 16 – Análise estatística das concentrações plasmáticas de atenolol (ng/mL) obtidas no início e final da cirurgia cardíaca.

INÍCIO DA CIRURGIA		FINAL DA CIRURGIA	
GRUPO CEC	GRUPO SEM CEC	GRUPO CEC	GRUPO SEM CEC
20,35	11,61	17,29	6,02
(11,22 – 36,29)	(4,84 – 26,51)	(11,51 – 31,24)	(2,62 – 10,73)
$p = 0,2375$		$p = 0,0068 *$	

Valores expressos em medianas, (limites superior e inferior da faixa de variação IC 95%).

Teste de Mann-Whitney.

* Estatisticamente significativo.

2.5) Avaliação da correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca e a função renal dos pacientes investigados.

Nesta etapa do projeto, efetuou-se o estudo de correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de revascularização do miocárdio e a função renal dos pacientes investigados em ambos os grupos de estudo, visto que o atenolol é um beta-bloqueador hidrofílico, com eliminação renal-dependente e a maioria dos pacientes coronarianos submetidos ao procedimento cirúrgico de revascularização, muitas vezes apresentam uma leve redução da função renal em decorrência da idade e da insuficiência coronariana. Desta forma, as concentrações plasmáticas obtidas e corrigidas, com a dose de atenolol pré-operatória e com o peso corporal de cada paciente incluído no estudo, foram correlacionadas com a depuração plasmática de creatinina avaliada através do clearance de creatinina estimado e do Cl_{CR} normalizado com o peso corporal.

As correlações estabelecidas entre a função renal dos pacientes e as concentrações plasmáticas de atenolol (obtidas e corrigidas) para todos pacientes investigados neste estudo

estão representadas nas FIGURAS 13 e 14 (início e término da cirurgia cardíaca, respectivamente).

Em ambos os períodos, registraram-se ausência de correlação em todas as análises efetuadas. Acredita-se que esta falta de correlação pode ser explicada pela pequena variação registrada na função renal dos pacientes investigados. Além disso, acredita-se que a variabilidade registrada nas concentrações plasmáticas do atenolol frente ao número reduzido de pacientes investigados também possa ter contribuído para a ausência de correlação encontrada neste grupo de pacientes. Ressalta-se ainda, que também não foi possível estabelecer nenhum nível de correlação linear quando os GRUPOS CEC e SEM CEC foram avaliados separadamente.

Além disso, sugere-se que a ausência de correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol obtidas no final do procedimento cirúrgico *versus* a depuração plasmática de creatinina no pós-operatório, pode ser justificada pelo fato de que quando ocorre um dano no néfron, é necessário que um novo estado de equilíbrio seja atingido, e o clearance de creatinina calculado ou estimado logo após a alteração irá superestimar a função renal do paciente. Assim, apesar dos estudos reportados na literatura demonstrarem que em alguns casos, o procedimento cirúrgico com circulação extracorpórea pode causar alterações na função renal dos pacientes, sugere-se que o clearance de creatinina estimado no primeiro dia de período pós-operatório de cirurgia cardíaca não é um bom indicativo da função renal dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio.

INÍCIO DA CIRURGIA CARDÍACA

Concentrações plasmáticas obtidas *versus* depuração da creatinina

Concentrações plasmáticas normalizadas com a dose de atenolol pré-operatória *versus* depuração da creatinina

Concentrações plasmáticas normalizadas com a dose pré-operatória e o peso corporal *versus* depuração da creatinina

FIGURA 13 – Correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol no início da cirurgia cardíaca *versus* a função renal dos pacientes investigados (GRUPOS CEC e SEM CEC).

TÉRMINO DA CIRURGIA CARDÍACA

Concentrações plasmáticas obtidas *versus* depuração da creatinina

Concentrações plasmáticas normalizadas com a dose de atenolol pré-operatória *versus* depuração da creatinina

Concentrações plasmáticas normalizadas com a dose pré-operatória e o peso corporal *versus* depuração da creatinina

FIGURA 14 – Correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol no final da cirurgia cardíaca *versus* a função renal dos pacientes investigados (GRUPOS CEC e SEM CEC).

3) DISCUSSÃO

3.1) Avaliação das concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca.

Estudos reportados na literatura constataam que a circulação extracorpórea (CEC), empregada na maioria das cirurgias cardíacas com cardioplegia, causa importantes alterações nas concentrações plasmáticas e na disposição cinética de muitos fármacos, podendo alterar também o efeito terapêutico. Entretanto, as características individuais de cada fármaco são fundamentais na determinação da concentração plasmática resultante. (METS, 2000; HOLLEY et al, 1982).

Nesta etapa do estudo, investigaram-se os efeitos causados pela circulação extracorpórea sobre as concentrações plasmáticas do beta-bloqueador hidrofílico atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca, visto que não existem relatos na literatura sobre estas possíveis alterações. Desta forma, realizou-se o monitoramento dos níveis plasmáticos deste beta-bloqueador durante a cirurgia de revascularização realizada com e sem a utilização da circulação extracorpórea.

No grupo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, registrou-se uma redução não significativa nos níveis circulantes do atenolol no início da CEC, decorrente da hemodiluição ocorrida quando o sangue do paciente foi abruptamente misturado ao perfusato durante a instalação da circulação extracorpórea. Posteriormente, observa-se um ligeiro aumento das concentrações plasmáticas do atenolol ao final da CEC ($p > 0,05$, NS), que pode-se ser explicado pela redistribuição do atenolol dos tecidos para o compartimento central, que ocorre com o intuito de minimizar os efeitos causados pela hemodiluição. Finalmente, no período compreendido entre o final da CEC e o final da cirurgia, registrou-se uma diminuição não significativa dos níveis plasmáticos do atenolol, justificada pela a continua depuração do fármaco do organismo através da excreção renal.

Quando os dois grupos foram comparados, observou-se que o decaimento das concentrações plasmáticas de atenolol durante o período intra-operatório mostrou-se significativo apenas no grupo de pacientes submetidos à CEC. Sugere-se então, que tal fato

pode ser justificado pelos efeitos causados pelo procedimento cirúrgico com CEC sobre a função renal dos pacientes.

Reporta-se que a circulação extracorpórea normalmente é acompanhada pela redução na resistência vascular sistêmica e pressão arterial média, causada pelo fluxo da bomba de circulação extracorpórea e pela hemodiluição. Desta forma, a perfusão durante a CEC encontra-se reduzida, pois há a necessidade de se diminuir o metabolismo, principalmente quando a hipotermia é utilizada durante o procedimento cirúrgico. Assim, muitos fármacos apresentam um clearance reduzido durante a CEC, devido à diminuição do fluxo sanguíneo hepático e renal. Adicionalmente, em relação ao efeito da hipotermia sobre os rins, acredita-se que os carreadores do túbulo renal que participam do processo de secreção ou reabsorção ativa de fármacos são sensíveis à temperatura e, além disso, a taxa de filtração glomerular pode apresentar-se significativamente reduzida durante a cirurgia. (METS, 2000; HOLLEY et al, 1982).

Outro fator importante registrado durante a circulação extracorpórea é o isolamento dos pulmões da circulação, em decorrência da interrupção do fluxo pela artéria pulmonar. Desta forma, o pulmão pode funcionar como reservatório para fármacos de natureza básica (tais como, propranolol e lidocaína) que não podem ser rapidamente eliminados ou distribuídos. Assim, ao final da CEC, reporta-se um aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos em virtude do re-estabelecimento da circulação pulmonar (METS, 2000). Sugere-se ainda, que as maiores concentrações plasmáticas registradas no final da cirurgia no GRUPO CEC, também poderiam ser justificada pelo possível retorno do atenolol depositado nos pulmões de volta para a corrente circulatória no final da circulação extracorpórea.

Ressalta-se ainda, que quando os dois grupos de estudo foram comparados em relação as concentrações plasmáticas de atenolol obtidas no início e no final da cirurgia cardíaca, registrou-se significância estatística entre os valores obtidos apenas no final da cirurgia cardíaca. Este fato, nos permite concluir que os níveis plasmáticos do atenolol eram semelhantes no início da cirurgia cardíaca; entretanto mostraram-se estatisticamente distintos no final do procedimento cirúrgico, em virtude dos efeitos causados pela circulação extracorpórea sobre as concentrações plasmáticas do beta-bloqueador.

Desta forma, conclui-se que a circulação extracorpórea altera os níveis circulantes do atenolol durante o procedimento cirúrgico, visto que as concentrações plasmáticas do atenolol obtidas no intra-operatório de revascularização do miocárdio, apresentam comportamentos distintos nos dois grupos de pacientes investigados.

Em relação ao beta-bloqueador lipofílico propranolol, reporta-se importantes alterações nas suas concentrações plasmáticas, decorrente do procedimento de circulação extracorpórea com hipotermia. Desta forma, McAllister e colaboradores observaram uma redução nas concentrações plasmáticas de propranolol da ordem de 50% no início da CEC. Entretanto, após a instalação da CEC, as concentrações plasmáticas deste fármaco permanecem inalteradas ou mostram-se ligeiramente aumentadas durante o procedimento de circulação extracorpórea. Finalmente, após o término da CEC e o reaquecimento do paciente as concentrações plasmáticas do propranolol aumentam, voltando a atingir níveis plasmáticos semelhantes aos reportados no início da cirurgia. (MCALLISTER et al., 1979).

Segundo estes autores, as concentrações plasmáticas do propranolol mostram-se aumentadas até quatro horas após o término da circulação extracorpórea, relativamente aos valores reportados no final da CEC. Sugere-se então, que a hipotermia utilizada durante a CEC, altera a extensão de distribuição e a depuração plasmática do propranolol, responsável pelo aumento pronunciado das concentrações plasmáticas desse fármaco, que é contrabalanceado pelo efeito da hemodiluição ocorrida durante o processo de instalação da circulação extracorpórea (MCALLISTER et al., 1979).

Adicionalmente, a literatura relata que o propranolol deve ser re-introduzido logo após a cirurgia cardíaca, com o intuito de reduzir a isquemia do miocárdio pós-operatória. Entretanto, a dose de propranolol requerida no período pós-operatório, para atingir o adequado beta-bloqueio deve ser reduzida, quando comparada com a dose administrada antes da cirurgia, devido aos efeitos causados pela CEC sobre as concentrações plasmáticas deste beta-bloqueador.

Finalmente, os resultados obtidos no presente estudo demonstram que o atenolol apresenta um comportamento distinto do beta-bloqueador lipofílico propranolol, visto que não se observa acúmulo significativo do fármaco durante todo o período intra-operatório, o que pode ser justificado pelo seu caráter altamente hidrofílico, baixa ligação às proteínas

plasmáticas, volume aparente de distribuição relativamente pequeno e excreção renal-dependente.

Conclui-se então, que apesar do menor decaimento das concentrações plasmáticas de atenolol registrado no grupo de pacientes submetidos à técnica de circulação extracorpórea, este beta-bloqueador hidrofílico pode ser seguramente re-introduzido após a revascularização, uma vez que o procedimento cirúrgico, incluindo a CEC, não causa acúmulo de relevância clínica deste fármaco durante a cirurgia cardíaca.

Ressalta-se ainda, que apesar do atenolol apresentar uma eliminação função renal-dependente, os resultados obtidos neste estudo sugerem que este beta-bloqueador também pode ser utilizado com segurança em pacientes com uma leve disfunção renal em função da idade, insuficiência coronariana ou ainda em decorrência do procedimento cirúrgico; e que o mesmo deve ser adotado como fármaco de primeira escolha em pacientes portadores de síndrome coronariana isquêmica grave, com indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio e sem disfunção renal importante.

Ressalta-se ainda, que estudos reportados na literatura relatam a existência de uma correlação linear significativa entre as concentrações plasmáticas de atenolol e a redução da taquicardia induzida pelo exercício. Reporta-se então, que a concentração plasmática efetiva do atenolol para se atingir uma redução de 15% na taquicardia causada pelo exercício é de 100 ng/mL, entretanto um aumento de 10 vezes na concentração plasmática (1000 ng/mL) é necessário para se atingir uma redução da ordem de 30%. (WADWORTH et al, 1991).

Adicionalmente, Majid e colaboradores reportam que pacientes com angina estável tratados com 100 mg ou 200 mg de atenolol PO uma vez ao dia, apresentam um aumento significativo na tolerância ao exercício apenas após 3 horas da administração da dose, enquanto que reduções na frequência cardíaca e na pressão sistólica induzida pelo exercício, bem como nas alterações eletrocardiográficas de isquemia miocárdica são observadas entre 3 até 6 horas após a administração do beta-bloqueador, sendo que pelo menos 50% do efeito farmacológico pode ser detectado durante todo o intervalo de doses. (MAJID et al, 1979). Ressalta-se ainda, que o tempo necessário para se atingir o efeito máximo é comparável com tempo requerido para ser alcançar a concentração plasmática máxima.

Além disso, Jackson e colaboradores sugerem que a concentração plasmática mínima necessária para se assegurar o efeito terapêutico desejado durante todo o intervalo de dose é de 70 ng/mL, em pacientes portadores de angina estável tratados cronicamente com atenolol PO, uma vez ao dia, sendo que este nível plasmático pode ser obtido após a administração de 100 mg de atenolol PO uma vez ao dia. (JACKSON et al, 1980).

Paralelamente, a administração de 200 mg ao dia de atenolol PO em terapia de doses múltiplas, em indivíduos saudáveis, mantém uma redução média de pelo menos 24% na taquicardia induzida pelo exercício durante todo o intervalo de doses, sendo que o efeito máximo é alcançado em 3 horas após a administração peroral e varia entre 30 a 40%, declinando linearmente em função do tempo, com uma taxa de aproximadamente 10% em 24 horas. (BROWN et al, 1976).

Reporta-se ainda, que após a administração de 100 mg de atenolol PO, o início do beta-bloqueio é alcançado em até 30 minutos após a administração da dose com concentrações plasmáticas equivalentes a 40 ng/mL. Além disso, reduções da ordem de 10% na taquicardia induzida pelo exercício podem ser alcançadas por concentrações plasmáticas de atenolol equivalentes a 30 a 100 ng/mL (FITZGERALD et al, 1978).

Com base no exposto acima, sugere-se que o efeito beta-bloqueador no grupo de pacientes avaliados neste estudo pode não ter se mantido durante os períodos intra-operatório e pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca, visto que os pacientes investigados em ambos os grupos apresentaram concentrações plasmáticas de atenolol abaixo dos valores de concentração mínima efetiva reportados na literatura (200 a 500 ng/mL) no início da cirurgia de revascularização.

Entretanto, é importante ressaltar que embora as concentrações plasmáticas obtidas sugerem um ajuste de dose do fármaco, não podemos garantir a ausência de beta-bloqueio durante a cirurgia cardíaca, visto que para muitos beta-bloqueadores a duração do efeito farmacológico é muito maior do que aquele previsto pelas suas propriedades farmacocinéticas. (RIDDELL et al, 1987); uma vez que estudos publicados na literatura demonstram que a redução da taquicardia induzida pelo exercício pelo atenolol apresenta uma meia-vida farmacológica de aproximadamente 18 horas após a administração de 100 mg de atenolol PO ao dia, frente à meia-vida de eliminação de apenas 6 horas. (McAINSH, 1977).

