FABIANA APARECIDA PENACHI BOSCO FERREIRA

**Avaliação das concentrações plasmáticas e da farmacocinética
da cefuroxima administrada profilaticamente em pacientes
submetidos à revascularização do miocárdio**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Fabiana Aparecida Penachi Bosco

Avaliação das concentrações plasmáticas e da farmacocinética da cefuroxima administrada profilaticamente em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio / Fabiana Aparecida Penachi Bosco Ferreira. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientadora: Maria José Carvalho Carmona.

Descritores: 1.Cefuroxima 2.Antibioticoprofilaxia 3.Farmacocinética
4.Cromatografia líquida de alta pressão 5.Cirurgia cardíaca 6.Circulação extracorpórea

USP/FM/DBD-007/11

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Custódio e Sonia (*in memoriam*) pelo amor e
pela educação que me deram.

Ao Roberto, com quem divido a felicidade e as
responsabilidades, pelo amor, companheirismo e incentivo.

À Carolina, por me trazer a felicidade a cada manhã e por
me fazer amar mais e compreender melhor meus pais.

Aos meus avós, Jacira e Santino, por todo o cuidado, carinho
e pela ternura da minha infância.

Ao Cristiano, à Daniela e à Maria, irmãos, amigos,
companheiros, sempre. Pelas brincadeiras espontâneas,
cumplicidade, admiração, dedicação e simplicidade.

Aos meus sogros, Sueli e Roberto, por terem me acolhido
como filha, incentivando-me sempre e me ajudando nas
dificuldades do dia a dia.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me permitir chegar aqui.

Aos **pacientes e seus familiares**, que aceitaram participar deste estudo, enxergando um objetivo maior.

À **Prof^a. Maria José Carvalho Carmona**, com toda a admiração e respeito, por me orientar neste estudo e em muitas outras etapas de minha vida profissional.

À **Prof^a. Silvia Regina Cavani Jorge Santos**, pela disposição e auxílio em toda a análise laboratorial da cefuroxima.

À **Dra. Tânia Mara Varejão Strabelli**, pelas discussões relacionadas à antibioticoprofilaxia em cirurgia cardíaca.

Ao **Prof. Jorge Willian Leandro do Nascimento**, pelo auxílio no desenvolvimento do projeto desta pesquisa.

Ao **Dr. Rodrigo Sanchez-Veliz**, pelo auxílio no desenvolvimento deste estudo.

À **Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP**, pela infraestrutura para a realização da análise laboratorial da cefuroxima.

Ao **Hospital Santa Genoveva**, na pessoa do **Dr. Francisco Ludovico de Almeida Neto**.

Aos **cirurgiões cardíacos do Hospital Santa Genoveva de Goiânia: Dr. Wilson Luiz da Silveira, Dr. Adélio Ferreira, Dr. Aleksander Dobriansky, Dr. Bruno Botelho, Dr. Rafael Haddad, Dr. Valter Vosgrau**.

À **Dra. Cristiane Reis Kobal**, infectologista do Hospital Santa Genoveva, GO.

À técnica de enfermagem **Sarah Sodré**, pela dedicação e disposição no auxílio das coletas das amostras.

À equipe de **perfusionistas** do **Hospital Santa Genoveva**, pela colaboração na coleta das amostras sanguíneas durante a circulação extracorpórea.

À equipe profissional da **Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Santa Genoveva**.

Ao **Banco de Sangue do Hospital Santa Genoveva**, pelo controle do armazenamento das amostras.

Ao colega anestesiológista **Dr. Francisco Ludovico de Almeida Filho**, pelo apoio demonstrado durante a realização deste estudo.

A toda a equipe do **Laboratório Bioquímico do Hospital Santa Genoveva**.

Aos professores da Universidade Federal de Goiás: **Prof. Dr. Antonio Fernando Carneiro** e **Prof. Dr. Onofre Alves Neto**, pela confiança e incentivo.

Aos **colegas da Universidade Federal de Goiás**, pelo incentivo.

Ao **Prof. Edésio Martins**, pelas discussões no desenvolvimento deste estudo.

Aos funcionários do **Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da FMUSP**, **Clayton** e **Cláudia**, pela competência e disposição em ajudar.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, a minha gratidão.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
3	REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1	Morbimortalidade na revascularização do miocárdio	11
3.2	Antibioticoprofilaxia na revascularização do miocárdio	15
3.3	Efeitos da circulação extracorpórea sobre a cinética dos fármacos	25
3.4	Análise farmacocinética no modelo monocompartimental	31
3.5	Cefuroxima e a circulação extracorpórea	36
4	MÉTODOS	41
4.1	Projeto de pesquisa	43
4.2	Fases do estudo	45
4.3	Análise das amostras sanguíneas	51
4.4	Análise estatística	56
5	RESULTADOS	59
5.1	Avaliação geral dos pacientes	61
5.2	Caracterização de variáveis do intraoperatório	63
5.3	Avaliação das concentrações plasmáticas da cefuroxima	65
5.4	Análise farmacocinética	71
5.5	Avaliação do esquema posológico	73
6	DISCUSSÃO	77
7	CONCLUSÕES	91
8	REFERÊNCIAS	95

apêndices

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	- Análise de variância
AUC	- Área sob a curva concentração versus tempo
bpm	- Batimentos cardíacos por minuto
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	- Circulação extracorpórea
C	- Concentração
Cl	- <i>Clearance</i> ou depuração
Cr	- Creatinina
DAC	- Doença arterial coronariana
DP	- Desvio-padrão da média
DII	- Derivação eletrocardiográfica
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	- Eletrocardiograma
EDTA	- Anticoagulante edetato cálcio dissódio
EP	- Erro padrão da média
F	- Disponibilidade sistêmica
FC	- Frequência cardíaca
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HPLC	- Cromatografia líquida de alta eficiência/ pressão
Ht	- Hematócrito
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IMC	- Índice de massa corpórea

K_a	- Constante de absorção
K_{el}	- Constante de eliminação
$\ln$	- Logaritmo neperiano
$\log$	- Logaritmo
MIC	- <i>Minimal inhibitory concentration</i>
MRSA	- <i>Staphylococcus aureus</i> metilicina resistente
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
PAM	- Pressão arterial sistêmica média
PLPs	- Proteínas de ligação da penicilina
PO	- Pós-operatório
POI	- Pós-operatório imediato
PVC	- Pressão venosa central
RM	- Revascularização do miocárdio
rpm	- Rotações por minuto
SC	- Superfície corpórea
SUS	- Sistema Único de Saúde
TCSC	- Tecido celular subcutâneo
$t_{1/2\beta}$	- Meia-vida de eliminação ou biológica
USP	- Universidade de São Paulo
UTI	- Unidade de terapia intensiva
v/v	- Relação volume/volume
V_d	- Volume de distribuição
VE	- Ventrículo esquerdo
VO	- Via oral

RESUMO

Ferreira FAPB. *Concentrações plasmáticas e farmacocinética da cefuroxima administrada profilaticamente em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 111p.

Introdução e Objetivos: A circulação extracorpórea (CEC) pode alterar a cinética de fármacos, inclusive dos antibióticos. O objetivo deste estudo foi avaliar influência da CEC sobre a farmacocinética da cefuroxima e verificar se o esquema posológico proposto: 1, 5g em *bolus*, seguido por três *bolus* de 750 mg 6/6 horas por 24 horas, mantém concentrações plasmáticas adequadas em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (RM). **Método:** Foi realizado estudo prospectivo observacional com grupo controle comparando 10 pacientes submetidos à RM com CEC e 9 pacientes submetidos à RM sem CEC (Registro *Clinical trials*: NCT0122882). Amostras sanguíneas foram coletadas sequencialmente após cada dose de antibiótico e analisadas por meio do método de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Análise de variância (ANOVA) foi utilizada para a comparação das concentrações plasmáticas e *Log-rank* para comparar as curvas que avaliaram o tempo, após a administração da cefuroxima, para que fossem atingidas concentrações abaixo de 16 µg/mL (quatro vezes a MIC- mínima inhibitory concentration); considerando $p < 0,05$. **Resultados:** A CEC com tempo médio de 59,7 min $\pm$ 21,1 minutos não alterou a farmacocinética ou as concentrações plasmáticas da cefuroxima. O clearance médio $\pm$ dp (mL/ Kg/ min) e a mediana da concentração mínima (mg/ dL) do grupo RM com CEC *versus* RM sem CEC foram 1,7 $\pm$ 0,7 *versus* 1,6 $\pm$ 0,6 ($p = 0,67$) e 6,1 *versus* 5,7 ($p = 0,77$), respectivamente. Ambos os grupos apresentaram diminuição nas concentrações plasmáticas influenciadas somente pelo tempo, após cada bolus de cefuroxima ($p < 0,001$). Concentrações acima de quatro vezes a MIC foram mantidas por três horas, por todos os pacientes, porém, após seis horas do primeiro *bolus* a probabilidade de manutenção das mesmas concentrações foi de 0,2 para o grupo RM com CEC e de 0,44 para o grupo RM sem CEC, $p = 0,867$. Após os demais *bolus* concentrações abaixo de 16 µg/mL foram atingidas antes de três horas. **Conclusão:** A CEC não influenciou as concentrações plasmáticas ou a farmacocinética da cefuroxima. Os resultados da farmacocinética devem ser considerados para a escolha de um melhor esquema posológico.

Descritores: 1.Cefuroxima 2.Antibioticoprofilaxia 3.Farmacocinética 4.HPLC 5.Cirurgia cardíaca 6.Circulação extracorpórea

SUMMARY

Ferreira FAPB. *Plasma levels and pharmacokinetics of cefuroxime administered prophylactically for patients undergoing coronary surgery* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011. 111p.

Background and Objectives: Cardiopulmonary bypass (CPB) can alter the kinetic of drugs, including antibiotics. The aim of this study was evaluation of the CPB influence on the plasma concentrations and pharmacokinetics of cefuroxime and assess whether the dosing regimen 1.5 g dose, followed by 750 mg 6/6h for 24h is adequate for antibiotic prophylaxis. **Methods:** A prospective controlled observational study compared 10 patients undergoing surgery with CPB and 9 submitted to off-pump surgery, (Clinical trials identifier: NCT0122882). After each cefuroxime dose, blood samples were sequentially collected and analyzed using high-efficiency chromatography (HPLC). Plasma concentrations were compared using variance analysis and log-rank test was employed to evaluate the differences between curves that quantified the fraction of patients with a remaining plasma concentration above 16 mg/L within 6 h after each bolus; considering $P < 0.05$ significant. **Results:** After each cefuroxime bolus, both groups presented a significant decrease in plasma concentration over time ($p < 0.001$). Mean CPB time of 59.7 ± 21.1 min did not change cefuroxime pharmacokinetics or plasma concentrations. The mean clearance $\pm$ SD (mL/kg/min) and median of minimum concentration (mg/dL) of the CPB group versus the off-pump group were 1.7 ± 0.7 versus 1.6 ± 0.6 ($p = 0.67$) and 6.1 versus 5.7 ($p = 0.77$), respectively. Up to 3 h, but not after 6 h, following the first bolus, all patients had plasma concentrations above 16 mg/L (CPB group= 0.2 and off-pump group= 0.44, $p = 0.867$). After another bolus, concentrations below 16 mg/dL were reached before 3 h. **Conclusions:** CPB does not influence cefuroxime plasma concentration, but pharmacokinetic data should be considered when choosing intervals between doses.

Descriptors: 1.Cefuroxime 2.Prophylaxis 3.Pharmacokinetics 4.HPLC 5.Cardiac surgery 6.Cardiopulmonary bypass

1 INTRODUÇÃO

Infecção do sítio cirúrgico e ou mediastinite ainda são complicações graves das operações cardíacas, com incidência variando entre 1,9% a 15%, especialmente quando se consideram as infecções do membro inferior ^(1, 2). Este tipo de infecção tem múltiplas causas e pode levar ao agravamento do estado do paciente, que muitas vezes pode não recuperar sua saúde e, além disto, aumentar os custos hospitalares.

A antibioticoprofilaxia, nestes casos, é justificada por permitir a redução de infecções nos procedimentos cirúrgicos ⁽³⁾. Por outro lado, quando inadequada, pode não prevenir a infecção, e até mesmo selecionar micro-organismos resistentes ⁽⁴⁾.

A escolha do antibiótico para profilaxia em operações cardíacas ainda gera controvérsias, uma vez que os estudos comparam diferentes antibióticos em diferentes regimes e instituições ⁽⁵⁻¹⁶⁾. O antibiótico escolhido deve ser eficaz contra as espécies de bactérias mais frequentes no sítio cirúrgico em questão, apresentar segurança e custos hospitalares aceitáveis ^(7, 17).

Em operações cardíacas, a antibioticoprofilaxia visa a evitar infecção por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa* que colonizam a pele dos pacientes. Em alguns casos pode ocorrer infecção por gram-negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp* e *Pseudomonas spp*, bactérias comuns no membro inferior ou no períneo e que podem contaminar o tórax ou o local da safenectomia ⁽¹⁸⁾.

As cefalosporinas e, entre estas, a cefuroxima, têm sido os antibióticos mais aceitos e empregados para este tipo de profilaxia. Entretanto, apesar de se saber que

para sua atividade bactericida o que importa não é a concentração máxima atingida e sim a manutenção de níveis plasmáticos acima de quatro vezes a concentração inibitória mínima (MIC - *minimal inhibitory concentration*), ou seja, 16 µg/mL; ainda há controvérsias em relação à melhor posologia a ser utilizada para prevenção de infecção em pacientes submetidos à operação cardíaca ^(19, 20).

Além disso, em pacientes submetidos à operação cardíaca com circulação extracorpórea (CEC), ocorre hemodiluição aguda com alteração da ligação às proteínas plasmáticas, hipotensão arterial, hipotermia, heparinização, mudança do fluxo sanguíneo para não pulsátil, que exercem influência sobre a cinética dos fármacos administrados durante a operação, dentre eles, o medicamento para antibioticoprofilaxia ⁽²¹⁻²³⁾.

Baseados nas alterações hemodinâmicas proporcionadas pela CEC, inúmeros esquemas posológicos são utilizados e muitos estudos são realizados para contornar os efeitos da CEC sobre a farmacocinética das cefalosporinas ^(1, 3, 5, 7-17, 19, 23-28)

Em estudos deste grupo de pesquisa, Nascimento *et al.* demonstraram que, em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (RM com CEC), com o esquema posológico de 1,5 g a cada 12 horas por 24 horas, a cefuroxima tem farmacocinética linear, com decaimento da concentração plasmática abaixo da MIC após a nona hora ^(15, 29). Após estes resultados, alterou-se o esquema posológico institucional, para 1,5 g em *bolus* antes da indução da anestesia e, em seguida, *bolus* de 750 mg a cada 6 horas por 24 horas.

Considerando a persistência da controvérsia relacionada ao melhor regime de dose para garantir níveis plasmáticos de antimicrobianos, compatíveis com a correta prevenção da infecção do sítio cirúrgico em pacientes submetidos à CEC, novos estudos fazem-se necessários.

2 OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o efeito da CEC sobre a concentração plasmática e a farmacocinética da cefuroxima.

O objetivo secundário foi avaliar se o esquema posológico de 1,5g em *bolus* seguido de 750 mg a cada 6 horas por 24 horas, garante níveis plasmáticos de cefuroxima compatíveis com a correta prevenção de infecção do sítio cirúrgico durante as primeiras 24 horas posteriores ao início da operação de pacientes submetidos à RM, com ou sem CEC.

3 *REVISÃO DA LITERATURA*

3.1 Morbimortalidade na revascularização do miocárdio

Atualmente, as disfunções cardíacas constituem problema de alta prevalência no mundo. Em 2006, nos Estados Unidos, aproximadamente 80.000.000 adultos (um em três) tinham um ou mais tipos de doença cardiovascular, dos quais 16.800.000 apresentavam doença arterial coronariana (DAC) e 253.000 pacientes foram submetidos à revascularização do miocárdio, sendo realizados 448.000 procedimentos ⁽³⁰⁾. No Brasil, entre 2000 e 2003, de um total de 115.021 operações cardíacas, 65.716 foram RM (57,1%) ⁽³¹⁾.

O paciente candidato à operação de revascularização do miocárdio pertence geralmente a uma população de indivíduos idosos, com reserva orgânica globalmente diminuída, com maior número de comorbidades e sujeito a alterações hemodinâmicas proporcionadas pela operação, circulação extracorpórea e anestesia. A taxa de mortalidade intraoperatória e intra-hospitalar, entre 1997 e 2001, nos Estados Unidos, em pacientes submetidos à RM, era de 2% a 5 % para todos os pacientes, sendo esta taxa dependente da presença de comorbidades, complicações pós-operatórias e do número de procedimentos realizados no hospital ⁽³²⁾. No Brasil, entre 2000 e 2003, esta taxa foi de 7%; este aumento pode ter decorrido das condições peculiares dos hospitais brasileiros, uma vez que muitos registros americanos são voluntários e muitos procedimentos são realizados em hospitais com poucas operações ⁽³¹⁾.

A forma mais efetiva de estratificar os pacientes de acordo com o risco cirúrgico é por meio da utilização de escores de risco, sendo o EuroSCORE o que indica maior poder discriminatório para mortalidade em 30 dias e em um ano, em uma revisão de 19 algoritmos, com 4.351 pacientes ⁽³³⁾. O escore de Parsonnet, por meio de uma avaliação pré-operatória, é útil para estratificar o paciente no pré-operatório e comparar os resultados cirúrgicos em diferentes instituições, ou de diferentes cirurgias, ou por um período em uma mesma instituição, contudo ele não é eficaz para prever o risco individual de mortalidade hospitalar ^(34, 35).

Em 2004, o *American College of Cardiology* e a *American Heart Association* propuseram um consenso de medidas para minimizar os riscos de morbimortalidade após RM, baseando-se nas principais complicações cardíacas (infarto do miocárdio intraoperatório, oclusão precoce do enxerto, baixo débito cardíaco, síndrome vasoplégica, arritmias como fibrilação atrial, taquiarritmias ventriculares e bradiarritmias, pericardite, tamponamento) e não cardíacas (sangramento, complicações neurológicas, infecção do esterno e mediastinite, infecção no leito da safenectomia, celulite recorrente, lesão renal aguda), recomendando ⁽³⁶⁾:

- Reintrodução precoce do ácido acetilsalicílico.
- Uso de betabloqueadores ou de amiodarona para prevenção de fibrilação atrial.
- Uso de estatinas no pré-operatório: ensaios clínicos demonstraram que a terapia com estatinas é benéfica para pacientes com DAC, sendo que a redução agressiva dos níveis séricos de lipídeos traz maiores benefícios do que a introdução de hipolipemiantes no pós-operatório, apesar de não haver estudos aleatórios que demonstrem os benefícios da introdução das estatinas no pré-operatório. Uma metanálise de 19 estudos demonstrou que

a introdução pré-operatória de estatinas está associada à redução de 1,5% da taxa de mortalidade por todas as causas, do desenvolvimento de fibrilação atrial e da ocorrência acidente vascular cerebral ⁽³⁷⁾.

- Antibioticoprofilaxia e controle glicêmico rigoroso, ambos visando à diminuição da taxa de infecção hospitalar.

A infecção do sítio cirúrgico, a mediastinite, as celulites recorrentes no membro de onde foi retirada a veia safena e as hemoculturas positivas ainda são problemas em operações cardíacas, com incidência variando entre 1,9% e 15%. Estes agravam o estado de saúde do paciente, impossibilitando-o de recuperar sua condição prévia e aumentam seu risco de morte, seu tempo de hospitalização, sua necessidade de cuidados intensivos e, conseqüentemente, seu custo hospitalar ⁽²⁾.

As espécies de estafilococos são as bactérias mais frequentemente encontradas como causadoras da infecção do sítio cirúrgico no paciente submetido à operação cardíaca, sendo que a frequência de infecção causada por *Staphylococcus aureus* nestas operações varia de 12% a 36,4%, incluindo todos os tipos de infecções observadas nestes pacientes ⁽²⁾.

A incidência de mediastinite após RM é de 0,9% a 1,3% ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, sendo o *Streptococcus sp* e o *Staphylococcus sp* os micro-organismos mais frequentes e, ela está associada com aumento da taxa de mortalidade em curto e longo prazo ⁽⁴¹⁾. Obesidade ^(41,42), *diabetes mellitus* ^(26,38,40), enxertos com a artéria torácica interna bilateral ⁽⁴¹⁾, duração prolongada da cirurgia ⁽⁴¹⁾, reoperações ⁽⁴¹⁾, sutura da pele com grampo ⁽⁴⁰⁾, doença obstrutiva pulmonar crônica ⁽⁴²⁾, terapia antiplaquetária com aspirina e clopidogrel associados ⁽⁴³⁾, colonização nasal por *Staphylococcus aureus* ⁽²⁾ são alguns dos fatores de risco para o seu desenvolvimento.

Embora complicações graves decorrentes de infecções no membro inferior sejam mais raras, um estudo retrospectivo com 3.525 pacientes submetidos à RM demonstrou que 62 pacientes (43 % dos pacientes com infecção no membro inferior) necessitaram de alguma intervenção cirúrgica como desbridamento, enxerto de pele, amputação e fasciotomia ⁽⁴⁴⁾. As celulites recorrentes foram a primeira causa de morbidade, contudo diminuíram com a substituição dos enxertos venosos pelos arteriais ⁽⁴⁵⁾. Por outro lado, os pacientes com hemoculturas positivas até 90 dias de pós-operatório têm maior risco de morte, especialmente para bactérias gram-negativas ou *Staphylococcus aureus* ⁽⁴⁶⁾.

Para diminuição da infecção no sítio cirúrgico e, conseqüentemente, de suas complicações, deve-se tomar algumas precauções intraoperatórias como: controle adequado da temperatura e da glicemia; manutenção da euvolemia; diminuição do gatilho transfusional e, quando houver necessidade de transfusão, dar preferência para sangue estocado por menos de 14 dias ⁽⁴⁷⁾; evitar altas frações inspiradas de oxigênio, realizar manobras de recrutamento alveolar e instalar pressão positiva ao final da expiração; tratar a colonização nasal por *Staphylococcus aureus* ⁽⁴⁸⁾; respeitar e fiscalizar as normas básicas de prevenção de infecção hospitalar do local onde o procedimento ocorrerá e utilizar antibioticoprofilaxia de forma adequada ^(4,49).