Adicionalmente, Majid e colaboradores reportam a existência de baixa correlação linear entre pacientes, quando as concentrações plasmáticas do atenolol são correlacionadas com o seu efeito farmacológico, em virtude da alta variabilidade registrada no grau de beta-bloqueio (MAJID et al, 1979).

3.2) Avaliação das correlações entre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia cardíaca e a função renal dos pacientes investigados.

Na prática clínica, a função renal é normalmente estimada para ajudar na individualização da terapia medicamentosa de fármacos eliminados principalmente através da excreção renal. Caso a integridade do néfron e a função renal estejam comprometidas, a excreção renal é diminuída e o clearance total apresenta-se reduzido, resultando em maiores concentrações plasmáticas do fármaco após a administração da mesma dose. Neste caso, deve-se reduzir a dose administrada e/ou o intervalo de dose, diminuindo assim o risco de reações adversas, principalmente para fármacos que apresentam uma faixa terapêutica estreita. (TETT et al, 2003).

Os fatores que alteram a função renal são as doenças renais, gravidez, redução da perfusão renal, aumento ou déficit do volume de fluido extracelular, uso de antiinflamatórios não esteroidais, ingestão habitual de proteínas, controle da glicose sérica (para pacientes diabéticos), nível da pressão arterial e classe do antihipertensivo utilizado. (MANJUNATH et al, 2001).

Além disso, estudos publicados na literatura demonstram que a função renal permanece praticamente constante até a quarta década de vida, quando então, começa a ser reduzida linearmente em função da idade, sendo que a influência da idade sobre a função renal independe dos efeitos causados por doenças e medicamentos concomitantes. Normalmente, alterações na anatomia e fisiologia renal associadas com a idade incluem redução da massa muscular, no número e tamanho dos néfrons intactos e na taxa de filtração glomerular. Constata-se ainda, que muitas alterações morfológicas ocorrem em decorrência da idade. A redução média no clearance de creatinina decorrente da idade é da ordem de 0,75 mL / min / ano (0,045 L / h / ano). Em indivíduos idosos a taxa de filtração glomerular encontra-

se reduzida em torno de 40%, sendo que esta redução está associada com diminuição do débito cardíaco e do leito vascular renal (LAM et al, 1997).

Por ser um fármaco altamente hidrossolúvel, o atenolol é minimamente biotransformado pelo fígado, sendo quase totalmente excretado sob a forma inalterada na urina, através da filtração glomerular. Desta forma, a literatura relata que é possível estabelecer uma boa correlação linear entre a depuração plasmática do atenolol e a taxa de filtração glomerular (SASSARD et al, 1977; FABRE, 1980). Além disso, correlações significativas também podem ser estabelecidas entre clearance de creatinina e a disponibilidade sistêmica ou meia vida biológica do atenolol (KOTEGAWA et al, 1990).

Nesta etapa do estudo, verificou-se a existência ou não de correlação entre as concentrações plasmáticas do atenolol no intra-operatório de cirurgia de revascularização *versus* a função renal dos pacientes investigados, uma vez que a eliminação do atenolol é função-renal dependente, podendo haver acúmulo do fármaco em pacientes com algum prejuízo da função renal.

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que não foi possível estabelecer correlação entre as concentrações plasmáticas de atenolol e o clearance de creatinina neste grupo de pacientes investigados. Acredita-se que a ausência de correlação pode ser justificada pela pequena variação encontrada na função renal dos pacientes investigados, somada ao pequeno numero de indivíduos investigados e a alta variabilidade registrada nas concentrações plasmáticas do atenolol em ambos os grupos. Sugere-se ainda, que a alta variabilidade das concentrações plasmáticas do atenolol é consequência das variações encontradas entre as doses de atenolol administrada no pré-operatório e o intervalo de tempo decorrido entre a administração da última dose e o início da cirurgia, visto que variabilidade inter-individual reportada na literatura para o atenolol é da ordem de apenas 4 vezes. (FRISHMAN & ALWARSHETTY, 2002).

O marcador mais comum para a avaliação da filtração glomerular e conseqüentemente da função renal é o clearance de creatinina (Cl_{CR}). Clinicamente, o Cl_{CR} é normalmente calculado a partir da concentração de creatinina plasmática, via um nomograma, como a equação de Cockcroft e Gault (COCKCROFT & GAULT, 1976).

Entretanto, o uso de equações para estimar a taxa de filtração glomerular possui algumas limitações. Desta forma, na prática clínica, estas equações devem ser utilizadas com cautela em subgrupos de pacientes que não foram incluídos no processo de validação, tais como, crianças, idosos, mulheres grávidas, pacientes com redução da massa muscular, desnutridos e com doença hepática. O uso destas equações também pode levar a erros de interpretação em pacientes cujo balanço de creatinina está fora do estado de equilíbrio (por exemplo, pacientes com insuficiência renal aguda). Neste caso, a taxa de filtração glomerular mensurada apresenta-se abaixo do valor real, caso a concentração sérica de creatinina esteja aumentando. Esta superestimativa da função renal pode levar a dosagens excessivas na tentativa de ajuste posológico. (MANJUNATH et al, 2001).

Com base nesta hipótese, Fliser e colaboradores avaliaram uma população de 10 indivíduos idosos e saudáveis e também constataram, que em muitos casos, a real taxa de filtração glomerular permanece dentro dos limites da normalidade e é subestimada pela avaliação do clearance de creatinina calculado e estimado, sendo que o clearance estimado através da equação de Cockcroft-Gault apresenta alterações maiores quando comparado com o valor calculado. Os autores também avaliaram a farmacocinética do atenolol, piracetam e hidroclorotiazida associada com triamterene neste grupo de pacientes idosos comparado com indivíduos jovens e saudáveis. Constatou-se que a farmacocinética destes fármacos não apresenta alterações clinicamente significativas, embora o clearance de creatinina apresentou-se reduzido para este grupo de pacientes. Concluiu-se que o ajuste de dose em indivíduos idosos, através da estimativa indireta da taxa de filtração glomerular não é uma medida adequada para fármacos de faixa terapêutica estreita (FLISER et al, 1999)

Desta forma, acredita-se que a ausência de correlação entre as concentrações plasmáticas de atenolol e a depuração plasmática de creatinina, também poderiam ser explicada pelos problemas reportados na estimativa indireta da função renal em pacientes idosos, submetidos à cirurgia cardíaca com ou sem circulação extracorpórea. Ressalta-se ainda, que o clearance de creatinina no primeiro dia de pós-operatório não é bom um indicativo da função renal dos pacientes no intra-operatório de cirurgia cardíaca, visto que ele pode superestimar a função renal dos pacientes investigados.

AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS E DA FARMACOCINETICA DO ATENOLOL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CORONARIANA

1) MATERIAIS E MÉTODO

1.1) ETAPA CLÍNICA

1.1.1) Casuística

Nesta etapa do projeto, investigaram-se 7 pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores de insuficiência coronariana grave, com indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e com função renal dentro da normalidade ou levemente reduzida em função da idade e da patologia de base.

Todos pacientes incluídos no estudo estavam em terapia crônica com atenolol peroral antes da cirurgia cardíaca, sendo que em todos os pacientes avaliados o beta-bloqueador foi suspenso no dia anterior à cirurgia de revascularização. Além disso, em todos os casos, o atenolol foi re-introduzido no período pós-operatório tardio (1º dia de pós-operatório), após a estabilização hemodinâmica do paciente.

A seleção dos pacientes neste grupo de estudo obedeceu aos critérios de inclusão e exclusão listados abaixo:

1.1.1.1) Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de insuficiência coronariana, com indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea;
- Pacientes em terapia crônica com atenolol peroral a pelo menos uma semana antes da cirurgia;
- Idade entre 40 e 75 anos;
- Portadores de função hepática e endócrina dentro dos limites da normalidade, avaliados através do perfil bioquímico (sangue e urina) e hematológico;

- Portadores de função renal dentro da normalidade ou levemente reduzida em função da idade, avaliada através do clearance de creatinina estimado, via o nomograma de Cockcroft e Gault (COCKCROFT & GAULT, 1976).
- Capacidade de ler, entender e fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido.

1.1.1.2) Critérios de exclusão

- Pacientes nefrectomizados ou com valor de creatinina superior a 1,4 mg/dL;
- Pacientes portadores de insuficiência hepática ou sorologia positiva para hepatite;
- Pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo inferior a 35%, avaliada através do ecocardiograma;
- Qualquer contra-indicação para terapia beta-bloqueadora tanto no período pré-operatório, quanto após a cirurgia cardíaca.

Os dados antropométricos individuais dos pacientes investigados neste estudo estão referidos no quadro 7.

QUADRO 7– Caracterização dos pacientes coronarianos investigados (dados individuais, n=7).

Pac. #	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Superfície Corporal (m ²)	Creatinina Sérica (mg/dL)	Clearance Creatinina (mL/min)	Cl Cr normalizado (mL/min.Kg)
1	M	52	72	1,72	24,34	1,90	0,80	110,0	1,53
2	F	75	57	1,52	24,67	1,55	0,90	48,6	0,85
3	M	64	70	1,70	24,22	1,80	1,10	67,2	0,96
4	M	62	69	1,66	25,15	1,80	1,00	75,1	1,09
5	M	64	96	1,67	34,42	2,20	0,90	112,6	1,17
6	M	61	92	1,72	31,10	2,00	0,90	112,2	1,22
7	F	72	72	1,52	31,16	1,69	1,10	52,5	0,73

A literatura relata que o clearance de creatinina permanece praticamente inalterado até a quarta década de vida e, a partir deste momento a taxa de redução média no clearance de creatinina decorrente da idade é da ordem de 0,75 mL / min ao ano (0,045 L / h ao ano), ou seja, a função renal de cada indivíduo diminui cerca de 1% ao ano. Desta forma, embora alguns pacientes avaliados neste estudo apresentaram valores de clearance de creatinina levemente reduzidos em virtude da idade e da insuficiência coronariana, sua função renal pode ser considerada clinicamente dentro dos limites de normalidade para esta população avaliada.

Todos pacientes incluídos neste estudo estavam sendo tratados antes da cirurgia com doses de atenolol variando entre 25 e 100 mg ao dia. O esquema posológico empregado no período pré-operatório encontra-se descrito a seguir: 25 mg, uma vez ao dia (paciente #1); 25 mg/ 2x ao dia (paciente # 2); 50 mg/ 1x ao dia (pacientes #4, #5 e #6); 50 mg/ 2x ao dia (paciente #3) e 100 mg/ 1x ao dia (paciente #7). Ressalta-se ainda, que após a cirurgia cardíaca de revascularização o beta-bloqueador foi re-introduzido nas doses de 25 mg (pacientes #1, #4 e #7) ou 12,5 mg (pacientes #2, #3, #5 e #6), uma vez ao dia, conforme descrito no quadro 8.

QUADRO 8 - Dados descritivos do esquema posológico de administração do atenolol

Paciente #	Dose Pré-op. (mg)	Nº doses/dia	Dose diária (mg)	Horário última dose	Horário início da cirurgia	Intervalo de tempo (h) (última dose – início cirurgia)	Dose Pós-op. (mg)
1	25	1	25	10:00	8:30	22:30	25,0
2	25	2	50	22:00	13:35	15:35	12,5
3	50	2	100	22:00	11:30	13:30	12,5
4	50	1	50	10:00	9:00	23:00	25,0
5	50	1	50	10:00	8:45	22:45	12,5
6	50	1	50	10:00	8:30	22:30	12,5
7	100	1	100	8:00	8:30	24:30	25,0

1.1.2) Protocolo clínico

Para a avaliação e comparação das concentrações plasmáticas e da farmacocinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, em pacientes portadores de insuficiência coronariana, foi delineado um protocolo de estudo rigorosamente controlado, conforme os procedimentos descritos no esquema abaixo.

Salienta-se ainda, que o protocolo clínico em questão foi previamente aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas (Instituto do Coração HC FMUSP e Faculdade de Ciências Farmacêuticas USP).

ESQUEMA DO PROTOCOLO DE ESTUDO

PERÍODO	PROCECIMENTOS
Pré-operatório	<ul style="list-style-type: none">• Seleção dos pacientes e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.• Coleta dos dados antropométricos, exames físico e laboratorial.• Administração atenolol PO (última dose antes da cirurgia).• Coleta de amostras de sangue nos tempos 0, 2, 4, 6, 8 e 12 h.
Intra-operatório	<ul style="list-style-type: none">• Preparo do paciente, manutenção de função vital, anestesia, estabilização hemodinâmica, esternotomia, preparo para entrada na CEC, CEC-hipotermia, final da CEC, reaquecimento pós-CEC e finalização da cirurgia.
1º dia do Pós-operatório	<ul style="list-style-type: none">• Manutenção da estabilidade hemodinâmica, extubação e administração de atenolol peroral.• Coleta de amostras de sangue seriadas nos tempos: 0, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a administração da dose.

1.1.2.1) Período pré-operatório

No período que antecede a cirurgia de revascularização do miocárdio, foi realizada a triagem dos pacientes a ser incluídos no estudo. Todos pacientes foram selecionados nas enfermarias do Instituto do Coração HCFMUSP, sendo informados em detalhes sobre os procedimentos a serem realizados. Ressalta-se ainda, que os pacientes incluídos forneceram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de qualquer procedimento do estudo.

Após a obtenção do termo de consentimento, os pacientes investigados foram avaliados em relação aos exames físico e laboratorial da rotina pré-operatória e ao risco cirúrgico, conforme os critérios descritos por HIGGINS e colaboradores (HIGGINS et al, 1992).

Posteriormente à avaliação inicial, procedeu-se à coleta das amostras sanguíneas seriadas (de 3 ml de cada) através de punção venosa, em tubo contendo anticoagulante EDTA, nos seguintes tempos: 0 horas (imediatamente antes da administração da última dose do atenolol) e 2, 4, 6, 8 e 12 horas após a ingestão da dose.

1.1.2.2) Período intra-operatório

Ao serem admitidos na sala de cirurgia os pacientes foram monitorizados com eletrocardiografia contínua na derivação DII e oximetria de pulso. Após venóclise periférica, a monitorização invasiva da pressão arterial foi realizada através de punção da artéria radial. Após a pré-oxigenação, a indução da anestesia foi realizada com sufentanil, na dose de 0,20 a 0,30 µg/kg, e etomidato na dose de 0,2 mg/kg, seguido de relaxamento muscular com brometo de pancurônio na dose de 0,1 mg/kg. Foi realizada ventilação manual sob máscara até completo relaxamento muscular e intubação traqueal com tubo de diâmetro adequado, instalando-se a seguir ventilação controlada mecânica.