A antibioticoprofilaxia é justificada pois, com ela, consegue-se a redução de infecções nos procedimentos cirúrgicos ⁽³⁾. Entretanto, a administração do antibiótico adequado, com intervalos regulares e no momento exato para garantir níveis sanguíneos e teciduais acima da MIC para as bactérias que podem ser encontradas durante o procedimento, apesar de ser simples e comprovadamente eficaz, muitas vezes não é realizada adequadamente, não prevenindo a infecção, podendo até

selecionar micro-organismos resistentes⁽⁵⁰⁾. Entretanto, o aumento na incidência de infecção, por estar associado a múltiplos fatores de risco, raramente é atribuído à administração incorreta do antibiótico⁽⁴⁾.

3.2 Antibioticoprofilaxia na revascularização do miocárdio

Mesmo sendo operação não contaminada, com baixo risco de infecção pós-operatória, quando presentes, as infecções são graves, podendo chegar a 14% das causas de óbito pós-operatório^(40, 51). Uma metanálise de 28 estudos prospectivos aleatórios controlados mostrou que, apesar de a antibioticoprofilaxia ser favorável não há benefícios em mantê-la por mais de 48 horas⁽³⁾.

Em relação aos micro-organismos *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa* são os predominantes nas infecções do sítio cirúrgico e do medistino, contudo pode haver infecção por bacilos gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp* e *Pseudomonas spp*), já que durante a coleta da veia safena, bactérias do membro inferior ou do períneo podem contaminar o tórax⁽¹⁸⁾.

A escolha de um agente antimicrobiano adequado considera, entre outros fatores, a segurança do fármaco, a eficácia clínica e os custos hospitalares do tratamento⁽⁷⁾. Há grande número de estudos sobre antibioticoprofilaxia em operação cardíaca, e hoje se utilizam cefalosporinas na maioria dos hospitais. As cefalosporinas de primeira geração (cefazolina) são efetivas para a maioria dos procedimentos não contaminados devido à sua atividade contra *Staphylococcus spp* e *Streptococcus spp*.

São escolhidas em muitos centros por apresentarem poucos efeitos colaterais, bom espectro antimicrobiano e baixo custo ⁽⁵²⁾. Um estudo controlado e com seleção aleatória de pacientes apresentou índice equivalente ou menor de infecção do sítio cirúrgico por *Staphylococcus aureus* com cefazolina quando comparada com cefalosporina de segunda geração ^(9, 10). Por outro lado, já foram demonstradas falhas das cefalosporinas de primeira geração na prevenção de infecção do sítio cirúrgico por *Staphylococcus aureus metilina resistente* (MRSA), assim muitos centros adotam a vancomicina (glicopeptídeo) como antibiótico de escolha para profilaxia em operação cardíaca com CEC ⁽¹¹⁾.

Bolon *et al.* (2004) por meio da metanálise de estudos que compararam antibióticos beta-lactâmicos com glicopeptídeos, apesar das limitações para compara-los (várias definições de infecção do sítio cirúrgico, diferentes antibióticos e esquemas posológicos utilizados, dois estudos publicados há mais de dez anos, ou seja, com outra prevalência de resistências bacterianas), não encontraram superioridade entre antibióticos. Portanto, recomendam a busca da prevalência local de MRSA para a escolha da antibioticoprofilaxia com glicopeptídeos, pois as cefalosporinas, por sua melhor penetração tecidual e capacidade bactericida, devem ser utilizadas como primeira escolha ⁽¹⁷⁾.

3.2.1 Antibióticos beta-lactâmicos

Os antibióticos beta-lactâmicos estão entre os fármacos mais prescritos atualmente. Em 1953, pesquisadores da Universidade de Oxford isolaram a cefalosporina C, antibiótico ativo que apresenta núcleo beta-lactâmico derivado do fungo *Cephalosporium acremonium* ⁽⁵³⁾.

Fazem parte do grupo dos antibióticos beta-lactâmicos:

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Carbapenêmicos
- Monobactâmicos
- Inibidores de beta-lactamases

Os beta-lactâmicos inibem o crescimento das bactérias sensíveis a eles por meio da inativação de enzimas da parede celular que estão envolvidas na síntese do peptidoglicano, o principal componente da parede celular bacteriana (terceiro estágio da síntese da parede celular). Este polímero, que reveste completamente a célula proporciona estabilidade osmótica no meio hipertônico do paciente infectado. Outras enzimas, envolvidas na síntese da parede celular também são inibidas por eles ^(54, 55).

A composição da cadeia de peptidoglicano consiste da alternância de dois resíduos de aminoglicosídeos, N-acetil-glicosamida e ácido N-acetilmurâmico, com alguns peptídeos cruzando a cadeia. Estes peptídeos e a formação das ligações interpeptídeos estão diretamente ligados à ação dos beta-lactâmicos ⁽⁵⁶⁾.

Três etapas principais são responsáveis pela biossíntese da parede celular:

- Síntese celular de precursores no citoplasma.
- Transferência destes precursores para a membrana e formação de um intermediário lipossolúvel.
- Transpeptidação e polimerização da cadeia.

Este último estágio da síntese do peptidoglicano é a etapa inibida pelas penicilinas e cefalosporinas. Na presença destes fármacos as reações de transpeptidação

são inibidas, devido à acetilação da enzima transpeptidase, causando uma desorganização da parede celular com a consequente lise bacteriana ⁽⁵⁶⁾.

A ligação dos beta-lactâmicos à célula ocorre graças à presença de proteínas de ligação da penicilina (PLPs), proteínas presentes na membrana plasmática das bactérias que atuam como receptores, formando complexos relativamente estáveis com as moléculas destes fármacos. Estas PLPs possuem atividades enzimáticas importantes, como a produção de transpeptidases e diversas funções fisiológicas como alongamento da célula e divisão celular. Portanto, a ligação destes fármacos a estas biomoléculas, além de formar um complexo fármaco-receptor estável, representa mais um fator de inativação do crescimento da bactéria, contribuindo para a atividade antimicrobiana do fármaco ⁽⁵⁶⁾.

Eles também são bactericidas. O mecanismo pelo qual eles matam as bactérias é consequência indireta da inibição da síntese da parede celular. Enzimas que intermedeiam a lise do peptidoglicano estão normalmente presentes na parede celular, mas são reguladas para permitirem a sua quebra somente em pontos de crescimento; contudo a inibição da síntese da parede celular pelos beta-lactâmicos leva à ativação de um sistema autolítico que inicia a morte celular programada ⁽⁵⁵⁾.

As diferenças nas atividades dos antimicrobianos devem-se a características que determinam a penetração, ligação e atividade destes fármacos, como a quantidade de peptidoglicanos, o número de receptores, a presença de poros e a existência de mecanismos de resistência bacteriana ⁽⁵⁷⁾.

3.2.2 Mecanismo de resistência bacteriana

Três mecanismos gerais de resistência bacteriana aos antibióticos, incluindo os beta-lactâmicos, foram bem caracterizados: diminuição da penetração no alvo, alteração do alvo (alteração genética dos receptores PLPs) e inativação do antibiótico pela bactéria ⁽⁵⁷⁾.

- *Diminuição da penetração no alvo:*

O exterior da membrana dos bacilos gram-negativos proporciona uma barreira eficiente à penetração dos beta-lactâmicos às PLPs, na membrana plasmática da bactéria. Eles devem passar através de um poro proteico hidrofílico para atingir o espaço periplasmático e a membrana plasmática. *Pseudomonas aeruginosa* tem este fator de resistência ⁽⁵⁷⁾.

- *Alteração do alvo:*

Alterações nas PLPs podem alterar a ligação dos beta-lactâmicos e, conseqüentemente, a sensibilidade da bactéria a esse antibiótico. Este mecanismo é responsável pela resistência do *Streptococcus pneumoniae*, do MRSA e de bactérias com resistência intrínseca aos beta-lactâmicos, como os *Enterococcus* e *Haemophilus influenzae* ^(58, 59).

- *Inativação por enzima bacteriana:*

Produção de beta-lactamases é o principal mecanismo de resistência das bactérias. Estas enzimas produzidas pelas bactérias podem clivar especificamente as penicilinas (penicilinases), as cefalosporinas (cefalosporinases), ou ambas (beta-lactamases). Esta produção pode estar codificada no cromossomo e ser característica de toda espécie ou ser adquirida por determinada cepa, via plasmídeo. Este

mecanismo de resistência muitas vezes não é detectado no teste de sensibilidade, principalmente com os métodos novos (métodos rápidos) ^(60, 61).

Embora, a maioria dos bacilos gram-negativos possua gene codificador da beta-lactamase, certas espécies produzem quantidade insuficiente desta enzima e sua resistência aos beta-lactâmicos passa a ser dependente da permeabilidade do antibiótico ao alvo e da produção de beta-lactamases mediada por plasmídeos. Isto acontece com *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae* ⁽⁶⁰⁾. *Klebsiella pneumoniae* produz penicilinase codificada no cromossomo, entretanto, esta cepa geralmente é sensível às cefalosporinas ⁽⁶¹⁾. *Enterobacter*, *Proteus indol positivo*, *Serratia* e *Citrobacter* produzem beta-lactamases codificadas no cromossomo, de difícil detecção em antibiogramas e que geram resistência a todos os beta-lactâmicos, exceto aos carbapenêmicos; além disso, podem dar origem a micro-organismos mutantes com altas concentrações desta enzima ⁽⁶⁰⁾.

A maioria das beta-lactamases induzidas por plasmídeos, nas bactérias gram-negativas, proporcionam resistência às penicilinas, às cefalosporinas de primeira e segunda geração, exceto à cefuroxima, às cefalosporinas de terceira e quarta geração, e aos novos compostos beta-lactâmicos como carbapenêmicos e aztreonam. Existem, porém, cepas de *Klebsiella* com produção de beta-lactamases, mediadas por plasmídeos, capazes de clivar cefalosporinas de quarta-geração e monobactâmicos (aztreonam) na Europa, nos Estados Unidos e espalhadas em doentes críticos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ⁽⁶¹⁾.

Os inibidores das beta-lactamases: clavulanato, sulbactam, tazobactam têm a capacidade de inibir estas novas beta-lactamases produzidas por plasmídeos.

Entretanto, já existem beta-lactamases descritas na *Klebsiella* e no *Enterobacter cloacae* capazes de clivar todos os beta-lactâmicos com exceção dos carbapenêmicos cuja atividade não é inibida pelo clavulanato, sulbactam, tazobactam ⁽⁶²⁾.

3.2.3 Cefalosporinas

As cefalosporinas são classificadas em derivados de primeira, segunda, terceira e quarta gerações, de acordo com sua atividade antimicrobiana e propriedades farmacocinéticas:

- *Cefalosporinas de primeira geração*: cefalotina e cefazolina.

São ativas contra a maioria dos cocos gram-positivos, inclusive *Staphylococcus* produtor de penicilinas, bacilos gram-negativos *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* e anaeróbios como *Bacterioides spp*. Têm pouca atividade contra *Proteus indol positivo*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter spp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Não têm atividade contra: *Listeria*, *Staphylococcus* oxacilina resistente e *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina ⁽⁶³⁾. Os cocos gram-negativos (gonococo e meningococo) e *Haemophilus influenzae* são geralmente resistentes ⁽⁵⁹⁾.

- *Cefalosporinas de segunda geração*: cefuroxima.

Menos ativas contra cocos gram-positivos em relação às de primeira geração, mas têm maior eficácia contra bacilos gram-negativos.

Podem ser divididas em dois subgrupos sendo um com atividade contra *Haemophilus influenzae* (cefuroxima) e o outro (subgrupo da cefamicina/*Streptomyces spp*) com atividade contra os *Bacterioides spp* ⁽⁶⁴⁾.

- *Cefalosporinas de terceira geração*: cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidime.

Estáveis às beta-lactamases. Um subgrupo com pouca atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* (cefotaxima, ceftriaxona) e outro com boa atividade (cefoperazona e ceftazidime) ⁽⁶⁵⁾.

- *Cefalosporinas de quarta geração*: cefepime.

Com sua segurança revista e liberada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em 2007, devido à metanálise que demonstrou aumento na taxa de mortalidade por todas as causas com seu uso ⁽⁶⁶⁾. Ativas contra *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina. Com grande atividade contra os gram-negativos entéricos produtores de beta-lactamases (cromossômica). Também eficazes contra *Pseudomonas aeruginosa*. Contudo, apresentam baixa atividade contra anaeróbios, *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina e micro-organismos que produzem beta-lactamases de amplo espectro como *Escherichia coli* e *Klebsiella sp* ⁽⁶⁶⁾.

- *Cefalosporinas de quinta geração*: ceftobiprole.

Capazes de se ligar a uma proteína que permite ao *Staphylococcus aureus* ter resistência aos beta-lactâmicos. Atividade similar à cefepima e ceftazidina contra enterobactérias e atividade contra enterococo e *Streptococcus pneumoniae* penicilina resistente ⁽⁶⁷⁾.

3.2.4 Cefuroxima

A cefuroxima é, conforme acima referido, uma cefalosporina de segunda geração que apresenta duas cadeias laterais ligadas ao núcleo 7-amino-cefalosporínico,

sendo uma das cadeias constituída pela combinação de um grupamento furil e um grupo oxima substituído. O outro grupamento constitui-se de éster carbamato, que induz aumento da atividade antimicrobiana, quando comparado às cefalosporinas de primeira geração (Figura 1). Estas modificações químicas propiciaram um aumento na atividade antibacteriana e estabilidade contra as β -lactamases produzidas contra as cefalosporinas de primeira geração ⁽⁶⁴⁾.

Em concentrações terapêuticas, a cefuroxima é ativa contra *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e outros estreptococos (com exceção do grupo D). A sensibilidade bacteriana à cefuroxima inclui ainda enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella sp* e *Shigella sp*) e *Staphylococcus aureus* (cepas meticilina-sensíveis) ⁽⁶⁴⁾.

CEFUROXIMA

PM:424.3 C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₈ , pKa: 2.5

Figura 1 – Estrutura química da cefuroxima

A concentração inibitória mínima deste antimicrobiano está em torno de 4 µg/mL para a maioria das bactérias sensíveis. Entretanto, dependendo da espécie e da cepa bacteriana, podem ser necessárias concentrações superiores a 16 µg/mL para que se obtenha eficácia clínica ⁽⁶⁸⁾.

Seu efeito bactericida ocorre com concentrações 4 vezes acima da inibitória mínima. Entretanto, a atividade deste fármaco não está relacionada a concentrações plasmáticas extremamente elevadas; o fator mais importante para sua ação contra a maioria das bactérias é o período de tempo em que sua concentração permanece acima da MIC ^(6, 19). Segundo Berkhout *et al.*, a administração contínua de β-lactâmicos evidencia superioridade à administração intermitente, pois permitiria maior estabilidade das concentrações plasmáticas evitando vales e picos ⁽²⁴⁾.

3.2.5 Farmacocinética da cefuroxima

A cefuroxima possui baixa lipossolubilidade no meio fisiológico, sendo eliminada principalmente pela urina. Sua meia vida biológica média é de aproximadamente 1,7 h em pacientes cirúrgicos com função renal normal ⁽⁶⁹⁾.

Após administração IV *bolus* de 750 mg, a cefuroxima alcança níveis plasmáticos bactericidas que se mantêm por aproximadamente quatro horas. A probenecida, conhecido inibidor da secreção tubular, atua competitivamente com a cefuroxima reduzindo a excreção renal deste último, mantendo as concentrações plasmáticas do antibiótico e prolongando de 4 h para 6 horas o período bactericida ^(5, 70). Prevê-se, portanto, um prolongamento da meia-vida biológica da cefuroxima nos pacientes portadores de nefropatias crônicas ou nos que evoluem para falência renal aguda ⁽⁷⁰⁾.

A taxa de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, considerada baixa, é de 30% a 50%, indicando que pacientes em diálise devem receber doses suplementares da cefuroxima, visando à reposição do antimicrobiano dialisado e à manutenção da eficácia da terapia antimicrobiana ⁽⁶⁹⁾.

3.3 Efeitos da circulação extracorpórea sobre a cinética dos fármacos

A instalação da CEC durante a operação cardíaca pode ter profundo efeito na farmacocinética e na farmacodinâmica, não apenas de agentes anestésicos como também de fármacos coadjuvantes utilizados no intraoperatório ou de ação cardiovascular em uso no pré-operatório ⁽²¹⁾.

Além da importância das características individuais de cada fármaco na determinação da concentração final, a hemodiluição aguda, a alteração da ligação às proteínas plasmáticas, a hipotensão arterial, assim como a utilização de hipotermia e heparinização são fatores fundamentais das alterações observadas. O isolamento dos pulmões da circulação e o possível sequestro de fármacos pelo circuito de CEC também contribuem para as mudanças na concentração plasmática esperada ^(15, 21, 23, 71).

3.3.1 Aspectos fisiológicos e mecânicos da circulação extracorpórea

No paciente adulto, o circuito de circulação extracorpórea é habitualmente preenchido com um perfusato de cerca de 1.000 mL- 2.000 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 por meio 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 o perfusato resulta em gradual estabilização da mistura sangue/ perfusato pela contínua circulação para o paciente. Atingindo um fluxo indexado de cerca de 70 mL/kg/min no paciente adulto, a ventilação pulmonar é interrompida, a aorta é clampeada, e os pulmões são isolados da circulação. Em geral, durante a hipotermia, o fluxo da CEC é reduzido e o ajuste do fluxo do oxigenador permite o ajuste da PaCO_2 ⁽²¹⁾.

Anestésicos voláteis podem ser administrados no fluxo de gás fresco do oxigenador e fármacos de ação por via venosa podem ser administrados diretamente no circuito de CEC. Isto se deve ao fato da comprovação, utilizando marcadores radioativos, que 95% da dose administrada no oxigenador são liberados na cânula arterial na primeira circulação e a totalidade em cerca de dois minutos. Em contraste, a administração por meio do catéter central resulta em liberação imprevisível no mesmo período de tempo ⁽²²⁾.

Ao final do procedimento cirúrgico principal, se for utilizada a hipotermia, o paciente será reaquecido e a ventilação pulmonar, reiniciada. A CEC poderá, então, ser finalizada e, após a retirada das cânulas vasculares, correrá a reversão da anticoagulação pela heparina com protamina ⁽⁷²⁾.

3.3.2 Fatores afetando a cinética dos fármacos durante a CEC

Hemodiluição e ligação às proteínas plasmáticas

O efeito imediato da hemodiluição aguda no circuito de CEC é a queda da concentração de todos os fármacos presentes no sangue. A concentração plasmática final dependerá de sua ligação às proteínas plasmáticas, seu volume de distribuição original assim como do equilíbrio entre a concentração tecidual e a plasmática no momento do início da CEC ⁽²¹⁾.

Sabendo-se que a hemodiluição no início da CEC produz, em adultos, queda da concentração de proteínas plasmáticas de 40% a 50%, ou mais em pacientes pediátricos ⁽⁷³⁾, torna-se importante a distinguir a concentração plasmática total (fármaco livre + fármaco ligado às proteínas plasmáticas) do fármaco livre. Se um fármaco tiver alta taxa de ligação proteica, a hemodiluição da CEC irá elevar proporcionalmente a fração livre deste fármaco em relação a outro que possua baixa taxa de ligação proteica. Isto poderá resultar em aumento significativo da transferência de fármaco para fora da mistura sangue/perfusato e, desta forma, eventual menor concentração nesta mistura ⁽²¹⁾. A farmacodinâmica resultante deste fato talvez seja maior em relação ao período pré-CEC devido ao aumento da fração livre do fármaco. Adicionalmente, alterações farmacocinéticas distintas podem ser observadas entre fármacos que apresentam distribuição diferente entre as hemácias e o plasma, já que o *clearance* plasmático e sanguíneo total podem diferir ⁽⁷⁴⁾.

O volume de distribuição do fármaco (Vd) é outro fator determinante da concentração total do fármaco durante a CEC. Fármacos com altos volumes de distribuição tenderão a neutralizar sua diminuição de concentração pela

hemodiluição, pois terão um maior reservatório extraplasmático disponível para difusão de volta para o plasma ⁽⁷³⁾.

É importante, também, considerar o efeito da administração da heparina imediatamente antes da CEC sobre a ligação às proteínas plasmáticas. A heparina produz liberação de lipase lipoproteica e lipase hepática, as quais hidrolizam triglicérides plasmáticos em ácidos graxos não esterificados. Estes podem ligar-se competitivamente a proteínas plasmáticas e promover deslocamento de fármacos, aumentando a concentração plasmática ⁽⁷⁵⁾.

Desconsiderando os efeitos das alterações distribucionais causadas pela alteração da ligação às proteínas plasmáticas e possíveis elevações na fração livre dos fármacos, os efeitos agudos da hemodiluição isolada promovida pela CEC podem ser estabelecidos pela fórmula abaixo ⁽⁷⁶⁾:

$$\Delta C_{ss} = C_{ss} \times \frac{V_p}{V_1 + V_p}$$

Sendo:

ΔC_{ss} = alteração na concentração do fármaco

C_{ss} = concentração do fármaco antes da hemodiluição

V_p = volume do perfusato da CEC

V_1 = volume de distribuição no compartimento central (fase α)

Se um fármaco for administrado durante e não antes do início da CEC, o efeito aparente da hemodiluição será a menor ligação a proteínas plasmáticas, com maior concentração efetiva imediata e aumento do volume aparente de distribuição ⁽⁷⁷⁾.

Hipotensão arterial e alteração do fluxo sanguíneo sistêmico

A circulação extracorpórea geralmente se associa a algum grau de hipotensão arterial, mudança do fluxo sanguíneo e do padrão de fluxo de pulsátil para não

pulsátil e pela diminuição da resistência vascular sistêmica que tende a se reverter do início para o final do procedimento ⁽²¹⁾. O fluxo de perfusão pré-definido pode ser transitoriamente diminuído para manipulações cirúrgicas como o clampeamento da aorta ou quando se utiliza hipotermia profunda, e, inclusive inclusive, ser interrompido em casos de utilização de parada circulatória total ⁽⁷⁸⁾. O fluxo sanguíneo regional do fígado, rins e pâncreas pode ser alterado durante a CEC, mantendo-se mais estável em perfusão com fluxo alto e pulsátil ^(78, 79).

Em relação aos estudos sobre os efeitos da hipotensão arterial sobre a eliminação de fármacos, Stenson *et al.* ⁽⁸⁰⁾ demonstraram que a lidocaína, que apresenta taxa de extração hepática de aproximadamente 70%, tem os níveis plasmáticos alterados de forma inversamente proporcional ao fluxo sanguíneo hepático. Estes resultados induzem a inferência de que a alteração do fluxo perfusional possa alterar a eliminação, fato especialmente importante para fármacos de alta extração hepática como a lidocaína e o propranolol ^(21, 81).

O fluxo não pulsátil e a diminuição da perfusão periférica pela CEC e hipotermia, assim como a administração de vasoconstrictores resultará em hipóxia celular, com provável acidose intracelular ⁽⁸²⁾, afetando a distribuição de fármacos cuja ligação tecidual é sensível ao pH. Durante o período de reperfusão, reaquecimento e restabelecimento da função cardíaca normal com fluxo pulsátil, a redistribuição de fármacos de tecidos pobremente perfundidos aumentará da concentração plasmática, especialmente se esta estiver abaixo do estado de equilíbrio pré-CEC. Este evento é esperado especialmente com fármacos alcalinos que podem ser sequestrados nos tecidos acidóticos ⁽²¹⁾.

Hipotermia

A hipotermia induzida pela CEC alterará a eliminação hepática de fármacos pelo efeito do esfriamento, *per se*, que diminuindo o fluxo sanguíneo renal e hepático ⁽⁷⁸⁾, pela alteração da circulação intra-hepática ⁽⁸³⁾ e pelo efeito direto sobre o metabolismo, como foi demonstrado para o propranolol e o verapamil em microsomas hepáticos de ratos ⁽⁸⁴⁾. O resultado destes efeitos da hipotermia é a diminuição do *clearance* de fármacos de alta extração hepática como o fentanil, a lidocaína e o propranolol ⁽²¹⁾. De forma semelhante ao fígado, é possível que enzimas tubulares renais ativas na eliminação de fármacos sejam também sensíveis às alterações de temperatura ⁽⁷⁴⁾.

A hipotermia terá outros efeitos farmacodinâmicos importantes como a diminuição da afinidade dos receptores opioides ⁽⁸⁵⁾ e da concentração alveolar mínima de agentes inalatórios ⁽⁸⁶⁾.

Isolamento da circulação pulmonar

Durante a CEC, ocorre interrupção do fluxo pela artéria pulmonar, embora o fluxo através das artérias brônquicas permaneça intacto ⁽²¹⁾. Visto que os pulmões podem funcionar como um reservatório para fármacos alcalinos como propranolol, lidocaína e fentanil, a administração dos mesmos durante a CEC proporcionará maior concentração plasmática que a habitualmente esperada ^(87, 88). Adicionalmente, após o restabelecimento da circulação pulmonar, fármacos administrados antes do isolamento dos pulmões e ali depositados retornarão à circulação, elevando a concentração sistêmica ou restabelecendo concentrações plasmáticas suficientes para exercerem efeitos farmacológicos ^(89, 90).

Sequestro de fármacos no circuito da circulação extracorpórea

Experimentos *in vitro* demonstraram que quantidades significantes de opioides como fentanil e alfentanil podem ser seqüestradas no equipamento da CEC ⁽⁹¹⁾. METS *et al.* não demonstraram captação importante de lidocaína no circuito de CEC ⁽⁷²⁾.

3.4 Análise farmacocinética no modelo monocompartimental

Os parâmetros farmacocinéticos mais importantes no contexto clínico são disponibilidade sistêmica (F), meia-vida biológica ($t_{1/2\beta}$), volume de distribuição (Vd/F) e depuração ou *clearance* plasmático (Cl/F) ⁽⁹²⁾.

3.4.1 Disponibilidade sistêmica (F)

A disponibilidade sistêmica refere-se à quantidade de fármaco que alcança a circulação sistêmica e depende não apenas da dose administrada, mas também da fração da dose que é absorvida e escapa de qualquer eliminação de primeira passagem ⁽⁹³⁾.

Quando houver metabolização hepática, parte do fármaco absorvido no trato digestivo será eliminado antes de alcançar a circulação geral e ser amplamente distribuído, inclusive para os locais de ação. Quando a extração (E) hepática inicial, que é a relação entre o *clearance* do fármaco e o fluxo sanguíneo hepático, obedecer à cinética de primeira ordem, a disponibilidade máxima do fármaco após

administração oral será a diferença entre a unidade e esta depuração inicial ($F = 1,0 - E$)^(92, 94).

O curso temporal da absorção é importante, também, quando se deseja obter rapidamente uma concentração plasmática após uma dose de ataque. Embora tanto a absorção rápida como a lenta possam resultar na mesma quantidade de fármaco disponível sistemicamente (área sob a curva tempo *versus* concentração), o nível almejado após a administração por via oral é obtido mais prontamente se a absorção for rápida, pois a velocidade de absorção afeta diretamente a concentração máxima após a dose^(92, 93). Para fármacos ingeridos no esquema de dose múltipla, em quantidades idênticas e intervalos regulares, cada administração deve ser realizada antes que a dose anterior seja totalmente eliminada, resultando em acúmulo. No modelo farmacocinético monocompartimental aplicado a este esquema de dose múltipla, a concentração média do fármaco no estado de equilíbrio é função direta da dose, e inversamente disponibilidade sistêmica proporcional ao intervalo entre as doses e ao *clearance* plasmático^(93, 94).

3.4.2 Meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) □ □

É parâmetro farmacocinético frequentemente utilizado na clínica, sendo o tempo necessário para a quantidade de fármaco no corpo ser reduzida em 50%⁽⁹³⁾. Facilmente determinado no modelo monocompartimental, a $t_{1/2\beta}$ é um parâmetro da eliminação que varia inversamente com o *clearance*.

À medida que o *clearance* diminui, devido a um processo de alteração fisiológica, por exemplo, seria esperado que a meia-vida aumentasse. No entanto,

essa relação recíproca só será válida se a doença não alterar o volume de distribuição. De modo semelhante, as alterações na ligação proteica do fármaco podem alterar a depuração, assim como o volume de distribuição, levando a alterações imprevisíveis da meia-vida. A meia-vida biológica fornece boa indicação do tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio após o início ou a alteração de um esquema posológico, pois são necessárias quatro meias-vidas para alcançar 94% de um novo estado de equilíbrio ⁽⁹³⁾.

Considerando o modelo monocompartimental, em que o *clearance* do fármaco ocorre conforme a cinética de primeira ordem e a quantidade eliminada por unidade de tempo depende da concentração do fármaco, a redução temporal da concentração plasmática para um fármaco introduzido neste compartimento depende da constante de eliminação, que reflete a fração do fármaco removida do compartimento por unidade de tempo. Essa taxa constante de eliminação é inversamente proporcional à meia-vida do fármaco ($K_{el}=0,693/t_{1/2}\beta$) ^(93, 95).

3.4.3 Volume de distribuição (Vd/F)

O volume de distribuição é a medida do espaço aparente para conter um fármaco ⁽⁹³⁾ e relaciona a quantidade deste no corpo com a concentração plasmática. Ele não se refere necessariamente a um volume fisiológico identificável, mas meramente ao volume líquido que seria necessário para conter o fármaco na mesma concentração que no plasma. Portanto, este volume reflete a extensão em que o fármaco está presente no sistema extravascular e pode variar amplamente, dependendo dos graus relativos de ligação às proteínas plasmáticas e teciduais, do

coeficiente de partição do fármaco, assim como da idade, sexo, compleição física e presença de doenças associadas ⁽⁹²⁾. Para os fármacos extensa e fortemente ligados às proteínas plasmáticas, o volume de distribuição irá se aproximar do volume plasmático. Outros fármacos, apesar de grande ligação às proteínas plasmáticas, têm grandes volumes de distribuição, pois estas ligações são frágeis e permitem o sequestro tecidual.

No modelo monocompartimental aberto utilizado para o cálculo do V_d , considera-se que toda administração de fármacos ocorra diretamente no compartimento central e que sua distribuição seja instantânea ⁽⁹³⁾. Entretanto, este modelo ideal de compartimento único não descreve toda a evolução temporal da concentração plasmática. Alguns tecidos podem ter comportamento diferente do compartimento central, e a concentração de fármaco parece diminuir de um modo que pode ser descrito por múltiplos termos exponenciais. Todavia, o modelo de compartimento único é suficiente para ser aplicado à maioria de situações clínicas e para a maior parte dos fármacos ^(93, 95).

Em muitos casos, grupos de tecidos com razões semelhantes de perfusão/distribuição se estabilizam na mesma velocidade, de modo que só se observa uma fase de distribuição aparente. É como se o fármaco se iniciasse em um volume “central”, de reservatórios plasmáticos e teciduais, com estabilização rápida e distribuição em um volume “final”. Se o padrão do fluxo sanguíneo para vários tecidos se alterar numa pessoa ou for diferente entre as pessoas, a velocidade de distribuição tecidual do fármaco também irá se alterar. No entanto, as alterações no fluxo sanguíneo também podem fazer com que alguns tecidos, originalmente de volume “central”, estabilizem-se de forma mais lenta, de modo que só apareçam no

volume “final”. Desta forma, volumes centrais podem estar alterados nos estados patológicos que interferem no fluxo sanguíneo regional e o efeito de um fármaco, em diversos locais de ação, pode modificar-se, dependendo da perfusão nestes sítios ⁽⁹³⁾.

3.4.4 Clearance plasmático (Cl/F)

O *clearance* é a medida da eficácia do corpo na eliminação do fármaco e é conceito importante a ser considerado quando se planeja um esquema racional para a administração prolongada de fármacos ⁽⁹³⁾. A velocidade de apresentação do fármaco para determinado órgão é o produto do fluxo sanguíneo por sua concentração arterial e a velocidade de saída do fármaco do órgão é o produto do fluxo sanguíneo por sua concentração venosa. A diferença entre estas velocidades em estado de equilíbrio é a velocidade de eliminação do fármaco. O *clearance* de um fármaco por determinado órgão é a relação entre a quantidade eliminada e a concentração de fármaco que penetrou no órgão. Em outras palavras, pode-se dizer que o *clearance* é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo e à extração do fármaco.

Admitindo-se uma disponibilidade sistêmica equivalente à unidade ($F=1,0$), a situação de equilíbrio da concentração do fármaco será alcançada quando a velocidade de eliminação for igual à de administração. Conhecendo-se o valor do *clearance* plasmático e da concentração no estado de equilíbrio, pode-se calcular o intervalo entre as doses a partir da equação do *clearance* (velocidade de dose = $Cl.C_{ss}$). A constância do valor de *clearance* ocorre se o sistema para eliminação de fármacos, como enzimas de metabolização e transportadores em geral, não estiver saturado. Como a excreção da maioria dos fármacos segue uma cinética de primeira

ordem, na qual uma fração constante do fármaco é eliminada por unidade de tempo, o *clearance* total é fundamentalmente uma função linear da concentração plasmática. Se os mecanismos de eliminação de determinado fármaco se tornarem saturados, a cinética se aproximará da ordem zero e uma quantidade constante do fármaco será eliminada por unidade de tempo ^(93, 95).

3.5 Cefuroxima e a circulação extracorpórea

Estudos prévios sobre a farmacocinética de cefalosporinas hidrossolúveis (cefamandole, cefalotina, cefazolina, cefuroxima), em pacientes submetidos à CEC, demonstraram que a CEC pode provocar flutuações na concentração plasmática do medicamento, por hemodiluição, alterações no volume de distribuição, redistribuição do fluxo sanguíneo para tecidos periféricos, vasodilatação devido à atividade inflamatória desencadeada pela CEC, sequestro do fármaco pelo circuito da CEC e ou pelos pulmões, diminuição da ligação proteica, principalmente em procedimentos com duração maior que 400 minutos e sugerem dose adicional do antibiótico ao final da CEC, para adequada profilaxia ^(1, 14, 19, 96, 97). Por outro lado, alguns autores demonstraram que a velocidade de eliminação é dependente da função renal, com redução do *clearance* plasmático, prolongamento da meia-vida biológica e elevação das concentrações plasmáticas ao final da CEC, devido a alterações na função renal provocada por hipotermia, hipotensão, mudança de fluxo pulsátil para não pulsátil ^(8, 15, 16, 25, 98).

Caffarelli *et al.* estudaram a farmacocinética da cefazolina em pacientes submetidos à CEC e não demonstraram alteração na sua concentração plasmática quando a CEC foi realizada com hipotermia moderada (28 °C a 30 °C), e com duração inferior a 120 minutos. Por outro lado, quando o tempo de CEC se prolongou além de 120 minutos com hipotermia moderada, a concentração plasmática da cefazolina ficou abaixo da MIC em 50% dos pacientes, sendo esta queda justificada pela ação do tempo, ou seja, não houve alteração na excreção do fármaco. Porém, em um terceiro grupo submetido à hipotermia profunda (20 °C) com parada cardiocirculatória total e duração da CEC superior a 120 minutos, somente um paciente apresentou concentração plasmática subterapêutica. Concluíram que, somente na última situação, a excreção da cefazolina é retardada pelas alterações provocadas pela CEC ⁽²⁵⁾.

Nascimento *et al.* (2005) estudaram a influência da CEC sobre a cefuroxima no seguinte esquema posológico: 1,5 g no início da operação, 1,5 g a cada 12 horas por 24 horas (com 1,5 g após CEC), por meio de um estudo observacional com grupo controle, e notaram que as concentrações plasmáticas após o segundo *bolus* de cefuroxima eram semelhantes em ambos os grupos até a terceira hora e, em seguida, ocorria elevação das concentrações no grupo submetido à CEC. Comparando a AUC, também encontraram aumento na disponibilidade sistêmica da cefuroxima da terceira até a 12^a hora no grupo submetido à CEC ⁽¹⁶⁾. Demonstraram, ainda, que no esquema posológico acima, as concentrações plasmáticas ficaram inferiores a quatro vezes a MIC após a sexta hora, e inferiores à MIC, após a nona hora. Nenhum acúmulo foi observado após a 12^a hora, ou seja, cada dose 1,5g comportou-se como dose única. Também não encontraram diferenças na velocidade de eliminação, na

meia-vida biológica, no *clearance* plasmático ou no volume de distribuição de cada decaimento após as doses de 1,5g. Resultados muito próximos dos encontrados para voluntários sadios ⁽¹⁵⁾. Além disso, o mesmo grupo estudou a penetração da cefuroxima em matrizes biológicas (tecido celular subcutâneo – TCSC) em pacientes submetidos à CEC, com grupo controle, não encontraram diferenças entre os grupos, nem entre os períodos de tempo estudados e demonstraram uma rápida distribuição do fármaco do plasma para o TCSC, que atingiu rapidamente o equilíbrio. A razão tecido/ plasma permaneceu constante em todo o período investigado (0,6, 2,1, 3,6 e 4,5 horas) e acima de quatro vezes à MIC, não houve investigação especificamente durante a CEC ⁽⁹⁸⁾.

Em outro esquema posológico: 6g de cefuroxima, sendo 3g em *bolus* no início da operação, 1,5 g após a reversão da heparina pela protamina e 1,5g a cada 8 horas por 24 h ou 48 horas em operações valvares, Pojar *et al.* demonstraram um decréscimo nas concentrações plasmáticas e teciduais (tecido muscular) no início da CEC, que persistiram, e cuja concentração no tecido muscular era maior do que no plasma; esta diferença foi justificada por hemodiluição, extravasamento do volume intravascular, dos solutos e da albumina para o extravascular, além da alteração da capacidade de ligação proteica da cefuroxima. A fração do fármaco ligado à proteína caiu de 29% para 15,6% após o início da CEC e assim permaneceu durante todo o período. Foi observado aumento nas concentrações após a segunda dose de cefuroxima (reversão da heparina). Todas as concentrações permaneceram acima de quatro vezes a MIC, mesmo durante a CEC ⁽¹⁴⁾. Resultados semelhantes a este foram apresentados por Mand'ak *et al.* em estudo-piloto, prévio a este ⁽¹⁾.

As alterações provocadas sobre as concentrações plasmáticas e cinética da cefuroxima estão relacionadas ao tempo de CEC, à intensidade da hipotermia a que os pacientes foram submetidos, à hemodiluição, à alteração na fração do fármaco livre, à atividade inflamatória e à alteração da permeabilidade capilar, à hipotensão e mudança do fluxo sanguíneo e à função renal final. E, apesar das diferentes conclusões apresentadas, *Caffarelli et al.*, *Nascimento et al.* e *Pojar et al.* não encontraram justificativas concretas para a realização de um segundo *bolus* após a CEC, pois o que importa na antibioticoprofilaxia dos beta-lactâmicos é o tempo em que as concentrações plasmáticas permanecem acima da MIC e não as concentrações máximas atingidas ⁽¹⁹⁾.

4 MÉTODOS

4.1 Projeto de pesquisa

O protocolo do estudo, apresentado à Comissão Científica do Instituto do Coração, foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq - projeto de pesquisa nº: 123/06).

- Foi aprovado, também, pela Comissão de Ética Médica do Hospital Santa Genoveva em Goiânia- GO, sem ressalvas, para ser realizado nas dependências daquela unidade hospitalar, em reunião ordinária no dia 5 de fevereiro de 2007, (Item II do Apêndice)

Apresenta-se registrado no *site* público www.clinicaltrials.gov sob o número NCT01228825.

4.1.1 Critérios de inclusão/exclusão dos pacientes

Foram selecionados pacientes portadores de insuficiência coronária crônica e candidatos à operação eletiva de revascularização do miocárdio, internados na enfermaria do Hospital Santa Genoveva, Goiânia-GO.

Os critérios de exclusão de pacientes para o estudo foram:

- Idade superior a 75 anos.
- Obesos com índice de massa corpórea (IMC) superior a 35 kg/m².

- Nefrectomizados.
- Creatinina sérica igual ou superior a 1,4 mg/dl.
- Atividade de protrombina inferior a 70%.
- Sorologia positiva para hepatites.
- Uso de anticoagulantes orais.
- Fração de ejeção de ventrículo esquerdo inferior a 35%.
- Alergia à cefuroxima.

4.1.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

Após definição da indicação cirúrgica e avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa. Após esclarecimentos em relação aos objetivos gerais do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Item III do Apêndice).

4.1.3 Seleção dos pacientes em cada grupo

Não foi aleatória, pois a opção de realizar RM sem CEC foi realizada pelo cirurgião de acordo com a anatomia dos vasos acometidos.

4.1.4 Tipo de estudo

Foi realizado estudo prospectivo observacional analítico com grupo controle. A coleta de dados realizou-se entre maio de 2007 e abril de 2008. Vinte pacientes foram incluídos no estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e

foram divididos em dois grupos: 10 pacientes submetidos à operação cardíaca com CEC (Grupo RM com CEC) e 10 pacientes sem CEC (Grupo RM sem CEC). Deste, um paciente do grupo RM sem CEC foi excluído, pois houve a necessidade da utilização da CEC para o término da operação. Ao final do estudo 19 pacientes foram alocados, sendo 10 pacientes no RM com CEC e 9 pacientes no grupo RM sem CEC.

4.1.5 Antibioticoprofilaxia

Os 19 pacientes receberam antibioticoprofilaxia com cefuroxima (Zinacef[®], Glaxo, lote: 6.043), no seguinte esquema posológico: 1,5g *bolus* diluídos em 100 mL de soro fisiológico 0,9% antes da indução da anestesia e 750 mg também em *bolus* diluído em 50 mL de soro fisiológico 0,9% a cada seis horas, administrados em veia periférica.

4.2 Fases do estudo

O estudo realizou-se nos períodos pré, intra e pós-operatórios.

Período pré-operatório

No dia anterior à operação os pacientes incluídos no estudo foram avaliados em relação aos exames laboratoriais e ao risco cirúrgico. A estratificação do risco cirúrgico foi realizada por meio do escore Parsonnet, avaliando variáveis pré-operatórias ⁽⁹⁹⁾.

Em relação ao coagulograma, avaliou-se o tempo (TP) e a atividade de protrombina (AP – valor normal acima de 70%). Para avaliação da função renal, considerou-se o valor de ureia (U – valor normal = 10-50mg/dL), creatinina (Cr – valor normal = 0,6-1,4mg/dL). A estimativa do *clearance* de creatinina (mL/min) foi realizada pela fórmula abaixo, com valor de referência para homens de 85 mL/min a 125 mL/min e, para mulheres, 75 mL/min a 115 mL/min ⁽¹⁰⁰⁾:

$$\text{Clearance estimado} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{Peso (kg)}}{72 \times \text{Cr (mg/dL)}}$$

Período intraoperatório

Ao serem admitidos na sala de operação, os pacientes foram monitorados com eletrocardiografia contínua na derivação DII e oximetria de pulso. Após venóclise periférica com catéter nº 16, a monitoração invasiva da pressão arterial foi realizada por meio de punção da artéria radial com catéter nº 20. Após a pré-oxigenação, a indução da anestesia foi realizada com fentanil, na dose de 0,20 µg/kg 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 a 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 fentanil (0,20 µg/kg), associadas à inalação de concentrações variáveis de isoflurano (0,6% a 1,0%) e relaxamento muscular com brometo de pancurônio (0,01 mg/kg). Após a indução da anestesia, procedeu-se à colocação de sensor de temperatura em nasofaringe e à sondagem vesical. A complementação da monitoração hemodinâmica

foi realizada pela introdução de catéter venoso central em veia jugular interna para medida da pressão venosa central.

Após anticoagulação com 400 UI/kg de heparina sódica, a CEC foi iniciada utilizando-se bomba centrífuga, com oxigenador de membranas e perfusato inicial de 1.000 mL de solução de Ringer Lactato. O fluxo de perfusão foi de 60 mL/kg/min a 80 mL/kg/min, utilizando-se hipotermia moderada e controle gasométrico seriado. Durante a CEC, a hipnose foi mantida com vaporização de isoflurano no oxigenador e o relaxamento neuromuscular, com brometo de pancurônio.

Para a antibioticoprofilaxia, foi administrado o *bolus* de 1,5 g cefuroxima imediatamente após a venóclise periférica, seguido de coletas de amostras de 3 mL de sangue por meio do catéter arterial nos seguintes momentos:

- 1ª amostra: à admissão na sala de operações antes da administração do antibiótico (calibração).
- 2ª amostra: 15 minutos após administração do antibiótico.
- 3ª amostra: 30 minutos após administração do antibiótico.
- 4ª amostra: 45 minutos após administração do antibiótico.
- 5ª amostra: 1 hora após administração do antibiótico.
- 6ª amostra: 2 horas após administração do antibiótico.
- 7ª amostra: 3 horas após administração do antibiótico.
- 8ª amostra: 6 horas após administração do antibiótico.