A manutenção da anestesia foi realizada com doses fracionadas de sufentanil (0,20 µg/kg), associado à inalação de concentrações variáveis de isoflurano (0,6 a 1,0%), associado ao relaxamento muscular com brometo de pancurônio. Após a indução da anestesia procedeu-

se à colocação de sensor de temperatura em nasofaringe e à sondagem vesical. A complementação da monitorização hemodinâmica foi realizada por meio da introdução de cateter venoso central em veia jugular interna para medida da pressão venosa central.

Após anticoagulação com 500 UI/kg de heparina sódica, a CEC foi iniciada utilizando-se bomba de rolete ou bomba centrífuga, com oxigenador de membranas e perfusato inicial de 1600ml de solução de Ringer Lactato. O fluxo de perfusão foi de 60mL/kg.min, utilizando-se hipotermia moderada e controle gasométrico seriado. Durante a CEC a hipnose foi mantida com infusão contínua de propofol em sistema de infusão alvo controlada, objetivando-se manutenção de concentração plasmática de 2,0 µg/ml.

Destaca-se ainda, que procedimento cirúrgico foi realizado num tempo médio de $370,71 \pm 46,41$ minutos, enquanto que o tempo de circulação extracorpórea para o grupo de pacientes investigados foi em média de $83,86 \pm 24,71$ minutos.

1.1.2.3) Período pós-operatório

Neste protocolo clínico, o período pós-operatório se inicia com a extubação do paciente, quando o mesmo apresenta-se estável hemodinamicamente para a re-introdução de toda a medicação peroral, incluindo o beta-bloqueador; o que geralmente ocorreu a partir da 18ª hora após o término da cirurgia. Nesta etapa do estudo, os indivíduos avaliados receberam uma dose de atenolol PO e procedeu-se a coleta de sete amostras sanguíneas seriadas (de 3 mL cada), através de cateter venoso central, nos seguintes tempos: zero (imediatamente antes da administração do fármaco) e 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a administração da dose.

Adicionalmente, os valores de frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica média e pressão venosa central foram avaliados durante o todo período perioperatório. Além disso, registrou-se o tempo para extubação traqueal, o tempo de permanência na UTI, além de avaliação descritiva das complicações pós-operatórias.

Volume total inferior a 40 mL foi coletado dos pacientes em ambos os períodos do estudo. Após a coleta, o plasma foi separado através de centrifugação a 3000 rpm durante 30 min e armazenado em freezer a -20°C até o momento da análise.

1.2) ETAPA ANALÍTICA

A quantificação do atenolol plasmático nas amostras sanguíneas coletadas nos períodos pré e pós-operatório de revascularização do miocárdio foi realizada através do método analítico descrito no CAPÍTULO I. (LEITE et al, 2006).

1.3) ETAPA ESTATÍSTICA

1.3.1) Avaliação das concentrações plasmáticas e da disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Nesta etapa do estudo, comparou-se a disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca, em pacientes coronarianos portadores de insuficiência coronariana, submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.

Desta forma, a farmacocinética do atenolol foi avaliada em ambos os períodos de estudo através da curva de decaimento plasmático (*C versus t*), transformação logarítmica das concentrações plasmáticas (*C*) em função do tempo (*t*). Aplicou-se o modelo aberto de 1 compartimento, após administração peroral do fármaco em regime de doses múltiplas, através da utilização do software PK Solutions versão 2.0 *Noncompartmental Pharmacokinetics Data Analysis*, Ashland, OH, USA. Este modelo, representado no esquema 1, permite prever apenas os parâmetros relativos ao processo de eliminação (decaimento monofásico). Neste modelo simplificado, se aceita que a distribuição seja muito rápida, sendo, portanto considerada “instantânea”. Estimaram-se ainda, os parâmetros modelos-dependentes (constante de velocidade de eliminação e meia vida biológica) e modelos-independentes (depuração plasmática e volume aparente de distribuição), conforme descrito no quadro 9.

A meia vida biológica ($t_{1/2}$), calculada na fase terminal da curva de decaimento ($\log C \times t$), é o tempo necessário para a redução da concentração plasmática em 50%. A constante da velocidade de eliminação (K_{el}) foi definida a partir da inclinação da reta de eliminação. A equação $t_{1/2} = 0,693/K_{el}$ correlacionou os dois parâmetros modelos-dependentes do processo de eliminação.

A depuração plasmática após administração peroral do fármaco (Cl_T/F) foi determinada dividindo-se a dose administrada, normalizada com a biodisponibilidade (F), pela área sobre a curva (AUC) integrada no intervalo de dose ($0-t : \tau$) ou seja, AUC_{τ}^{ss} . O volume aparente de distribuição (Vd/F) foi calculado através da razão entre a depuração plasmática e a constante de velocidade de eliminação.

Esquema 1 - Curva de decaimento $C \times t$ – Modelo Monocompartimental

QUADRO 9 - Parâmetros Farmacocinéticos (RITSCHER & KEARNS, 2004).

PARÂMETRO	DEFINIÇÃO	UNIDADE	EQUAÇÃO
$t_{1/2}$	Meia vida biológica	h	$0,693 / K_{el}$
K_{el}	Constante de velocidade de eliminação	h^{-1}	$(\ln C_1 - \ln C_2) / \Delta t$
AUC_{τ}^{ss}	Área sob a curva período, integração ponto a ponto no intervalo de dose	ng/mL.h	Trapezóides (τ)
Cl_T / F	Depuração plasmática	mL/min.Kg	$\text{Dose} / AUC_{\tau}^{ss}$
V_d / F	Volume aparente de distribuição	L/Kg	Cl_T / K_{el}

Para a comparação dos parâmetros farmacocinéticos obtidos nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca, aplicou-se estatística não paramétrica (teste de Wilcoxon), através da utilização do software *GraphPad Instat 2.01*.

Adicionalmente, tentou-se estabelecer correlação entre os parâmetros farmacocinéticos obtidos para os pacientes investigados, tanto no período pré-cirúrgico, quanto no pós-operatório. Neste estudo de correlação, os valores estimados para a meia-vida biológica do atenolol foram correlacionados com a depuração plasmática e com o volume aparente de distribuição do fármaco. Para a obtenção destas correlações, aplicou-se o teste de Spearman através da utilização do software *GraphPad InstatTM, GraphPad Software Incorporated* (San Diego, USA).

Ressalta-se ainda, que as concentrações plasmáticas obtidas, bem como os parâmetros farmacocinéticos estimados foram expressos através da média, mediana, desvio padrão, e limites superior e inferior da faixa de variação IC 95%.

1.3.2) Avaliação da variabilidade das concentrações plasmáticas e do acúmulo do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana.

Nesta etapa do trabalho, investigou-se a variabilidade das concentrações plasmáticas do atenolol no período pré-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio, em pacientes coronarianos tratados cronicamente com o atenolol nos regimes posológicos utilizados na prática clínica para o tratamento da insuficiência coronariana, bem como se avaliou o acúmulo e a flutuação dos níveis plasmáticos deste beta-bloqueador hidrofílico neste grupo de pacientes.

Para a avaliação das concentrações plasmáticas do atenolol, as concentrações plasmáticas obtidas no período pré-operatório de cirurgia cardíaca foram plotadas em função dos tempos de coleta determinados no protocolo clínico.

As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) para todos os pacientes investigados, bem como as concentrações plasmáticas mínimas (C_{min}) para os pacientes tratados com duas doses diárias de atenolol, foram determinadas diretamente da curva de decaimento do atenolol plasmático. Entretanto, as concentrações mínimas para os pacientes que estavam recebendo apenas uma dose diária, foram estimadas na 24^a hora através do cálculo de regressão no plot semi-logarítmico. Finalmente, a flutuação das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio foi determinada através da diferença entre C_{max} e C_{min} .

A permanência do atenolol administrado em regime de doses múltiplas foi avaliada através dos seguintes fatores e suas respectivas equações: fator de retenção ($e^{-k_{el} \cdot \tau}$), fator de perda ($1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}$) e fator de acúmulo [$1 / (1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})$]. (RITSCHER & KEARNS, 2004).

Os resultados obtidos nesta etapa do estudo também foram expressos através da média, mediana, desvio padrão, e limites superior e inferior da faixa de variação IC 95%.

2) RESULTADOS

2.1) Casuística

Os dados referentes às médias e desvios-padrão de idade, peso, altura, índice de massa corpórea, superfície corporal, creatinina sérica, clearance de creatinina e Cl_{CR} normalizado com o peso corporal dos pacientes investigados neste estudo, encontram-se resumidos na tabela 17.

TABELA 17- Caracterização dos pacientes investigados nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca (n = 7 pacientes).

Parâmetro	Unidade	Média ± DP
Sexo	M / F	M = 5 e F = 2
Idade	Anos	64,29 ± 7,54
Peso	Kg	75,43 ± 13,73
Altura	M	1,64 ± 0,09
Índice de massa corpórea	kg/m ²	27,87 ± 4,23
Superfície corporal	m ²	1,85 ± 0,21
Creatinina sérica	mg/dL	0,96 ± 0,11
Clearance creatinina	mL/min	82,60 ± 28,53
Clearance creatinina normalizado	mL/min.kg	1,08 ± 0,26

M = masculino e F = Feminino. * Valores descritos através da média ± desvio padrão

Adicionalmente, os dados relativos aos níveis séricos de triglicérides e colesterol total e suas frações HDL e LDL dos pacientes investigados, estão descritos no quadro XI do apêndice. O quadro XII do apêndice apresenta os dados individuais referentes ao risco cirúrgico, duração da cirurgia, duração da CEC e número de enxertos coronários para este grupo de pacientes.

2.2) Avaliação da posologia do atenolol

A tabela 18 resume os dados referentes à posologia do atenolol administrado antes da cirurgia de revascularização e ao intervalo de tempo decorrido entre a última dose pré-operatória e o início da cirurgia. A dose de atenolol administrada no período pós-operatório também se encontra detalhada na tabela abaixo.

TABELA 18 - Dados descritivos da posologia do atenolol dos pacientes investigados nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca (n = 7 pacientes).

	Dose Pré-op. (mg)	Nº doses/dia	Dose diária (mg)	Intervalo de tempo (h) (última dose – início cirurgia)	Dose Pós-op. (mg)
Média	50,00	1,29	60,71	20:40	17,86
DP	25,00	0,49	28,35	4:15	6,68
Mínimo	25,00	1,00	25	13:30	12,50
Máximo	100,00	2,00	100	24:30	25,00

Sabe-se que o atenolol apresenta uma farmacocinética de primeira ordem, sendo que a depuração plasmática do fármaco permanece constante, independente do tamanho da dose administrada, ou seja, a quantidade da dose eliminada por unidade de tempo é diretamente proporcional à quantidade do fármaco presente no organismo na função renal normal. Desta forma, verifica-se que as concentrações plasmáticas máximas e a disponibilidade sistêmica aumentam de forma linear com o aumento dose administrada, sendo que esta relação mostra-se útil no ajuste de dose. Por outro lado, o acúmulo do atenolol aumenta na insuficiência renal, uma vez que a eliminação do fármaco é função renal dependente.

2.3) Avaliação das concentrações plasmáticas do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Os valores das concentrações plasmáticas de atenolol obtidas nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia de revascularização encontram-se resumidos nas tabelas 19 e 20. Os valores individuais estão descritos nos quadros XIII e XIV do apêndice (períodos pré e pós-operatório, respectivamente).

TABELA 19 - Concentrações plasmáticas (ng/ml) de atenolol no período pré-operatório de cirurgia cardíaca (n = 7 pacientes).

	0h	2h	4h	6h	8h	12h
media	122,71	329,00	287,86	257,57	228,14	181,86
mediana	121,00	276,00	240,00	220,00	198,00	163,00
DP	55,76	95,74	88,73	85,19	79,13	72,79
LI IC95%	81,40	258,07	222,12	194,46	169,52	127,94
LS IC95%	164,02	399,93	353,59	320,68	286,76	235,78

TABELA 20 - Concentrações plasmáticas (ng/ml) de atenolol no período pós-operatório de cirurgia cardíaca (n = 7 pacientes).

	0h	2h	4h	6h	8h	12h	24h
media	32,00	147,43	129,57	115,14	102,14	81,29	44,57
mediana	33,00	143,00	138,00	125,00	102,00	74,00	32,00
DP	19,36	49,19	47,05	46,82	45,54	43,26	33,34
LI IC95%	17,65	110,99	94,72	80,46	68,41	49,24	19,88
LS IC95%	46,35	183,87	164,43	149,83	135,88	113,33	69,27

Além disso, a FIGURA 15 apresenta as transformações logarítmicas das concentrações plasmáticas do atenolol, obtidas em função dos tempos de coletas, nos períodos pré e pós-operatório da cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (valores expressos em médias). Com base nestes dados, é possível observar que as curvas de decaimento são paralelas, indicando que a velocidade de eliminação plasmática do atenolol é semelhante nos dois períodos avaliados nos respectivos intervalos de dose. Evidencia-se ainda, a ausência de acúmulo do fármaco em ambos os períodos, visto que as transformações logarítmicas das concentrações plasmáticas diminuem linearmente em função do tempo, sugerindo que o atenolol apresenta uma farmacocinética de primeira ordem nos esquemas de doses utilizados na prática clínica para o controle da insuficiência coronariana.

FIGURA 15 – Curvas de decaimento do atenolol plasmático no intervalo de tempo no pré (0-12 h) e pós-operatório (0-24 h) de cirurgia cardíaca. Valores expressos em médias.

2.4) Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana.

Os parâmetros farmacocinéticos estimados (depuração plasmática, volume aparente de distribuição e meia-vida biológica) nos períodos pré e pós-operatório de revascularização do miocárdio, encontram-se referidos na tabela 21 e ilustrados na FIGURA 16. Os resultados obtidos foram expressos através da média, mediana, limite superior e inferior da faixa de variação IC 95%. Os valores individuais dos pacientes incluídos neste protocolo de estudo estão descritos nos quadros XV e XVI do apêndice (períodos pré e pós-operatório, respectivamente).

Através da análise estatística, constatou-se que os parâmetros farmacocinéticos obtidos no período pós-cirúrgico são comparáveis aos valores do pré-operatório, visto que não se observou significância estatística para nenhum dos parâmetros analisados neste estudo. A tabela 21 também compara os dados obtidos nos períodos pré e pós-cirúrgicos, com os valores

de referência reportados na literatura para indivíduos saudáveis tratados com uma dose única de atenolol (WADWORTH et al, 1991) e para os pacientes com angina estável induzida pelo exercício, tratados cronicamente com atenolol PO, investigados por Majid e colaboradores. (MAJID et al, 1979).

TABELA 21 – Avaliação da disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca (n= 7 pacientes).

Parâmetro Farmacocinético	Pré- Operatório	Pós- Operatório	Análise estatística * (pré vs pós)	Valores de Referência	
				Indivíduos saudáveis (1)	Angina estável (2)
$t_{1/2}$ (h)	12,14 (9,11-14,55)	12,82 (5,80-21,00)	0,8125 (NS)	$6,1 \pm 2$	11
V_d / F (L/kg)	1,46 (1,07-1,93)	1,14 (0,65-1,80)	0,3750 (NS)	$0,95 \pm 0,15$	2,0 **
Cl_T / F (L/min.kg)	1,19 (0,80-2,44)	1,62 (0,56-2,30)	0,9375 (NS)	$2,0 \pm 0,2$	2,2 **

Resultados expressos através das medianas (IC 95%).