A sétima e a oitava amostras, muitas vezes, foram colhidas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Foram realizadas quatro coletas para avaliação dos níveis de cefuroxima em momentos considerados críticos para profilaxia, independentemente do tempo, uma vez que estes momentos podem variar de acordo com a dificuldade da operação:

- 9ª amostra: início da operação, momento da incisão.
- 10ª amostra: início da CEC ou 10 minutos da heparinização para o grupo RM sem CEC.
- 11ª amostra: 5 minutos após a administração da protamina.
- 12ª amostra: no momento da sutura do tecido celular subcutâneo.

Foram realizadas também coletas durante a CEC:

- 13ª amostra de CEC: 15 minutos após o início da CEC.
- 14ª amostra de CEC: 30 minutos após o início da CEC.
- 15ª amostra de CEC 45 minutos após o início da CEC.

Para análise comparativa no grupo RM sem CEC foram coletadas três amostras após a heparinização:

- 13ª amostra: 25 minutos após a heparinização.
- 14ª amostra: 40 minutos após a heparinização.
- 15ª amostra: 55 minutos após a heparinização.

Para o decaimento da cefuroxima durante a CEC ou durante o período correspondente no grupo RM sem CEC, foram utilizadas, para ambos os grupos, a quinta, a décima e a décima primeira amostras. A quinta amostra (uma hora após a antibioticoprofilaxia) foi considerada o momento basal, a décima foi considerada o

momento inicial da CEC e a décima primeira amostra (5 minutos após a administração da protamina) foi considerada o momento final. O delineamento do estudo encontra-se ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Delineamento das coletas das amostras sanguíneas.

A administração do antibiótico e a coleta das amostras sanguíneas durante a operação foi feita pelo pesquisador executante. Na UTI as amostras foram coletadas pelo pesquisador executante ou por um único técnico em enfermagem treinado especificamente para esta atividade.

Paralelamente à coleta das amostras sanguíneas, foram avaliados:

- Hematócrito inicial e hematócrito mínimo durante a CEC.
- Número de enxertos coronários.
- Temperatura mínima durante a CEC.
- Pressão arterial mínima durante a CEC.

- Temperatura e pressão arterial mínimas durante as anastomoses nos pacientes sem CEC.
- Diurese no período da CEC e total durante a operação.
- Necessidade de transfusão sanguínea intraoperatória.
- Uso de furosemide.
- Uso de manitol na CEC.
- Duração da CEC.
- Tempo de pinçamento.
- Duração da operação.

Período pós-operatório imediato (POI)

Ao final da operação os pacientes foram transferidos para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) onde foram mantidos inicialmente com a mesma monitoração utilizada na sala de operações e sob ventilação mecânica até a indicação para extubação traqueal.

Na UTI foram administradas as outras três doses de antibiótico, respeitando o intervalo de seis horas após a administração anterior.

Após cada dose foram coletadas quatro amostras sanguíneas de 3mL, também do catéter arterial (Figura 2):

16^a, 20^a e 24^a amostras: 30 minutos após cada *bolus* de 750 mg.

17^a, 21^a e 25^a amostras: 1 hora após cada *bolus* de 750 mg.

18^a, 22^a e 26^a amostras: 3 horas após cada *bolus* de 750 mg.

19^a, 23^a e 27^a amostras: 6 horas após cada *bolus* de 750 mg.

As amostras sanguíneas coletadas em tubo contendo anticoagulante edetato cálcio dissódio (EDTA), foram armazenadas a 0 °C imediatamente após a coleta. A cada seis horas o conjunto de amostras sanguíneas obtidas foi centrifugado a 3.000 rpm durante 20 min, o plasma separado e dividido em dois tubos tipo *ependorfs*, devidamente identificados e armazenados a -20 °C.

Após o término da coleta dos dados de todos os pacientes, as amostras foram acondicionadas em recipiente apropriado contendo gelo seco e transportadas, via TAM express, para o Laboratório de Farmacologia Terapêutica da Unidade de Pesquisa Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Neste laboratório após verificação da adequada condição da chegada das amostras, as mesmas foram acondicionadas a -80° C até o momento da dosagem.

4.3 Análise das amostras sanguíneas

4.3.1 Reagentes, soluções tampão e padrões de referência

Foram utilizados solventes, grau cromatográfico e procedência MERCK (Darmstadt, Alemanha) nos procedimentos de extração e análise quantitativa do fármaco. A água ultrapura obtida por meio dos sistemas MILLIQ[®], MILLIPORE (SP, Brasil) foi utilizada na preparação da solução tampão para a fase móvel de cromatografia, na limpeza da tubulação e coluna analítica bem como na regeneração do cromatógrafo líquido. Toda a vidraria e demais materiais utilizados na extração da cefuroxima e na cromatografia foi lavada, seguindo o procedimento operacional padrão do Laboratório de Farmacologia Terapêutica, FCF-USP (POP LABFARMA – BS. 16).

Foi realizada a monitorização do pH da fase móvel por meio de medidor de pH com eletrodo específico.

Utilizou-se como padrão de referência a cefuroxima, sal sódico, padrão primário AWS 72C (96,7%, m/m), fornecida pela GLAXOSMITHKLINE (Greenford, UK) Glaxo-Wellcome.

Como padrão interno foi utilizada a vancomicina (cloridrato), procedente dos laboratórios ELI LILLY DO BRASIL LTDA, padrão secundário.

Os sais dos padrões de referência foram armazenados em recipiente com tampa, ao abrigo da luz e da umidade, mantidos à temperatura entre 22°C e 24 °C (POP LABFARMA – EBA. 03).

4.3.2 Procedimentos laboratoriais

As concentrações de cefuroxima nas amostras de sangue coletado foram determinadas por meio do método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), reportado previamente por Nascimento⁽¹⁰¹⁾.

Foi preparada a solução estoque de cefuroxima na concentração de 1mg/mL em água ultrapura. A partir desta solução, prepararam-se diluições em soro, reação sorológica negativa, procedente do Banco de Sangue HCFMUSP, fornecendo sete concentrações na faixa de 0 µg/mL -1000 µg/mL.

Procedimento de extração

- Plasma

Foram adicionados 400 µL de acetonitrila a 200 µL de plasma seguidos de homogeneização em agitador de tubos KAHN, durante 20 minutos, para precipitação

homogênea das proteínas do soro. Após agitação, as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 20 minutos. Volumes de 200 µL do sobrenadante foram transferidos para tubos de vidro cônicos para evaporação total do solvente, concentrando, portanto, o extrato à secura, sob corrente de nitrogênio a 37 °C. O resíduo foi dissolvido com 100 µL da fase móvel (Tampão Acetato 0,375 M, pH=5,0: Acetonitrila, 95:5 v/v) e submetidos (20 µL) a análise cromatográfica por meio da injeção automática (Figura 3).

Figura 3 – Apresentação esquemática da determinação de cefuroxima em plasma

Análise cromatográfica

Foi utilizado cromatógrafo líquido SHIMADZU constituído por bomba LC-10 AVP, Autosampler, detector UV SPD-10A, operando em 280nm e registrador-integrador CR8A.

Procedeu-se à análise quantitativa da cefuroxima sérica em sistema cromatográfico, constituído por coluna Nova-Pak[®] C18 (4µm 3.9×150mm) e fase móvel binária (tampão acetato 0.375M, pH=5,0 : acetonitrila 95:5, v/v) na vazão de 0.8mL/min.

4.3.3 Análise farmacocinética

A disposição cinética da cefuroxima foi avaliada por meio da aplicação do modelo monocompartimental aberto, com base em pares de dados C X T obtidos pelo delineamento da coleta de amostras sanguíneas após administração intravascular do medicamento.

Foi utilizado o *software* PK solutions, versão 2.0 *Monocompartmental Pharmacokinetics Data Analysis*, (Ashland, OH, USA) na realização desta modelagem. Os conceitos abaixo ilustram os parâmetros estimados por meio da aplicação do *software* específico (Figura 4).

Figura 4 – Análise farmacocinética utilizando o modelo monocompartimental aberto

A partir da transformação logarítmica da concentração *versus* tempo ($\log C$ vs T , $Y:X$), plotando-se os dados obtidos, no intervalo de dose obteve-se a curva de declínio caracterizada por fase de decaimento relativa à eliminação da cefuroxima.

A meia-vida de eliminação ($t_{(1/2)\beta}$) foi determinada na fase de decaimento ou reta terminal ($\log C$ *versus* T) pelo método gráfico, ou seja, por meio do cálculo do tempo para a redução da concentração em 50%. O cálculo da constante de velocidade de eliminação (K_{el}) foi realizado, dividindo-se 0,693 pela respectiva meia-vida. A área sob a curva (AUC_T) foi calculada por meio do método dos trapezoides ($AUC_{\text{intervalo } 0-t}$). As equações, bem como unidades e descrição dos parâmetros referidos anteriormente estão reunidas no quadro a seguir ⁽⁹⁴⁾.

Quadro 4 – Parâmetros farmacocinéticos ⁽⁹⁴⁾

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA			
PARÂMETRO	UNIDADE	DEFINIÇÃO	EQUAÇÃO $C = C_0 \cdot e^{-kT}$
$C_{MAX} \sim C_0$	$\mu g/mL$	Concentração máxima	C_0 dado extrapolado da curva ($Y = Y_0 \cdot e^{-kX}$)
C_{MIN}	$\mu g/mL$	Concentração mínima	dado obtido da curva
$t_{(1/2)\beta}$	h	Meia-vida de eliminação	$0,693/K_{el}$
K_{el}	h^{-1}	Constante de velocidade	$\ln C_1 - \ln C_2 / T_2 - T_1$
AUC_T	$\mu g/mL \cdot h$	Área sob a curva	Trapezoides
CL_T	$mL/min/Kg$	Clearance plasmático	$Dose/AUC_T$
Vd	L/Kg	Volume de distribuição	CL_T/K_{el}

4.4 Análise estatística

Para o cálculo da determinação do tamanho amostral, considerou-se que a CEC alteraria em 20% as concentrações plasmáticas médias de cefuroxima, com 10% de desvio-padrão e um controle para cada caso. Aplicou-se teste t de Student não pareado com poder de 80% e nível de significância de 5%. Como resultado, obtiveram-se seis casos e seis controles com dez graus de liberdade. Optou-se por estudar dez casos e dez controles porque outros estudos sobre a influência da CEC sobre a farmacocinética de antibióticos já utilizaram mesmo número ^(14-16, 25, 98). A comparação foi feita com amostra total de 20 pacientes, com 27 coletas sanguíneas por paciente, sendo que 2 amostras foram utilizadas 2 vezes, totalizando 29 amostras de cada paciente.

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas paramétricas, esta análise foi feita pelo do cálculo de médias, desvios-padrão e intervalo de confiança a 95% (IC 95%) e, para as não paramétricas a análise foi feita pelo cálculo da mediana e dos percentis 25 e 75 (Q1 e Q3). Para as variáveis qualitativas calcularam-se frequências absolutas e relativas. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk⁽¹⁰²⁾.

A comparação de médias de dois grupos foi feita pelo teste t de Student e pelo de Mann-Whitney quando a suposição de normalidade foi rejeitada ⁽¹⁰²⁾.

Para testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando ocorreram frequências esperadas abaixo de cinco ⁽¹⁰²⁾.

O comportamento dos grupos em relação às condições estudadas foi feito pela análise de variância com medidas repetidas ou de duplo fator utilizando-se a transformação logarítmica para normalização dos dados, quando necessária ⁽¹⁰³⁾.

Para o estudo do esquema posológico, as concentrações plasmáticas foram avaliadas em relação à MIC; construiu-se a curva livre de eventos de Kaplan-Méier para avaliar o tempo em que cada paciente de cada grupo permaneceu com concentração maior ou igual a 16 µg/mL, após a administração de cada *bolus* de cefuroxima. A comparação das curvas foi realizada pelo teste de *log-rank* ⁽¹⁰⁴⁾.

Para avaliação de correlação linear entre as variáveis farmacocinéticas e o tempo de CEC, e entre o clearance calculado de creatinina e os parâmetros farmacocinéticos foi utilizado o coeficiente de correlação de Sperman ⁽¹⁰²⁾.

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa estatístico SPSS (SPSS inc., Chicago, IL, EUA), considerando-se significativo $p < 0,05$.

5 *RESULTADOS*

Os resultados apresentados referem-se aos 19 pacientes avaliados em todas as fases do estudo, sendo 10 pacientes do grupo RM com CEC e 9 do grupo RM sem CEC.

5.1 Avaliação geral dos pacientes

Dados demográficos

Os dados demográficos dos pacientes dos grupos RM com CEC e RM sem CEC e a comparação estatística entre os grupos encontram-se na tabela 1. As variáveis idade, peso, altura e IMC apresentaram distribuição normal. Os dados individuais estão nos quadros I, II, III e IV do Apêndice.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes dos grupos RM com CEC e RM sem CEC

Variável	RM com CEC			RM sem CEC			P
	n	média (dp)	IC 95%	n	média (dp)	IC 95%	
Idade*	10	59,3 (9,1)	52,8 - 65,8	9	59,6 (6,9)	54,2 - 64,9	0,95
Peso*	10	68,4 (8,3)	62,5 - 74,3	9	76,6 (11,3)	69,9 - 85,2	0,09
Altura*	10	1,6 (0,1)	1,6 - 1,7	9	1,7 (0,1)	1,6 - 1,8	0,28
IMC*	10	25,6 (2,8)	23,6 - 27,6	9	27,3 (3,1)	24,8 - 29,7	0,24
Sexo**	masculino	6	-	5	-	-	0,99
	feminino	4	-	4	-	-	
Risco cirúrgico***	Baixo risco	4	-	2	-	-	0,23
	Intermediário	1	-	3	-	-	
	Elevado	4	-	3	-	-	
	Muito elevado	1	-	1	-	-	

* t Student; ** Teste exato de Fischer; *** Qui-quadrado, com $p < 0,05$

Avaliação laboratorial dos pacientes dos grupos RM com CEC e RM sem CEC

Os dados descritivos dos valores de ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), *clearance* calculado de creatinina (mL/min), glicemia (mg/dL), tempo (s) e atividade de protrombina (%) dos grupos RM com CEC e RM sem CEC encontram-se na Tabela 2. As variáveis tempo e atividade de protrombina não apresentaram distribuição normal. Houve perda de dados de três pacientes do grupo RM com CEC e de dois pacientes do grupo RM sem CEC para as variáveis tempo e atividade de protrombina.

Em relação à variável hematócrito, pela análise de variância com medidas repetidas, observou-se a existência de diferença entre os grupos ao longo das avaliações ($p < 0,001$). No grupo RM com CEC o hematócrito inicial difere do hematócrito mínimo ($p < 0,001$) e do hematócrito final ($p < 0,001$). O hematócrito mínimo difere do hematócrito final ($p = 0,005$). No grupo RM sem CEC o hematócrito inicial difere do hematócrito mínimo ($p < 0,001$) e do hematócrito final ($p = 0,001$). O hematócrito mínimo difere do hematócrito final ($p = 0,007$). Quando comparados os grupos, nota-se que houve diferença apenas no hematócrito mínimo, evidenciando que o grupo RM com CEC apresentou, em média, menores valores de hematócrito mínimo do que o grupo RM sem CEC. Os dados individuais estão nos quadros III e IV do Apêndice.

Tabela 2 – Avaliação laboratorial dos pacientes dos grupos RM com CEC e RM sem CEC

Variável	n	RM com CEC		n	RM sem CEC		p
		Média (dp) Mediana	IC 95%/ Q1 e Q3		Média (dp) Mediana	IC 95% Q1 e Q3	
Ureia*	10	29,8 (7,7)	24,3 - 35,3	9	34,3 (6,2)	29,6 - 39,1	0,18
Creatinina *	10	0,9 (0,17)	0,8 - 1,1	9	1,0 (0,1)	0,9 - 1,1	0,10
<i>Clarence</i> calculado*	10	89,2 (26,8)	70,0 - 108,3	9	80,8 (17,3)	67,5 - 94,2	0,44
Glicemia *	10	105,6 (26,9)	86,4 – 124,8	9	115,1 (27,1)	94,3 - 135,9	0,45
Tempo de protrombina **	7	11,5	11,5 – 12,0	7	12,5	12,0 – 13,8	0,03
Atividade de protrombina **	7	95	83,10 – 100,0	7	81,8	77,0 – 100,0	0,62
Hematócrito***							<0,001
Inicial	9	40,3 (3,8)	37,4 – 43,1	9	37,8 (3,9)	34,8 – 40,8	0,19
Mínimo	9	23,4 (3,2)	21,0 – 25,9	9	28,7 (5,6)	24,4 – 33,0	0,03
Final	9	27,3 (2,5)	25,4 – 29,3	9	31,3 (6,0)	26,7 – 35,8	0,09

* teste t de Student - Média (dp) e Intervalo de Confiança a 95%;

** teste não paramétrico de Mann-Whitney – Mediana e quartis (1º. e 3º);

*** ANOVA - Média (dp) e Intervalo de Confiança a 95%;

5.2 Caracterização de variáveis do intraoperatório

Os dados descritivos referentes ao número de enxertos coronarianos, tempo de operação, quantidade de hemoconcentrados utilizados, pressão e temperatura mínimas atingidas, diurese total e reposição hídrica total encontram-se na Tabela 3. Os pacientes do grupo RM com CEC receberam maior número de enxertos ($p=0,002$), foram submetidos a menores temperaturas

e pressões arteriais mínimas ($p < 0,001$, para ambas), apresentaram tempo médio de pinçamento de $37\text{min} \pm 17,2$ minutos, com duração total da CEC em minutos de $59,7 \pm 21,1$.

Os dados individuais encontram-se nos quadros V, VI, VII, VIII, IX e X do Apêndice.

Tabela 3 – Caracterização do intraoperatório dos grupos RM com CEC e RM sem CEC

Variável	RM com CEC		RM sem CEC		p
	Média (dp) Mediana	IC 95% (Q1; Q3)	Média (dp) Mediana	IC 95% (Q1; Q3)	
Número de enxertos**	4	(3; 5)	2	(1; 3)	0,002
Tempo de operação **	129,9	(116; 142)	130	(127; 233)	0,46
Concentrado de hemácias**	1	(1; 2)	1	(0; 2)	1,00
PAM mínima *	39,5 (9,9)	32,5 – 46,5	57,8 (6,7)	52,7 - 62,9	$< 0,001$
Temperatura mínima**	30	(29; 31)	35	(34;35)	$< 0,001$
Diurese total**	725	600; 900	700	(600; 800)	0,62
Reposição hídrica*	3542 (748)	2756 - 4327	3611 (547)	3191 - 4035	0,29

* teste t de Student - Média (dp) e Intervalo de Confiança a 95%

** teste não-paramétrico de Mann-Whitney – Mediana e quartis (1º. e 3º.).

5.3 Avaliação das concentrações plasmáticas da cefuroxima

A figura 5 apresenta o decaimento das concentrações plasmáticas médias (dp) da cefuroxima no período de 24 h, no esquema posológico utilizado.

Figura 5: Curvas de decaimento plasmático da cefuroxima (µg/mL) *versus* tempo (horas), no esquema posológico estudado, em relação à MIC (4µg/mL) e a quatro vezes a MIC (16 µg/mL), de ambos os grupos estudados

Avaliação das concentrações plasmáticas da cefuroxima após o primeiro bolus de 1,5 g de cefuroxima

A tabela 4 apresenta os valores descritivos das concentrações plasmáticas da cefuroxima após 1,5 g de cefuroxima de ambos os grupos. A partir da análise de variância com medidas repetidas, observou-se que os grupos não apresentaram diferença nas médias de cada amostra avaliada ($p=0,839$), nem no decaimento ao longo do tempo ($p=0,249$). Ocorreu decréscimo das concentrações ao longo do

tempo, independentemente do grupo ($p < 0,001$). Uma vez que a suposição de normalidade foi rejeitada, as variáveis foram analisadas com transformação logarítmica. Os descritivos individuais do grupo RM com CEC encontram-se nos quadros XI e XII, e os do grupo RM sem CEC nos quadros XIII e XIV do Apêndice.

Tabela 4: Valores descritivos das concentrações plasmáticas da cefuroxima após 1,5g de cefuroxima, de ambos os grupos

Amostras	RM com CEC		RM sem CEC	
	Média (dp)	IC 95%	Média (dp)	IC 95%
2 ^a amostra - 15 min	87,9 (33,0)	64,3 – 111,5	100,3 (57,0)	52,7 - 147,9
3 ^a amostra - 30 min	70,0 (15,9)	58,6 – 81,4	92,2 (45,2)	54,4 - 130,0
4 ^a amostra - 45 min	64,9 (21,8)	49,3 – 80,5	56,3 (29,2)	31,9 – 80,7
5 ^a amostra - 1 h	50,1 (7,1)	45,0 – 55,2	61,8 (25,9)	40,1 – 83,4
6 ^a amostra - 2 h	36,2 (13,9)	26,3 – 46,1	39,2 (17,4)	24,7 – 53,7
7 ^a amostra - 3 h	21,9 (6,2)	17,5 – 26,4	20,9 (7,7)	14,5 – 27,3
8 ^a amostra - 6 h	18,6 (25,4)	0,4 – 36,7	14,4 (8,3)	7,5 – 21,4

Variável analisada com transformação logarítmica

Avaliação das concentrações plasmáticas médias da cefuroxima durante momentos de alto risco para contaminação bacteriana, após o bolus de 1,5 g de cefuroxima

Os resultados descritivos das concentrações plasmáticas obtidas no período intraoperatório de alto risco para contaminação bacteriana (incisão, início da CEC ou enxertos, após protamina, sutura), para os grupos RM com CEC e RM sem CEC, encontram-se na Tabela 5 e Figura 6. As variáveis foram analisadas com transformação logarítmica. Para esta análise, já que as comparações foram feitas evolutivamente, foi excluído o paciente 10 do grupo RM sem CEC, pois não foi possível dosar a concentração plasmática da sua 11^a amostra. Além disso, houve diferença no tempo para atingir os momentos cirúrgicos estudados; assim, o tempo

foi utilizado como covariável e as comparações foram realizadas pela análise de variância de duplo fator. Os descritivos individuais de ambos os grupos encontram-se nos quadros XV e XVI do Apêndice.

Não se encontrou influência do tempo nas concentrações ($p = 0,877$). Após o modelo ser ajustado pelo tempo, também não foram encontradas diferenças entre as concentrações ao longo das avaliações ($p = 0,233$), independentemente do grupo, nem entre os grupos, independentemente do momento da avaliação ($p = 0,700$).

Tabela 5 – Concentrações plasmáticas médias da cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) no intraoperatório em ambos os grupos

Amostras	RM com CEC		RM sem CEC	
	Média (dp)	IC 95%	Média (dp)	IC 95%
9 ^a - Incisão	63,06 (19,9)	45,4 – 80,7	76,6 (57,7)	19,3 – 133,9
10 ^a - Início CEC	27,4 (7,5)	20,8 – 34,0	57,7 (34,0)	23,9 – 91,5
11 ^a - Protamina	30,0 (6,5)	24,3 – 35,8	38,5 (24,7)	13,9 – 63,0
12 ^a - Sutura	25,7 (7,0)	19,5 – 32,0	25,8 (19,3)	6,7 – 45,0

Variável analisada com transformação logarítmica

Figura 6: Perfis médios (média $\pm$ desvio-padrão) das concentrações plasmáticas da cefuroxima, de ambos os grupos, durante momentos de alto risco para contaminação bacteriana

Avaliação das concentrações plasmáticas médias da cefuroxima durante a realização dos enxertos coronarianos (período correspondente à CEC para o grupo RM com CEC)

Os resultados descritivos das concentrações plasmáticas médias obtidas durante a realização dos enxertos coronarianos para os grupos RM com CEC e RM sem CEC encontram-se na Tabela 6. Os dados individuais encontram-se nos quadros do Apêndice número: XVII e XVIII no grupo RM com CEC, e XIX e XX no grupo RM sem CEC. Novamente a suposição de normalidade foi rejeitada, então todas as variáveis foram analisadas com transformação logarítmica. Foram excluídos dois pacientes do grupo RM sem CEC (pacientes 10 e 25), pois não apresentaram todas as concentrações estudadas, faltaram os resultados da amostra 11 para ambos. O tempo foi utilizado como covariável e as comparações foram feitas, também, a partir da análise de variância de duplo fator. Encontrou-se influência do tempo nas concentrações plasmáticas da cefuroxima ($p < 0,001$). Porém, após ter sido realizado o ajuste pelo tempo, não foram encontradas diferenças entre as médias das concentrações ao longo das avaliações ($p = 0,918$), independentemente do grupo, nem entre os grupos, independentemente do momento da avaliação ($p = 0,533$). A ilustração gráfica encontra-se na figura 7.

Tabela 6 – Concentrações plasmáticas médias da cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$), de ambos os grupos, durante a realização dos enxertos coronarianos

Amostras	RM com CEC		RM sem CEC	
	Média (dp)	IC 95%	Média (dp)	IC 95%
5 ^a - 1 hora cefuroxima 1,5 g	55,4 (17,9)	40,3 – 70,4	56,6 (31,2)	22,7 – 90,5
10 ^a - Início CEC	27,4 (34,6)	20,8 – 34,0	51,3 (34,8)	14,4 – 88,2
13 ^a - 25 min heparinização	39,1 (7,5)	32,4 – 46,6	45,8 (27,3)	16,9 – 74,7
14 ^a - 40 min heparinização	38,6 (13,3)	26,8 – 50,4	39,7 (18,5)	20,1 – 59,3
15 ^a - 55 min heparinização	35,5 (5,9)	30,2 – 40,7	40,3 (19,1)	20,0 – 60,6
11 ^a - Sutura	30,0 (6,5)	24,3 – 35,8	27,0 (13,9)	12,2 – 41,7

Variável analisada com transformação logarítmica

Figura 7: – Perfis médios (média $\pm$ desvio-padrão) das concentrações plasmáticas da cefuroxima, de ambos os grupos, durante a CEC ou período correspondente para o grupo RM sem CEC.

Avaliação das concentrações plasmáticas médias da cefuroxima durante seis horas, após o segundo, terceiro e quarto bolus (750 mg)

A avaliação das concentrações plasmáticas após os três *bolus* de cefuroxima foi realizada pela análise de variância com medidas repetidas, após transformação logarítmica para normalização dos dados, e mostrou que apenas o tempo apresentou influência no decaimento das concentrações plasmáticas médias da cefuroxima sendo $p < 0,001$, para os três *bolus* de cefuroxima. Os grupos não apresentaram diferença nas médias de cada amostra avaliada, sendo $p = 0,407$ para o segundo *bolus*, $p = 0,510$ para o terceiro *bolus* e $p = 0,543$ para o quarto *bolus*. Também não apresentaram diferença no comportamento das concentrações ao longo do tempo com $p = 0,488$ para o segundo *bolus*, $p = 0,937$ e $p = 0,845$, para o terceiro e quarto *bolus*, respectivamente. As tabelas 7, 8 e 9 apresentam os resultados descritivos das

concentrações plasmáticas médias obtidas após cada um dos três *bolus* de cefuroxima. As ilustrações gráficas encontram-se na figura 5. Os descritivos individuais encontram-se nos quadros XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI do Apêndice.

Tabela 7: Concentrações plasmáticas médias de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$), de ambos os grupos, durante seis horas, após o segundo *bolus* de cefuroxima

Amostras	RM com CEC		RM sem CEC	
	Média (dp)	IC 95%	Média (dp)	IC 95%
16 ^a - 30 min	67,7 (26,7)	43,0 – 92,4	55,3 (34,0)	29,2 – 81,4
17 ^a - 1 h	35,6 (12,3)	24,2 – 46,9	34,6 (14,5)	23,4 – 45,7
18 ^a - 3 h	17,3 (5,3)	12,4 - 22,3	17,3 (7,7)	11,3 – 23,2
19 ^a - 6 h	11,3 (8,4)	3,5 – 19,1	7,8 (4,6)	4,2 – 11,3

Variável analisada com transformação logarítmica

Tabela 8: Concentrações plasmáticas médias de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$), de ambos os grupos, durante seis horas, após o terceiro *bolus* de cefuroxima

Amostras	RM com CEC		RM sem CEC	
	Média (dp)	IC 95%	Média (dp)	IC 95%
20 ^a - 30 min	63,4 (47,3)	23,8 – 102,9	58,4 (33,6)	30,3 – 86,5
21 ^a - 1 h	31,9 (9,4)	24,0 – 39,7	28,4 (12,4)	18,1 – 38,8
22 ^a - 3 h	16,7 (9,4)	8,8 - 24,6	13,1 (6,7)	7,4 – 18,7
23 ^a - 6 h	7,8 (3,4)	5,0 – 10,6	7,0 (3,4)	4,1 – 9,8

Variável analisada com transformação logarítmica

Tabela 9: Concentrações plasmáticas médias de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) durante seis horas, após o quarto *bolus* de cefuroxima, de ambos os grupos

Amostras	RM com CEC		RM sem CEC	
	Média (dp)	IC 95%	Média (dp)	IC 95%
24 ^a - 30 min	45,7 (18,8)	31,2 – 60,1	45,3 (17,8)	31,6 – 59,0
25 ^a - 1 h	30,2 (21,1)	14,0 – 46,5	32,9 (18,1)	19,0 – 46,8
26 ^a - 3 h	13,3 (7,9)	7,3 - 19,4	16,9 (11,4)	8,1 – 25,7
27 ^a - 6 h	7,3 (5,2)	3,3 – 11,2	9,0 (7,8)	3,0 – 15,0

Variável analisada com transformação logarítmica

5.4 Análise farmacocinética

A tabela 10 apresenta os descritivos da análise farmacocinética realizada após o quarto *bolus* de 750 mg de cefuroxima dos pacientes do grupo RM com CEC e RM sem CEC. Os quadros XXVII e XXVIII do Apêndice apresentam os valores individuais dos parâmetros farmacocinéticos da cefuroxima.

Tabela 10: Análise farmacocinética após o terceiro *bolus* de 750 mg de cefuroxima, de ambos os grupos

Variável	RM com CEC		RM sem CEC		P
	Média (dp)/ Mediana	IC 95%/ (Q1; Q3)	Média (dp)/ Mediana	IC 95%/ (Q1; Q3)	
Concentração mínima ($\mu\text{g/mL}$)**	6,1	(4; 7,7)	5,7	(4,6; 9,1)	0,77
AUC**	118,7	(89,4; 141,4)	120,7	(91,3; 128,9)	0,97
Meia-vida de eliminação** (h)	2,2	(1,9; 2,5)	2,3	(2,1; 3,4)	0,49
Constante da velocidade eliminação* (h^{-1})	0,3 (0,06)	0,3 – 0,4	0,3 (0,1)	0,2 – 0,4	0,35
Volume de distribuição* (L/kg)□	0,3 (0,1)	0,2 – 0,4	0,4 (0,2)	0,2 – 0,5	0,70
Clearance* (mL/min.kg)	1,7(0,7)	1,2 – 2,2	1,6 (0,6)	1,1 – 2,0	0,67

* teste t de Student - Média (dp) e Intervalo de Confiança a 95%

* * teste não paramétrico de Mann-Whitney – Mediana e quartis (1º e 3º)

Não foram encontradas correlações entre o tempo de CEC e variáveis farmacocinéticas relacionadas à eliminação do fármaco. A tabela 11 apresenta o resultado destas correlações.

Tabela 11: Correlações entre o tempo de CEC e a meia-vida de eliminação e a constante da velocidade de eliminação e o *clearance* da cefuroxima, no grupo RM com CEC

Tempo de CEC <i>versus</i>	Coeficiente	p
Meia-vida de eliminação da cefuroxima	- 0,39	0,26
Constante da velocidade eliminação da cefuroxima	0,39	0,26
<i>Clearance</i> da cefuroxima	- 0,26	0,46

Correlação de Sperman, $p < 0,05$

Por outro lado, foram encontradas correlações moderadas e negativas entre o *clearance* calculado de creatinina e o *clearance* do fármaco no grupo RM com CEC. No grupo RM sem CEC foi encontrada uma correlação moderada e negativa entre o *clearance* calculado de creatinina e a meia-vida de eliminação do fármaco e uma correlação moderada e positiva entre ele e a constante da velocidade de eliminação.

Tabela 12: Correlações entre o *clearance* calculado de creatinina e parâmetros farmacocinéticos relacionados à eliminação da cefuroxima, em ambos os grupos

<i>Clearance</i> calculado creatinina <i>versus</i>	RM com CEC		RM sem CEC	
	Coeficiente	p	Coeficiente	p
<i>Clearance</i> da cefuroxima	-0,758	0,010	0,600	0,080
Meia-vida de eliminação da cefuroxima	-0,455	0,188	-0,783	0,013
Constante da velocidade de eliminação da cefuroxima	0,455	0,188	0,783	0,013

Correlação de Sperman, $p < 0,05$

5.5 Avaliação do esquema posológico

A figura 5 ilustra o decaimento plasmático da cefuroxima no esquema posológico utilizado no estudo, de acordo com as amostras sanguíneas coletadas, nos grupos RM com CEC e RM sem CEC, em relação à MIC e a quatro vezes a MIC. Sendo os valores expressos a partir das concentrações plasmáticas médias ($\pm$ dp) em $\mu\text{g/mL}$ da cefuroxima.

As figuras 8, 9, 10 e 11 apresentam os momentos em que foram detectadas concentrações abaixo de quatro vezes a MIC, em ambos os grupos, nas seis horas seguintes a cada *bolus* de antibiótico. Nas primeiras três horas após o primeiro *bolus* de cefuroxima (1,5g), todos os pacientes apresentaram concentrações acima de quatro vezes a MIC e não houve pacientes com concentrações abaixo da MIC nas primeiras seis horas. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nas probabilidades de não ocorrência de concentrações abaixo de 16 $\mu\text{g/mL}$, durante as 24 horas de antibioticoprofilaxia. A tabela 13 apresenta estas probabilidades e a comparação estatística nas seis horas seguintes a cada dose de cefuroxima do esquema posológico estudado. Os dados individuais de ambos os grupos encontram-se nos quadros XXIX, XXX, XXXII e XXXIV do Apêndice.

Figura 8: Kaplan-Meier para os pacientes que apresentaram concentrações de cefuroxima maior ou igual a $16 \mu\text{g/mL}$, nos grupos RM com CEC e RM sem CEC, nas seis horas seguintes ao primeiro *bolus* de cefuroxima (1,5g)

Figura 9: Kaplan-Meier para os pacientes que apresentaram concentrações de cefuroxima maior ou igual a $16 \mu\text{g/mL}$, nos grupos RM com CEC e RM sem CEC, nas seis horas seguintes ao segundo *bolus* de cefuroxima (750 mg)

Figura 10: Kaplan-Meier para os pacientes que apresentaram concentrações de cefuroxima maior ou igual a $16 \mu\text{g/mL}$, nos grupos RM com CEC e RM sem CEC, nas seis horas seguintes ao terceiro bolus de cefuroxima (750 mg)

Figura 11: Kaplan-Meier para os pacientes que apresentaram concentrações de cefuroxima maior ou igual a $16 \mu\text{g/mL}$, nos grupos RM com CEC e RM sem CEC, nas seis horas seguintes ao quarto bolus de cefuroxima (750 mg)

Tabela 13: Probabilidade de ocorrência de concentrações $\geq 16 \mu\text{g/mL}$, após cada *bolus* de cefuroxima de acordo com esquema posológico estudado, em ambos os grupos

<i>Bolus</i> cefuroxima	Probabilidade concentrações $\geq 16 \mu\text{g/mL}$		
	RM com CEC	RM sem CEC	p
1,5 g (0 – 6 horas)	0,20	0,44	0,867
750 mg (6 - 12 horas)	0,30	0,11	0,330
750 mg (12 - 18 horas)	0,10	0,11	0,569
750 mg (18 – 24 horas)	0	0,22	0,176

Log-rank, com $p < 0,005$

Houve pacientes que apresentaram concentrações abaixo de $4 \mu\text{g/mL}$ durante as 24 horas de antibioticoprofilaxia, em ambos os grupos. Nenhum paciente as apresentou nas seis horas seguintes ao *bolus* de 1,5 g. Nas seis horas após o segundo *bolus* (750 mg), dois pacientes, um de cada grupo, apresentaram-nas às 12 horas. Um paciente no grupo RM com CEC e dois pacientes no grupo RM sem CEC as apresentaram após o terceiro *bolus* (750 mg), todos às 18 horas. Três pacientes no grupo RM com CEC e 2 pacientes no grupo RM sem CEC as apresentaram após o quarto *bolus* de 750 mg, às 24 horas. Os dados individuais estão nos quadros XXXI, XXXIII, XXXV.

6 *DISCUSSÃO*

Os resultados apresentados mostraram que a CEC com tempo médio de duração em minutos de $59,7 (\pm 21,1)$, com temperatura mínima média atingida de $29,9\text{ }^{\circ}\text{C} (\pm 1,3\text{ }^{\circ}\text{C})$, não alterou as concentrações plasmáticas nem a cinética da cefuroxima e o esquema posológico utilizado garantiu concentrações plasmáticas acima de quatro vezes a MIC durante o intraoperatório, mas não durante os intervalos entre as doses.

A ausência de influência da CEC sobre as concentrações plasmáticas da cefuroxima demonstrada neste estudo já foi descrita por outros autores ^(8, 15, 16, 98). Ela pode ser justificada pelo reduzido tempo de CEC e pelos pacientes não terem sido submetidos à hipotermia intensa, fatos já relatados por Caffarelli *et al.*, para a cefazolina, cefalosporina de primeira geração hidrossolúvel como a cefuroxima ⁽²⁵⁾. Mesmo tendo sido submetidos à hemodiluição com queda nas concentrações plasmáticas no início da CEC, as concentrações plasmáticas se elevaram durante a CEC, o que pode ser explicado por alteração na eliminação do fármaco devido à alteração funcional nos rins, provocadas ou agravadas pela hipotensão, mudança do fluxo sanguíneo para não pulsátil e atividade inflamatória desencadeada pela CEC; além disso, ao final da CEC, o reaquecimento, a reperfusão e o restabelecimento da função cardíaca normal com fluxo pulsátil podem levar à redistribuição de fármacos de tecidos pobremente perfundidos, aumentando a concentração plasmática dos mesmos, especialmente se houve queda abaixo do nível de equilíbrio pré CEC⁽²¹⁾.

Justifica-se, assim, a semelhança nas concentrações plasmáticas de cefuroxima de ambos os grupos no momento da administração de protamina.

Portanto, mesmo com as flutuações das concentrações plasmáticas durante a CEC, da mesma forma que os estudos de Caffarelli *et al.*⁽²⁵⁾, Nascimento *et al.*⁽¹⁵⁾ e Pojar *et al.*⁽¹⁴⁾, este estudo também não encontrou justificativas para realização de um segundo *bolus* após a CEC. Deve-se ressaltar, ainda, que nos estudos anteriores, em que os pacientes receberam dose adicional de antibiótico após a CEC, pelas mesmas razões justificadas anteriormente, Nascimento *et al.*⁽¹⁵⁾ observaram aumento na disponibilidade sistêmica da cefuroxima e Pojar *et al.*⁽¹⁴⁾, nas concentrações plasmáticas e teciduais da cefuroxima nesses pacientes.

A cinética da cefuroxima foi analisada após o quarto *bolus* de antibiótico (750 mg). A cefuroxima apresentou cinética linear, sendo adotado o modelo monocompartimental devido ao delineamento da coleta das amostras sanguíneas. Os pacientes receberam o quarto *bolus* 18 horas após o *bolus* inicial de 1,5g e ainda sob o efeito das diversas alterações fisiológicas esperadas no pós-operatório de revascularização do miocárdio com ou sem CEC. Não foram encontradas alterações nos parâmetros farmacocinéticos da cefuroxima quando se compararam os dois grupos.

Por outro lado, Nascimento *et al.* que estudaram a farmacocinética da cefuroxima após cada dose de antibiótico encontraram aumento parcial da disponibilidade da cefuroxima no grupo submetido a CEC a partir da terceira hora do *bolus* de antibiótico. E, uma vez que, não houve aumento na disponibilidade total (12 horas seguintes à administração do antibiótico) a instalação da CEC foi responsabilizada pelo evento, apesar dos pacientes submetidos à CEC terem recebido dose adicional do antibiótico ao final da mesma ⁽²⁹⁾. Encontraram, também,

prolongamento da meia-vida biológica e redução do *clearance* plasmático da cefuroxima, os valores encontrados estavam na faixa de normalidade (1,1 h e 2,3 horas) ^(29, 69).

O volume de distribuição do fármaco (Vd) é outro fator determinante da concentração total do fármaco durante a CEC. Fármacos com grande volume de distribuição tendem a neutralizar a diminuição da concentração plasmática promovida pela hemodiluição, por possuírem um grande reservatório extraplasmático disponível para difusão de volta para o plasma⁽⁷³⁾. Além disso, a concentração plasmática também é dependente da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e de sua lipossolubilidade; desta forma o volume de distribuição original e o equilíbrio entre a concentração tecidual e a concentração plasmática podem alterar-se no momento do início da CEC e elevar proporcionalmente a concentração plasmática de fármacos de alta ligação proteica, como o propranolol ⁽²¹⁾. Esta elevação transitória da concentração plasmática pode aumentar a transferência de fármacos do sangue para os tecidos, diminuindo a concentração plasmática final ⁽²³⁾. Pojar *et al.*, avaliando a razão entre tecido muscular e plasma durante a CEC, encontraram decréscimo da concentração plasmática de cefuroxima em ambos, com maior concentração de cefuroxima no tecido muscular durante a CEC, justificado por maior concentração de fármaco livre durante a mesma⁽¹⁴⁾.

A cefuroxima, fármaco hidrossolúvel, com ligação proteica intermediária (30% -50%), não apresentou diferença nas médias dos volumes de distribuição dos pacientes dos grupos RM com CEC e sem CEC após a administração do quarto *bolus*. Não foi estudado o volume de distribuição após o primeiro *bolus* de cefuroxima, em que alterações provocadas pela hemodiluição poderiam ser bem

visualizadas, contudo observou-se o efeito da hemodiluição pela diminuição acentuada da concentração plasmática média da cefuroxima na amostra 10 (início da CEC), com recuperação ao final da CEC, sem necessidade de dose adicional de antibiótico. Nascimento *et al.*, que estudaram a farmacocinética após cada dose do antibiótico, encontraram diminuição no volume de distribuição. Contudo, comparou-se o volume de distribuição calculado após a segunda dose com o calculado após a terceira (pacientes submetidos à CEC), ou seja, como discutido anteriormente, estes pacientes receberam a segunda dose de antibiótico após a CEC, justificando a alteração. Se, por outro lado, a dose adicional tivesse ocorrido durante a CEC, ter-se-ia encontrado aumento do mesmo, uma vez que o efeito aparente da hemodiluição é a menor ligação às proteínas plasmáticas, com menor concentração efetiva imediata e aumento do volume aparente de distribuição ⁽⁷⁷⁾.

Assim, se a farmacocinética da cefuroxima tivesse sido realizada após a primeira ou segunda dose de cefuroxima talvez estas alterações provocadas pela CEC poderiam ser melhor documentadas, já que no esquema posológico estudado não houve dose adicional de cefuroxima durante ou após a CEC.

Não foi objetivo deste estudo avaliar a variação da função renal dos pacientes no período pós-operatório. Entretanto, sabe-se que a operação cardíaca com circulação extracorpórea promove alteração da função renal, sendo associada com aumento do risco de falência renal pós-operatória ⁽¹⁰⁵⁾. A alteração da função renal pós-operatória está associada às alterações desencadeadas pela CEC descritas anteriormente. O fluxo de perfusão pré-definido pode, também, ser transitoriamente diminuído para manipulações cirúrgicas como o clampeamento da aorta, gerando hipoperfusão renal ^(21, 78, 79).

É possível que enzimas tubulares renais ativas na eliminação de fármacos sejam, também, sensíveis às alterações de temperatura⁽⁷⁴⁾. Polk *et al.* demonstraram aumento da meia-vida plasmática do cefamadole resultante da redução da função renal nos pacientes submetidos à CEC, que reduz a eliminação do fármaco⁽¹⁰⁶⁾.