* Teste pareado e não paramétrico (teste de Wilcoxon). NS: não significativo.

(1) WADWORTH et al, 1991 e (2) MAJID et al, 1979.

**Valores estimados a partir da média da população investigada por Majid e colaboradores.

FIGURA 16 – Parâmetros farmacocinéticos do atenolol em pacientes avaliados nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca. Valores expressos em médias, medianas, limites inferior e superior da faixa de variação IC95%.

Os resultados obtidos neste estudo registraram uma ligeira redução (ao redor de 20%) no volume aparente de distribuição do atenolol no período pós-operatório, relativamente ao dado estimado previamente à cirurgia de revascularização, conforme segue: 1,14 (0,65-1,80) L/Kg *versus* 1,46 (1,07-1,93) L/Kg, $p = 0,3750$ (NS), (medianas e limites inferior e superior IC95%).

Adicionalmente, registrou-se ainda, um aumento não significativo ($p = 0,9375$) na depuração plasmática do atenolol após a cirurgia cardíaca (1,62; 0,56-2,30 mL/min.kg), quando comparado ao período pré-cirúrgico (1,19; 0,80-2,44 mL/min.kg). Valores expressos em medianas e limites inferior e superior IC95%.

Por outro lado, observou-se que os parâmetros farmacocinéticos modelos-dependentes, permaneceram inalterados no período pós-cirúrgico relativamente ao pré-operatório, conforme segue: meia-vida biológica: 12,82 *versus* 12,14 h ($p = 0,8125$); constante de velocidade de eliminação: 0,054 *versus* 0,057 h^{-1} ($p = 1,00$), valores expressos em medianas. Acredita-se que tal resultado pode ser justificado pelo fato da depuração plasmática e do volume aparente de distribuição apresentar alterações estatisticamente não significativas, quando os períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca são comparados.

A FIGURA 17 ilustra a correlação linear entre os parâmetros farmacocinéticos obtidos nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.

FIGURA 17 – Correlação linear (teste de Spearman) entre os parâmetros farmacocinéticos obtidos nos períodos pré e pós-operatório de revascularização do miocárdio.

Registrou-se boa correlação linear inversa entre a depuração plasmática e a meia-vida biológica do atenolol no pré-operatório (r : -0,8322), indicando que o prolongamento da meia-vida varia na proporção inversa da depuração plasmática. Adicionalmente, observa-se que esta correlação é mantida após a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (r : -0,8214). Por outro lado, observou-se ausência de correlação entre a meia-vida biológica e o volume aparente de distribuição tanto no pré quanto no pós-operatório, sugerindo que em ambos os períodos, a velocidade de eliminação do beta-bloqueador hidrofílico atenolol depende da sua depuração plasmática, uma vez que o mesmo é eliminado pelos rins sobre a forma inalterada, através do processo passivo de filtração glomerular.

2.5) Avaliação da variabilidade das concentrações plasmáticas e do acúmulo do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana.

A FIGURA 18 apresenta as concentrações plasmáticas de atenolol obtidas no estado de equilíbrio após a administração da dose para os sete pacientes investigados neste estudo. Esta figura apresenta ainda as concentrações plasmáticas normalizadas com a dose do beta-bloqueador administrada no período pré-operatório, ilustrando a variabilidade inter-pacientes do atenolol nos regimes posológicos utilizados no período pré-operatório para o controle da insuficiência coronariana. Os resultados obtidos na população investigada, descrevem concentrações plasmáticas no pico equivalentes a 240 ng/mL (valor mínimo) e 508 ng/mL (valor máximo obtido), enquanto que os valores das concentrações plasmáticas no vale para essa mesma população são de 60 ng/mL (valor mínimo) e de 200 ng/mL (valor máximo obtido) para os esquemas terapêuticos empregados neste grupo de pacientes.

FIGURA 18 - Variabilidade inter-pacientes para as concentrações plasmáticas de atenolol após administração dos regimes posológicos empregados para o controle da insuficiência coronariana. (A): log C *versus* tempo; (B): log C / dose administrada *versus* tempo.

Adicionalmente, a tabela 22 descreve os dados populacionais referente às concentrações plasmáticas de atenolol obtidas nos diversos momentos de coleta determinados no protocolo clínico. Esta tabela apresenta ainda, as concentrações plasmáticas do atenolol estimadas 24 horas após a administração da dose, para os pacientes tratados com apenas uma dose diária do fármaco (pacientes #1, #4, #5, #6 e #7). Posteriormente, descrevem-se as concentrações plasmáticas normalizadas com a dose do beta-bloqueador administrada para cada paciente avaliado neste estudo de variabilidade.

Tabela 22 - Concentrações plasmáticas do atenolol (ng/mL) nos respectivos momentos de coleta (n=7 pacientes).

<i>Concentrações plasmáticas de atenolol obtidas nos respectivos momentos de coleta</i>							
	0 h ^a	2 h ^a	4 h ^a	6 h ^a	8 h ^a	12 h ^a	24 h ^b
Média	122,71	329,00	287,86	257,57	228,14	181,86	102,00
Mediana	121,00	276,00	240,00	220,00	198,00	163,00	90,00
DP	55,76	95,74	88,73	85,19	79,13	72,79	57,62
Limite inferior IC 95%	81,40	258,07	222,12	194,46	169,52	127,94	59,32
Limite superior IC 95%	164,02	399,93	353,59	320,68	286,76	235,78	144,68
CV%	45,44	29,10	30,83	33,08	34,69	40,03	56,49

<i>Concentrações plasmáticas de atenolol corrigidas com a dose administrada</i>							
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
Média	3,13	7,49	6,56	5,90	5,24	4,20	2,16
Mediana	3,00	7,00	6,30	5,60	5,00	4,00	2,00
DP	2,11	2,77	2,46	2,38	2,18	1,89	1,23
Limite inferior IC 95%	1,56	5,44	4,73	4,14	3,63	2,80	1,25
Limite superior IC 95%	4,69	9,55	8,38	7,66	6,85	5,60	3,07
CV%	67,58	37,04	37,59	40,24	41,52	45,02	56,85

Notas: (a): valor de concentração plasmática obtida, (b) valor de concentração plasmática estimado a partir da curva de decaimento monoexponencial para os pacientes # 1, # 4, # 5, # 6 e #7, recebendo regime posológico com intervalo entre doses equivalente a 24 horas.

Abreviações: CV% (coeficiente de variação), IC 95% (intervalo de confiança 95%), DP (desvio padrão).

Os dados obtidos evidenciam que o atenolol apresenta uma pequena variação inter-pacientes, tanto para as concentrações obtidas após a administração dos regimes posológicos, quanto após a normalização das concentrações plasmáticas com a dose empregada.

Adicionalmente, constata-se que na 2ª hora após a administração do fármaco, a variabilidade das concentrações plasmáticas do atenolol para os esquemas terapêuticos empregados é menor (da ordem de 2 vezes) do que aquela estimada nos momentos subseqüentes (até 4 vezes). Verifica-se ainda, que o coeficiente de variação das concentrações

do beta-bloqueador no plasma aumenta com o passar do tempo, registrando-se uma variação ao redor de 40% a partir da 12^a hora da administração da dose do fármaco. Apesar de reduzido, sugere-se que o aumento na variabilidade inter-pacientes dos níveis plasmáticos de atenolol em função do tempo, pode ser justificado pelas diferenças individuais registradas tanto na extensão de distribuição quanto na depuração plasmática do fármaco.

Posteriormente, verificou-se que a área sobre a curva para todos os regimes posológicos empregados neste estudo apresenta valores compreendidos entre 2240 e 8048 ng.mL⁻¹.h, ressaltando a baixa variabilidade deste beta-bloqueador no grupo de pacientes coronarianos investigados.

Sabe-se que a flutuação das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio para fármacos administrados em terapia de doses múltiplas depende do intervalo entre doses e da meia-vida biológica do fármaco. Desta forma, constata-se que os resultados obtidos neste estudo estão de acordo com o previsto na literatura, visto que os pacientes tratados com duas doses de atenolol ao dia, apresentaram uma menor flutuação quando comparados aos pacientes que recebiam apenas uma dose diária do beta-bloqueador, conforme ilustrado na FIGURA 19.A.

Adicionalmente, estabeleceu-se correlação entre a flutuação e o intervalo de doses normalizado com a meia-vida biológica (r^2 : 0,4312), confirmando que no estado de equilíbrio, a variação dos níveis plasmáticos do fármaco é diretamente proporcional a sua constante de velocidade de eliminação e ao intervalo de tempo decorrido entre a administração de duas doses consecutivas (FIGURA 19.B).

Além disso, a FIGURA 19.C demonstra que os pacientes tratados com doses de apenas 25 mg de atenolol no intervalo de dose, apresentaram uma menor variação das concentrações plasmáticas (flutuação da ordem de 150 ng/mL) quando comparados ao paciente tratado com 100 mg do beta-bloqueador (flutuação equivalente a 330 ng/mL).

FIGURA 19 – Flutuação das concentrações plasmáticas do atenolol em função do: (A) número de dose / dia; (B) intervalo de doses normalizado com a meia vida biológica; (C) dose administrada no intervalo de doses.

Posteriormente, estimaram-se os fatores de retenção, perda e acúmulo, para a investigação da permanência do atenolol no organismo dos pacientes investigados, conforme apresentado na tabela 23.

Tabela 23 – Avaliação da permanência do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana (n=7 pacientes).

	Fator de Retenção	Fator de Perda	Fator de Acúmulo
Média	0,31	0,69	1,50
Mediana	0,31	0,69	1,45
DP	0,13	0,13	0,32
Limite inferior IC 95%	0,22	0,59	1,27
Limite superior IC 95%	0,41	0,78	1,74

Nesta etapa do estudo, avaliou-se a existência ou não de correlação entre o acúmulo do atenolol no organismo, expresso através do fator de retenção, e o intervalo de dose normalizado com a meia vida biológica. As correlações obtidas sugerem que a permanência do fármaco é descrita por um decaimento monoexponencial, determinada pelo fator de retenção (r^2 : 0,9994) e está diretamente relacionada ao intervalo de dose normalizado (FIGURA 20.A). Adicionalmente, observa-se que a razão das concentrações mínimas e máximas do atenolol no estado de equilíbrio (vale/pico) aumenta linearmente à medida que se aumenta a retenção do fármaco no organismo (r^2 : 0,9903), conforme ilustrado na FIGURA 20.B.

FIGURA 20 – Correlação entre fator de retenção do atenolol *versus*: (A) intervalo de doses normalizado com a meia vida biológica; (B) razão Cmin/Cmax.

Finalmente, investigou-se a disposição cinética do atenolol no grupo de pacientes portadores de insuficiência coronariana conforme apresentado na tabela 24.

Tabela 24 – Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana (n = 7 pacientes).

	Kel (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	Vd / F (L/kg)	Cl / F (mL/min.kg)
Média	0,061	11,83	1,50	1,62
Mediana	0,057	12,14	1,46	1,19
DP	0,016	2,94	0,47	0,88
Limite inferior IC 95%	0,049	9,65	1,15	0,97
Limite superior IC 95%	0,073	14,01	1,85	2,27

O estudo de correlação entre os parâmetros farmacocinéticos estimados (apresentado na FIGURA 17, item 2.4 deste capítulo), registrou a existência de correlação linear inversa entre meia vida biológica e o clearance plasmático do atenolol no pré-operatório de cirurgia cardíaca, indicando que as concentrações plasmáticas do atenolol no estado de equilíbrio dependem da depuração plasmática do fármaco. Assim, sugere-se que a redução das concentrações plasmáticas de atenolol apresentada pelos pacientes # 3 e # 7 pode ser explicada pelo aumento da ordem de 2 vezes no clearance plasmático destes pacientes quando comparados com a média do grupo de pacientes investigados. Paralelamente, o aumento das concentrações plasmáticas de atenolol registrado para o paciente # 4, pode ser justificado pela redução em torno de 2 vezes na depuração plasmática.

Adicionalmente, verifica-se que a flutuação das concentrações plasmáticas mostrou correlação linear inversa, tanto com o volume aparente de distribuição (r^2 : 0,7178), quanto com a depuração plasmática do atenolol (r^2 : 0,5777), quando se plotam esses parâmetros para cada um dos pacientes investigados, conforme ilustrado na FIGURA 21.

FIGURA 21 – Correlação entre a flutuação das concentrações plasmáticas e os parâmetros farmacocinéticos estimados (volume aparente de distribuição e depuração plasmática) nos pacientes portadores de insuficiência coronariana.

3) DISCUSSÃO

3.1) Avaliação da disposição cinética do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana.

O procedimento de circulação extracorpórea pode causar alterações importantes nos níveis plasmáticos e na disposição cinética de muitos fármacos, em virtude de alterações hemodinâmicas decorrentes da hemodiluição, hipotermia, fluxo sanguíneo não pulsátil, além da anticoagulação, isolamento dos pulmões da circulação e pelo seqüestro de alguns fármacos pelo equipamento de CEC (METS, 2000; HOLLEY et al, 1982). Relata-se prolongamento de 2,5 vezes na meia-vida biológica e aumento de duas vezes no volume de distribuição para o β -bloqueador lipofílico propranolol, além da manutenção de altas concentrações plasmáticas logo após a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC e hipotermia (CARMONA et al, 2005).

Entretanto, para alguns fármacos hidrofílicos de excreção renal, tais como alguns antimicrobianos de administração profilática como, por exemplo, a cefuroxima, estas alterações muitas vezes mostram-se irrelevantes para pacientes com a função renal dentro da normalidade (NASCIMENTO et al, 2006). Desta forma, seria de se esperar que as alterações nos parâmetros farmacocinéticos do atenolol decorrentes do procedimento cirúrgico com CEC não sejam tão significativas, quando comparadas às modificações reportadas para fármacos lipofílicos.

No presente estudo aberto, cruzado e rigorosamente controlado, comparou-se a disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca de sete pacientes portadores de insuficiência coronariana e indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.

Os dados obtidos neste estudo evidenciam ligeira redução (da ordem de 20%) no volume aparente de distribuição nos pacientes pós-cirúrgicos, quando comparado com os valores estimados antes da cirurgia de revascularização do miocárdio.

Observa-se ainda, que o volume aparente de distribuição do atenolol mostra-se aumentado em torno de 50% no período que antecede a cirurgia cardíaca (1,46 L/kg),

comparativamente a indivíduos saudáveis (0,8 a 1,1 L/kg) (WADWORTH et al, 1991); entretanto, verifica-se que este parâmetro farmacocinético é normalizado após o procedimento cirúrgico (1,14 L/kg). Desta forma, sugere-se que a cirurgia de revascularização auxilia no restabelecimento da função cardíaca do paciente, com conseqüente melhora hemodinâmica, responsável pela normalização da extensão de distribuição do atenolol. Reporta-se ainda, que o grupo de pacientes portadores de angina estável induzida pelo exercício, investigados por Majid e colaboradores, também apresentam um aumento da ordem de duas vezes no volume aparente de distribuição do fármaco. (MAJID et al, 1979).