O tempo reduzido de CEC e a hipotermia moderada provocaram agressão leve na função renal, justificando a ausência de diferença entre os grupos; mecanismo já relatado por Caffarelli *et al.*⁽²⁵⁾. Corroborando, Konish *et al.* estudaram a farmacocinética da cefuroxima em pacientes com função renal normal e alterada e relataram forte correlação ($r=0,88$, $p<0,001$) entre a constante de eliminação e o *clearance* de creatinina⁽⁷⁰⁾. Neste estudo, o grupo RM com CEC apresentou correlação moderada negativa ($r=-0,758$, $p=0,01$) entre o *clearance* calculado de creatinina e o *clearance* da cefuroxima. O grupo RM sem CEC apresentou correlação moderada e negativa entre o *clearance* calculado de creatinina e a meia-vida de eliminação ($r=-0,783$, $p=0,013$) e, conseqüentemente, correlação moderada positiva entre aquele e a constante da velocidade de eliminação da cefuroxima ($r=0,783$, $p=0,013$).

O esquema posológico recomendado pelo fabricante da cefuroxima, 750 mg 4/4 h, tem validade e serve como base para a antibioticoprofilaxia em operações gerais. Entretanto, a quantidade do medicamento e o intervalo de administração para a antibioticoprofilaxia nas operações cardíacas com CEC não está definido. São encontradas diferenças em relação à duração do esquema posológico, ao intervalo de administração, à utilização de dose adicional após CEC, à dose total administrada e em relação à forma de administração (*bolus versus* infusão contínua)^(1, 3, 6, 8, 14-16, 19, 25-27, 29, 97, 98, 107-112).

A antibioticoprofilaxia em operação cardíaca com CEC na instituição estudada está sendo feita no esquema posológico testado neste estudo desde os primeiros estudos de Nascimento *et al.*, em 2004, que demonstraram que o esquema posológico anterior com dose total de 6 g (1,5g em *bolus* na indução, 1,5g ao final da CEC e 1,5g a cada 12 horas por 24 horas) estava sendo ineficaz uma vez que na nona hora, ou seja, três horas antes do próximo *bolus*, foram encontradas concentrações plasmáticas inferiores à MIC ⁽²⁹⁾. A partir da administração de uma dose total menor, 3,75g, administradas por meio de um *bolus* inicial de 1,5g, seguido de três *bolus* de 750mg, os pacientes de ambos os grupos apresentaram concentrações médias em µg/mL abaixo de quatro vezes a MIC às 12 horas, às 18 horas e às 24 horas, horário do próximo *bolus*, sendo que a recuperação das duas primeiras concentrações plasmáticas médias foram comprovadas 30 minutos após o novo *bolus*. Com 24 horas de antibioticoprofilaxia, as concentrações médias de ambos os grupos ainda estavam acima da MIC. Sabe-se que o importante na antibioticoprofilaxia com beta-lactâmicos não são as concentrações máximas atingidas e sim o período de tempo em que elas permanecem acima da MIC ou acima de quatro vezes a MIC quando se considera o risco de infecção por cepas bacterianas mais resistentes.⁽¹⁹⁾

Em operação cardíaca com CEC, o principal objetivo da antibioticoprofilaxia é manter concentrações plasmáticas e teciduais acima de quatro vezes a MIC durante o intraoperatório e, neste, em momentos críticos para contaminação bacteriana como a incisão torácica, início da CEC (flutuações nas concentrações plasmáticas de fármacos), administração de protamina (formação dos coágulos) e durante a sutura da incisão⁽²⁷⁾. Para isso, alguns autores sugerem *bolus* extra de antibiótico após a

administração de protamina, uma vez que acreditam que a CEC provoque flutuações nas concentrações plasmáticas, podendo torná-las inefetivas ^(1, 14, 25).

Neste estudo, além das concentrações plasmáticas médias estarem acima de quatro vezes a MIC nos momentos considerados críticos para antibioticoprofilaxia, todos os pacientes apresentaram concentrações acima de quatro vezes a MIC até três horas após o primeiro *bolus*, sendo o tempo cirúrgico médio inferior a três horas em ambos os grupos, este regime posológico pode ser considerado adequado para o período intraoperatório, sem necessidade do *bolus* após a CEC.

Nascimento *et al.* estudaram a penetração da cefuroxima no TCSC nos momentos críticos citados acima (incisão, início da CEC, uma hora após a CEC, sutura da incisão) e encontraram razão constante entre as concentrações plasmáticas e teciduais em todos os períodos estudados, sem diferença entre os grupos, que permaneceram acima de quatro vezes a MIC. Houve diferença nas concentrações teciduais no momento da sutura da incisão, sendo que as concentrações dos pacientes submetidos à CEC foram superiores às do grupo RM sem CEC, fato facilmente justificado pela dose adicional de cefuroxima recebida pelos pacientes durante a administração de protamina. Assim, concluíram que a cefuroxima tem boa penetração tecidual, os pacientes estavam com antibioticoprofilaxia correta no intraoperatório e a dose após CEC poderia ser dispensada ⁽⁹⁸⁾.

Manda'k *et al.* por meio de outro método (microdiálise), estudaram a penetração tecidual da cefuroxima no tecido muscular no intraoperatório de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca durante a CEC, após *bolus* de 1,5 g de cefuroxima no início da operação e 1,5 g após protamina, e encontraram diminuição das concentrações plasmáticas e teciduais durante a CEC; contudo, ambas permaneceram

acima de quatro vezes a MIC, sendo as concentrações teciduais superiores às plasmáticas⁽¹⁾. Os mesmos resultados foram encontrados por Pojar *et al.*⁽¹⁴⁾. Assim, apesar de o presente estudo não ter as concentrações da cefuroxima no tecido celular subcutâneo, por estudos anteriores que demonstraram a boa penetração tecidual da cefuroxima, inclusive com maior passagem do fármaco para os tecidos durante a CEC, pode-se, de fato, considerar o esquema posológico adequado no intraoperatório.

Entretanto, as doses de 750 mg de cefuroxima administradas no segundo, terceiro e quarto *bolus* não foram suficientes para garantir concentrações acima de quatro vezes a MIC até a sexta hora. Considerando a possibilidade de cirurgias complicadas e com longa duração, independente da utilização ou não da CEC, a segunda dose poderia não ser suficiente para manter concentrações acima de 16 µg/mL no momento da sutura do tórax. Apesar de estudos recentes favorecerem a utilização de dose única de antibioticoprofilaxia, os dados ainda não são conclusivos para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, assim o uso do esquema posológico dose única deverá ser utilizado em circunstâncias que o cirurgião considerar ótima para o paciente (classe IIa, nível B), contudo, o tempo de cirurgia deverá ser considerado ⁽¹⁰⁷⁾.

Considerando o esquema posológico, há evidência indicando que a antibioticoprofilaxia por 48 horas é tão efetiva quanto a realizada em 24 horas, (classe IIa, nível B); contudo, a utilização de antibiótico e/ou esquema posológico inadequados poderá selecionar microorganismos resistentes ⁽¹⁰⁷⁾. O esquema posológico utilizado neste estudo mostrou que concentrações plasmáticas médias de cefuroxima foram superiores a quatro vezes a MIC até três horas após cada *bolus*, exceto para o terceiro e quarto *bolus* dos grupos RM sem CEC e RM com CEC,

respectivamente, estando sempre acima da MIC, sem diferenças entre os grupos. Além disso, as curvas de sobrevivência de Kaplan-méier mostraram que seis horas após cada *bolus* a porcentagem de pacientes com concentrações plasmáticas de cefuroxima acima de quatro vezes a MIC era baixa, indicando a necessidade da redução do intervalo entre as doses.

A média da meia-vida de eliminação da cefuroxima foi 2,2 h e 2,3 h para os grupos RM com e sem CEC, respectivamente (Tabela 10). Encurtar o intervalo entre doses de 6 h para 4 h ao invés da utilização de altas doses em longos intervalos poderia ser o esquema posológico mais adequado para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Devem ser destacadas ainda algumas considerações sobre a casuística e o método utilizados neste estudo. A exclusão de pacientes com idade superior a 80 anos justifica-se pelas mudanças fisiológicas de função renal nesta faixa etária, com possível alteração na eliminação de agentes hidrofílicos como a cefuroxima⁽²³⁾, fato observado, também, em indivíduos com nefrectomia unilateral⁽¹¹³⁾. Portanto excluíram-se pacientes com creatinina sérica igual ou superior a 1,4 mg/dl. A estimativa posterior do *clearance* de creatinina⁽¹⁰⁰⁾ dos pacientes incluídos no estudo permitiu observar que alguns pacientes com creatinina sérica normal no pré-operatório apresentaram estimativa de depuração plasmática de creatinina inferior à normalidade, sem diferença entre os dois grupos.

Os pacientes dos dois grupos foram comparáveis em relação ao peso e ao IMC; foram excluídos obesos com índice de massa corpórea (IMC) superior a 35 kg/m², primeiramente porque a prescrição de fármacos para pacientes obesos pode ser difícil uma vez que a dosagem baseada nos parâmetros farmacocinéticos

obtidos de pacientes não obesos induz erros, e a alteração do fluxo sanguíneo regional pode ser uma das causas da alteração na difusão tecidual de fármacos⁽¹¹⁴⁾. Além disso, a obesidade é fator de risco para desenvolvimento de mediastinite no pós-operatório^(41, 42).

A avaliação da função hepática pré-operatória para inclusão dos pacientes no estudo foi realizada indiretamente pela análise da atividade de protrombina e, apesar de existirem diferenças entre os grupos, nenhum dos pacientes incluídos apresentava valores abaixo da faixa de normalidade, antecedente de hepatite, sorologia positiva para hepatite, insuficiência cardíaca congestiva que sugerisse alteração funcional hepática secundária ou que fizesse uso de anticoagulante tipo cumarínico. Em relação à função cardíaca, foram incluídos no estudo apenas pacientes portadores de fração de ejeção de ventrículo esquerdo superior a 35%. Modificações estas que por agravarem alterações hemodinâmicas proporcionadas pela CEC, poderiam desvirtuar a farmacocinética dos fármacos individualmente. Estes critérios de exclusão podem ser responsáveis pela homogeneidade da amostra e pela semelhança encontrada na estratificação de risco cirúrgico pré-operatório avaliado pelo escore de Parsonnet.

Os pacientes foram operados por equipes cirúrgicas diferentes e houve maior número de enxertos no grupo RM com CEC, apesar de não existir diferença no tempo cirúrgico entre os grupos, o que é facilmente justificado pela impossibilidade de escolha aleatória dos pacientes para os grupos. Uma vez que a revascularização sem CEC envolve maior habilidade e tempo para a realização das anastomoses, os pacientes que necessitavam de muitos enxertos ou que apresentavam maior dificuldade para realização dos mesmos foram alocados pelo cirurgião para serem submetidos à circulação extracorpórea.

A circulação extracorpórea, de fato, proporcionou um ambiente experimental capaz de alterar a cinética dos fármacos; ou seja, os pacientes do grupo RM com CEC sofreram influência da utilização da hipotermia, hemodiluição, hipotensão e mudança de fluxo para não pulsátil ^(21, 23), apesar de não apresentarem diferenças intraoperatórias em relação à diurese total, ao volume de cristalóide infundido e ao número de concentrados de hemácias transfundidas.

A dosagem da cefuroxima por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) tem sido descrita por vários autores desde a década de 1970 ^(98, 101, 115-117). Apesar do surgimento de outros métodos ^(1, 14), ela continua sendo escolhida pela seletividade, precisão e linearidade na faixa de trabalho requerida, sendo o método utilizado neste estudo, desenvolvido e validado por Nascimento *et al.* ^(16, 101).

Em relação ao modelo farmacocinético, o mesmo é ajustado conforme a curva de decaimento observada e não há um modelo fixo para cada fármaco. Foi utilizado o modelo monocompartimental, com base no delineamento da coleta de amostras sanguíneas após cada administração do fármaco, também já utilizado em outros estudos ^(15, 16, 98, 101).

Para avaliar a influência da CEC sobre as concentrações plasmáticas da cefuroxima, considerando que os dois grupos seriam avaliados em vários momentos optou-se por ANOVA por ser notório que os testes paramétricos são mais robustos que os testes disponíveis para variáveis não paramétricas. Assim, foi feita a transformação logarítmica dos dados e testada a normalidade por meio da aplicação de Shapiro-Wilk; contudo, para facilitar a interpretação dos dados, a apresentação descritiva foi feita sem a transformação logarítmica.

Ao final, persiste a dúvida em relação ao melhor esquema posológico para garantir níveis plasmáticos de cefuroxima compatíveis com a correta prevenção da infecção do sítio cirúrgico em pacientes submetidos a operações cardíacas com CEC, principalmente contra bactérias resistentes a antibióticos. Entretanto, este estudo confirmou que a CEC com duração inferior a 2 horas, com pacientes submetidos a hipotermia moderada não influencia as concentrações plasmáticas ou a cinética da cefuroxima sendo desnecessária a dose adicional de antibiótico após a CEC.

Além disso, diminuir o intervalo entre as doses de 6 h para 4 h (esquema recomendado pelo fabricante) ao invés da utilização de doses maiores em maiores intervalos, pode ser o melhor esquema posológico para pacientes submetidos à RM com duração da CEC inferior a 2 horas.

7 CONCLUSÕES

A circulação extracorpórea, com tempo médio de duração em minutos de 59,7 ($\pm 21,1$) e com temperatura mínima média atingida de 29,9 °C ($\pm 1,3$ °C), não alterou as concentrações plasmáticas nem os parâmetros farmacocinéticos da cefuroxima, no esquema posológico utilizado.

Houve proteção antimicrobiana adequada no intraoperatório. Contudo, o esquema posológico ideal permanece indeterminado e os dados da farmacocinética devem ser melhor considerados para a escolha do intervalo entre as doses.

8 *REFERÊNCIAS*

1. Mand'ak J, Pojar M, Malakova J, Lonsk V, Palicka V, Zivny P. Tissue and plasma concentrations of cephuroxime during cardiac surgery in cardiopulmonary bypass--a microdialysis study. *Perfusion*. 2007;22(2):129-36.
2. Jakob HG, Borneff-Lipp M, Bach A, von Puckler S, Windeler J, Sonntag H, et al. The endogenous pathway is a major route for deep sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(2):154-60.
3. Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(3):590-9.
4. Ferreira FAPB, Marin MLGM, Strabelli TMV, Carmona MJC. Como o anestesiológista pode contribuir para a prevenção de infecção no paciente cirúrgico. *Rev Bras Anesthesiol (Rio de Janeiro)*. 2009;59(6):756-66.
5. Garton AM, Rennie RP, Gilpin J, Marrelli M, Shafran SD. Comparison of dose doubling with probenecid for sustaining serum cefuroxime levels. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(6):903-6.
6. Pass SE, Miyagawa CI, Healy DP, Ivey TD. Serum concentrations of cefuroxime after continuous infusion in coronary bypass graft patients. *Ann Pharmacother*. 2001;35(4):409-13.
7. Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H. Comparison of vancomycin and cefuroxime for infection prophylaxis in coronary artery bypass surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(4):234-9.

8. Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H. Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for coronary artery bypass surgery? An analysis of peri- and postoperative serum cefuroxime and vancomycin levels. *J Hosp Infect.* 1997;37(3):237-47.
9. Doebbeling BN, Pfaller MA, Kuhns KR, Massanari RM, Behrendt DM, Wenzel RP. Cardiovascular surgery prophylaxis. A randomized, controlled comparison of cefazolin and cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(6):981-9.
10. Townsend TR, Reitz BA, Bilker WB, Bartlett JG. Clinical trial of cefamandole, cefazolin, and cefuroxime for antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(4):664-70.
11. Kernodle DS, Classen DC, Burke JP, Kaiser AB. Failure of cephalosporins to prevent *Staphylococcus aureus* surgical wound infections. *JAMA.* 1990 Feb 16;263(7):961-6.
12. Kriaras I, Michalopoulos A, Michalis A, Palatianos G, Economopoulos G, Anagnostopoulos C, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1997;38(6):605-10.
13. Popovic M, Vujadinovic B, Stefanovic D, Vranes M. [Comparative study of the value of a single dose of mezlocillin versus continuous therapy with cefuroxime-garamycin in the prevention of infection in cardiovascular surgery]. *Acta Chir Iugosl.* 1988;35(1):5-20.
14. Pojar M, Mandak J, Malakova J, Jokesova I. Tissue and plasma concentrations of antibiotic during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass--microdialysis study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008; 152(1):139-45.
15. Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO, Jr., Santos SR. Perioperative cefuroxime pharmacokinetics in cardiac surgery. *Clinics (Sao Paulo).* 2007;62(3):257-60.

16. Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO, Jr., Santos SR. Systemic availability of prophylactic cefuroxime in patients submitted to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *J Hosp Infect.* 2005;59(4):299-303.
17. Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1357-63.
18. Wells FC, Newsom SW, Rowlands C. Wound infection in cardiothoracic surgery. *Lancet.* 1983;1(8335):1209-10.
19. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(11):589-96.
20. Al-Momany NH, Al-Bakri AG, Makahleh ZM, Wazaify MM. Adherence to international antimicrobial prophylaxis guidelines in cardiac surgery: a Jordanian study demonstrates need for quality improvement. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):262-71.
21. Mets B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(3):261-73.
22. Kamath BS, Thomson DM, Johnston B. Administration of drugs during cardiopulmonary bypass. An analysis of the fate of a bolus injected through different routes using radio-active technetium. *Anaesthesia.* 1980;35(9):908-13.
23. Buylaert WA, Herregods LL, Mortier EP, Bogaert MG. Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17(1):10-26.

24. Berkhout J, Visser LG, van den Broek PJ, van de Klundert JA, Mattie H. Clinical pharmacokinetics of cefamandole and ceftazidime administered by continuous intravenous infusion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):1862-6.
25. Caffarelli AD, Holden JP, Baron EJ, Lemmens HJ, D'Souza H, Yau V, et al. Plasma cefazolin levels during cardiovascular surgery: effects of cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(6):1338-43.
26. Kirkpatrick CM, Howard G, Vella-Brincat J. Comment: serum concentrations of cefuroxime after continuous infusion in coronary bypass graft patients. *Ann Pharmacother.* 2001;35(10):1295-6.
27. Kriaras I, Michalopoulos A, Turina M, Geroulanos S. Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18(4):440-6.
28. Vuorisalo S. Surgical site infections after coronary artery bypass surgery, with special reference to antibiotic prophylaxis and risk factors. *Ann Chir Gynaecol.* 1998;87(1):81-2.
29. Nascimento JWN. *Estudo da disposição cinética da cefuroxima em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e hipotermia* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2004.
30. Association AH. Heart Disease & Stroke Statistics - 2009 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2009. Available from: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/123783441267009Heart%20and%20Stroke%20Update.pdf>.

31. Ribeiro AL, Gagliardi SP, Nogueira JL, Silveira LM, Colosimo EA, Lopes do Nascimento CA. Mortality related to cardiac surgery in Brazil, 2000-2003. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(4):907-9.
32. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2174-83.
33. Nilsson J, Algotsson L, Høglund P, Luhrs C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J*. 2006;27(7):867-74.
34. Granton J, Cheng D. Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12(3):167-74.
35. Giammaria M, Maisano F, Bobbio M, Cuni D, Alfieri O, Pinna Pintor P. Models of preoperative risk stratification in cardiac surgery: the prediction of mortality or of survival. *G Ital Cardiol*. 1998;28(11):1261-72.
36. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110(14):e340-437.
37. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dorge H, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1548-59.

38. Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65(4):1050-6.
39. Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, Ross CS, Morton JR, Norotsky M, et al. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):2004-7.
40. Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, Jones KC, Reppen ML, Smith EM, et al. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(1):108-14.
41. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation.* 1995;92(8):2245-51.
42. Bitkover CY, Gardlund B. Mediastinitis after cardiovascular operations: a case-control study of risk factors. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(1):36-40.
43. Blasco-Colmenares E, Perl TM, Guallar E, Baumgartner WA, Conte JV, Alejo D, et al. Aspirin plus clopidogrel and risk of infection after coronary artery bypass surgery. *Arch Intern Med.* 2009;169(8):788-96.
44. Paletta CE, Huang DB, Fiore AC, Swartz MT, Rilloraza FL, Gardner JE. Major leg wound complications after saphenous vein harvest for coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(2):492-7.
45. Dan M, Heller K, Shapira I, Vidne B, Shibolet S. Incidence of erysipelas following venectomy for coronary artery bypass surgery. *Infection.* 1987;15(2):107-8.

46. Olsen MA, Krauss M, Agniel D, Schootman M, Gentry CN, Yan Y, et al. Mortality associated with bloodstream infection after coronary artery bypass surgery. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1537-46.
47. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1229-39.
48. Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, et al. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(12):780-5.
49. Mauermann WJ, Nemergut EC. The anesthesiologist's role in the prevention of surgical site infections. *Anesthesiology*. 2006;105(2):413-21; quiz 39-40.
50. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1706-15.
51. El Oakley R, Paul E, Wong PS, Yohana A, Magee P, Walesby R, et al. Mediastinitis in patients undergoing cardiopulmonary bypass: risk analysis and midterm results. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1997;38(6):595-600.
52. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):322-30.
53. Garzone P, Lyon J, Yu VL. Third-generation and investigational cephalosporins: I. Structure-activity relationships and pharmacokinetic review. *Drug Intell Clin Pharm*. 1983;17(7-8):507-15.

54. Spratt BG, Cromie KD. Penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria. *Rev Infect Dis.* 1988;10(4):699-711.
55. Novak R, Charpentier E, Braun JS, Tuomanen E. Signal transduction by a death signal peptide: uncovering the mechanism of bacterial killing by penicillin. *Mol Cell.* 2000;5(1):49-57.
56. Frere JM. Mechanism of action of beta-lactam antibiotics at the molecular level. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(23):2203-10.
57. Gold HS, Moellering RC, Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med.* 1996;335(19):1445-53.
58. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 1997;24 Suppl 1:S85-8.
59. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med.* 1993;94(3):313-28.
60. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5):1107-13.
61. Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby GA. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Clin Microbiol.* 1994;32(3):691-6.

-
62. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(11):2200-9.
63. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1917-24.
64. Tartaglione TA, Polk RE. Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985;19(3):188-98.
65. Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin North Am*. 1995;79(4):705-19.
66. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):338-48.
67. Noel GJ. Clinical profile of ceftobiprole, a novel beta-lactam antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13 Suppl 2:25-9.
68. Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1996;52(1):125-58.
69. Emmerson AM. Cefuroxime axetil. *J Antimicrob Chemother*. 1988;22(2):101-4.
70. Konishi K, Suzuki H, Hayashi M, Saruta T. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil in patients with normal and impaired renal function. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31(3):413-20.