Em relação à depuração plasmática, registra-se aumento não significativo (da ordem de 35%) no clearance do atenolol após a cirurgia cardíaca, frente ao período pré-operatório, que pode explicado pelo fato de que a após a revascularização, há o restabelecimento do débito cardíaco do paciente, com conseqüente melhora da perfusão periférica. Assim, considerando que o atenolol é quase que totalmente excretado pelos rins, através do processo passivo de filtração glomerular, acredita-se que o procedimento cirúrgico auxilie também na normalização da perfusão renal do paciente e conseqüente correção do clearance plasmático do fármaco.

Ressalta-se ainda, que a utilização de fármacos inotrópicos e vasoativos de administração venosa, tais como a dopamina e dobutamina, durante o período intra-operatório, também poderia auxiliar no aumento da depuração do atenolol após a cirurgia cardíaca, em função da perfusão renal aumentada por estes agentes.

Adicionalmente, observa-se que este parâmetro farmacocinético mostra-se ligeiramente reduzido em ambos os períodos de estudo (pré-operatório: 1,19 mL/min.kg e pós-operatório: 1,62 mL/min.kg), em relação aos valores de depuração plasmática estimados na literatura para indivíduos saudáveis (1,8 a 2,2 mL/min.kg) (WADWORTH et al, 1991), sendo que a redução registrada no período que antecede a cirurgia cardíaca mostra-se mais pronunciada.

Assim, sugere-se que a pequena redução da depuração plasmática do atenolol no período pós-operatório, frente a indivíduos saudáveis, pode ser justificada pelos feitos causados pelo procedimento cirúrgico com CEC sobre a função renal dos pacientes investigados, visto que durante o procedimento de circulação extracorpórea, há a redução da

perfusão periférica, com consequente redução da perfusão renal, e diminuição da depuração plasmática de muitos fármacos e ao final da cirurgia a função cardíaca ainda pode se mostrar um pouco reduzida (METS, 2000; HOLLEY et al, 1982).

Além disso, acredita-se que a redução do clearance plasmático do atenolol no período que antecede a cirurgia cardíaca pode ser explicada pela variação registrada na função renal dos pacientes investigados, visto que os mesmos apresentavam valores de clearance de creatinina estimado dentro dos limites da normalidade ou levemente reduzidos em virtude da idade e da insuficiência coronariana.

Com base nos resultados obtidos, observa-se uma tendência à normalização do volume aparente de distribuição e da depuração plasmática do atenolol após a cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio, visto que a correção cirúrgica auxilia no restabelecimento dos compartimentos fluidos e, consequentemente da função hemodinâmica do paciente revascularizado.

Adicionalmente, o estudo de correlação entre os parâmetros farmacocinéticos investigados neste estudo demonstrou que para ambos os períodos de estudo, a meia-vida biológica do atenolol apresenta correlação linear apenas com a depuração plasmática do fármaco. O que nos permite sugerir que as concentrações plasmáticas do beta bloqueador hidrofílico atenolol dependem apenas do seu clearance plasmático e o procedimento cirúrgico com circulação extracorpórea não altera esta correlação.

Comparativamente, reporta-se que no período pós-operatório tardio de revascularização do miocárdio com CEC e hipotermia, há um prolongamento de 237% na meia-vida biológica do beta-bloqueador lipofílico propranolol e um aumento de duas vezes no volume de distribuição do fármaco, enquanto que a depuração plasmática do fármaco permaneceu inalterada. Estas alterações pós-cirúrgicas na farmacocinética do propranolol são explicadas pela redução das proteínas plasmáticas no período pós-CEC, associada à redistribuição do fármaco do tecido de acúmulo para o plasma, bem como, pela redução da função hepática e renal no período pós-operatório. (CARMONA et al, 2005).

Assim, os dados obtidos neste estudo comparativo da disposição cinética do atenolol nos períodos pré e pós-cirúrgicos, demonstram que o procedimento cirúrgico com

circulação extracorpórea não causa alterações significativas na farmacocinética do atenolol em virtude da sua característica hidrofílica, baixa ligação às proteínas plasmáticas e excreção renal-dependente, permitindo que esse beta-bloqueador seja utilizado com segurança no pós-operatório de pacientes coronarianos com função renal dentro dos limites de normalidade para este grupo de pacientes. Comparativamente, reporta-se que a dose de propranolol administrada no período pós-operatório de cirurgia cardíaca deva ser reduzida quando comparada com a dose pré-operatória, devido ao risco de depressão do miocárdio causada pelo procedimento cirúrgico com circulação extracorpórea e hipotermia sobre as concentrações plasmáticas e a farmacocinética do propranolol. (CARMONA et al, 2005).

3.2) Avaliação da variabilidade das concentrações plasmáticas e do acúmulo do atenolol em pacientes portadores de insuficiência coronariana.

Neste protocolo de pesquisa avaliou-se a variabilidade inter-pacientes das concentrações plasmáticas e dos parâmetros cinéticos do atenolol em pacientes coronarianos com indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio, tratados com o beta-bloqueador hidrofílico atenolol em regime de doses múltiplas para o controle da insuficiência coronariana. Ressalta-se que os esquemas posológicos utilizados por estes pacientes no pré-operatório de cirurgia cardíaca foram baseados na resposta clínica, onde cada indivíduo estava sendo tratado com a menor dose do beta-bloqueador capaz de reduzir a frequência e a severidade dos ataques isquêmicos.

A literatura relata que após a administração de 100 mg de atenolol PO, a concentração plasmática máxima é atingida entre 2 a 4 horas após a administração do beta-bloqueador e o pico de concentração média reportado pela maioria dos autores é ao redor de 600 ng/mL. Além disso, reporta-se que o pico de concentração plasmática após a ingestão de 100 mg PO mostra-se aumentado em 4 vezes, quando comparado com a administração de apenas 25 mg do fármaco. (KIRCH & GORG, 1982). No presente estudo, observa-se que o pico de concentração plasmática obtido no grupo de pacientes investigados após a administração dos esquemas terapêuticos empregados variou entre 240 a 508 ng/mL, sendo este comparável aos valores reportados previamente na literatura.

Além disso, os resultados obtidos sugerem que o coeficiente de variação das concentrações plasmáticas do atenolol no período pré-operatório dos pacientes coronarianos investigados, é comparável a variabilidade inter-individual reportada na literatura para indivíduos saudáveis (ordem de 2 a 5 vezes), após a administração de doses semelhantes do fármaco (LEDERMANN et al, 1985; MASON et al, 1979). Adicionalmente, verifica-se que a variação das concentrações obtidas após a administração dos vários esquemas terapêuticos empregados neste grupo de estudo é semelhante à variabilidade inter-pacientes registrada após a normalização das concentrações plasmáticas com a dose administrada, visto que as doses diárias empregadas para o controle da insuficiência coronariana variaram entre 25 a 100 mg e o atenolol apresenta farmacocinética de primeira ordem nas doses terapêuticas empregadas em pacientes sem prejuízo da função renal.

Por outro lado, Ledermann e colaboradores ressaltam a menor variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos do atenolol (C_{max} , t_{max} e AUC) comparativamente ao beta-bloqueador mais lipofílico metoprolol, visto que a variabilidade inter-individual nas concentrações plasmáticas do metoprolol reportada pelos autores é da ordem de 17 vezes. (LEDERMANN et al, 1985). Reporta-se ainda, que o propranolol apresenta uma variabilidade populacional no pico de concentração plasmática da ordem de 20 vezes, em virtude das diferenças registradas no seu metabolismo hepático além do extenso efeito de primeira passagem; ressaltando assim, a baixa variabilidade do beta-bloqueador hidrofílico atenolol, frente aos demais fármacos da mesma classe terapêutica (KIRCH & GORG, 1982).

Adicionalmente, no presente estudo registra-se um fator médio de retenção do atenolol equivalente a 0,31 para o grupo de pacientes investigados, contra um valor de 0,14 estimado para indivíduos saudáveis tratados com 50 mg de atenolol uma vez ao dia, investigados por Ledermann e colaboradores (LEDERMANN et al, 1985), sugerindo que pacientes com quadro isquêmico coronariano grave apresentem o dobro da retenção de atenolol relativamente a indivíduos saudáveis.

Considerando que o fator de retenção do fármaco apresenta uma correlação monoexponencial inversa com o intervalo de dose normalizado com a meia-vida biológica, os resultados obtidos sugerem que pacientes portadores de insuficiência coronariana apresentam maior acúmulo do atenolol no organismo quando comparados a indivíduos saudáveis, visto que a meia-vida biológica do fármaco mostra-se prolongada tanto nos pacientes coronarianos

avaliados no presente estudo (11,8 horas), quanto naqueles portadores de angina estável induzida pelo exercício, avaliados por Majid e colaboradores (11,3 horas) (MAJID et al, 1979), frente à meia-vida biológica de 8,5 horas estimada para os indivíduos saudáveis investigados por Ledermann e colaboradores (LEDERMANN et al, 1985); resultado semelhante foi reportado por Kirch e colaboradores (KIRCH et al, 1981). Reporta-se ainda, um valor de meia-vida biológica prolongado de 6,0 para 9,2 horas quando a dose única foi substituída pela administração crônica de 100 mg de atenolol em indivíduos com função renal normal. No caso do atenolol, em estudo de revisão, não se demonstrou aumento dose-dependente da meia-vida biológica. (KIRCH & GORG, 1982).

Em relação aos valores reportados na literatura para indivíduos saudáveis (WADWORTH et al, 1991), observa-se que o grupo de pacientes cardiopatas avaliados no presente estudo, apresenta um aumento em cerca de 60% no volume aparente de distribuição, acompanhado de ligeira redução (20%) no clearance plasmático do fármaco, e que somados a retenção aumentada (ao redor 2x) viria explicar o prolongamento em cerca de 2 vezes na meia-vida biológica do fármaco. Sugere-se então, que pacientes com insuficiência coronariana apresentam um prejuízo na extensão de distribuição do atenolol em virtude da patologia, que também contribuiria no prolongamento da meia-vida biológica do beta-bloqueador.

Com base nestes resultados, verifica-se que o atenolol é uma valiosa opção terapêutica para o tratamento de pacientes portadores de angina *pectoris* e outras doenças coronarianas, em virtude da baixa variabilidade registrada nas concentrações plasmáticas deste beta-bloqueador, permitindo que o mesmo seja empregado com segurança em indivíduos sem disfunção renal importante.

Adicionalmente, sugere-se que pacientes portadores síndrome coronariana isquêmica apresentam maior acúmulo do atenolol quando comparado a indivíduos saudáveis, em virtude da insuficiência coronariana apresentada por este grupo de pacientes.

4) RELATO DE CASO: FARMACOCINÉTICA DO ATENOLOL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ASSOCIADA À DOENÇA CORONARIANA ISQUÊMICA

4.1) Descrição do caso

Paciente S-T (59 anos, sexo masculino, 1,70 m, 82 kg, 1,95 m² e 26,37 Kg/m²), com história de IAM prévio, encontrava-se sobre tratamento clínico para insuficiência coronariana (incluindo atenolol 50 mg PO duas vezes ao dia), quando foi internado na enfermaria do Instituto do Coração HCFMUSP para a realização da cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio. Antes da internação, o paciente estava evoluindo a cerca de dois meses com dor precordial em repouso associada à dispnéia aos esforços, sendo que um cateterismo prévio demonstrou que este paciente apresentava graves lesões nas artérias coronarianas direita, diagonal e circunflexa.

Adicionalmente, a cintilografia miocárdica realizada com tálio e adenosina demonstrou hipocaptação severa com melhora discreta ínfero-lateral e septal além de hipocaptação severa e persistente nas regiões apical e anterior. O ecocardiograma realizado no período pré-cirúrgico demonstrou que este paciente apresentava disfunção ventricular importante (FE 30%), ocasionada pela acinesia apical, inferior e posterior e hipocinesia das demais paredes, além de uma insuficiência mitral discreta. Entretanto, no momento da sua avaliação, este paciente apresentava pré-operatória classe funcional (NYHA) 1.

Durante a consulta realizada no período pré-operatório, o paciente negou a existência de outras co-morbidades, tais como, hipertensão, dislipidemia, diabetes *mellitus*, tabagismo e etilismo. Além disso, o paciente em investigação apresentava funções renal, hepática e endócrina dentro dos limites da normalidade no momento da sua inclusão no estudo. Adicionalmente, o paciente apresentava antes da cirurgia cardíaca um valor de creatinina sérica da ordem de 1,3 mg/dL, o que corresponde a um valor de clearance de creatinina estimado pelo nomograma de Cockcroft e Gault de 71 mL/min. (COCKCROFT & GAULT, 1976).

Ressalta-se ainda, que o paciente em questão forneceu o termo de consentimento livre e esclarecido antes da realização de qualquer procedimento referente ao estudo e, além disso, este protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital.

Para a avaliação das concentrações plasmáticas do atenolol deste paciente, procedeu-se à coleta de seis amostras sanguíneas seriadas no período pré-operatório de cirurgia cardíaca. As amostras foram coletadas, através de punção venosa, em tubos contendo anticoagulante EDTA, nos seguintes períodos: zero (imediatamente antes a administração do beta-bloqueador) e 2, 4, 6, 8 e 12 horas após a ingestão da dose peroral. Volume inferior a 20 mL de sangue foi coletado do paciente durante todo o intervalo de doses.

Posteriormente, o plasma foi separado através de centrifugação a 3000 rpm durante 30 min e armazenado em freezer a -20°C até o momento da análise. A quantificação do atenolol plasmático nas amostras coletadas foi realizada pelo método analítico descrito no CAPÍTULO I. (LEITE et al, 2006).

Para a avaliação da disposição cinética do atenolol neste paciente, a transformação logarítmica das concentrações plasmáticas obtidas foram plotadas em função dos tempos de coleta. Aplicou-se então, o modelo aberto de 1 compartimento, após administração peroral do fármaco em regime de doses múltiplas (*software PK Solution 2.0 Noncompartmental Pharmacokinetics Data Analysis*, Ashland, OH, USA) e, em seguida, estimaram-se os parâmetros farmacocinéticos modelos-dependentes (constante de velocidade de eliminação e meia vida biológica) e modelos-independentes (depuração plasmática e volume aparente de distribuição).

4.2) Resultados

Os resultados obtidos evidenciam que este paciente apresentou valores de concentração plasmática variando entre de 290 ng/mL e 23,5 ng/mL (pico e vale, respectivamente). Observa-se ainda, que a concentração plasmática máxima obtida para este paciente é semelhante ao pico de concentração registrado para pacientes portadores de insuficiência coronariana tratados cronicamente com atenolol em regimes terapêuticos semelhantes. Entretanto, o paciente avaliado neste estudo apresentou uma redução mais

pronunciada das concentrações plasmáticas em função do tempo, quando comparado ao grupo de pacientes sem disfunção ventricular, conforme ilustrado na FIGURA 22.

Registra-se ainda, maior flutuação das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio para o paciente investigado neste estudo, frente ao grupo de pacientes com insuficiência coronariana avaliado previamente, no item 2.5 deste capítulo.

FIGURA 22 – Avaliação das concentrações plasmáticas de atenolol na insuficiência cardíaca associada à doença coronariana isquêmica

Adicionalmente, a tabela 25 resume os parâmetros farmacocinéticos estimados para este paciente, em comparação com os valores apresentados pelo grupo de pacientes portadores de insuficiência coronariana crônica, descrito anteriormente.

Tabela 25 – Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos do atenolol na insuficiência cardíaca associada à doença coronariana isquêmica (relato de caso # S-T).

Paciente	K_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	V_d / F (L/kg)	Cl / F (mL/min.kg)
# S-T	0,252	2,75	0,92	3,88
Insuficiência coronariana *	0,057	12,14	1,46	1,19
Indivíduos saudáveis **	0,086 – 0,169	4,1 – 8,1	0,80 – 1,10	1,8 – 2,2

* Valores expressos em medianas para população de pacientes portadores de insuficiência coronariana.

** Wadworth et al, 1991.

4.3) Discussão

A disposição cinética de muitos fármacos pode-se mostrar alterada em vários estados patológicos, tais como insuficiência renal, cirrose hepática, insuficiência cardíaca, etc. Entretanto, estas modificações muitas vezes não são previsíveis e, em vários casos, podem causar alterações clinicamente significativas, principalmente para fármacos com um baixo índice terapêutico. Assim, a investigação dos princípios que determinam a cinética dos fármacos na presença de determinadas patologias é essencial para uma farmacoterapia dose ajustada, com o intuito de se evitar a ineficácia terapêutica ou o aparecimento de eventos adversos. (SHAMMAS & DICKSTEIN, 1988).

A literatura relata que em geral, o volume aparente de distribuição dos fármacos mostra-se reduzido na insuficiência cardíaca devido ao mecanismo compensatório de vasoconstrição periférica. Adicionalmente, reporta-se ainda, que muitos fármacos apresentam uma redução na depuração plasmática em virtude da hipoperfusão dos órgãos de eliminação, tais como fígado e rins, bem como em decorrência da congestão hepática. Consequentemente, a alteração causada na meia-vida biológica é variável e depende fundamentalmente das alterações observadas na depuração plasmática e na extensão de distribuição de cada fármaco. (SHAMMAS & DICKSTEIN, 1988).

Paralelamente, reporta-se que em muitos casos, pacientes portadores de doença coronariana isquêmica desenvolvem insuficiência cardíaca em virtude da isquemia miocárdica e infartos prévios. Neste estudo, realizou-se o monitoramento terapêutico das concentrações plasmáticas de atenolol, bem como se investigou a farmacocinética deste beta-bloqueador hidrofílico em um paciente portador de insuficiência cardíaca e insuficiência coronariana associada, com indicação cirúrgica para revascularização do miocárdio.

Os dados obtidos neste estudo de caso demonstram que quando comparado à insuficiência coronariana sem disfunção ventricular, o paciente avaliado apresentou uma redução de cerca de 1,6 vez na extensão de distribuição do atenolol. Entretanto, ao contrário do esperado, o paciente em questão, apresentou um aumento de 3,3 vezes na depuração plasmática do atenolol. Consequentemente, registra-se uma redução (somatória da alteração do CL e do Vd) da ordem de 4,4 vezes na meia-vida biológica do atenolol nesse paciente.

Sugere-se então, que a redução registrada no volume aparente de distribuição do atenolol do paciente investigado pode ser explicada pelo mecanismo compensatório desenvolvido pelo paciente com o intuito de aumentar o seu débito cardíaco através da ativação do sistema nervoso simpático. (SHAMMAS & DICKSTEIN, 1988).

Paralelamente, acredita-se que o aumento inesperado no clearance plasmático do atenolol apresentado por este paciente, pode ser explicado em parte pela medicação inotrópica provavelmente administrada ao paciente e em parte pela redução na sua extensão de distribuição; visto que o fármaco que não consegue ser distribuído para os tecidos é rapidamente eliminado do compartimento central através do processo passivo de filtração glomerular. Adicionalmente, reporta-se que apesar da redução do débito cardíaco, o paciente em questão apresentava função renal (avaliada pelo clearance de creatinina estimado) dentro dos limites da normalidade.

Quando comparado a indivíduos saudáveis, observa-se que o paciente investigado apresentou uma redução da ordem de 50% na meia-vida biológica do atenolol, devido ao aumento proporcional (50%) na depuração plasmática do fármaco. Ressalta-se ainda, que o volume aparente de distribuição do paciente portador de insuficiência cardíaca é comparável ao valor reportado na literatura para indivíduos saudáveis.

Observa-se ainda, que o aumento na constante de velocidade de eliminação do atenolol registrado é responsável pelo menor acúmulo do fármaco no organismo deste paciente investigado. Assim, registra-se que o paciente avaliado neste trabalho apresenta um fator de retenção do atenolol equivalente a 0,05 frente a 0,31, estimado para o grupo de pacientes portadores de insuficiência coronariana avaliado previamente neste trabalho. Portanto, sugere-se que o paciente com insuficiência cardíaca associada à síndrome coronariana isquêmica grave apresente uma redução da ordem de 6 vezes na retenção do atenolol administrado em regime de doses múltiplas, relativamente ao grupo de pacientes sem insuficiência cardíaca.

Com base nos resultados obtidos, sugere-se o ajuste da dose do atenolol para este indivíduo com o intuito de garantir uma terapia beta-bloqueadora adequada para o controle da insuficiência coronariana durante todo o intervalo de dose.

CONCLUSÕES

Comparativamente aos demais procedimentos reportados na literatura, o método analítico desenvolvido e validado no presente estudo, mostra-se vantajoso por ser um método simples, rápido, de baixo custo, com alta sensibilidade e limites de confiança adequados. Além disso, apresenta o grande diferencial de utilizar apenas 200 μ L de plasma e fase móvel binária em baixo fluxo para a adequada quantificação do atenolol plasmático. Assim, este método mostra-se de grande valia para a aplicação em estudos de farmacocinética e de monitorização terapêutica.

Os resultados obtidos nos permitem concluir que a circulação extracorpórea altera os níveis plasmáticos do atenolol no intra-operatório de revascularização do miocárdio, uma vez que o decaimento das concentrações plasmáticas mostra-se mais pronunciado nos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico sem circulação extracorpórea, quando comparado ao grupo de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com CEC. Entretanto, apesar das maiores concentrações plasmáticas registradas no final da cirurgia com circulação extracorpórea, as alterações causadas pela CEC não são de relevância clínica, e o atenolol pode ser utilizado com segurança e deve ser adotado como fármaco de primeira escolha em pacientes portadores de síndrome coronariana isquêmica sem disfunção renal importante, em virtude da ausência de acúmulo significativo do fármaco no período intra-operatório.

Conclui-se ainda, que a cirurgia cardíaca com CEC não altera a disposição cinética do atenolol e que, o procedimento cirúrgico pode auxiliar no re-estabelecimento da extensão de distribuição e da depuração plasmática do atenolol, uma vez que se observa uma tendência a normalização destes parâmetros farmacocinéticos no grupo de pacientes revascularizados. Adicionalmente, a ausência de correlação entre a meia vida biológica e o volume de distribuição do atenolol sugere que em ambos os períodos as concentrações plasmáticas do atenolol de estudo é função apenas da depuração plasmática do fármaco, visto que o procedimento cirúrgico com circulação extracorpórea não altera estas correlações.

Finalmente, verifica-se que indivíduos portadores de síndrome coronariana isquêmica apresentam baixa variabilidade inter-pacientes das concentrações plasmáticas de atenolol, nos regimes posológicos empregados na prática clínica. Entretanto, registra-se maior acúmulo do atenolol plasmático no grupo de pacientes coronarianos quando comparado a indivíduos saudáveis, em virtude da insuficiência coronariana associada ao declínio fisiológico da função renal decorrente da idade.

REFERÊNCIAS

1. AKHTAR S, BARASH PG. Perioperative use of beta-blockers: past, present and future. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2002; 40 (2): 133-157.
2. ALI IM, SANALLA AA, CLARK V. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation. *Eur. J. Cardio-thoracic Surgery* 1997; 11: 1154-1157.
3. AMERY A, DE PLAEN JF, LIJNEN P, McAINSH J, REYBROUCK T. Relationship between blood level of atenolol and pharmacologic effect. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 21 (6): 691-699.
4. ASCIONE R, LLOYD CT, UNDERWOOD MJ, GOMES WJ, ANGELINI GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68: 493-498.
5. ASCIONE R, NASON G, AL-RUZZEH S, KO C, CIULLI F, ANGELINI GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 2020-2025.
6. BASCI NE, TEMIZER A, BOZKURT A, ISIMER A. Optimization of mobile phase in the separation of beta-blockers by HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1998; 18: 745-750.
7. BILSKI AJ, HALLIDAY SE, FITZGERALD JD, WALE JL. The pharmacology of a beta-2 selective adrenoceptor antagonist. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1983; 5 (3): 430-437.
8. BOUTROY MJ. Fetal and neonatal effects of the beta-adrenoreceptor blocking agents. *Dev. Pharmacol. Ther.* 1987; 10: 224-231.
9. BRAZA AJ, MODAMIO P, MARINÑO EL. Two reproducible and sensitive liquid chromatography methods to quantify atenolol and propranolol in human plasma and determination of their associated analytical error functions. *J. Chromatogr. B* 2000; 738: 225-231.

10. BROWN HC, CARRUTHERS SG, JONHSTON GD, KELLY JG, McAINSH J, McDEVITT DG, SHANKS RG. Clinical pharmacologic observations on atenolol, a beta-adrenoceptor blocker. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976; 20 (5): 524-534.
11. BUCK ML, WIEST D, GILLETE PC, TRIPPEL D, KRULL J, O'NEAL W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 46 (6): 629-633.
12. BUHRING KU, GARBE A. Determination of new beta-blocker bisoprolol and of metoprolol, atenolol and propranolol in plasma and urine by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 1986; 382: 215-224.
13. BUYLAERT WA, HERREGODS LL, MORTIER EP, BOGAERT MG. Cardiopulmonary bypass and pharmacokinetics of drugs: An update. *Clin. Pharmacokinet.* 1989; 17(1): 10-26.
14. CARMONA MJC, MALBOUISSON LMS, PEREIRA VA, BERTOLINE MA, OMOSAKO CEK, LE BIHAN KB, AULER JR JOC, SANTOS SRCJ. Cardiopulmonary bypass alters the pharmacokinetics of propranolol in patients undergoing cardiac surgery. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2005; 38 (5): 713-721.
15. CHERTOW GM, LAZARUS JM, CHRISTIANSEN CL, COOK EF, HAMMERMEISTER KE, GROVER F, DALEY J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95 (4): 878-884.
16. CHIAP P, BURAGLIA MB, CECCATO A, HUBERT P, CROMMEN J. Automated liquid chromatography determination of atenolol in plasma using dialysis and trace enrichment on a cation-exchange precolumn for sample handling. *J. Chromatogr.* 2000; 739: 205-217.
17. CHUI FCK, ZHANG JN, LI RC, RAYMOND K. Efficient assay for the determination of atenolol in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B.* 1997; 691: 473-477.
18. COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41.

19. COLEMAN CI, PERKERSON KA, GILLESPIE EL, KLUGER J, GALLAGHER R, HOROWITZ S, WHITE CM. Impact of prophylactic postoperative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 2012-2016.
20. CONLON PJ, STAFFORD-SMITH M, WHITE WD, NEWMAN MF, KING S, WINN MP, LANDOLFO K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1158-1162.
21. CONWAY FJ, FITZGERALD JD, McAINSH J, ROWLANDS DJ, SIMPSON WT. Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on atenolol (ICI 66082), a new cardioselective beta adrenoceptor blocking drug. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 3 (2): 267-272.
22. CRUICKSHANK JM, NEIL-DWYER G, CAMERON MM, MCAINSH J. Beta blockers and the central nervous system (CNS). *Abstract 6th Scientific meeting of international society of hypertension*, Goteborg, Sweden, 1979.
23. DELAMOYE M, DUVERNEUIL C, PARAIRE F, MAZANCOURT P, ALVAREZ J. Simultaneous determination of thirteen beta-blockers and one metabolite by gradient high performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection. *Forensic Science International* 2004; 141: 23-31.
24. DeLIMA LGR, KHARASCH, ED, BUTLER S. Successful pharmacologic treatment of massive atenolol overdose: sequential hemodynamics and plasma atenolol concentrations. *Anesthesiology* 1995; 83 (1): 204-207.
25. DIDOMENICO RJ, MASSAD MG. Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 728-740.
26. DITTRICH S, KURSCHART K, DAHNERT I, VOGEL M, MULLER C, ALEXI-MESKISHVILI V, LANGE PE. Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2000; 73: 173-179.
27. DROZDZIK M, DOMANSKI L, WOJCICKI J, PUDLO A, MACHOY P. Effect of unilateral nephrectomy on the pharmacokinetics of atenolol in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43: 524-428.

28. EL-YAZIGI A, BOUCHAMA A, AL-ABDELY H, YUSUF A, SIECK JO. Impaired elimination of atenolol in a nephropathic patient with self-medication overdose. *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33: 450-452.
29. FABRE J, FOX HM, DAYER P, BALANT L. Differences in kinetic properties of drugs: implications as to the selection of a particular drug with special emphasis on antibiotics and beta-adrenoceptor blocking agents. *Clin. Pharmacokinet.* 1980; 5: 441-464.
30. FAULÍ A, GOMAR C, COMPISTOL JM, ALVAREZ L, MANIG AM, MATUTE P. Pattern of renal dysfunction associated with myocardial revascularization surgery and cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Anaesth.* 2003; 20: 443-450.
31. FERGUSON TB, COOMBS LP, PETERSON ED. Preoperative β -blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *Jama* 2002; 287 (17): 2221-2227.
32. FINNELL JT, HARRIS CR. Cardiovascular toxicity of selected drug overdoses. *Top. Emerg. Med.* 2000; 22 (1): 29-41.
33. FITZGERALD JD, RUFFIN R, SMEDSTAD KG, ROBERTS R, McAINSH J. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 13: 81-89.
34. FLISER D, BISCHOFF I, HANSES A, BLOCK S, JOEST M, RITZ E, MUTSCHLER E. Renal handling of drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remains virtually unchanged. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 205-211.
35. FREEMANTLE, N., CLELAND. J., YOUNG P., MASON J., HARRISON J. Beta-blockage after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *B.M.J.* 1999; 318: 1720-1737.
36. FRISHMAN WH, ALWARSHETTY M. Beta-adrenergic blockers in systemic hypertension: Pharmacokinetic considerations related to the current guidelines. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41(7): 505-516.