71. Carmona MJ, Malbouisson LM, Pereira VA, Bertoline MA, Omosako CE, Le Bihan KB, et al. Cardiopulmonary bypass alters the pharmacokinetics of propranolol in patients undergoing cardiac surgery. *Braz J Med Biol Res* (Ribeirão Preto). 2005;38(5):713-21.
72. Mets B, Rose-Innes C, Lotz Z, Hickman R, Chalton D. Comparison of in vivo and ex vivo porcine liver function using the same liver. *J Hepatol*. 1993;17(1):3-9.
73. Rosen DA, Rosen KR. Elimination of drugs and toxins during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11(3):337-40.
74. Holley FO, Ponganis KV, Stanski DR. Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1982;7(3):234-51.
75. Wood M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1986;65(7):786-804.
76. Wood M, Shand DG, Wood AJ. Propranolol binding in plasma during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1979;51(6):512-6.
77. Morrell DF, Harrison GG. Lignocaine kinetics during cardiopulmonary bypass. Optimum dosage and the effects of haemodilution. *Br J Anaesth*. 1983;55(12):1173-7.
78. Mori A, Watanabe K, Onoe M, Watarida S, Nakamura Y, Magara T, et al. Regional blood flow in the liver, pancreas and kidney during pulsatile and nonpulsatile perfusion under profound hypothermia. *Jpn Circ J*. 1988;52(3):219-27.
79. Mathie RT. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1993;21(2 Suppl):S72-6.

-
80. Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC. Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation*. 1971;43(2):205-11.
81. Wilkinson GR. Pharmacokinetics of drug disposition: hemodynamic considerations. *Annu Rev Pharmacol*. 1975;15:11-27.
82. Stanley TH. Arterial pressure and deltoid muscle gas tensions during cardiopulmonary bypass in man. *Can Anaesth Soc J*. 1978;25(4):286-90.
83. Larsen JA. The effect of cooling on liver function in cats. *Acta Physiol Scand*. 1971;81(2):197-207.
84. McAllister RG, Jr., Tan TG. Effect of hypothermia on drug metabolism. In vitro studies with propranolol and verapamil. *Pharmacology*. 1980;20(2):95-100.
85. Puig MM, Warner W, Tang CK, Laorden ML, Turndorf H. Effects of temperature on the interaction of morphine with opioid receptors. *Br J Anaesth*. 1987;59(11):1459-64.
86. Antognini JF. Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20 degrees C. *Anesthesiology*. 1993;78(6):1152-6.
87. Roth RA, Wiersma DA. Role of the lung in total body clearance of circulating drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4(5):355-67.
88. Hall R. The pharmacokinetic behaviour of opioids administered during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1991;38(6):747-56.
89. Bentley JB, Conahan TJ, 3rd, Cork RC. Fentanyl sequestration in lungs during cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34(5):703-6.

90. Okutani R, Philbin DM, Rosow CE, Koski G, Schneider RC. Effect of hypothermic hemodilutional cardiopulmonary bypass on plasma sufentanil and catecholamine concentrations in humans. *Anesth Analg*. 1988;67(7):667-70.
91. Skacel M, Knott C, Reynolds F, Aps C. Extracorporeal circuit sequestration of fentanyl and alfentanil. *Br J Anaesth*. 1986;58(9):947-9.
92. Batlouni M. Princípios básicos da Farmacologia Clínica: I. Farmacocinética. In: Batlouni M, Ramires JAF, editors. *Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular*. São Paulo: Ed. Atheneu; 1999. p. 1-16.
93. Wilkinson GR. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's - *The Pharmacological Basis of therapeutics*. 10th ed. Chicago: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. p. 3-29.
94. Ritschel WA. *Handbook of Basic Pharmacokinetics...including clinical applications*. Hamilton, IL: Drug Intelligence Publications, Inc.; 1992.
95. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1995.
96. Fellingner EK, Leavitt BJ, Hebert JC. Serum levels of prophylactic cefazolin during cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(4):1187-90.
97. Zanetti G, Giardina R, Platt R. Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(5):828-31.
98. Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO, Jr., Santos SR. Penetration of cefuroxime in subcutaneous tissue during coronary artery bypass grafting surgery. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(31):3960-4.

-
99. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*. 1989;79(6 Pt 2):I3-12.
100. Prough DS, Foreman AS. Anesthesia and Renal Function. In: *International Anesthesia Research Society*, editor. Review Course Lectures. Cleveland: Ed. Cleveland; 1989. p. IARS 7-11.
101. Nascimento JW, Omosako CE. Micrométodo para quantificação de cefuroxima em plasma através da cromatografia líquida de alta eficiência. Aplicação na profilaxia de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. *Rev Bras Ciencias Farmaceuticas* (São Paulo). 2003;39(3):265- 72.
102. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. second edition ed. Boston: PWS Publishers; 1986.
103. Timm NH. *Multivariate Analysis with Applications in Educations and Psychology*. Monterrey: CA Brooks/ Cole; 1975.
104. Pangano M, Gauvreau K. *Princípios de Bioestatística*. 2º edição ed. São Paulo: Thomson Learning Ltda; 2004.
105. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(3):968-72.
106. Polk RE, Archer GL, Lower R. Cefamandole kinetics during cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther*. 1978; 23(4):473-80.
107. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(1):397-404.

108. Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1569-76.
109. Frey DJ, Reichmann AK, Mauch H, Kaiser D. "Single-shot" antibiotic prophylaxis in thoracic surgery; reduction of the postoperative infection rate. *Infection.* 1993;21 Suppl 1:S35-44.
110. Kaiser AB, Kernodle DS. Inappropriate dosing of cefuroxime in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103(1):167-8.
111. Mastoraki S, Michalopoulos A, Kriaras I, Geroulanos S. Cefuroxime as antibiotic prophylaxis in coronary artery bypass grafting surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(4):442-6.
112. Paul M, Porat E, Raz A, Madar H, Fein S, Bishara J, et al. Duration of antibiotic prophylaxis for cardiac surgery: prospective observational study. *J Infect.* 2009;58(4):291-8.
113. Drozdziak 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(5):524-8.
114. Poirier JM, Le Jeunne C, Cheymol G, Cohen A, Barre J, Hugues FC. Comparison of propranolol and sotalol pharmacokinetics in obese subjects. *J Pharm Pharmacol.* 1990;42(5):344-8.
115. Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Liquid chromatographic assay of cerfuroxime in serum. *Clin Chem.* 1978;24(2):365-7.

116. Nilsson-Ehle I, Yoshikawa TT, Schotz MC, Guze LB. Quantitation of antibiotics by high-pressure liquid chromatography: cephalothin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978 ;13(2):221-7.
117. Bundtzen RW, Toothaker RD, Nielson OS, Madsen PO, Welling PG, Craig WA. Pharmacokinetics of cefuroxime in normal and impaired renal function: comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiological assays. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;19(3):443-9.

APÊNDICES

I. Dados Individuais

Os quadros seguintes apresentam os valores individuais de cada atributo em cada momento do estudo.

Quadro I: Dados demográficos individuais dos pacientes do grupo RM com CEC

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)
RL	66	Masculino	63	1,7	21,80
AAR	73	Feminino	60	1,6	23,44
CAB	51	Masculino	69	1,59	27,29
NGDF	59	Feminino	79	1,6	30,86
AFD	43	Masculino	84	1,74	27,74
JMCB	53	Masculino	65	1,65	23,88
EAG	64	Masculino	74	1,62	28,20
DML	69	Feminino	67	1,65	24,61
AMJL	55	Feminino	58	1,57	23,53
DES	60	Masculino	65	1,62	24,77

Quadro II: Dados demográficos individuais dos pacientes do grupo RM sem CEC

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)
JB	53	Masculino	80	1,68	28,34
JVC	62	Masculino	90	1,86	26,01
LFO	65	Feminino	54	1,52	23,37
ABS	53	Masculino	89	1,76	28,73
SMR	66	Feminino	80	1,6	31,25
MRS	52	Masculino	80	1,65	29,38
NAF	71	Feminino	69	1,72	23,32
DM	54	Masculino	68	1,68	24,09
JDLC	60	Feminino	79	1,6	30,86

Quadro III. Dados individuais referentes ao escore de Parsonnet, aos valores de ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), *clearance* estimado de creatinina (mL/min), tempo (s) e atividade de protrombina (%) do grupo RM com CEC

Paciente	Escore de Parsonnet	Glicemia (mg/dL)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	<i>Clearance</i> calculado (mL/min)	Tempo de protrombina (s)	Atividade protrombina (%)
RL	2	74	18	0,57	113,59		
AAR	3	72	34	0,9	62,04	11,4	95
CAB	3	124	37	1	85,29	11,5	76,1
NGDF	3	163	36	0,78	113,94	11,5	100
AFD	1	126	19	0,79	143,25	11,5	83,1
JMCB	1	108	28	1,2	65,45	12	100
EAG	1	93	35	0,94	83,2		
DML	3	101	30	1	66,07		
AMJL	4	99	22	1	68,47	12,2	90
DES	1	96	39	0,8	90,28	11,7	100

Quadro IV: Dados individuais referentes ao escore de Parsonnet, aos valores de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), *clearance* estimado de creatinina (mL/min), tempo (s) e atividade de protrombina (%) do grupo RM sem CEC

Paciente	Escore de Parsonnet	Glicemia (mg/dL)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	<i>Clearance</i> calculado (mL/min)	Tempo de protrombina (s)	Atividade protrombina (%)
JB	2	138	31	1,2	77,95	12	100
JVC	2	85	30	1	97	11,5	76,9
LFO	3	100	30	1	56,25	12	100
ABS	1	123	31	0,8	107,54	13,8	77
SMR	3	104	44	0,96	85,65		
MRS	1	95	43	1	97,77	12,9	81,8
NAF	4	90	27	0,89	64,08	14,7	80
DM	2	166	34	1,1	73,84	12	100
JDLC	3	135	39	1,3	67,52	11,5	76,9

Quadro V: Dados individuais do tempo de cirurgia, tempo de circulação extracorpórea, tempo de pinçamento e número de enxertos coronários realizados nos pacientes do grupo RM com CEC

Paciente	Número enxertos	Tempo de cirurgia (minutos)	Tempo de CEC (minutos)	Tempo de clampeamento (minutos)	Temperatura mínima (°C)	Pressão arterial mínima (mmHg)
RL	3	116	38	23	29	35
AAR	3	92	36	21	30	40
CAB	5	127	63	45	32,2	35
NGDF	4	117	49	30	30	55
AFD	4	202	110	80	28	40
JMCB	5	142	75	44	31	35
EAG	4	137	55	33	30	25
DML	4	105	53	33	28	45
AMJL	3	208	56	24	31	55
DES	5	132	62	37	30	30

Quadro VI: Dados individuais do tempo de cirurgia, tempo de circulação extracorpórea, tempo de pinçamento e número de enxertos coronários realizados nos pacientes do grupo RM sem CEC

Paciente	Número de enxertos	Tempo de cirurgia (minutos)	Temperatura mínima (°C)	Pressão arterial mínima (mmHg)
JB	3	233	35	65
JVC	3	283	35	60
LFO	2	135	35	50
ABS	1	125	34	65
SMR	1	75	34	60
MRS	4	240	35	65
NAF	2	130	35	55
DM	1	127	33	50
JDLC	2	128	36	50

Quadro VII: Dados individuais da diurese na CEC e diurese total e uso de manitol, furosemide e reposição volêmica na CEC e durante o intraoperatório nos pacientes do grupo RM com CEC

Paciente	Diurese (mL)	Diurese CEC (mL)	Furosemide	Manitol	Volume cristaloide CEC (mL)	Volume cristaloide cirurgia (mL)
RL	750	200	não	sim	1.250	2.750
AAR	850	350	não	sim	1.000	2.500
CAB	600	250	não	sim	1.000	3.000
NGDF	600	200	não	sim	1.000	3.000
AFD	1.600	800	não	sim	1.000	4.500
JMCB	600	150	não	sim	1.100	3.250
EAG	700	400	não	sim	1.000	2.500
DML	600	400	não	sim	1.000	3.500
AMJL	900	700	não	sim	1.000	4.000
DES	950	500	sim	sim	1.000	4.000

Quadro VIII: Dados individuais da diurese total e uso de manitol, furosemide e reposição volêmica durante o intraoperatório nos pacientes do grupo RM sem CEC

Paciente	Diurese (mL)	Furosemide	Manitol	Volume cristaloide cirurgia (mL)
JB	800	sim	não	3.500
JVC	1.000	sim	não	4.000
LFO	800	não	não	4.000
ABS	700	não	não	3.500
SMR	500	não	não	3.500
MRS	1.200	não	não	4.500
NAF	600	não	não	3.500
DM	600	não	não	2.500
JDLC	500	não	não	3.500

Quadro IX: Dados individuais do hematócrito inicial, mínimo, final e utilização de hemoderivados do grupo RM com CEC

Paciente	Hematócrito inicial (%)	Hematócrito mínimo (%)	Hematócrito final (%)	Concentrado hemácias (unidades)
RL	36,6	21,1	23,7	2
AAR	36,6	22,7	26,8	2
CAB	41	26,5		1
NGDF	44	25	29,2	2
AFD	45,4	24,5	31	1
JMCB	38,6	24,7	29,2	1
EAG	43,6	27	28,9	0
DML	34,9	23,8	23,6	1
AMJL	42	16,2	26,2	3
DES	40,6	26	27,4	0

Quadro X: Dados individuais do hematócrito inicial, mínimo, final e utilização de hemoderivados do grupo RM sem CEC

Paciente	Hematócrito inicial (%)	Hematócrito mínimo (%)	Hematócrito final (%)	Concentrado hemácias (unidades)
JB	41	35,8	39	1
JVC	39	29,5	31	5
LFO	39,3	28	31	2
ABS	35	33,3	35,1	1
SMR	37	33,8	33,8	0
MRS	37,3	24,6	24,6	0
NAF	30	18,8	21	3
DM	43,9	31,3	37,8	0
JDLC	37,7	23	28	2

Quadro XI: Dados individuais dos tempos (horas) em que foram coletadas as amostras sanguíneas para dosagem plasmática após *bolus* de 1,5 g de cefuroxima, no grupo RM com CEC

Paciente	Tempo 2 (horas)	Tempo 3 (horas)	Tempo 4 (horas)	Tempo 5 (horas)	Tempo 6 (horas)	Tempo 7 (horas)	Tempo 8 (horas)
RL	0,25	0,5	0,75	1	2	3	6
AAR	0,25	0,5	0,58	1	2	3,93	6,95
CAB	0,27	0,52	0,6	1	2	3	6
NGDF	0,25	0,5	0,63	1	2	3	6
AFD	0,25	0,5	0,75	1,25	2	3	6
JMCB	0,25	0,5	0,58	1	2	3	6
EAG	0,27	0,5	0,52	1,02	2	3,02	6,02
DML	0,25	0,5	0,75	1	2	3	6
AMJL	0,25	0,47	0,5	1	2	3	5,95
DES	0,25	0,5	0,53	1	2	3	6

Quadro XII: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas nos tempos descritos no Quadro X, nas seis horas seguintes ao *bolus* de 1,5 g de cefuroxima, no grupo RM com CEC

Paciente	Amostra 2 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 3 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 4 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 5 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 6 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 7 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 8 ($\mu\text{g/mL}$)
RL	79,09	52,04	50,46	54,85	33,49	25,52	13,49
AAR	114,91	88,23	61	42,51	35,11	21,3	7,78
CAB	125,9	77,57	69,94	62,17	41,33	27,99	10,43
NGDF	120,24	75,68	67,12	50,18	29,94	16,08	5,6
AFD	21,48	66,32	114,71	49,08	36,74	33,98	22,85
JMCB	111,93	61,71	68,12	52,97	32,22	23,61	8,25
EAG	55,47	44,78	50,41	36,6	19,22	12,44	5,88
DML	67,32	57,3	31,492	46,07	31,45	17,73	89,34
AMJL	87,44	86,93	57,98	51,36	30,23	20,37	12,31
DES	95,35	89,26	77,74	54,72	72,13	20,38	9,67

Quadro XIII: Dados individuais dos tempos (horas) em que foram coletadas as amostras sanguíneas para dosagem plasmática após *bolus* de 1,5 g de cefuroxima, no grupo RM sem CEC

Paciente	Tempo 2 (horas)	Tempo 3 (horas)	Tempo 4 (horas)	Tempo 5 (horas)	Tempo 6 (horas)	Tempo 7 (horas)	Tempo 8 (horas)
JB	0,25	0,5	0,75	1	2	3	6
JVC	0,25	0,5	0,73	1	2	3	6
LFO	0,25	0,5	0,75	1	2	3	6
ABS	0,25	0,5	0,92	1	2	3	6
SMR	0,25	0,33	0,75	1	2	3	6
MRS	0,25	0,45	0,75	1	2	3	6
NAF	0,25	0,5	0,75	1	2	3	6
DM	0,33	0,5	0,75	1	2	3,12	6
JDLC	0,25	0,42	0,5	1	2	3	6,08

Quadro XIV: Dados individuais das concentrações plasmáticas ($\mu\text{g/mL}$) de cefuroxima coletadas nos tempos descritos no Quadro X, nas seis horas seguintes ao *bolus* de 1,5 g de cefuroxima, no grupo RM sem CEC

Paciente	Amostra 2 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 3 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 4 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 5 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 6 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 7 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 8 ($\mu\text{g/mL}$)
JB	116,17	112,1	32,82	94,33	54,98	23,84	24,29
JVC	51,36	39,95	31,99	31,39	16,35	13,31	5,14
LFO	85,03	90,97	68,91	56,66	34	28,6	16,1
ABS	32,48	15,32		25,18	16,21	4,55	4,25
SMR	114,75	156,56	73,04	75,98	47,99	21,71	25,41
MRS	65,51	52,02	38,05	38	28	13,3	8,16
NAF	229,03	154,86	117,45	100,67	67,81	27,42	20,78
DM	65,45	60,7	46,82	43,26	22,48	9,99	5,28
JDLC	75,3	70,31	41,12	54	41,97	28,98	10,38

Quadro XV: Dados individuais dos tempos (horas) em que foram coletadas as amostras sanguíneas para dosagem plasmática após *bolus* de 1,5 g de cefuroxima, em momentos críticos para antibioticoprofilaxia e as respectivas concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$), no grupo RM com C EC

Paciente	Incisão amostra 9		Início CEC amostra 10		Pós protamina amostra 11		Final cirurgia amostra 12	
	(h)	($\mu\text{g/mL}$)	(h)	($\mu\text{g/mL}$)	(h)	($\mu\text{g/mL}$)	(h)	($\mu\text{g/mL}$)
RL	0,83	53,68	1,62	24,95	2,35	42,64	2,77	39,2
AAR	0,58	50,91	1,32	33,26	1,88	29,72	2,12	19,7
CAB	0,6	84,25	1,3	31,07	2,22	38,55	2,88	32,52
NGDF	0,63	72,55	1,28	32,52	2,05	31,47	2,5	27,16
AFD	1,25	49,08	1,38	17,52	4,28	20,95	4,62	18,63
JMCB	0,75	68,12	1,38	16,08	2,58	31,78	2,95	24,91
EAG	0,5	44,78	1,38	18,33	2,33	24,81	2,77	17,18
DML	0,75	31,492	1,2	32,26	2,17	27,11	2,5	21,09
AMJL	0,47	86,93	1,55	33,01	2,53	26,16	3,93	25,61
DES	0,53	88,78	1,55	34,96	2,62	27,04	2,83	31,39

Quadro XVI: Dados individuais dos tempos (horas) em que foram coletadas as amostras sanguíneas para dosagem plasmática após *bolus* de 1,5 g de cefuroxima, em momentos críticos para antibioticoprofilaxia e as respectivas concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$), no grupo RM sem CEC

Paciente	Incisão amostra 9		Início CEC amostra 10		Pós protamina amostra 11		Final cirurgia amostra 12	
	(h)	($\mu\text{g/mL}$)	(h)	($\mu\text{g/mL}$)	(h)	($\mu\text{g/mL}$)	(h)	($\mu\text{g/mL}$)
JB	0,78	32,82	1,98	40,14	4,17	60,31	4,67	17,85
JVC	0,57	16,42	1,58	16,42	4,75		5,28	8,65
LFO	0,67	78,26	1,08	66,29	2,42	33,66	2,82	36,37
ABS	1,92	16,21	2,83	19,5	3,75	14,88	4	5,84
SMR	0,33	156,56	1,08	80,13	1,58	83,02	1,75	64,99
MRS	0,45	52,02	1,42	46,23	4	16,94	4,5	13,3
NAF	0,58	171,53	1,28	120,43	2,5	53,33	2,7	22,894
DM	1	35,03	2	18,49	2,75	17,11	3,12	9,99
JDLC	0,42	70,31	1,38	70,31	2,43	28,39	2,55	35,52

Quadro XVII: Dados individuais dos tempos (horas) em que foram coletadas as amostras sanguíneas para dosagem plasmática após *bolus* de 1,5 g de cefuroxima, durante a CEC, no grupo RM com CEC

Paciente	Pré CEC (h)	5 min CEC (h)	15 min CEC (h)	30 min CEC (h)	45 min CEC (h)	Final CEC (h)
RL	1	1,62	1,83	2,08	2,33	2,35
AAR	1	1,32	1,5	1,75	1,87	1,88
CAB	1	1,3	1,6	1,75	2,05	2,22
NGDF	1	1,28	1,47	1,72	1,97	2,05
AFD	1	1,38	1,58	2,83	3,08	4,28
JMCB	1	1,38	1,57	1,88	2,08	2,58
EAG	1,02	1,38	1,6	1,85	2,1	2,33
DML	1	1,2	1,42	1,67	1,92	2,17
AMJL	1	1,55	1,75	2	2,25	2,53
DES	1	1,55	1,8	2,05	2,3	2,62

Quadro XVIII: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas nos tempos descritos no Quadro XVII, durante a CEC, no grupo RM com CEC

Paciente	Pré CEC amostra 5 ($\mu\text{g/mL}$)	5 min CEC amostra 10 ($\mu\text{g/mL}$)	15 min CEC amostra 13 ($\mu\text{g/mL}$)	30 min CEC amostra 14 ($\mu\text{g/mL}$)	45 min CEC amostra 15 ($\mu\text{g/mL}$)	Final CEC amostra 11 ($\mu\text{g/mL}$)
RL	54,85	24,95	40,87	33,49	38,74	42,64
AAR	42,51	33,26	32,41	28,01	29,99	29,72
CAB	62,17	31,07	51,28	45,68	44,14	38,55
NGDF	50,18	32,52	38,62	34,76	36,8	31,47
AFD	102,06	17,52	45,24	41,65	34,42	20,95
JMCB	52,97	16,08	47,36	39,96	42,34	31,78
EAG	36,6	18,33	28,69	25,86	24,62	24,81
DML	46,07	32,26	41,68	34,18	33,05	27,11
AMJL	51,36	33,01	30,68	30,23	31,74	26,16
DES	54,72	34,96	34,2	72,13	38,82	27,04