37. GEDNEY JA, GHOSH S. Pharmacokinetics of analgesics, sedatives and anaesthetic agents during cardiopulmonary bypass. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75: 344-351.
38. GERSH BJ, BRAUNWALD E, RUTHERFORD JD. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald, E., ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997: 1304-1308.
39. GIACHETTI C, TENCONI A, CANALI S, ZANOLO G. Simultaneous determination of atenolol and chlorthalidone in plasma by high-performance liquid chromatography. Application to pharmacokinetic studies in man. *J. Chromatogr. B* 1997; 698: 187-194.
40. GOLDSTEIN S. Beta-blockers in hypertension and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156 (12): 1267-1276.
41. GOSGNACH M, AYMARD G, HURAUX C, FLÉRON MH, CORIAT P, DIQUET B. Atenolol administration via a nasogastric tube after abdominal surgery: a unreliable route *Anesth. Analg.* 2005; 100: 137-140.
42. HARRISON PM., TONKIN AM, MCLEAN AJ. Simple and rapid analysis of atenolol and metoprolol in plasma using solid-phase extraction and high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 1985; 339: 429-433.
43. HAYASHIDA N, TESHIMA H, CHIHARA S, TOMOEDA H, TAKASEYA T, HIRATSUKA R, SHOUJIMA T, TAKAGI K, KAWARA T, AOYAGI S. Does off-pump coronary artery bypass grafting really preserve renal function? *Circ. J.* 2002; 66: 921-925.
44. HIGGINS TL; ESTAFANOUS FG; LOOP FD; BECK GJ; BLUM JM; PARANANDI L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *J. Am. Med. Assoc.* 1992; 267: 2344-2348.
45. HOFFMAN BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonist. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *GOODMAN & GILMAN'S - The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Chicago: McGraw-Hill Companies, 2001; 215-268.

46. HOLLEY FO, PONGANIS KV, STANSKI DR. Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 1982; 7: 234-251.
47. ISIS-1 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival). *Lancet* 1986; 2: 57-66.
48. JACKSON G, SCHWARTZ J, KATES RE, WINCHESTER M, HARRISON DC. Atenolol: once-daily cardioselective beta-blockade for angina pectoris. *Circulation* 1980; 61 (3): 555-560.
49. KAMATH B, THOMSON D, JONSTON B. Administration of drugs during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1980; 35: 908-913.
50. KIRCH W, GORG KG. Clinical pharmacokinetics of atenolol. A review. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1982; 7 (2): 81-91.
51. KIRCH W, KOEHLER H, MUTSCHLER E, SCHAEFER M. Pharmacokinetics of atenolol in relation to renal function. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 19 (1): 65-72.
52. KIRCH W, SCHAEFER-KORTING M, MUTSCHLER E, OHNHAUS EE, BRAUN W. Clinical experience with atenolol in patients with chronic liver disease. *J. Clin. Pharmacol.* 1983; 23: 171-177.
53. KOTEGAWA T, FUJIMURA A, EBIHARA A. Clinical pharmacology of dilevalol (IV). Influence of hepatic and renal functions on the disposition of dilevalol and atenolol in hypertensive subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 1990; 30: 404-408.
54. LAM YWF, BANERJI S, HATFIELD C, TALBERT RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 32 (1): 30-57.
55. LAMB RK, PRABHAHAR G, THORPE JAC, SMITH S, NORTON R, DYDE JA. The use of atenolol in the prevention of supraventricular arrhythmias following coronary artery surgery. *Eur. Heart. J.* 1988; 9: 32-36.
56. LEDERMANN H, BIPPI H, BOEKENS H, FROLICH JC, HERRMANN H, SCHMITT-LANDHERR K. Variability in the pharmacokinetics of atenolol and metoprolol. *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 1985; 35 (5): 848-851.

-
57. LEITE FS, PEREIRA VA, OMOSAKO CE, CARMONA MJC, AULER JR JOC, SANTOS SRCJ. A micromethod for the quantification of atenolol in plasma using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. Therapeutic drug monitoring of two patients with severe coronary insufficiency before cardiac surgery. *Ther. Drug. Monit.* 2006; 28 (2): 237-244.
58. LIEDHOLM H. Transplacental passage and breast milk accumulation of atenolol in humans. *Drugs* 1983; 25 (suppl 2): 217-218.
59. LOEF BG, EPEMA AH, NAVIS G, EBELS T, OEVEREN WV, HENNING RH. Off-pump coronary revascularization attenuates transient renal damage compared with on-pump coronary revascularization. *Chest* 2002; 121: 1190-1194.
60. MAJID PA, WAN DER VIJGH WJ, DE FEIJTER PJ, WARDEH R, WAN DER WALL EE, ROOS JP. Once daily atenolol (Tenormine) in the treatment of angina pectoris. Observations on clinical efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Eur. J. Cardiol.* 1979; 9 (6): 419-435.
61. MANGANO DT, LAYUG EL, WALLACE A, TATEO I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery, *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (23): 1713-1720.
62. MANGANO CM, DIAMONDSTONE LS, RAMSAY JG, AGGARWAL A, HERSKOWITZ A, MANGANO DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (3): 194-203.
63. MANJUNATH G, SARNAK M, LEVEY AS. Estimating the glomerular filtration rate: Dos and don'ts for assessing kidney function. *Postgrad. Med.* 2001, 110 (6): 55-62.
64. MASON WD, WINER N, KOCHAK G, COHEN I, BELL R. Kinetics and absolute bioavailability of atenolol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25 (4): 408-415.
65. McAINSH J. Clinical pharmacokinetics of atenolol. *Postgrad. Med. J.* 1977; 53: 74-78.

-
66. McAINSH J, HOLMES BF, SMITH S, HOOD D, WARREN D. Atenolol kinetics in renal failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 28 (3): 302-309.
67. McALLISTER RG JR, BOURNE DW, TAN TG, ERICKSON JL, WACHTEL CC, TODD EP. Effects of hypothermia on propranolol kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25: 1-7.
68. MEHVAR R., GROSS ME, KREAMER RN. Pharmacokinetics of atenolol enantiomers in humans and rats. *J. Pharm. Sci.* 1990; 79 (10): 881-885.
69. MELANDER A, NIKLASSON B, INGEMARSSON I, LIEDHOLM H, SCHERSTEN B, SJOBERG NO. Transplacental passage of atenolol in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1978; 14 (2): 93-94.
70. METS B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2000; 44: 261-273.
71. MILLER LG, GREENBLATT DJ. Determination of atenolol in plasma by high-performance liquid chromatography with application to single-dose pharmacokinetics. *J. Chromatogr.* 1986; 381: 201-204.
72. MILLER RB. A validated high-performance liquid chromatography method for the determination of atenolol in whole blood. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1991; 9: 849-853.
73. MISL'ANOVA C, HUTTA M. Influence of various biological matrices (plasma, blood microdialysate) on chromatographic performance in the determination of beta-blockers using an alkyl-diol silica precolumn for sample clean-up. *J. Chromatogr. B* 2001; 765: 167-177.
74. MORRIS RG, SACCOIA NC, SALLUSTIO BC, ZACEST R. Improved high-performance liquid chromatography assay for atenolol in plasma and urine using fluorescence detection. *Ther. Drug Monit.* 1991; 13: 345-349.
75. NASCIMENTO, J.W.L.; CARMONA, M.J.C.; STRABELLI, T.M.V.; AULER JR, J.O.C; SANTOS, S.R.C.J. Perioperative cefuroxime pharmacokinetics in cardiac surgery. *Clinics* (Trabalho aceito para publicação).

-
76. PEPINE CJ, COHN PF, DEEDWANIA PC, GIBSON RS, HANDBERG E, HILL JA, MILLER E, MARKS RG, THADANI U. Coronary heart disease / myocardial infarction / peripheral vascular disease: effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: the atenolol silent ischemia study (ASIST). *Circulation* 1994; 90 (2): 762-768.
77. PROCENCHÈRE S, PLANTEFÈVE G, HUFNAGEL G, VICAUT E, VAUMAS C, LECHARNY JB, DEPOIX J, VRTOVSNIK F, DESMONTS J, PHILIP I. Renal disfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors and effects on clinical outcomes. *Anesth. Analg.* 2003; 96: 1258-1264.
78. RAJA SG. Pump or no pump for coronary artery bypass. *Tex. Heart Inst. J.* 2005; 32: 489-501.
79. REGRAGUI IA, IZZAT MB, BIRDI I, LAPSLEY M, BRYAN AJ, ANGELINI GD. Cardiopulmonary bypass perfusion temperature does no influence perioperative renal function. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60: 160-164.
80. RIDDELL JG, HARRON DWG, SHANKS RG. Clinical pharmacokinetics of beta-adrenoceptor antagonists: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 1987; 12: 305-320.
81. RITSCHEL WA, KEARNS GL. Handbook of basic pharmacokinetics - including clinical applications. 6th ed., Washington DC, American Pharmacists Association, 2004.
82. ROUGE N, ALLÉMANN E, GEX-FABRY M, BALANT L, COLE ET, BURI P, DOELKER E. comparative pharmacokinetic study of a floating multiple-unit capsule, a high-density multiple-unit capsule and an immediate-release tablet containing 25 mg atenolol. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 1998; 73: 81-87.
83. SASSARD J, POZET N, McAINSH J, LEGHEAND J, ZECH P. The pharmacokinetics of atenolol in patients with renal impairment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 12 (3): 175-180.
84. SHAMMAS FV, DICKSTEIN K. Clinical pharmacokinetics in heart failure. An updated review. *Clin. Pharmacokinet.* 1988; 15: 94-113.

-
85. SOWINSKI KM, FORREST A, WILTON JH, TAYLOR AM, WILSON MF, KAZIERAD DJ. Effect of aging on atenolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 807-814.
86. SWAMINATHAN M, EAST C, PHILIPS-BUTE B, NEWMAN MF, REVES JG, SMITH PK, STAFFORD-SMITH M. Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 1603-1609.
87. SWAMINATHAN M, PHILIPS-BUTE B, CONLON PJ, SMITH PK, NEWMAN MF, STAFFORD-SMITH M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76: 784-792.
88. TABACOVA SA, KIMMEL CA. Atenolol: pharmacokinetic/dynamic aspects of comparative developmental toxicity. *Reproductive Toxicology* 2002; 16: 1-7.
89. TELATYNSKA B, WÓJCICKI J, DROZDZIK M, GAWRONSKA-SZKLARZ B, SULZYC-BIELICKA V, STERNA R. Comparative pharmacokinetics of propranolol and atenolol in primary hyperlipidemia. *Pol. J. Pharm.* 2003; 55: 81-89.
90. TETT SE, KIRKPATRICK CMJ, GROSS AS, McLACHLAN AJ. Principles and clinical application of assessing alterations in renal elimination pathways. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42 (14): 1193-1211.
91. VERGUESE C, MCLEOD A, SHAND D. Rapid high performance liquid chromatography method for the measurement of atenolol in plasma using UV detection. *J. Chromatogr.* 1983; 275: 367-375.
92. WADWORTH AN, MURDOCH D; BROGDEN RN. Atenolol: A reappraisal of its pharmacological proprieties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1991; 42 (3): 468-510.
93. WALLACE A, LAYUG B, TATEO I, LI J, HOLLENBERG M, BROWNER W, MILLER D, MANGANO DT. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1998; 88 (1): 7-17.

94. YEAGER RA, MONETA GL, EDWARDS JM, TAYLOR LM, McCONNELL DB, PORTER JM. Reducing perioperative myocardial infarction following vascular surgery: the potential role of beta-blockage. *Arch. Surg.* 1995; 130 (8): 869-873.
95. YUSUF S, PETO R, LEWIS J, COLLINS R, SLEIGHT P. Beta blockage during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985; 27 (5): 335-371.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

**MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO**

Universidade de São Paulo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEL****1. Nome do Paciente:**

.....Sexo: ()M ()F

Documento de Identidade Nº:/...../.....

Data de Nascimento:/...../.....Nº:Apto:

Endereço:Bairro:Cidade:

CEP:Telefone:

2. Responsável Legal:

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):

Documento de Identidade Nº:Sexo: ()M ()F

Data de Nascimento:/...../.....

Endereço:Nº:Apto:

Bairro:Cidade:CEP:Tel:

II – DADOS SOBRE A PESQUISA**1. Título do Protocolo de Pesquisa: “MODELAGEM FARMACOCINÉTICA DO ATENOLOL EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL SUBMETIDOS A REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA”**

2. Pesquisador: FÁTIMA DA SILVA LEITE
 Cargo/Função: Farmacêutica – CRF: 30.847/SP
 Departamento da FCF/USP: Departamento de Farmácia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA

Sem Risco () Risco Mínimo (x)

Risco Médio ()

Risco Baixo ()

Risco Maior ()

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. Duração da Pesquisa: 1,5 anos

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

A administração do atenolol (medicamento que o senhor vem recebendo há algum tempo para o tratamento da sua doença cardíaca) também é importante na prevenção de complicações cardíacas após a cirurgia que o senhor irá realizar.

Alterações na função dos rins podem diminuir a eliminação deste e de outros medicamentos, levando ao acúmulo de fármacos no organismo, causando efeitos adversos indesejados. Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar se está havendo um acúmulo desta medicação no seu organismo para que com isto possamos ajustar a dose deste medicamento de forma correta, evitando o aparecimento de efeitos indesejáveis.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Será avaliado o quanto da medicação (atenolol) que o senhor está tomando por via oral está presente no seu sangue. Para isto, 15 amostras de sangue de 3 mL cada serão coletadas antes, durante e após a cirurgia cardíaca. O total de sangue coletado será de aproximadamente 45mL.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Os riscos decorrentes do estudo serão mínimos, relacionados apenas com a coleta de sangue, podendo haver a ocorrência de hematoma (mancha roxa) no local da coleta das amostras sanguíneas antes da cirurgia através de punção venosa. Durante e após a cirurgia, as amostras serão colhidas através de cateter venoso, não havendo o risco de ocorrer hematoma.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Como benefício, espera-se que o estudo da eliminação do atenolol em pacientes com problemas renais, pode contribuir para o correto ajuste de dose deste medicamento, evitando o aparecimento de efeitos adversos indesejáveis.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Não há procedimentos alternativos.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. Disponibilidade de assistência no Instituto do Coração HCFMUSP, por eventuais danos a saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

**V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS
PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE
INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Dra. Maria José Carmona
Av. Dr. Enéas de Carvalho Águiar, 44
Fone: (11) 3069-5232
(BIP - Central: 5188-3838, código: 1012885)

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito de pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

CARTAS DE APROVAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

DECLARAÇÃO

Declaramos, para os devidos fins, que o Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião de 31 de maio de 2004, **aprovou** o projeto "Modelagem Farmacocinética do Atenolol em pacientes com disfunção renal submetidos a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea", Protocolo CEP/FCF/USP nº 241, apresentado pela pesquisadora Profª. Titular **Silvia Regina Cavani Jorge Santos**.

Informamos que, após a execução de 50% do cronograma do projeto, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97, deverá ser apresentado relatório parcial.

São Paulo, 20 de julho de 2004.

Profª. Dra. Terezinha de Jesus Andreoli Pinto
Vice-Diretora da FCF/USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.07.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **545/04**, intitulado: "Modelagem farmacocinética do atenolol em pacientes com disfunção renal submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea" apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

Pesquisador(a) Executante: Dra. Fátima da Silva Leite

CAPPesq, 14 de Julho de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de

***DADOS INDIVIDUAIS E POPULACIONAIS DOS PACIENTES
INVESTIGADOS NO PERÍODO INTRA-OPERATÓRIO
(GRUPOS CEC e SEM CEC)***

QUADRO I - Dados relativos aos triglicérides séricos e colesterol total / frações LDL e HDL dos pacientes investigados no GRUPO CEC.

Paciente #	Triglicérides (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)
1	208	256	178	36
2	299	240	147	33
3	139	136	70	38
4	243	232	142	35
5	185	204	129	38
6	109	144	68	54
7	115	212	145	44
8	207	191	112	38
9	338	197	99	30
10	134	151	78	46
11	93	236	170	47
média	188,18	199,91	121,64	39,91
mediana	185,00	204,00	129,00	41,00
DP	80,33	41,16	39,02	7,67
LI IC 95%	140,71	175,59	98,58	34,59
LS IC 95%	235,65	224,23	144,70	45,23
VALORES DE REFERÊNCIA				
Recomendados pela III Diretriz Brasileira sobre dislipidemia. <i>Arq. Bras. Cardiol.</i> Vol. 77 Supl. III, 2001				
Ótimo	< 150	< 200	< 100	> 40
Desejável	--	--	100-129	--
Limítrofe	150-200	200-239	130-159	--
Alto	201-499	> 240	160-189	> 60
Muito alto	> 500	--	> 190	--

QUADRO II - Dados relativos aos triglicérides séricos e colesterol total / frações LDL e HDL dos pacientes investigados no GRUPO SEM CEC.

Paciente #	Triglicérides (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)
1	575	293	193	40
2	119	167	106	37
3	66	132	85	34
4	174	208	131	42
5	124	201	88	88
6	212	189	112	35
7	155	131	72	28
8	140	176	102	46
média	195,63	187,13	111,13	43,75
mediana	147,50	182,50	104,00	38,50
DP	159,11	51,49	37,71	18,69
LI IC 95%	85,37	151,44	84,99	30,80
LS IC 95%	305,88	222,81	137,26	56,70
VALORES DE REFERÊNCIA				
Recomendados pela III Diretriz Brasileira sobre dislipidemia. <i>Arq. Bras. Cardiol.</i> Vol. 77 Supl. III, 2001				
Ótimo	< 150	< 200	< 100	> 40
Desejável	--	--	100-129	--
Limítrofe	150-200	200-239	130-159	--
Alto	201-499	> 240	160-189	> 60
Muito alto	> 500	--	> 190	--

QUADRO III - Dados relativos ao risco cirúrgico e outras patologias apresentadas pelos pacientes investigados no GRUPO CEC.

Paciente #	Risco cirúrgico	Outras patologias
1	2	Hipertensão, dislipidemia, ex-tabagista, ataque isquêmico transitório
2	3	Hipertensão, diabetes <i>mellitus</i>
3	3	Hipertensão, dislipidemia
4	2	Hepatite viral C, hipertensão
5	2	Hipertensão, diabetes <i>mellitus</i>
6	2	Hipertensão, diabetes <i>mellitus</i> , dislipidemia, tabagismo
7	1	Hipertensão, dislipidemia, obesidade
8	2	Hipertensão, diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, infarto agudo do miocárdio prévio
9	4	Hipertensão, diabetes <i>mellitus</i> , tromboembolismo pulmonar, obesidade
10	2	Hipertensão, diabetes <i>mellitus</i> , tabagismo
11	1	Hipertensão

QUADRO IV - Dados relativos ao risco cirúrgico e outras patologias apresentadas pelos pacientes investigados no GRUPO SEM CEC.

Paciente #	Risco cirúrgico	Outras patologias
1	1	Hipertensão, obesidade, ex-tabagista.
2	2	Dislipidemia, diabetes <i>mellitus</i> , ex-tabagista
3	1	Hipertensão, HDL, ex-tabagista
4	2	Hipertensão, dislipidemia, acidente vascular cerebral, tabagismo
5	2	Dislipidemia
6	0	Hipertensão, dislipidemia
7	0	Hipertensão
8	3	Diabetes <i>mellitus</i> , dislipidemia, ex-tabagista

QUADRO V - Dados relativos à duração da cirurgia, duração da CEC, temperatura mínima e diurese durante o período intra-operatório no GRUPO CEC.

Paciente #	Tempo de cirurgia (min)	Tempo de CEC (min)	Temperatura mínima na CEC (°C)	Diurese antes CEC (mL)	Diurese durante CEC (mL)	Diurese após CEC (mL)	Diurese total durante cirurgia (mL)
1	300	90	31	100	200	200	500
2	390	77	34	500	450	750	1700
3	540	136	32	200	350	150	700
4	575	129	33	550	800	250	1600
5	360	38	35	300	100	400	800
6	405	60	35	1200	650	550	2400
7	345	110	30,5	150	350	500	1000
8	390	80	28	500	500	1000	2000
9	330	60	28	400	200	400	1000
10	450	175	30,5	500	1000	200	1700
11	445	120	27	1500	300	300	2100
média	411,82	97,73	31,27	536,36	445,45	427,27	1409,09
mediana	390,00	90,00	31,00	500,00	350,00	400,00	1600,00
DP	85,42	40,35	2,82	435,94	275,19	261,12	636,32
LI IC 95%	361,34	73,88	29,60	278,74	282,83	272,97	1033,05
LS IC 95%	462,30	121,57	32,94	793,98	608,08	581,58	1785,13

QUADRO VI - Dados relativos à duração da cirurgia e diurese durante o período intra-operatório no GRUPO SEM CEC.

Paciente #	Tempo de cirurgia (min)	Diurese total durante cirurgia (mL)
1	270	1000
2	280	500
3	380	800
4	330	850
5	240	900
6	240	1000
7	290	600
8	330	400
média	295,00	756,25
mediana	285,00	825,00
DP	48,70	229,03
LI IC 95%	261,26	597,54
LS IC 95%	328,74	914,96

QUADRO VII - Dados descritivos dos valores de hematócrito (Ht) durante a cirurgia e número de enxertos coronarianos no GRUPO CEC.

Paciente #	Ht Início Cirurgia	Ht Mínimo durante CEC	Ht Final Cirurgia	Número de enxertos
1	47%	32%	37%	4
2	41%	25%	36%	4
3	42%	32%	36%	4
4	36%	22%	31%	3
5	39%	26%	27%	2
6	42%	24%	25%	3
7	46%	33%	36%	4
8	44%	23%	28%	3
9	25%	25%	34%	2
10	43%	27%	29%	4
11	25%	23%	34%	2
média	39,09%	26,55%	32,09%	3,18
mediana	42,00%	25,00%	34,00%	3,00
DP	7,60%	3,98%	4,25%	0,87
LI IC 95%	34,60%	24,19%	29,58%	2,67
LS IC 95%	43,58%	28,90%	34,60%	3,70

QUADRO VIII - Dados descritivos dos valores de hematócrito (Ht) durante a cirurgia e número de enxertos coronarianos no GRUPO SEM CEC.

Paciente #	Ht Início Cirurgia	Ht Final Cirurgia	Número de enxertos
1	46%	37%	2
2	34%	31%	3
3	44%	38%	4
4	39%	31%	3
5	42%	35%	1
6	38%	30%	2
7	40%	27%	3
8	49%	37%	2
média	41,50%	33,25%	2,50
mediana	41,00%	33,00%	2,50
DP	4,78%	4,03%	0,93
LI IC 95%	38,19%	30,46%	1,86
LS IC 95%	44,81%	36,04%	3,14

QUADRO IX - Valores individuais das concentrações plasmáticas (ng/mL) de atenolol obtidas no intra-operatório no GRUPO CEC.

Paciente #	Início da cirurgia (ng/mL)	Início da CEC (ng/mL)	Final da CEC (ng/mL)	Final da cirurgia (ng/mL)
1	20,35	9,63	28,01	22,65
2	29,54	24,95	31,07	34,14
3	20,35	15,76	24,18	22,65
4	73,19	78,55	50,22	55,58
5	6,57	6,57	3,55	6,57
6	21,89	20,35	20,35	17,29
7	34,14	31	29,54	31,07
8	14,23	8,10	8,10	8,10
9	13,40	6,44	7,82	15,32
10	4,33	2,87	5,55	5,53
11	23,34	25,32	14,87	16,25
média	23,76	20,87	20,30	21,38
mediana	20,35	15,76	20,35	17,29
DP	18,66	21,26	14,15	14,68
LI IC 95%	11,22	6,59	10,79	11,51
LS IC 95%	36,29	35,15	29,80	31,24

QUADRO X - Valores individuais das concentrações plasmáticas (ng/mL) de atenolol obtidas no intra-operatório no GRUPO SEM CEC.

Paciente #	Início da cirurgia (ng/mL)	Final da cirurgia (ng/mL)
1	10,40	8,87
2	43,32	6,57
3	6,57	6,57
4	4,46	1,67
5	16,92	3,39
6	12,82	3,58
7	6,39	5,47
8	24,51	17,3
média	15,67	6,68
mediana	11,61	6,02
DP	12,95	4,85
LI IC 95%	4,84	2,62
LS IC 95%	26,51	10,73

***DADOS INDIVIDUAIS E POPULACIONAIS DOS PACIENTES
INVESTIGADOS NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO***

QUADRO XI - Dados relativos aos triglicérides séricos e colesterol total e suas frações LDL e HDL nos pacientes portadores de insuficiência coronariana, investigados nos períodos pré e pós-operatório.

Paciente #	Triglicérides (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)
1	--	--	--	--
2	89	224	152	54
3	362	164	58	34
4	--	--	--	--
5	146	162	86	47
6	219	205	126	34
7	181	227	150	41
Média	199,40	196,40	114,40	42,00
Mediana	181,00	205,00	126,00	41,00
D.P.	102,71	31,64	41,24	8,63
LI IC 95%	123,31	172,96	83,85	35,61
LS IC 95%	275,49	219,84	144,95	48,39
<i>Relato de 1 caso</i>	79	128	84	28
VALORES DE REFERÊNCIA: Recomendados pela III Diretriz Brasileira sobre dislipidemia. <i>Arq. Bras. Cardiol.</i> Vol. 77 Supl. III, 2001.				
Ótimo	< 150	< 200	< 100	> 40
Desejável	--	--	100-129	--
Limítrofe	150-200	200-239	130-159	--
Alto	201-499	> 240	160-189	> 60
Muito alto	> 500	--	> 190	--

QUADRO XII - Dados relativos ao risco cirúrgico, duração da cirurgia, duração da CEC e número de enxertos coronários nos pacientes portadores de insuficiência coronariana, investigados nos períodos pré e pós-operatório.

Paciente #	Risco cirúrgico	Duração da Cirurgia (min)	Duração da CEC (min)	Nº de enxertos coronários
1	3	360	70	2
2	2	390	92	3
3	1	360	120	5
4	0	450	75	4
5	2	345	70	3
6	3	300	50	2
7	2	390	110	3
média	1,86	370,71	83,86	3,14
mediana	2,00	360,00	75,00	3,00
DP	1,07	46,41	24,71	1,07
LI IC 95%	1,07	336,34	65,55	2,35
LS IC 95%	2,65	405,09	102,17	3,93
<i>Relato de 1 caso</i>	3	330	75	2

QUADRO XIII - Valores individuais das concentrações plasmáticas (ng/mL) de atenolol obtidas no pré-operatório de cirurgia cardíaca.

Paciente #	0h	2h	4h	6h	8h	12h
1	94	240	210	185	162	128
2	174	276	235	218	195	155
3	150	268	225	190	162	119
4	202	508	460	430	390	335
5	121	267	240	220	198	163
6	54	350	315	280	250	200
7	64	394	330	280	240	173
média	122,71	329,00	287,86	257,57	228,14	181,86
mediana	121,00	276,00	240,00	220,00	198,00	163,00
DP	55,76	95,74	88,73	85,19	79,13	72,79
LI IC 95%	81,40	258,07	222,12	194,46	169,52	127,94
LS IC 95%	164,02	399,93	353,59	320,68	286,76	235,78
Relato de 1 caso	36,7	290	180	110	65	23,5

QUADRO XIV - Valores individuais das concentrações plasmáticas (ng/mL) de atenolol obtidas no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Paciente #	0h	2h	4h	6h	8h	12h	24h
1	0	120	103	87	74	54	20
2	27	94	70	52	39	20	0
3	54	156	142	130	119	96	54
4	33	105	94	84	76	60	32
5	37	143	138	130	124	113	86
6	55	238	215	198	181	152	90
7	17	176	145	125	102	74	27
média	32,00	147,43	129,57	115,14	102,14	81,29	44,57
mediana	33,00	143,00	138,00	125,00	102,00	74,00	32,00
DP	19,36	49,19	47,05	46,82	45,54	43,26	33,34
LI IC 95%	17,65	110,99	94,72	80,46	68,41	49,24	19,88
LS IC 95%	46,35	183,87	164,43	149,83	135,88	113,33	69,27

QUADRO XV - Valores individuais dos parâmetros farmacocinéticos do atenolol obtidos no pré-operatório de cirurgia cardíaca.

Paciente #	Kel (h⁻¹)	t_{1/2} (h)	Vd/F (L/Kg)	Cl_T/F (mL/min.Kg)
1	0,063	11,05	0,94	0,98
2	0,056	12,41	1,70	1,59
3	0,081	8,56	2,17	2,92
4	0,042	16,48	1,18	0,83
5	0,049	14,05	1,46	1,19
6	0,057	12,14	1,07	1,02
7	0,085	8,13	1,98	2,81
média	0,062	11,83	1,50	1,62
mediana	0,057	12,14	1,46	1,19
DP	0,016	2,94	0,47	0,88
LI IC 95%	0,047	9,11	1,07	0,80
LS IC 95%	0,077	14,55	1,93	2,44
Relato de 1 caso	0,252	2,75	0,92	3,88

QUADRO XVI - Valores individuais dos parâmetros farmacocinéticos do atenolol obtidos no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Paciente #	Kel (h⁻¹)	t_{1/2} (h)	Vd/F (L/Kg)	Cl_T/F (mL/min.Kg)
1	0,082	8,50	1,43	1,94
2	0,154	4,49	1,06	2,73
3	0,048	14,29	0,87	0,69
4	0,054	12,82	2,46	2,22
5	0,023	29,76	1,17	0,45
6	0,044	15,78	0,46	0,34
7	0,085	8,17	1,14	1,62
média	0,070	13,40	1,23	1,43
mediana	0,054	12,82	1,14	1,62
DP	0,043	8,22	0,62	0,94
LI IC 95%	0,030	5,80	0,65	0,56
LS IC 95%	0,110	21,00	1,80	2,30