Quadro XIX: Dados individuais dos tempos (horas) em que foram coletadas as amostras sanguíneas para dosagem plasmática após *bolus* de 1,5 g de cefuroxima, em período correspondente à CEC, no grupo RM sem CEC

Paciente	Pré CEC (h)	5 min CEC (h)	15 min CEC (h)	30 min CEC (h)	45 min CEC (h)	Final CEC (h)
JB	1	1,98	2,17	2,42	2,67	4,17
JVC	1	1,58	1,83	2,08	2,33	4,75
LFO	1	1,08	1,42	1,67	1,92	2,42
ABS	2	2,83	2,87	3	3,33	3,75
SMR	1	1,08	1,16	1,42	1,58	1,67
MRS	1	1,42	1,58	1,98	2,17	4,00
NAF	1	1,28	1,58	1,83	2,08	2,5
DM	1	2	2,17	2,38	2,58	2,75
JDLC	1	1,38	1,63	1,88	2,13	2,43

Quadro XX: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas nos tempos descritos no Quadro XVII, durante a CEC, no grupo RM sem CEC

Paciente	Pré CEC amostra 5 ($\mu\text{g/mL}$)	5 min CEC amostra 10 ($\mu\text{g/mL}$)	15 min CEC amostra 13 ($\mu\text{g/mL}$)	30 min CEC amostra 14 ($\mu\text{g/mL}$)	45 min CEC amostra 15 ($\mu\text{g/mL}$)	Final CEC amostra 11 ($\mu\text{g/mL}$)
JB	94,33	40,14	54,98	54,55	60,31	21,62
JVC	31,39	16,42	21,82	17,05	13,32	
LFO	56,66	66,29	56,11	45,81	51,74	36,37
ABS	9,24	19,5	10,45	11,87	15,24	14,88
SMR	75,98	80,13	87,86	60,09	83,02	
MRS	38	46,23	39,07	34,17	26,01	16,94
NAF	100,67	120,43	95,01	66,44	66,13	53,33
DM	43,26	18,49	22,48	23,43	31,66	17,11
JDLC	54	48,04	42,46	41,97	31	28,39

Quadro XXI: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas 0,5, 1, 3, 6 horas após o segundo *bolus* de 750 mg de cefuroxima, no grupo RM com CEC

Paciente	Amostra 16 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 17 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 18 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 19 ($\mu\text{g/mL}$)
RL	48,41	34,69		10,81
AAR	56,93	29,56	23,76	16,61
CAB	55,62	41,89	16,95	9,05
NGDF	36,9		15,66	5,94
AFD	95,13	49,96	14,34	7,6
JMCB	111,74	34,02	14,04	4,63
EAG	33,25	19,28	9,17	3,76
DML	55,7	24,04	23,44	27,94
AMJL	27,58	29,64		27,94
DES	65,43	50,37	19,56	9,78

Quadro XXII: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas 0,5, 1, 3, 6 horas após o segundo *bolus* de 750 mg de cefuroxima, no grupo RM sem CEC

Paciente	Amostra 16 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 17 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 18 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 19 ($\mu\text{g/mL}$)
JB	59,54	43,57	21,14	9,59
JVC	23,92	18,21	8,18	3,34
LFO	86,38	28,1	14,67	10,04
ABS	30,36	28,66	22,48	4,93
SMR	105,54	48,76	20,4	8,14
MRS	36,26	34,31	13,76	5,6
NAF	101,45	62,44	32,54	18,42
DM	30,01	20,01	8,56	4,82
JDLC	23,89	26,92	13,61	4,98

Quadro XXIII: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas 0,5, 1, 3, 6 horas após o terceiro *bolus* de 750 mg de cefuroxima, no grupo RM com CEC

Paciente	Amostra 20 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 21 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 22 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 23 ($\mu\text{g/mL}$)
RL	156,42	33,7	14,71	8,1
AAR	38,46	31,39	15,78	9,44
CAB	40,56	30,16	13,56	7,15
NGDF	56,69	30,27	41,36	
AFD		16,85	17,83	5,51
JMCB	45,84	26,47	10,86	4,44
EAG	26,56	14,75	6,09	2,84
DML	23,39	30,8	16,64	8,06
AMJL	61,09	42,88	38,16	14,02
DES	114,6	44,82	18,04	8,66

Quadro XXIV: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas 0,5, 1, 3, 6 horas após o terceiro *bolus* de 750 mg de cefuroxima, no grupo RM sem CEC

Paciente	Amostra 20 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 21 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 22 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 23 ($\mu\text{g/mL}$)
JB	75,15	47,26	20,06	6,26
JVC	21,19	14,39	4,93	3,19
LFO	88,8	42,53	23,37	11,21
ABS	114,06	28,15	4,72	11,6
SMR	47,14	19,92	14,86	5,24
MRS	28,2	15,98	9,13	4,97
NAF		63,93	33,36	16,23
DM	25,03	22,7	11,74	3,56
JDLC	67,47	36,37	15,63	9,55

Quadro XXV: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas 0,5, 1, 3, 6 horas após o quarto *bolus* de 750 mg de cefuroxima, no grupo RM com CEC

Paciente	Amostra 24 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 25 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 26 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 27 ($\mu\text{g/mL}$)
RL	57,9	41,21	16,05	8,29
AAR	49,09	13,17	6,53	2,97
CAB	5,85	5,59	5,36	19,33
NGDF		43,15	41,06	8,75
AFD	70,47	76,14	30,38	9,93
JMCB	36,3	24,41	10,95	3,96
EAG	42,28	14,86	5,82	2,61
DML	37,82	23,19	12,89	6,16
AMJL	50,42	31,91	17,26	7,74
DES	61,83	41,47	14,35	4,36

Quadro XXVI: Dados individuais das concentrações plasmáticas de cefuroxima ($\mu\text{g/mL}$) coletadas 0,5, 1, 3, 6 horas após o quarto *bolus* de 750 mg de cefuroxima, no grupo RM sem CEC

Paciente	Amostra 24 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 25 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 26 ($\mu\text{g/mL}$)	Amostra 27 ($\mu\text{g/mL}$)
JB	56,7	37,02	13,42	5,7
JVC	20,51	16,56	5,56	3,42
LFO	53,98	45,19	38,54	25,79
ABS	65,56	12,18	11,76	2,62
SMR	33,51	34,4	13,73	6,34
MRS	27,3	16,7	10,65	5,65
NAF	71,1	68,26	33,58	17,94
DM	32,3	21,9	7,98	4,63
JDLC	46,62	43,57	16,92	9,06

Quadro XXVII: Dados individuais da avaliação farmacocinética da cefuroxima após o quarto *bolus*, no grupo RM com CEC

Paciente	Conc mínima (µg/mL)	Kel (h ⁻¹)	t _{1/2} β (h)	Vd/F (L/kg)	Cl/F (mL/min.kg)	Disponibilidade sistêmica (AUC)
RL	8,30	0,312	2,22	0,24	1,23	145,1
AAR	3,00	0,292	2,37	0,55	2,66	67,0
CAB	7,22	0,280	2,48	0,34	1,60	111,9
NGDF	6,00	0,322	2,15	0,27	1,42	125,4
AFD	10,00	0,411	1,69	0,10	0,67	264,8
JMCB	4,00	0,357	1,94	0,34	2,00	89,4
EAG	3,00	0,315	2,20	0,53	2,80	63,9
DML	6,20	0,261	2,56	0,42	1,84	96,9
AMJL	7,70	0,283	2,45	0,29	1,37	130,3
DES	4,40	0,447	1,55	0,17	1,26	141,4

Quadro XXVIII: Dados individuais da avaliação farmacocinética da cefuroxima após o quarto *bolus*, no grupo RM sem CEC

Paciente	Conc mínima (µg/mL)	Kel (h ⁻¹)	t _{1/2} β (h)	Vd/F (L/kg)	Cl/F (mL/min.kg)	Disponibilidade sistêmica (AUC)
JB	5,7	0,367	1,89	0,23	1,39	128,9
JVC	3,4	0,336	2,07	0,44	2,44	73,2
LFO	25,8	0,123	5,65	0,36	0,74	241,0
ABS	2,6	0,510	1,36	0,17	1,48	120,7
SMR	6,3	0,332	2,09	0,26	1,43	124,8
MRS	5,7	0,219	3,17	0,64	2,35	76,1
NAF	17,9	0,199	3,48	0,22	0,72	249,5
DM	4,6	0,303	2,29	0,39	1,96	91,3
JDLC	9,1	0,203	3,42	0,45	1,51	118,6

Quadro XXIX: Dados individuais das concentrações plasmáticas abaixo de 16 µg/mL nas primeiras seis horas, em ambos os grupos

Paciente	Grupo	Apresentou concentração < 16 µg/mL	Horário (horas)
RL	RM com CEC	Sim	6
AAR	RM com CEC	Sim	6
CAB	RM com CEC	Sim	6
NGDF	RM com CEC	Sim	6
AFD	RM com CEC	Não	
JMCB	RM com CEC	Sim	6
EAG	RM com CEC	Sim	3
DML	RM com CEC	Não	
AMJL	RM com CEC	Sim	6
DES	RM com CEC	Sim	6
JB	RM sem CEC	Não	
JVC	RM sem CEC	Sim	3
LFO	RM sem CEC	Não	
ABS	RM sem CEC	Sim	3
SMR	RM sem CEC	Não	
MRS	RM sem CEC	Sim	3
NAF	RM sem CEC	Não	
DM	RM sem CEC	Sim	3
JDLC	RM sem CEC	Sim	6

Quadro XXX: Dados individuais das concentrações plasmáticas abaixo de 16 µg/mL de 6 horas e meia a 12 horas, em ambos os grupos

Paciente	Grupo	Apresentou concentração < 16 µg/mL	Horário (horas)
RL	RM com CEC	Sim	12
AAR	RM com CEC	Não	
CAB	RM com CEC	Sim	12
NGDF	RM com CEC	Sim	9
AFD	RM com CEC	Sim	9
JMCB	RM com CEC	Sim	9
EAG	RM com CEC	Sim	9
DML	RM com CEC	Não	
AMJL	RM com CEC	Não	
DES	RM com CEC	Sim	12
JB	RM sem CEC	Sim	12
JVC	RM sem CEC	Sim	9
LFO	RM sem CEC	Sim	9
ABS	RM sem CEC	Sim	12
SMR	RM sem CEC	Sim	12
MRS	RM sem CEC	Sim	9
NAF	RM sem CEC	Não	
DM	RM sem CEC	Sim	9
JDLC	RM sem CEC	Sim	9

Quadro XXXI: Dados individuais das concentrações plasmáticas abaixo de 4 µg/ml de 6 horas e meia a 12 horas, em ambos os grupos

Paciente	Grupo	Apresentou concentração < 4 µg/mL	Horário (horas)
RL	RM com CEC	Não	
AAR	RM com CEC	Não	
CAB	RM com CEC	Não	
NGDF	RM com CEC	Não	
AFD	RM com CEC	Não	
JMCB	RM com CEC	Não	
EAG	RM com CEC	Sim	12
DML	RM com CEC	Não	
AMJL	RM com CEC	Não	
DES	RM com CEC	Não	
JB	RM sem CEC	Não	
JVC	RM sem CEC	Sim	12
LFO	RM sem CEC	Não	
ABS	RM sem CEC	Não	
SMR	RM sem CEC	Não	
MRS	RM sem CEC	Não	
NAF	RM sem CEC	Não	
DM	RM sem CEC	Não	
JDLC	RM sem CEC	Não	

Quadro XXXII: Dados individuais das concentrações plasmáticas abaixo de 16 µg/ml de 12 horas e meia a 18 horas, em ambos os grupos

Paciente	Grupo	Apresentou concentração < 16 µg/ml	Horário (horas)
RL	RM com CEC	Sim	15
AAR	RM com CEC	Sim	15
CAB	RM com CEC	Sim	15
NGDF	RM com CEC	Não	
AFD	RM com CEC	Sim	15
JMCB	RM com CEC	Sim	15
EAG	RM com CEC	Sim	13
DML	RM com CEC	Sim	18
AMJL	RM com CEC	Sim	18
DES	RM com CEC	Sim	18
JB	RM sem CEC	Sim	18
JVC	RM sem CEC	Sim	13
LFO	RM sem CEC	Sim	18
ABS	RM sem CEC	Sim	15
SMR	RM sem CEC	Sim	15
MRS	RM sem CEC	Sim	13
NAF	RM sem CEC	Não	
DM	RM sem CEC	Sim	15
JDLC	RM sem CEC	Sim	15

Quadro XXXIII: Dados individuais das concentrações plasmáticas abaixo de 4 µg/ml de 12 horas e meia a 18 horas, em ambos os grupos

Paciente	Grupo	Apresentou concentração < 4 µg/ml	Horário (horas)
RL	RM com CEC	Não	
AAR	RM com CEC	Não	
CAB	RM com CEC	Não	
NGDF	RM com CEC	Não	
AFD	RM com CEC	Não	
JMCB	RM com CEC	Não	
EAG	RM com CEC	Sim	18
DML	RM com CEC	Não	
AMJL	RM com CEC	Não	
DES	RM com CEC	Não	
JB	RM sem CEC	Não	
JVC	RM sem CEC	Sim	18
LFO	RM sem CEC	Não	
ABS	RM sem CEC	Não	
SMR	RM sem CEC	Não	
MRS	RM sem CEC	Não	
NAF	RM sem CEC	Não	
DM	RM sem CEC	Sim	18
JDLC	RM sem CEC	Não	

Quadro XXXIV: Dados individuais das concentrações plasmáticas abaixo de 16 µg/ml de 18 horas e meia a 24 horas, em ambos os grupos

Paciente	Grupo	Apresentou concentração < 16 µg/ml	Horário (horas)
RL	RM com CEC	Sim	24
AAR	RM com CEC	Sim	19
CAB	RM com CEC	Sim	18,5
NGDF	RM com CEC	Sim	18,5
AFD	RM com CEC	Sim	24
JMCB	RM com CEC	Sim	21
EAG	RM com CEC	Sim	19
DML	RM com CEC	Sim	21
AMJL	RM com CEC	Sim	24
DES	RM com CEC	Sim	21
JB	RM sem CEC	Sim	21
JVC	RM sem CEC	Sim	21
LFO	RM sem CEC	Não	
ABS	RM sem CEC	Sim	19
SMR	RM sem CEC	Sim	21
MRS	RM sem CEC	Sim	21
NAF	RM sem CEC	Não	
DM	RM sem CEC	Sim	21
JDLC	RM sem CEC	Não	

Quadro XXXV: Dados individuais das concentrações plasmáticas abaixo de 4 µg/ml de 18 horas e meia a 24 horas, em ambos os grupos

Paciente	Grupo	Apresentou concentração < 4 µg/ml	Horário (horas)
RL	RM com CEC	Não	
AAR	RM com CEC	Sim	24
CAB	RM com CEC	Não	24
NGDF	RM com CEC	Sim	18,5
AFD	RM com CEC	Não	
JMCB	RM com CEC	Sim	24
EAG	RM com CEC	Sim	24
DML	RM com CEC	Não	
AMJL	RM com CEC	Não	
DES	RM com CEC	Não	
JB	RM sem CEC	Não	
JVC	RM sem CEC	Sim	24
LFO	RM sem CEC	Não	
ABS	RM sem CEC	Sim	24
SMR	RM sem CEC	Não	
MRS	RM sem CEC	Não	
NAF	RM sem CEC	Não	
DM	RM sem CEC	Não	
JDLC	RM sem CEC	Não	

II – Aprovação pela Comissão de Ética

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 27.07.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 123/06 , intitulado: "Farmacocinética da cefuroxima para um novo regime posológico de antibioticoprofilaxia de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com ou sem circulação extracorpórea" apresentado pela Comissão Científica do Instituto do Coração, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX, 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Dr(a). Maria José Carvalho Carmona

Pesquisador (a) Executante: Sr(a). Daniele Ferreira Bertolucci

CAPPesq, 27 de Julho de 2006.

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

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Mem. CC. 0241

São Paulo, 15 de fevereiro de 2007.

À

Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

Ref.: Protocolo de Pesquisa SDC 2760/06/005

A Comissão Científica do Instituto do Coração, apreciou na sessão 510/07/02 de 15.02.2006, a alteração do pesquisador executante Dra. Daniele Ferreira Bertolucci pela Dra. Fabiana Aparecida Penachi Bosco Ferreira e alteração no cronograma de execução, término de 02/2007 para 02/2009 do Protocolo de Pesquisa SDC 2760/06/005 **"Farmacocinética da Cefuroxima Para um Novo Regime Posológico de Antibioticoprofilaxia de Pacientes Submetidos à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea"**, que será tese de doutorado tendo como orientadora Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona, e foi o seguinte parecer: **"Ciente"**.

Atenciosamente,

Selma C. Quia Fortunato
Secretária da Comissão Científica
InCor - HC.FMUSP

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 18.04.07, **APROVOU alterações** (Mem CC 0439 de 15.03.07) no Protocolo de Pesquisa nº **123/06**, intitulado: **"FARMACOCINÉTICA DA CEFUROXIMA PARA UM NOVO REGIME POSOLÓGICO DE ANTIBIOTICOPROFILAXIA DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA COM OU SEM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA"** apresentado pela **COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR**.

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

CAPPesq, 18 de abril de 2007.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Goiânia, 05 de fevereiro de 2007

Da: Comissão de Ética Médica do Hospital Santa Genoveva
'A : Dra. Fabiana A P Bosco Ferreira

A Comissão de Ética Médica do Hospital Santa Genoveva em reunião ordinária no dia 05 de fevereiro de 2007, analisou o projeto de pesquisa apresentado: "FARMACOCINÉTICA DA CEFUROXIMA PARA UM NOVO REGIME POSOLÓGICO DE ANTIBIOTICOPROFILAXIA DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA", decidindo pela aprovação do projeto, sem ressalvas para ser realizado nas dependências desta unidade hospitalar.

Dra. Cássia Pedrosa de Oliveira
Presidente da Comissão de Ética do HSG

III – Termo de Consentimento

Termo de consentimento

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

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

(instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : **SEXO:** M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO : **Nº** **APTO:**

BAIRRO: **CIDADE:**

CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**

2. RESPONSÁVEL LEGAL :

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO:** M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO : **Nº** **APTO:**

BAIRRO: **CIDADE:**

CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: FARMACOCINÉTICA DA CEFUROXIMA PARA UM NOVO REGIME POSOLÓGICO DE ANTIBIOTICOPROFILAXIA DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA COM OU SEM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

.....

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

CARGO/FUNÇÃO: Professora Associada **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 54.142

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO ☒	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 : 2 anos

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

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconforto e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.
1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa:** para ser submetido à cirurgia cardíaca, o senhor receberá um antibiótico profilático, isto é, uma medicação para prevenir a ocorrência de infecção no local da cirurgia. O antibiótico atualmente utilizado com esta finalidade chama-se CEFUROXIMA, que é administrado pela veia em 4 doses, com intervalo de 6 horas entre as doses, sendo a primeira dose de 1,5g e as demais de 750mg. Espera-se que este antibiótico atinja um determinado nível no sangue e que este nível se mantenha estável, para garantir a prevenção da infecção. O objetivo do presente estudo é avaliar se a dose atualmente utilizada deste antibiótico atinge níveis satisfatórios no sangue e no local da cirurgia.
2. **Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:** o senhor receberá o antibiótico nas doses e nos momentos normalmente utilizados pelos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Serão coletadas amostras de sangue e pequenas porções de tecido subcutâneo do local onde é realizada a incisão cirúrgica. A coleta das amostras de sangue será feita pelo anestesiista em intervalos de aproximadamente 1 hora, da mesma forma que são coletados os exames habitualmente realizados durante a cirurgia, sem necessidade de punções adicionais para este motivo, pois será utilizado cateter que normalmente é passado no início da cirurgia. O total de sangue retirado para todas as amostras que precisam ser analisadas é cerca de 120ml e as amostras de sangue serão congeladas para avaliação posterior da quantidade de antibiótico que elas contêm. As amostras de tecido subcutâneo ("gordura" abaixo da pele) serão retiradas pelo cirurgião quando ele estiver iniciando a cirurgia, 3 vezes durante a cirurgia e ao final, antes de fechar a pele. Estas amostras de tecido são pequenas, aproximadamente do tamanho de um grão de feijão, e serão congeladas para posterior análise. Tanto o sangue como o tecido que será retirado são habitualmente perdidos durante a cirurgia sem implicar em aumento do risco cirúrgico. A quantidade de antibiótico no sangue e no tecido serão avaliados por métodos laboratoriais específicos. Os resultados desta pesquisa sejam eles positivos ou não, poderão ser publicados, respeitando e protegendo a identidade dos pacientes envolvidos.
3. **Desconforto e riscos esperados:** o risco a que o senhor será submetido é mínimo e refere-se à coleta das amostras de sangue e de tecido subcutâneo, procedimento que é feito normalmente de forma estéril, com material descartável, por profissionais altamente treinados. A quantidade necessária de subcutâneo é mínima (cerca de 200 mg, no máximo), sendo esta quantidade muitas vezes desprezada em casos de reoperações, sem prejuízo para o paciente. O volume total de sangue necessário para a pesquisa será cerca de 120ml, volume que pode ser perdido por um paciente adulto, sem aumento do risco.
4. **Benefícios que poderão ser obtidos:** após os resultados deste estudo, caso seja necessário, serão realizados ajustes nas doses e intervalos de doses de antibióticos utilizados e tal procedimento poderá futuramente beneficiar muitos outros pacientes.
5. **Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:** neste caso, não há procedimentos alternativos, pois trata-se de procedimento rotineiro em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, sendo a CEFUROXIMA o antibiótico habitualmente utilizado como agente profilático.

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 HCFMUSP, 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.

Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 São Paulo, SP Fone: 11 3089-5232 ou 11 9645-0293	Dra Fabiana Bosco Ferreira Rua T35 n3573 ap1003 —Goiânia, GO Fone: 62 81111180
---	--

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - 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

Goiânia, de de 2007.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
6. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito