

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos  
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Estudo da disposição cinética da cefuroxima em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e hipotermia**

**Jorge Willian Leandro Nascimento**

Tese para obtenção do grau de  
DOUTOR

Orientadora:  
Profa. Dra. Silvia Regina C. J. Santos

São Paulo  
2004

**Jorge Willian Leandro Nascimento**

**Estudo da disposição cinética da cefuroxima em pacientes submetidos  
à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação  
extracorpórea e hipotermia**

Comissão Julgadora  
da  
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Silvia Regina C. J. Santos  
Orientador/presidente

---

1º Examinador

---

2º Examinador

---

3º Examinador

---

4º Examinador

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2004.

*À Deus*

*Aos meus pais  
Jose Jorge e Wanda  
pelo carinho e apoio constante*

## AGRADECIMENTOS

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Silvia Regina Cavani Jorge Santos pela orientação e dedicação durante o decorrer deste trabalho.

Ao Prof. Seizi Oga pelo acolhimento e orientação inicial;

Aos pacientes que gentilmente consentiram com a participação no estudo.

Aos funcionários Célia Etsuco Kobayashi Omosako e Maria das Dores, pelo importante auxílio prestado na etapa analítica;

Aos colegas da pós-graduação Valéria Adriana Pereira e Claudia Regina dos Santos, pelo grande apoio e amizade sempre presentes.

À Dra Maria José Carmona pelo importante auxílio no desenvolvimento da etapa clínica.

À Dra Tânia Mara Varejão Strabelli pela contribuição referente aos dados do CCIH.

Aos médicos, Alexandre Hueb e Frederico que gentilmente a auxiliaram na coleta de amostras.

Aos Professores Vera Lúcia Lanchote e Valentina Porta, pelas sugestões no exame de qualificação.

Ao Instituto do Coração pela oportunidade.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela infra-estrutura

Aos Coordenadores do Curso de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, da Universidade de São Paulo.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento - CNPq- pela concessão de bolsa de estudo;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo auxílio financeiro.

À todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho, meu muito obrigado.

*No campo das observações,  
o acaso só favorece as mentes preparadas.  
(Louis Pasteur)*

# SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

RESUMO

ABSTRACT

1- INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Cefalosporinas.....	2
1.2 – Mecanismo de Ação.....	4
1.3 – Resistência Bacteriana.....	6
1.4 – Cefuroxima.....	7
1.4.1 – Indicações.....	9
1.4.2 – Farmacocinética .....	12
1.5 – Cirurgia cardíaca e circulação extracorpórea.....	13
1.6 – Antibioticoprofilaxia na cirurgia cardíaca com CEC-H.....	17
2- OBJETIVO.....	19
3 - CEFUROXIMA NO PLASMA - FARMACOCINÉTICA E DISPONIBILIDADE SISTÊMICA.....	21
3.1- MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
3.1.1 - Casuística.....	23
3.1.2 - Desenho do estudo e coleta das amostras biológicas.....	26
3.1.3 - Reagentes, soluções tampão e padrões de referência .....	27
3.1.4 - Procedimentos laboratoriais.....	28
3.1.5 - Procedimento de purificação da cefuroxima de plasma.....	28
3.1.6 - Análise cromatográfica.....	30
3.1.7 - Validação do método analítico .....	31
3.1.7.1 - Limite de quantificação.....	31
3.1.7.2 - Limite de detecção.....	31
3.1.7.3 - Linearidade.....	31
3.1.7.4 - Curva de calibração.....	32
3.1.7.5.- Controle de Qualidade.....	32
3.1.7.6 - Estabilidade. (curta, média e longa duração).....	32
3.1.7.7 - Precisão.....	33
3.1.7.8 - Exatidão.....	33
3.1.7.9 - Recuperação relativa.....	34
3.1.8 - Análise farmacocinética.....	34
3.1.9 - Análise estatística.....	36

3.2 - RESULTADOS.....	37
3.2.1 - Validação do Método.....	38
3.2.1.1 - Limite de quantificação e de detecção.....	39
3.2.1.2 - Linearidade.....	39
3.2.1.3 - Curva de calibração.....	40
3.2.1.4 – Estabilidade.....	40
3.2.1.5 - Precisão e Exatidão.....	43
3.2.1.6 - Recuperação relativa.....	44
3.2.2 - Decaimento plasmático da cefuroxima nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.....	46
3.2.3 - Efeito da circulação extracorpórea na disponibilidade sistêmica da cefuroxima nos pacientes cirúrgicos.....	49
3.2.4 - Disposição cinética da cefuroxima em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio.....	50
3.3 - DISCUSSÃO.....	54
4 - CEFUROXIMA NO TECIDO SUBCUTÂNEO - PENETRAÇÃO DO ANTIMICROBIANO .....	65
4.1- MATERIAIS E MÉTODOS.....	66
4.1.1 – Casuística.....	67
4.1.2 - Desenho do estudo e coleta das amostras biológicas.....	70
4.1.2.1 - Coleta de amostras de tecido subcutâneo.....	71
4.1.2.2 - Coleta de amostras de sangue para estabelecimento de correlação Tecido/Plasma.....	72
4.1.3 - Reagentes, soluções tampão e padrões de referência .....	72
4.1.4- Procedimentos laboratoriais.....	73
4.1.4.1 - Purificação das matrizes biológicas para quantificação de cefuroxima em tecido subcutâneo .....	74
4.1.4.2 - Análise Cromatográfica.....	74
4.1.5 - Confiabilidade do método analítico.....	76
4.1.5.1 - Linearidade.....	76
4.1.5.2 - Precisão.....	76
4.1.5.3 - Exatidão.....	77
4.1.5.4 - Recuperação relativa.....	77
4.1.5.5 - Preparação da curva de calibração.....	78
4.1.5.6 - Preparação dos controles internos de qualidade .....	78
4.1.6 - Análise estatística.....	79
4.2 - RESULTADOS.....	80
4.2.1 - Confiabilidade do método analítico.....	81
4.2.1.1- Linearidade.....	82
4.2.1.2 - Precisão e exatidão.....	83
4.2.1.3 - Recuperação relativa.....	84
4.2.2 – Penetração da cefuroxima em tecido subcutâneo de pacientes....	85



4.3 - DISCUSSÃO.....	89
5 - CONCLUSÃO.....	95
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
APÊNDICE.....	i

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 - Tempo de retenção do padrão interno e da cefuroxima em plasma.	38
Figura 2 - Linearidade da cefuroxima	39
Figura 3 - Estabilidade da cefuroxima no extrato seco	42
Figura 4 - Curvas de decaimento plasmático da cefuroxima C vs T	46
Figura 5 - Valores estimados para a área sob a curva da cefuroxima	48
Figura 6 - Influência da circulação extracorpórea na disposição cinética da cefuroxima.	51
Figura 7 - Valores estimados para a constante de eliminação da cefuroxima.	52
Figura 8 - Valores estimados para a meia vida biológica da cefuroxima.	52
Figura 9 - Valores estimados para a depuração plasmática da cefuroxima.	53
Figura 10 - Valores estimados para o volume aparente de distribuição da cefuroxima.	53
Figura 11 - Perfil cromatográfico e tempos de retenção do padrão interno e da cefuroxima .	81
Figura 12 - Linearidade do método de determinação da cefuroxima em tecido subcutâneo.	82
Figura 13 - Concentração da cefuroxima ( $\mu\text{g/g}$ ) no tecido subcutâneo dos pacientes (grupo de estudo vs controle) em quatro momentos durante o intra-operatório.	85
Figura 14 - Concentração da cefuroxima ( $\mu\text{g/g}$ ) no tecido subcutâneo dos pacientes do grupo de estudo	86
Figura 15 - Concentração da cefuroxima ( $\mu\text{g/g}$ ) no tecido subcutâneo dos pacientes do grupo controle	86
Figura 16 - Extensão da penetração da cefuroxima no tecido subcutâneo em quatro momentos da cirurgia	88

## LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela I: Estabilidade da cefuroxima após 3 ciclos de congelamento.	40
Tabela II: Estabilidade da cefuroxima armazenadas em congelador.	41
Tabela III: Estabilidade da cefuroxima no extrato seco.	42
Tabela IV: Estabilidade da cefuroxima durante a corrida analítica.	43
Tabela V: Precisão e exatidão intradia da cefuroxima.	43
Tabela VI: Precisão e exatidão interdía da cefuroxima.	44
Tabela VII: Recuperação relativa da cefuroxima na matriz biológica.	44
Tabela VIII: Parâmetros obtidos para validação da cefuroxima.	45
Tabela IX: Decaimento plasmático da cefuroxima nos pacientes em antibioticoprofilaxia submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.	47
Tabela X: Área sob a curva (AUC-intervalo) para a cefuroxima administrada a pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.	49
Tabela XI: Disposição cinética da cefuroxima nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.	50
Tabela XII: Precisão e exatidão intradia para a cefuroxima determinada em tecido subcutâneo.	83
Tabela XIII: Precisão e exatidão interdías para a cefuroxima determinada em tecido subcutâneo.	83
Tabela XIV: Recuperação relativa da cefuroxima após extração da matriz biológica.	84
Tabela XV: Cefuroxima no tecido subcutâneo de pacientes no intra-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.	87
Tabela XVI: Razão percentual (T/P) para a cefuroxima encontrada nos pacientes no intra-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.	88

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ASC <sub>T</sub>	área sob a curva
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CEC	circulação extracorpórea
CEC-H	circulação extracorpórea com hipotermia
CFX	cefuroxima
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
CL <sub>T</sub>	depuração plasmática
C <sub>MAX</sub>	concentração máxima
CMD	concentração média determinada.
C <sub>MIN</sub>	concentração mínima
CV	coeficiente de variação
D	dose
DP	desvio padrão
FCF	Faculdade de Ciências Farmacêuticas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
InCor	Instituto do Coração
Kel	constante de velocidade
n	número
p	página
PI	padrão interno
PLP	proteína de ligação da penicilina
POP	procedimento operacional padrão
T(½) β	meia-vida de eliminação
UV	ultravioleta
v	volume
Vd	volume de distribuição

## RESUMO

A circulação extracorpórea com hipotermia (CEC-H) é um procedimento comumente utilizado em cirurgias cardíacas, que representa um fator de risco para o paciente por promover extensa hemodiluição e profundas alterações fisiológicas. Nestas cirurgias, utiliza-se a cefuroxima como antimicrobiano para profilaxia de infecções, estando sua concentração inibitória mínima (CIM<sub>90</sub>) na faixa de 4 a 16 µg/mL dependendo da espécie e cepa bacteriana. Vários esquemas posológicos tem sido propostos para a profilaxia com este antimicrobiano. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar a farmacocinética e a disponibilidade sistêmica da cefuroxima, administrada I.V., bolus, na dose de 1,5g a 17 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com ou sem CEC-H. Desenvolveu-se método analítico simples seletivo e sensível em CLAE-UV para determinar a cefuroxima no plasma e tecido subcutâneo destes pacientes. Os resultados evidenciaram que independente das alterações causadas pela CEC-H, obtiveram-se baixas concentrações plasmáticas, inferiores ao CIM<sub>90</sub>, a partir da 9<sup>a</sup> hora após a administração da medicação nos dois grupos de pacientes investigados. Esta baixa disponibilidade sistêmica da cefuroxima após administração de 1,5 g pode favorecer o desenvolvimento de infecções pós-cirúrgicas e o desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes. Por outro lado, a disposição cinética da cefuroxima foi alterada pela CEC-H, evidenciando-se ligeiro mas significativo prolongamento da meia vida biológica e redução da depuração plasmática nos pacientes submetidos a este procedimento. A ausência de alterações no volume de distribuição está de acordo com a penetração do antibiótico no tecido, uma vez que a quantidade de cefuroxima presente no subcutâneo foi comparável em ambos os grupos de pacientes investigados. Os dados obtidos permitem recomendar mudanças no regime posológico para manter níveis plasmáticos adequados e garantir a profilaxia com cefuroxima.

**PALAVRAS CHAVE:** Cefuroxima, CEC-H, plasma, tecido subcutâneo, CLAE-UV, farmacocinética, penetração do antibiótico.

## ABSTRACT

Cardiopulmonary bypass and hypothermia (HCPB) is a procedure commonly used during heart surgery, representing a risk factor for the patient by promoting extensive hemodilution and profound physiological changes. Cefuroxime is used for the prophylaxis of infection after heart surgery and its minimum inhibitory concentration ( $MIC_{90}$ ) may vary from 4 to 16  $\mu\text{g/mL}$  depending on the bacterial species and strain. Several dose schemes have been suggested for prophylaxis with this antimicrobial agent. Thus, the objective of the present study was to assess in a comparative manner the systemic availability of cefuroxime administered intravascularly at the dose of 1.5 g in bolus to 17 patients submitted to heart surgery with or without HCPB. An improved, simple, selective and sensitive micromethod based on HPLC-UV is described to determine cefuroxime in plasma and fat tissue. Despite the differences recorded during the study period as a consequence of HCPB, antibiotic concentrations lower than  $MIC_{90}$  were obtained as early as after the 9<sup>th</sup> h for the surgical patients of the two groups of patients investigated. Thus, the low systemic availability of cefuroxime after the administration of a 1.5 g dose may be the factor responsible for postoperative infections and may favor the development of resistant bacterial strains. By the other hand, cefuroxime kinetic disposition was altered by HCPB showing a slight prolongation of biological half-life e reduction of plasma clearance. Unchanged apparent volume of distribution was according antibiotic tissue penetration since in both groups of patients the amount of cefuroxime obtained was comparable. The data obtained permit us to recommend a change in the dose scheme in order to maintain adequate plasma levels of the drug and thus guarantee prophylaxis with cefuroxime.

UNITERMS: Cefuroxime, HCPB, plasma, fat tissue, HPLC-UV, kinetic disposition, antibiotic penetration

## **1 - INTRODUÇÃO**

## 1.1- Cefalosporinas

As cefalosporinas representam um marco decisivo na contribuição ao arsenal terapêutico dos agentes antimicrobianos. Em 1953, pesquisadores da Universidade de Oxford isolaram a cefalosporina C, antibiótico ativo que apresentava um núcleo  $\beta$ -lactâmico derivado do fungo *Cephalosporium acremonium* (GARZONE *et al.*, 1983). Desde então, as cefalosporinas estão entre os antibióticos mais prescritos em todo o mundo.

As modificações realizadas nas cadeias laterais, ligadas ao núcleo da cefalosporina, resultaram em uma extraordinária produção de novos fármacos, fornecendo compostos com baixa toxicidade, baixa incidência de efeitos adversos, amplo espectro antibacteriano, maior atividade frente à  $\beta$ -lactamases e eficácia clínica para diferentes tipos de infecções (MARÍN *et al.*, 1998).

As diferenças entre as cefalosporinas levaram à classificação em derivados de primeira, segunda, terceira e quarta gerações, de acordo com a atividade frente a bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, e anaeróbicas, as propriedades farmacocinéticas e a resistência à  $\beta$ -lactamases, (KLEIN & CUNHA, 1995) .

A cefazolina, cefalotina, cefapirina, cefacetila, cefalexina, cefradina e cefadroxila são cefalosporinas de primeira geração que continuam sendo utilizadas na monoterapia bacteriana empírica de várias infecções e como antimicrobiano profilático em alguns tipos de cirurgia (MARÍN *et al.*, 1998).

Devido à sua atividade frente à cocos Gram-positivos, constituem os antimicrobianos de primeira escolha na maior parte das infecções cutâneas e de tecidos moles, exceto nas infecções por úlcera de decúbito e de membros inferiores de diabéticos para as quais deve-se utilizar antimicrobianos com atividade em anaeróbios (MARÍN *et al.*, 1998).



Em infecções que afetam o sistema nervoso central não é recomendada a utilização destes antimicrobianos, pois não alcançam concentrações terapêuticas adequadas no líquido cefaloraquidiano (MARÍN *et al.*, 1998).

Com o aumento da prevalência de bactérias gram-negativas e anaérobios resistentes às cefalosporinas de primeira geração, investigou-se fármacos com maior espectro de ação - as cefalosporinas de segunda geração- cefuroxima, cefaclor, cefamandol, cefonicida, ceforanida, cefmetazola e cefoxitina (WELLENS *et al.*, 1995)

Estes fármacos apresentam algumas características farmacocinéticas superiores aos de primeira geração que favorecem a utilização de doses mais baixas, intervalos de dose maiores e conseqüentemente, menor custo do tratamento (TARTAGLIONE & POLK, 1985).

Seu espectro de ação compreende os microorganismos sensíveis às cefalosporinas de primeira geração, possuindo, entretanto, atividade contra bactérias Gram-negativas e alguns anaeróbios (MARÍN *et al.*, 1998).

Dentre os fármacos desta classe, a cefuroxima (axetil) e o cefaclor são os únicos fármacos que possuem absorção satisfatória no trato gastrointestinal, podendo ser administrados via oral. A cefuroxima representa, ainda, a única cefalosporina desta classe capaz de atravessar a barreira hematoencefálica em concentrações adequadas para o tratamento de infecções no sistema nervoso central (MARÍN *et al.*, 1998).

As cefalosporinas de terceira geração compreendem os fármacos cefotaxima, moxalactam, cefoperazona, ceftizoxima, ceftazidima e ceftriaxona. Com exceção da cefoperazona, e do moxalactam, os demais fármacos apresentam alteração na estrutura molecular com substituição aminotriazolil na posição R<sub>2</sub>, que acentua a atividade contra bactérias gram-negativas devido ao aumento da afinidade pelos receptores bacterianos (CUNHA, 1992).

As cefalosporinas desta classe são ativas contra estreptococos não entéricos, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis* e *S. aureus* (meticilina-sensível). A *Pseudomonas Aeruginosa* é sensível à cefoperazona e

ceftazidima, entretanto, resistente aos demais. Estas cefalosporinas, com exceção da ceftazidima, também mostraram-se ineficazes contra bactérias anaeróbias e da espécie *Listeria sp.* (CUNHA, 1992).

Devido à inativação no estômago ou à limitada absorção duodenal, nenhuma das cefalosporina de terceira geração é substancialmente absorvida no trato gastrointestinal (CUNHA, 1992).

Cefpiroma, cefepima, cefoselis, cefclidina, cefozopran e cefluprenam são exemplos de cefalosporinas de quarta geração desenvolvidas para uso clínico. Comparadas com outras cefalosporinas, os compostos de quarta geração apresentam uma atividade superior contra cocos Gram positivos e algumas enterobactérias. Estes antimicrobianos apresentam um grupo amônio quaternário em suas estruturas, o que confere uma maior estabilidade contra  $\beta$ -lactamases produzidas por *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias. Modificações em suas estruturas químicas também favorecem uma penetração mais rápida através das membranas de bacilos Gram negativos, quando comparadas com cefalosporinas de terceira geração. Entretanto, estes compostos apresentam baixa atividade contra anaeróbicos, estafilococos resistentes a oxacilina e microorganismos que produzem  $\beta$ -lactamases de amplo espectro, como *Escherichia coli* e *Klebsiella sp.* (GARAU, 1998; HANCOCK & BELLIDO, 1992)

## 1.2- Mecanismo de ação

O mecanismo de ação das cefalosporinas é semelhante ao dos demais  $\beta$ -lactâmicos, ou seja, a inibição da síntese de peptidoglicano (MANDELL & PETRY, 1996).

Os  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) interferem na etapa final da biossíntese de peptidoglicano, o principal componente da parede celular bacteriana. Este polímero, que reveste completamente a célula compreende

uma camada com cerca de 50 a 100 moléculas de espessura e constitui a única proteção das bactérias Gram-positivas contra sua pressão osmótica interna em ambientes hipotônicos. Nas bactérias Gram-negativas, a parede celular é menos densa e compreende apenas 1 ou 2 camadas de peptidoglicano, e está interrelacionada com a membrana externa da bactéria (ausente nas Gram positivas), conferindo forma e resistência celular ao microorganismo (FRÈRE, 1977).

A composição da cadeia de peptidoglicano consiste da alternância de dois resíduos de aminoglicosídios, N-Acetil-Glicosamina e Ácido N-acetil-Murâmico, com alguns peptídios cruzando a cadeia. Estes peptídios e a formação das ligações interpeptídios estão diretamente ligados à ação dos  $\beta$ -lactâmicos (FRÈRE *et al.*, 1977).

Três etapas principais são responsáveis pela biossíntese da parede celular:

- (1) síntese celular de precursores no citoplasma;
- (2) transferência destes precursores para a membrana e formação de um intermediário lipossolúvel;
- (3) transpeptidação e polimerização da cadeia.

Este último estágio da síntese do peptidoglicano é a etapa inibida pelas penicilinas e cefalosporinas. Na presença desses fármacos as reações de transpeptidação são inibidas, devido à acetilação da enzima transpeptidase, causando uma desorganização da parede celular com a conseqüente lise bacteriana (FRÈRE *et al.*, 1977).

A ligação dos  $\beta$ -lactâmicos na 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 desses 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 à estas biomoléculas, além de formar um complexo fármaco-receptor estável, representa mais um fator de inativação do crescimento da bactéria, contribuindo para atividade antimicrobiana do fármaco (FRÈRE *et al.*, 1977).

Outro mecanismo de ação destes fármacos está relacionado à presença, na parede celular bacteriana, de enzimas autolíticas, as autolisinas ou hidrolases mureínicas, que podem clivar o peptidoglicano. Estas enzimas são úteis às bactérias quando torna-se necessária a quebra parcial da parede celular, para permitir a adição de novos peptidoglicanos à parede da célula em crescimento. O controle da ação destas enzimas é realizado por inibidores naturais bacterianos, que impedem ação excessiva destas enzimas, o que ocasionaria a destruição da parede celular (FRÈRE *et al.*, 1977).

A exposição de algumas bactérias à antibióticos leva à perda desses inibidores, permitindo dessa forma que as autolisinas quebrem o peptidoglicano promovendo a lise completa da célula (FRÈRE *et al.*, 1977).

As diferenças nas atividades dos antimicrobianos devem-se a características que determinam a penetração, ligação e atividade destes fármacos, como quantidade de peptidoglicano, número de receptores, presença de poros, e a existência de mecanismos de resistência bacteriana (MENDONÇA *et al.*, 1997).

### **1.3- Resistência bacteriana**

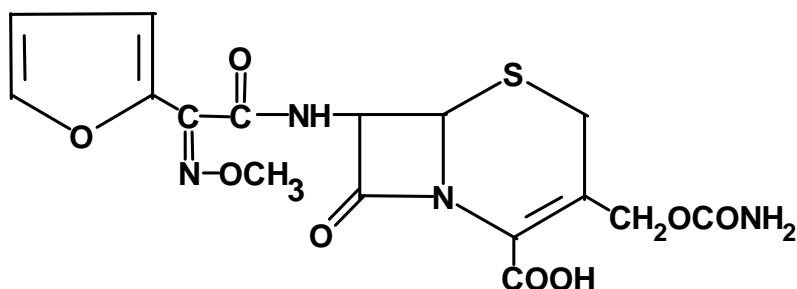
Como ocorre com a maioria dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, é comum o aparecimento de bactérias resistentes às cefalosporinas. A prevalência cada vez maior de cepas resistentes à esta classe de fármaco pode ser resultado do seu uso indiscriminado no tratamento de infecções, bem como à não adesão dos pacientes ao tratamento ou ao regime de dosagem prescrito (NEU, 1992)

Dentre os mecanismos de resistência bacteriana à estes fármacos, destacam-se a alteração genética dos receptores (PLPs), a diminuição da permeabilidade da membrana citoplasmática da bactéria e, principalmente, a produção de enzimas  $\beta$ -lactamases que inativam o antimicrobiano clivando o anel  $\beta$ -lactâmico de sua estrutura (JONES, 1998).

#### **1.4- Cefuroxima**

A Cefuroxima é, conforme referido, uma cefalosporina de segunda geração sintetizada a partir da cefalosporina C, com o nome químico de 6R,7R-3-carbamoiloximetil-7(2Z)-2-metoxiimino-(fur-2-il)-acetamido-cef-3-em-4-carboxilato, molécula que apresenta duas cadeias laterais ligadas ao núcleo 7-aminocefalosporínico, sendo uma das cadeias constituídas pela combinação de um grupamento furil e um grupo oxima substituído. O outro grupamento constitui-se num éster carbamato, capaz de aumentar a atividade antimicrobiana, quando comparada às cefalosporinas de primeira geração (Ilustração 1).

Estas modificações químicas propiciaram um aumento na atividade antibacteriana e estabilidade contra as  $\beta$ -lactamases produzidas contra as cefalosporinas de primeira geração (SMITH & LeFROCK 1983; TARTAGLIONE & POLK, 1985).



PM:424.39 ,C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> ,pKa: 2.5

Ilustração 1: Estrutura química da cefuroxima

A concentração inibitória mínima (CIM<sub>90</sub>) 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 para que se obtenha eficácia clínica (PERRY & BROGDEN, 1996).

Seu máximo efeito bactericida ocorre com concentrações 4 a 8 vezes acima da inibitória mínima. Entretanto a atividade bactericida deste fármaco não está relacionada à concentrações plasmáticas extremamente elevadas; o fator mais importante para sua ação contra a maioria das bactérias é o período de tempo que sua concentração permanece acima da CIM (JACOBS, 2001; PASS *et al.*, 2001).

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*, *Salmonela sp* e *Shigela sp*) e *Staphylococcus*

*aureus* (cepas meticilina-sensíveis) e *Staphylococcus epidermidis* (DELLAMONICA, 1994).

A atividade *in vitro* da cefuroxima contra estafilococos e estreptococos é comparável a do cefamandole e maior do que a da cefoxitina. A cefuroxima possui ainda atividade contra a maioria dos anaeróbicos, inclusive cepas pellicilina-resistente. Esta cefalosporina apresenta-se estável, *in vitro*, à inativação por  $\beta$ -lactamases produzidas por *S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, e vários bacilos gram-negativos (SMITH & LeFROCK, 1983). As  $\beta$ -lactamases produzidas pela *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia sp.*, *Acinetobacter sp.* e *Enterobacter sp.* não afetam a atividade da cefuroxima, apesar de inativar a molécula de cefamandole, outra cefalosporina de segunda geração (PERRY & BROGDEN, 1996; NEU & FU, 1978).

O espectro de ação da cefuroxima não se alterou para a maioria das espécies bacterianas suscetíveis, com a sua utilização. Entretanto, em algumas infecções nosocomiais causadas por enterobactérias (*K. pneumoniae* e *E coli*), tem ocorrido resistência à cefuroxima devido à produção de alguns sub-tipos de  $\beta$ -lactamases mediada por plasmídios (PERRY & BROGDEN, 1996).

#### **1.4.1 - Indicações**

##### Meningite

A eficácia da cefuroxima para o tratamento da meningite foi comprovada para diferentes etiologias bacterianas: *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *H. parainfluenza*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *B. catarhalis* (SMITH & LeFROCK, 1983).

Em um estudo comparativo com a terapia combinada ampicilina-cloranfenicol onde utilizou-se 60-75 mg/Kg de cefuroxima à cada 8 horas, o sucesso terapêutico obtido foi 86% para a cefuroxima e 74% para a associação ampicilina-cloranfenicol, não apresentando diferenças estatísticas significantes

quanto à sua eficácia comparada à estes fármacos (SWEDISH STUDY GROUP, 1982).

### Trato Respiratório

A cefuroxima tem se mostrado eficaz para o tratamento de tonsillites, faringites ou tonsilo-faringites. Sua atividade foi comparada com a fenoximetilpenicilina apresentando eficácia maior ou similar, dependendo do estudo realizado (PERRY & BROGDEN, 1996).

A sua utilização no tratamento de infecções do trato respiratório inferior apresentou eficácia clínica e bacteriológica superior à ampicilina, em infecções causadas por *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *E. coli* (PINES *et al.* , 1981). Quando comparada com sulfametoxazol-trimetoprima ou com a amoxicilina, não foram observadas diferenças estatísticas nos estudos realizados.

Outros estudos não comparativos, relatam que a administração de cefuroxima intramuscular de 15 a 25 mg/Kg, à cada 8 horas, durante 3 dias foi eficaz para o tratamento de pneumonia em crianças. E a utilização de regimes de doses de 0,75-1,5 g, administrados via intravenosa ou intramuscular, em intervalos de 8 ou 12 horas, apresentam cerca de 90 a 100% de eficácia para infecções no trato respiratório inferior de adultos (SMITH & LeFROCK, 1983).

### Infecções urinárias

Em um estudo não comparativo, a administração de 0,25 g de cefuroxima durante 10 dias erradicou a infecção do trato urinário de 93% de mulheres que apresentavam infecções urinárias causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, os patógenos mais comuns que causam este tipo de infecção.



O uso da cefuroxima, comparada com o outros antibióticos, como cefaclor, amoxicilina/ácido clavulônico e cefradine, apresentou resposta clínica e bacteriológica similares.

Em geral, na prática clínica, a utilização de 125 ou 250 mg de cefuroxima, duas vezes ao dia durante 5 ou 7 dias, confere cerca de 72 a 97% de cura em pacientes com infecções no trato urinário (PERRY & BROGDEN, 1996).

### Outras infecções

Infecções de pele, mucosas, abscessos, gonorréia, entre outras, também mostraram-se susceptíveis à utilização de cefuroxima. A administração intraperitoneal pode ser utilizada no tratamento da peritonite. A utilização isolada de cefuroxima ou em associação de um aminoglicosídeo apresentou-se eficaz no tratamento da septicemia em adultos, crianças e neonatos. Esta associação mostrou-se bastante eficaz inclusive no tratamento de infecções em pacientes adultos com câncer (SMITH & LeFROCK, 1983).

### Profilaxia em cirurgias

A utilização da cefuroxima como profilático no pós-operatório de infecções tem apresentado resultados satisfatórios quando comparado com placebo ou outros antimicrobianos. A sua administração pode ser realizada em monoterapia ou associada à outros antibióticos como metronidazol, flucloxiclina e ampicilina.

Nas cirurgias cesarianas, a cefuroxima é bem tolerada, com pequena incidência de efeitos adversos e apresentou boa eficácia clínica, inibindo o desenvolvimento das principais bactérias que comumente causam infecções neste tipo de cirurgia (*E. coli* e *Bacteroides sp.*) (TZINGOUNIS *et al.*, 1982).

Na colecistectomia, a administração de 1,5 g de cefuroxima foi associada à ausência de infecções respiratórias e da ferida cirúrgica, enquanto cerca de 15 a 20% dos pacientes tratados com placebo apresentaram infecções na ferida cirúrgica e respiratória, respectivamente (SMITH & LeFROCK, 1983).

Este antimicrobiano é utilizado, ainda, em cirurgias gástricas, cirurgias do reto, esôfago, pulmonar e em cirurgias cardíacas entre outras. Com doses que variam de 750mg a 1,5g de 1 a 3 vezes ao dia de 1 a 5 dias, dependendo do tipo de cirurgia e do protocolo clínico adotado (SMITH & LeFROCK, 1983).

#### **1.4.2- Farmacocinética**

A perfil farmacocinético da cefuroxima é semelhante ao de outras cefalosporinas e penicilinas, visto que, após a administração intravenosa, os níveis do fármaco circulante podem ser descritos por decaimento biexponencial, utilizando constantes de primeira ordem (BUNDTZEN *et al.*, 1981).

A cefuroxima axetil é um éster que corresponde ao pró-fármaco da cefuroxima para administração oral. Esta esterificação da molécula aumenta sua lipossolubilidade facilitando a absorção no trato gastrintestinal. A hidrólise da molécula e a liberação do fármaco ativo ocorre rapidamente por intermédio de esterases presentes nas células mucóides do intestino e através da circulação porta-hepática (PERRY & BROGDEN, 1996).

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 de cefuroxima, visando reposição do antimicrobiano dialisado para a manutenção da eficácia da terapia antimicrobiana (EMMERSON, 1988).

A cefuroxima alcança facilmente concentrações terapêuticas em fluidos corporais e tecidos. Relatos da literatura comprovam sua penetração no fluido cérebro-espinhal, pele, tecido subcutâneo, escarro, fluido pleural, pericárdio,

próstata, humor aquoso e líquido sinovial. No fluido cérebro-espinhal, sua concentração pode variar de 2,4 a 10,3 µg/mL, valores considerados adequados para tratamento de meningites causadas por bactérias sensíveis (SMITH & LeFROCK, 1983).

Sua baixa lipossolubilidade no meio fisiológico e seu metabolismo hepático insignificante, favorece a eliminação do fármaco de forma inalterada, principalmente pela urina. A meia vida biológica varia entre 1,1 e 2,3 horas em pacientes com função renal normal (EMMERSON *et al.*, 1988).

A literatura refere que a cefuroxima alcança níveis plasmáticos bactericidas que se mantêm por aproximadamente 4 horas, após administração IV “bolus” de 750 mg,. A probenecida, conhecido inibidor da secreção tubular, compete com a cefuroxima reduzindo a secreção renal deste último, elevando as concentrações plasmáticas do antibiótico e prolongando de 4 para 6 horas o período de atividade bactericida (GARTON *et al.*, 1997). Prevê-se, portanto, um prolongamento da meia-vida biológica da cefuroxima nos pacientes crônicos portadores de nefropatias ou ainda naqueles evoluindo para falência renal aguda (KONISHI *et al.*, 1993).

### **1.5 - Cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea**

Atualmente, as disfunções cardíacas constituem um problema de alta prevalência no mundo. Milhares de pacientes com insuficiência coronariana são submetidos anualmente à cirurgias cardíacas, com circulação extracorpórea e hipotermia (CEC-H) que são procedimentos de rotina indispensáveis na maioria das revascularizações do miocárdio (HOLLEY *et al.*, 1982).

Tal procedimento tem por objetivo, manter a perfusão sistêmica com oxigenação e eliminação do dióxido de carbono durante o período em que o coração e pulmão estão incapacitados de exercer suas funções, facilitando a execução da operação, preservando a homeostase sistêmica e reduzindo as

complicações intra-operatórias que possam comprometer o sucesso da cirurgia cardíaca (HOLLEY *et al.*, 1982).

A circulação extracorpórea (CEC), como método de suporte em cirurgia cardíaca é relativamente recente, tendo seu início de utilização a partir de 1953 quando John Gibbon e Mary Gibbon, após longo período de pesquisas e experiências, construíram um sistema de respiração e circulação artificiais, capazes de suprir, temporariamente, todas as necessidades metabólicas de um ser humano (GIBBON, 1970)

Podemos considerar que a fase moderna da cirurgia cardíaca teve início com o advento desta tecnologia que permitiu aos cirurgiões parar o coração, incisar suas paredes, examinar detalhadamente o seu interior e corrigir as lesões existentes, sob visão direta.

De forma geral, a CEC compreende o conjunto de máquinas, aparelhos, circuitos e técnicas, mediante as quais substituem-se, temporariamente, as funções do coração e dos pulmões, enquanto estes órgãos ficam excluídos da circulação sanguínea. As funções de bombeamento do coração são desempenhadas por uma bomba mecânica e as funções dos pulmões são substituídas por um aparelho que permite a introdução do oxigênio no sangue e a remoção do dióxido de carbono. Tubos plásticos unem os componentes desse sistema entre si e ao paciente, constituindo a porção extracorpórea da circulação (GOMES & CONCEIÇÃO, 1985; SOUZA, 1985).

Para substituir as trocas gasosas, desempenhadas pelo pulmão, o sangue venoso que chega ao átrio direito do paciente é desviado através de cânulas colocadas nas veias cava superior e inferior. Este sangue é então levado ao oxigenador, onde, através de um percurso por câmaras especiais, recebe oxigênio e elimina gás carbônico.

Do oxigenador, o sangue é bombeado para o sistema arterial do paciente, geralmente a aorta ascendente, de onde é distribuído a todos os órgãos, cedendo oxigênio aos tecidos para a realização dos processos vitais, e recolhendo o dióxido de carbono neles produzido (Ilustração 2).

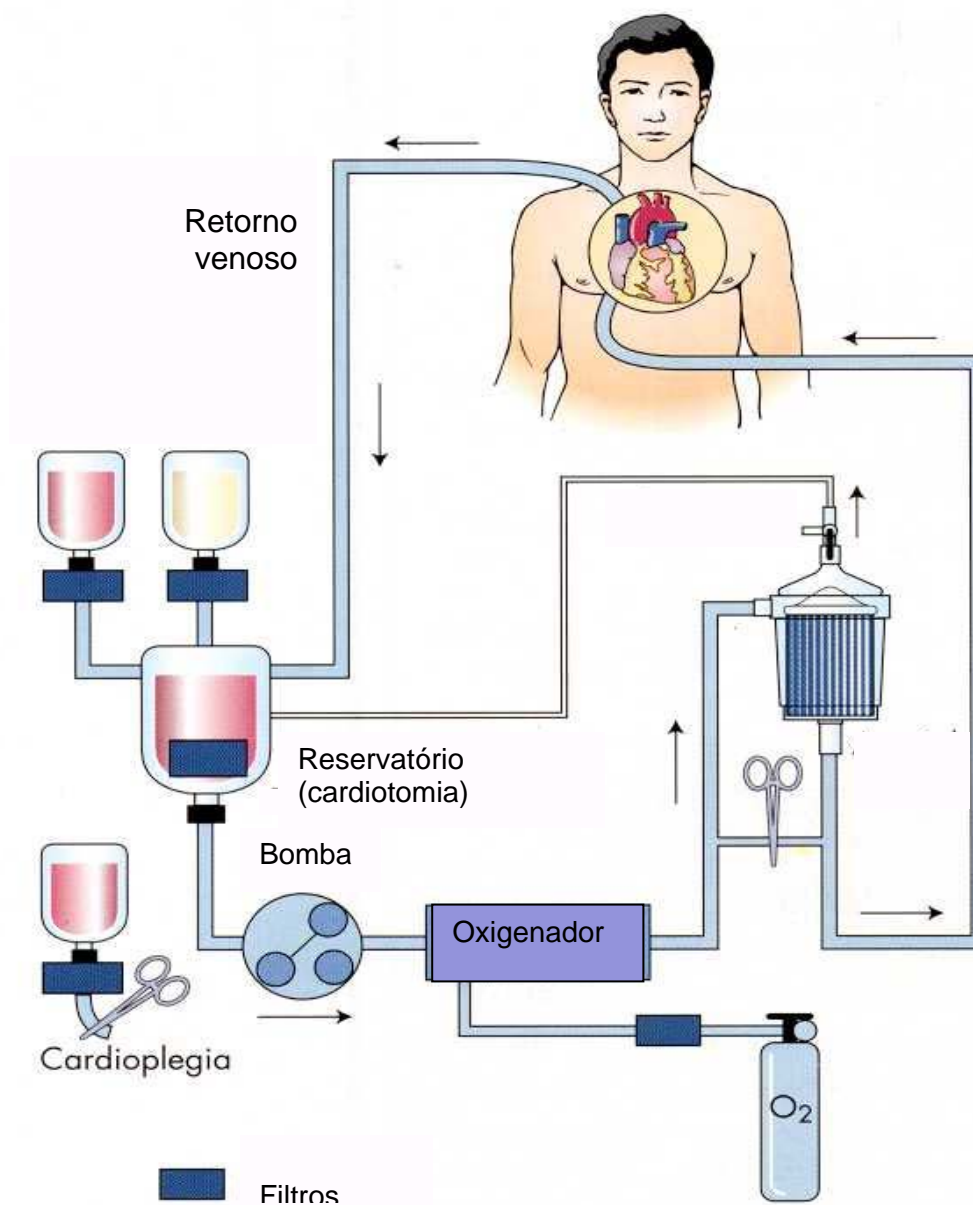


Ilustração 2: Demonstração esquemática do procedimento de circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca

Após circular pelo sistema capilar dos tecidos, o sangue volta às veias cava superior e inferior, onde é continuamente recolhido, para ser levado ao oxigenador. Este processo é mantido pelo tempo necessário à correção da lesão cardíaca e dele depende a preservação da integridade morfológica e funcional de todos os órgãos do paciente (GOMES & CONCEIÇÃO, 1985; SOUZA, 1985).

Este procedimento, entretanto, pode alterar a distribuição normal do fluxo de sangue para diversos órgãos, e comprometer a oferta de oxigênio para os processos metabólicos. Nessas circunstâncias, um certo grau de resfriamento, pode proporcionar proteção adicional ao paciente contra eventuais períodos de hipóxia. Se, durante a perfusão, houver problemas mecânicos com o equipamento, oxigenador, bombas, circuitos, etc. que requeiram a sua substituição, a hipotermia é decisiva na proteção do organismo contra a hipóxia, durante o tempo necessário ao reparo ou substituição do componente danificado (SOUZA, 1985).

A associação da hipotermia à CEC reduz as necessidades metabólicas dos pacientes e, portanto, o seu consumo de oxigênio, oferecendo proteção adicional ao organismo, especialmente os órgãos vitais. Dessa forma, o fluxo de sangue pode ser reduzido ou mesmo interrompido por períodos variáveis, reduzindo o risco de lesões por anóxia.

Entretanto, apesar de necessária, a utilização da CEC-H, que compreende 50 a 60% dos casos de cirurgia cardíaca, é considerada uma das principais responsáveis por complicações pós-cirúrgicas nestes pacientes, promovendo efeitos lesivos sobre diversos órgãos e sistemas orgânicos (JACOB *et al.*, 2000).

Há numerosas evidências de efeitos deletérios da CEC-H sobre os rins, incluindo a produção de insuficiência renal aguda. A vasoconstrição produzida pela hipotermia, a elevação da resistência vascular sistêmica e a ausência de pulsatilidade na circulação, podem contribuir para uma resposta hipertensiva, o que levaria a uma vasoconstrição renal, reduzindo o fluxo sangüíneo e

predispondo os rins à isquemia, diminuindo a filtração glomerular e consequentemente a depuração renal de inúmeras substâncias (BUYLAERT *et al.*, 1989; GUGLIELMO *et al.*, 1989; KARIN & REZA, 1970)

### **1.6- Antibioticoprofilaxia na cirurgia cardíaca com CEC-H**

Infecções oportunistas pós-cirúrgicas ocorrem rotineiramente em pacientes hospitalizados. Dentre as espécies que causam este tipo de infecção, o *Staphylococcus aureus* é a mais freqüente, ocorrendo entre 12 e 36,4% dos casos (JACOB *et al.*, 2000).

Este tipo de complicação é comum em cirurgias cardíacas, e está associado a um aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes, podendo chegar a 14% das causas de óbito pós-cirúrgico (TRICK *et al.*, 2000; EL OAKLEY *et al.*, 1998). Além disso, estas infecções levam a um prolongado período de hospitalização e, consequentemente, um maior custo, que pode chegar a 3 vezes o valor normal do tratamento (LOOP *et al.*, 1990).

Na tentativa de reduzir o risco de infecções no período pós-operatório, emprega-se rotineiramente a profilaxia antimicrobiana em intervenções cirúrgicas deste tipo (KRIARAS *et al.*, 1997). A escolha do agente antimicrobiano mais adequado considera, entre outros fatores, a segurança do fármaco, a eficácia clínica e os custos hospitalares do tratamento (VUORISALO *et al.*, 1998).

Em estudos anteriores realizados com pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, o uso de cefuroxima comparado com amoxicilina-netilmicina ou à vancomicina, apresentou efetividade semelhante, ressaltando-se maior segurança e menor custo. (KRIARAS *et al.*, 1997; VUORISALO *et al.*, 1998)

O uso profilático da cefuroxima em pacientes portadores de coronariopatias graves com indicação cirúrgica no InCor HCFMUSP é preconizado como procedimento de rotina pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, que vem somando esforços no sentido de otimizar a

antibioticoprofilaxia, reduzindo o risco pós-operatório e controlando a infecção hospitalar.

Paralelo à fisiopatologia da cirurgia cardíaca, a farmacoterapia intra-operatória é bastante complexa. Frequentemente, utiliza-se cerca de 10 a 20 drogas neste período, favorecendo um grande potencial de interações farmacológicas (HOLLEY *et al.*, 1982).

Adicionalmente, no período intra-operatório de cirurgia cardíaca com CEC-H ocorre alta mobilização de líquidos com conseqüências hemodinâmicas relevantes. Reportou-se, ainda, a redução de 30% no fluxo sangüíneo em órgãos alvo acompanhada por alterações na biotransformação e na excreção renal, afetando portanto de forma geral a eliminação de fármacos (BUYLAERT *et al.*, 1989; GUGLIELMO *et al.*, 1989).

Além disso, em se tratando de pacientes de alto risco, submetidos a extensa manipulação e a grande número de procedimentos durante e após a cirurgia, considera-se fundamental o desenvolvimento de metodologias para investigação da disposição cinética da cefuroxima no plasma e no tecido subcutâneo destes pacientes afim de elucidar sua disposição cinética, bem como sua disponibilidade plasmática e no local circunvizinho à incisão cirúrgica.



## **2 – OBJETIVO**

- Avaliar a influência da CEC-H na disposição cinética da cefuroxima e suas consequências na penetração do antimicrobiano no tecido subcutâneo dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.

**3 - CEFUROXIMA NO PLASMA DE PACIENTES  
FARMACOCINÉTICA E DISPONIBILIDADE SISTÊMICA**

### **3.1 - MATERIAIS E MÉTODOS**

### 3.1.1 – Casuística

Definiram-se os critérios de inclusão e exclusão previamente à realização do estudo, sendo incluídos na investigação, os pacientes portadores de função hepática, renal e endócrina dentro dos limites da normalidade. Foram excluídos do estudo pacientes idosos, com histórico de cirurgia cardíaca, portadores de depressão respiratória, miastenia e colite ulcerativa, distúrbios gastrintestinais, diabetes, com evolução para insuficiência renal ou hepática e com sensibilidade ao fármaco.

Os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados no QUADRO I

QUADRO I: Critérios de inclusão e exclusão de pacientes

#### **Critérios de Inclusão**

- Idade entre 18 e 65 anos
- Sem histórico de cirurgia cardíaca
- Sem histórico de abuso de álcool ou drogas
- Não obesos (Índice de Massa Corpórea até 30 Kg/m<sup>2</sup>, dado pela razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m<sup>2</sup>))
- Portador de função renal, hepática e endócrina dentro dos limites de normalidade, avaliados através do perfil bioquímico (sangue e urina) e hematológico normais
- Sorologia negativa (hepatite B, hepatite C e HIV)
- Capacidade e vontade de ler, entender e assinar termo de consentimento livre e esclarecido
- Exame de gravidez, beta HCG, negativo (exclusivos para mulheres)

**Crêterios de Exclusão**

- Não estar entre 18 e 65 anos
- Com histórico de cirurgia card cia
- Com histórico de abuso de álcool ou drogas
- Obesos ( ndice de Massa Corpórea superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>, dado pela razão entre o peso (Kg) e o quadrado da altura (m<sup>2</sup>))
- Diagnóstico de insuficiência renal, hepática e/ou endócrina avaliados através do perfil bioquímico (sangue e urina) e hematológico.
- Sorologia positiva para hepatite B, hepatite C e/ou HIV
- Exame de gravidez, beta HCG, positivo (exclusivos para mulheres)

Avaliaram-se 17 pacientes adultos, de ambos os sexos, com indica o cirúrgica de revasculariza o do miocárdio, sendo dez submetidos   cirurgia card cia com CEC-H (Grupo Estudo) e sete sem CEC-H (Grupo Controle). Os dados antropométricos individuais e populacionais dos pacientes, bem como o tempo de cirurgia e de CEC-H estão descritos no QUADRO II.

QUADRO II : Dados antropométricos dos pacientes dos grupos Controle e Estudo submetidos à revascularização do miocárdio

	Paciente	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Tempo de Cirurgia (h)	Tempo de CEC-H (h)
<b>GRUPO CONTROLE</b>	O.J.S.	M	41	82	171	25,5	4,4	-
	J.R.F.	M	45	74	167	26,5	4,5	-
	A.A.J.	F	58	77	170	26,5	4,4	-
	N.C.B.	M	59	81	175	26,5	3,8	-
	J.C.	M	63	62	161	24	4,1	-
	J.J.S	M	59	62	171	21,2	3,9	-
	R.F.	F	45	72	162	27,5	3,1	-
	Média		53	73	168	25	4,0	-
	IC 95%		46-61	65-81	163-171	23-27	3,6-4,4	-
	<b>GRUPO ESTUDO</b>	F.V.	M	45	71	172	24	4,0
J.G.P.		M	44	72	168	25,5	4,5	1,6
V.A.P.		F	38	58	155	24	3,9	1,7
E.M.S.		F	62	57	165	21	5,2	1,9
A.G.G.		M	42	70	160	28	4,5	1,9
L.M.		M	69	90	185	32	5,5	2,0
M.G.V.		F	50	66	149	30	3,2	1,6
R.L.R.		F	52	70	165	25,5	3,8	2,0
C.A.M.		M	45	75	175	24,5	6	3,1
L.C.R		M	45	72	167	25,5	5,1	1,9
Média			50	69	165	26	4,6	2,0
IC 95%		43-57	60-76	156-172	24-29	4,0-5,1	1,7-2,3	

Os pacientes foram informados sobre todos os detalhes que cercam o estudo proposto e forneceram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido por escrito previamente a realização do protocolo clínico. Este protocolo foi elaborado e submetido à apreciação dos Comitês de Ética da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – CEP/FCFUSP – do Instituto do Coração - InCor/98/1001/21 e CAPPesq - HCFMUSP/636/98 sendo aprovada sua realização sem restrições, documentação anexada no APÊNDICE.

### 3.1.2 - Desenho do Estudo e Coleta das Amostras Biológicas

A disposição cinética da cefuroxima (0,75 g/ampola) ZINACEF® Glaxo-Wellcome foi avaliada através de protocolo realizado em pacientes com indicação para cirurgia cardíaca de revascularização. A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH – InCor HCFMUSP) recomenda a administração intravenosa de três a quatro doses de 1,5 g de cefuroxima, no pré-, intra-, pós-operatório imediato e tardio de cirurgia cardíaca para antibioticoprofilaxia de rotina. Os pacientes do Grupo Controle receberam três doses, enquanto os pacientes do Grupo de Estudo receberam quatro doses idênticas do fármaco, QUADRO III E IV.

QUADRO III: Protocolo de administração da CCIH – InCor HCFMUSP - para pacientes do grupo controle

Fase 1 PRÉ-OPERATÓRIO	Fase 2 INTRA-OPERATÓRIO	Fase 3 PÓS-OPERATÓRIO	
1º PERÍODO	2º PERÍODO	3º PERÍODO	
1º Dose	/-----/	2º Dose (imediato)	3º Dose (tardio)
1,5 g		1,5 g	1,5 g



QUADRO IV: Protocolo de administração da CCIH – InCor HCFMUSP - para pacientes do grupo de estudo

Fase 1 PRÉ-OPERATÓRIO	Fase 2 INTRA-OPERATÓRIO (PÓS-CEC-H)	Fase 3 PÓS-OPERATÓRIO	
1º PERÍODO	2º PERÍODO	3º PERÍODO	
1º Dose	2º Dose	3º Dose (imediate)	4º Dose (tardio)
1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g

Os pacientes submetidos à cirurgia sem circulação extracorpórea não receberam o antibiótico na fase 2 (intra-operatório após CEC-H). Neste caso a profilaxia é realizada com 3 doses de 1,5g de cefuroxima administradas de 12 em 12 horas à partir do início da cirurgia.

As amostras de sangue foram coletadas no intra-operatório e 1, 3, 6, 9 e 12 horas após as administrações subsequentes e centrifugadas a 3000g durante 20 minutos para separação do plasma, sendo este armazenado e congelado (-20 °C) até o momento da análise.

A coleta das amostras sanguíneas foram realizadas conforme descrito no APÊNDICE.

### 3.1.3 - Reagentes, soluções tampão e padrões de referência

Utilizaram-se solventes grau cromatográfico e procedência MERCK® (Darmstadt, Alemanha) nos procedimentos de extração e análise quantitativa do fármaco. A água ultrapura, obtida através dos sistemas MILLIQ®, MILLIPORE (São Paulo, 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. Lavaram-se a vidraria e demais materiais utilizados na extração da cefuroxima e na cromatografia líquida, seguindo o procedimento operacional padrão do Laboratório de Farmacologia Terapêutica, FCF-USP.

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

Como padrão interno, utilizou-se a vancomicina (cloridrato), procedente dos laboratórios ELI LILLY DO BRASIL LTDA, padrão secundário.

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

### **3.1.4 - Procedimentos laboratoriais**

As concentrações de cefuroxima no plasma foram determinadas através do método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) de acordo com procedimento validado e otimizado no laboratório.

A partir de uma solução estoque de cefuroxima na concentração de 1mg/mL, em água ultrapura, foram realizadas diluições em *pool* de plasma, reação sorológica negativa, procedente do banco de sangue HCFMUSP, fornecendo sete concentrações na faixa de 0,2 - 200 µg/mL.

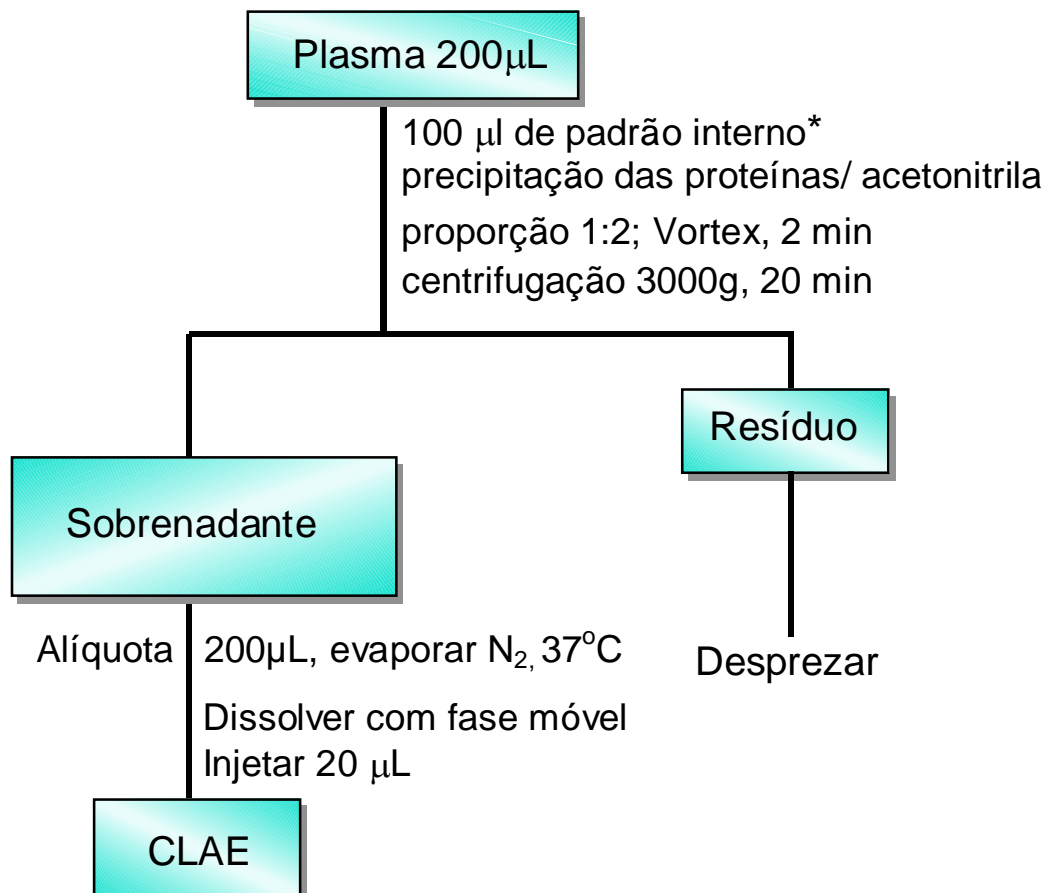
### **3.1.5 - Procedimento de purificação da cefuroxima de plasma**

Em tubos de eppendorf, foram adicionados 100 µL de vancomicina (padrão interno em solução aquosa) na concentração de 100µg/mL sendo imediatamente evaporados em corrente de nitrogênio. Após evaporação, adicionaram-se 200µL de plasma e 400µL de acetonitrila, seguido de homogeneização em agitador tipo vórtex, durante 2 minutos, para precipitação homogênea das proteínas do plasma. Após agitação, as amostras foram centrifugadas a 3000g por 20 minutos. Volumes de 200 µL do sobrenadante foram transferidos para tubos de eppendorf para evaporação total do solvente, concentrando o extrato à secura, sob corrente de nitrogênio à 37°C. O resíduo foi dissolvido com 100µL da fase móvel (tampão acetato 0,375 M, pH=5,0: acetonitrila, 95:5 v/v) e submetido (20 µL) a análise cromatográfica através da injeção automática (FLUXOGRAMA 1).

Fluxograma 1: Quantificação da cefuroxima plasmática

# CEFUROXIMA PLASMÁTICA

## Análise por CLAE



### Condições Instrumentais

- Coluna: Nova-Pak, C18 (4µm, 3,9x150mm)
- Fase Móvel: Tampão acetato 0,375M, pH=5,0 : acetoneitrila (95:5 v/v)
- Fluxo: 0,8mL/minuto
- $\lambda = 280 \text{ nm}$

\* Vancomicina 10µg/ensaio

### 3.1.6 - Análise cromatográfica

Utilizou-se cromatógrafo líquido SHIMADZU constituído por bomba LC-10 AVP, injetor automático de amostras SIL 10-AD, controlador SCL 10 A-VP munido de software CLASS VP. Os picos foram monitorados em detector UV SPD-10A operando em 280nm e os cromatogramas obtidos foram registrados simultaneamente utilizando-se impressora HP 600 e integrador CR6A SHIMADZU.

Realizou-se a análise quantitativa da cefuroxima em sistema cromatográfico constituído por coluna Nova-Pak<sup>®</sup> C18 (150x3,9mm, 4 $\mu$ m) (Waters Assoc., Mildford, USA) e fase móvel binária (tampão acetato 0.375M, pH=5,0: acetonitrila 95:5, v/v) na vazão de 0,8mL/min (NASCIMENTO et al., 2003).

### **3.1.7- Validação do procedimento analítico**

Os parâmetros de validação, para análise quantitativa da cefuroxima, foram: limite de quantificação, limite de detecção, linearidade, curva de calibração, estabilidade, precisão intra e inter-dias, e exatidão intra e inter-dias, bem como recuperação para o composto em estudo. Os resultados obtidos de acordo com o método proposto (Fluxograma 1), foram expressos através da média, desvio padrão e, coeficiente de variação na faixa de variação IC95% para a padronização cromatográfica

#### **3.1.7.1 - Limite de quantificação**

O limite de quantificação do método corresponde à menor concentração do analito, medido com precisão adequada, e com coeficiente de variação (CV) menor ou igual a 10%. Foi obtido após diluições sucessivas em plasma adicionado de cefuroxima (n=8).

#### **3.1.7.2- Limite de detecção**

O limite de detecção do método foi estabelecido por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do fármaco, até o menor nível detectável, superior à 3 vezes o ruído da linha de base. Foi obtido após diluições sucessivas em plasma adicionado de cefuroxima (n=8).

#### **3.1.7.3- Linearidade**

Para verificar a faixa de linearidade do método foram adicionados ao *pool* de plasma, solução padrão de cefuroxima (1µg/mL) e realizadas diluições sucessivas para se obter concentrações de 200 a 0,2 µg/mL (n=3).

#### **3.1.7.4- Curva de calibração**

Adicionaram-se ao *pool* de plasma, soluções de padrão de cefuroxima, para se obter as concentrações 0,78; 12,5; 50 e 200µg/mL. As análises dos adicionados e do branco foram realizadas conforme os procedimentos descritos no Fluxograma 1, utilizando a equação da reta obtida através da regressão linear para cálculo das concentrações de cefuroxima nas amostras. Uma curva de calibração foi preparada para análise de cada lote de amostras.

#### **3.1.7.5.- Controle de qualidade**

Prepararam-se amostras de plasma adicionadas de cefuroxima nas concentrações de 0,78; 50; e 200µg/mL. Para cada lote de amostras de pacientes analisado, estes padrões eram injetados, de forma intercalada com as amostras. Para garantir a qualidade da análise, o coeficiente de variação das replicatas das amostras não deve ultrapassar 10% (n=3).

#### **3.1.7.6- Estabilidade (curta, média e longa duração)**

Amostras do *pool* de plasma com concentrações 0,78; 12,5 e 200µg/mL de cefuroxima foram preparadas e armazenadas em alíquotas (50 mL) até serem analisadas, nas seguintes condições:

- Estabilidade após 3 ciclos de congelamento e descongelamento (n=3).  
As amostras foram extraídas, evaporadas e injetadas no cromatógrafo após serem congeladas e descongeladas três vezes
- Estabilidade em congelador (-20°C), análise trimestral (n=3).  
As amostras foram extraídas, evaporadas e analisadas no tempo zero e após 3 meses de armazenamento em congelador (-20°C),
- Estabilidade do extrato seco, à temperatura ambiente, durante o decorrer da análise (n=3)  
As amostras foram extraídas e evaporadas. Três replicatas foram dissolvidas e injetadas imediatamente. Três replicatas foram dissolvidas após 3 horas e só então injetadas no cromatógrafo.

- Estabilidade na bandeja (*rack*) do injetor automático durante corrida analítica do dia (n=3).

Durante a corrida analítica de um lote de amostras, foi acrescentado à bandeja de análise do injetor automático 3 séries de amostras nas 3 concentrações referidas, no início, meio e fim da análise das amostras.

Os resultados dos testes de estabilidade foram expressos na forma de perda percentual da concentração final, em relação ao valor nominal.

### 3.1.7.7- Precisão

Amostras do *pool* de plasma com concentrações 0,78; 12,5 e 200µg/mL de cefuroxima foram preparadas e em seguida analisadas em um mesmo dia para determinar a precisão intra-dia, e em três dias para determinar a precisão interdias (n=3). Os resultados foram avaliados em função do Coeficiente de Variação (CV%), não se admitindo valores superiores a 15%, calculado pela seguinte equação:

$$CV = \frac{DP}{CMD} \times 100$$

Onde: DP é o desvio padrão e CMD, a concentração média determinada.

### 3.1.7.8 - Exatidão

Amostras do pool de plasma com concentrações 0,78; 12,5 e 200µg/mL de cefuroxima foram analisadas e a exatidão foi calculada pela tendenciosidade (*bias*) de acordo com a equação abaixo (n=3):

$$\text{Exatidão \%} = \frac{\text{Concentração obtida}}{\text{Concentração esperada}} \times 100$$

### 3.1.7.9- Recuperação relativa

Avaliou-se a recuperação relativa da cefuroxima das amostras de plasma por comparação da concentração obtida, quando as amostras, contendo padrão de cefuroxima 0,78; 12,5 e 200µg/mL e padrão interno 100 µg/mL, foram submetidas ao processo de extração, e comparadas com amostras não extraídas. A porcentagem de recuperação do analito foi obtida através da área do pico de cefuroxima em relação ao padrão interno, nas amostras extraídas e não extraídas, aplicando-se a equação:

$$\text{Recuperação} = \frac{\text{Amostra extraída}}{\text{Amostra não extraída}} \times 100$$

### 3.1.8 - Análise farmacocinética

A disposição cinética da cefuroxima, administrada através da via intravascular, é avaliada aplicando-se modelo monocompartimental aberto com base no delineamento da coleta de amostras sanguíneas após cada administração do fármaco.

A partir da transformação logarítmica da concentração *versus* tempo (logC vs T), plotando-se os dados obtidos no intervalo de dose, obtém-se a curva de declínio caracterizada por fase de decaimento relativa a eliminação da cefuroxima através da excreção, ilustrada a seguir (RITSCHER, 1986).



### MODELAGEM FARMACOCINÉTICA

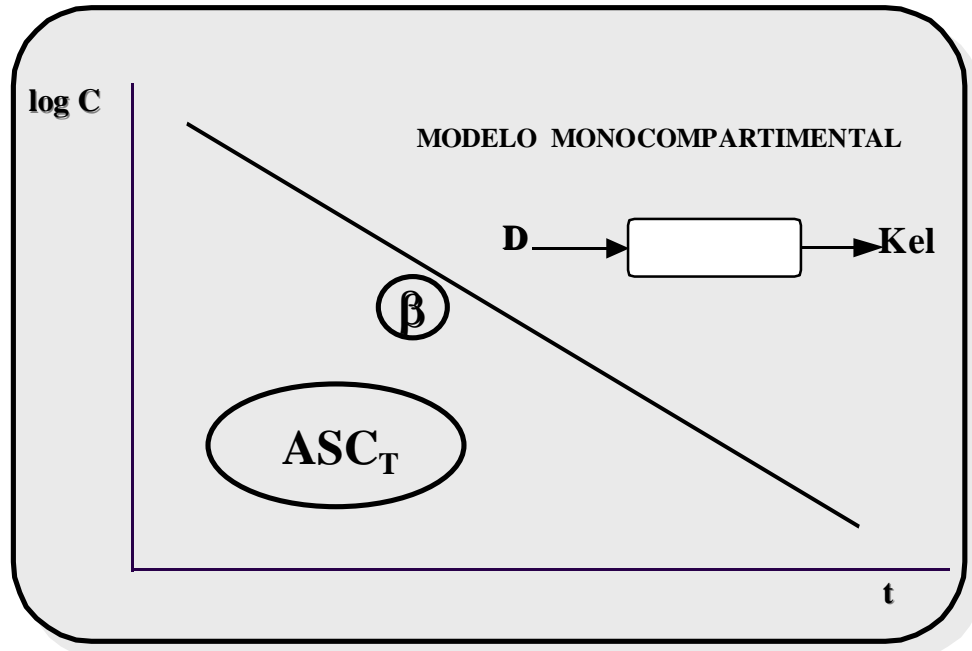


Ilustração 3: Curva de Decaimento Concentração vs tempo

A modelagem farmacocinética foi realizada pela aplicação do software PK Solutions 2.0 com pares de dados C X T.

As equações, as unidades e a descrição dos parâmetros referidos anteriormente estão reunidos no quadro a seguir.

QUADRO V: Parâmetros farmacocinéticos

PARÂMETRO	UNIDADE	DEFINIÇÃO	EQUAÇÃO
$C_{MAX}$	$\mu\text{g/mL}$	Concentração máxima	dado obtido da curva
$C_{MIN}$	$\mu\text{g/mL}$	Concentração mínima	dado obtido da curva
$T_{(1/2)\beta}$	h	Meia-vida de eliminação	$0,693/K_{el}$
$K_{el}$	$\text{h}^{-1}$	Constante de velocidade	$\ln C_1 - \ln C_2 / T_2 - T_1$
$ASC_T$	$\mu\text{g/mL.h}$	Área sob a curva	trapezóides ASC
$CL_T$	$\text{mL/min/Kg}$	depuração plasmática	$\text{Dose}/ASC_T$
$V_d$	$\text{L/Kg}$	volume de distribuição	$CL_T/K_{el}$

(RITCHEL, 1999)

### 3.1.9 - Análise estatística

A otimização da metodologia analítica envolveu a avaliação estatística dos limites de confiança da validação e os resultados das amostras analisadas.

Empregou-se o software GraphPad InStat 2.01<sup>®</sup> (San Diego, USA) para a estatística paramétrica e não paramétrica após distribuição de frequência utilizando o teste do chi-quadrado.

Utilizou-se testes não paramétricos de Wilcoxon e Mann Whitney, para dados pareados e não pareados, respectivamente. Para análise não paramétrica, utilizou-se o teste “t” de Student. Os resultados foram expressos através da mediana, média, erro padrão da média e faixa de variação IC 95% (SACHS, 1984).

## **3.2 - RESULTADOS**

### 3.2.1 - Validação do método analítico

A validação da metodologia analítica foi realizada após otimização dos procedimentos e determinação dos tempos de retenção dos fármacos envolvidos - vancomicina (4,5 min) (padrão interno) e cefuroxima (12,8 min).

Após corrida analítica observamos boa sensibilidade e seletividade do método o que possibilita uma análise segura da concentração da cefuroxima (Figura 1).

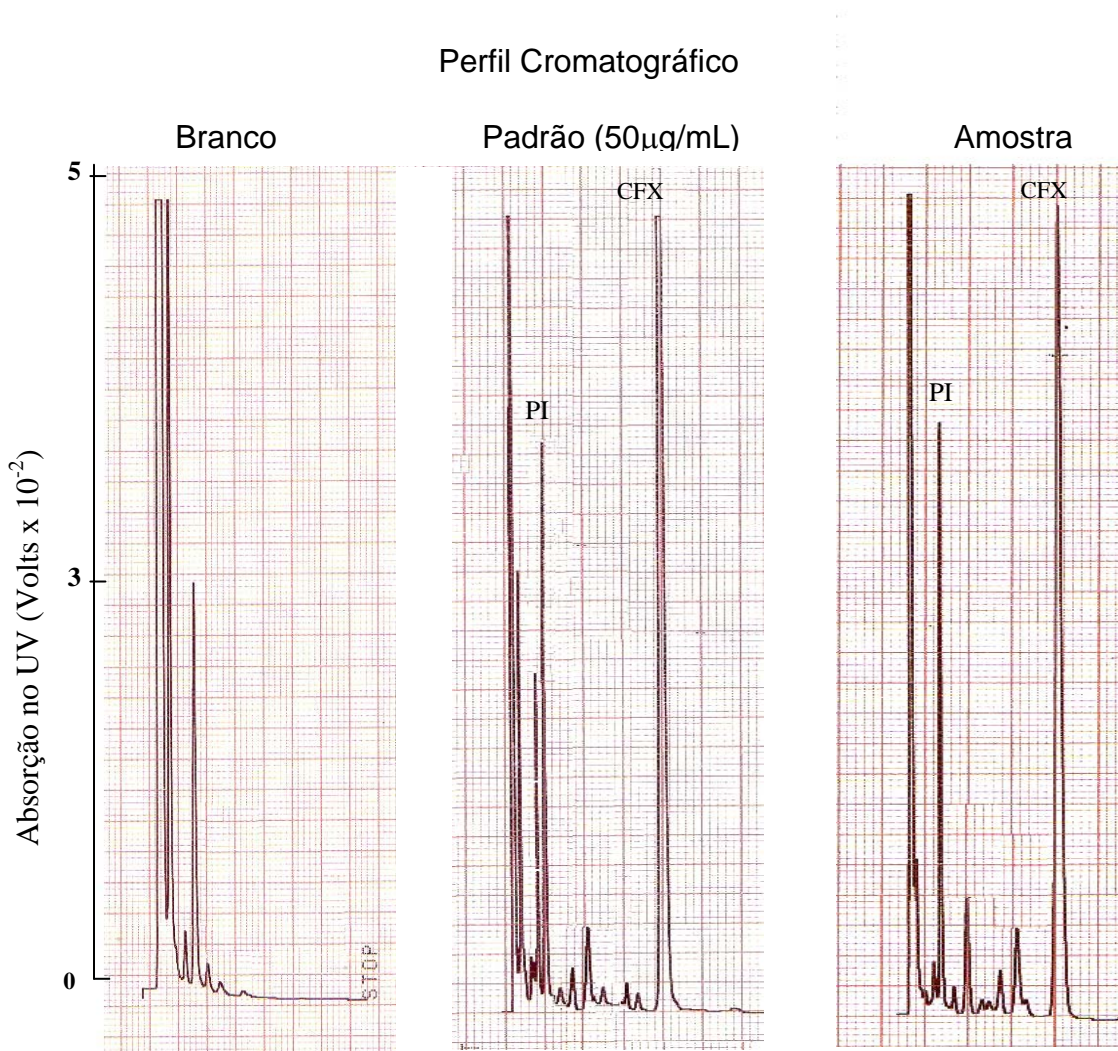


Figura 1 : Tempo de retenção do padrão interno (4,5 min) e da cefuroxima (12,8 min)

### 3.2.1.1 - Limite de quantificação e limite de detecção

No método utilizado, após diluições sucessivas, foram obtidos um limite de quantificação de 0,2 µg/mL ( CV = 4,5%) e um limite de detecção de 0,1 µg/mL .

### 3.2.1.2. - Linearidade

A linearidade obtida – 0,2 a 200 µg/mL – oferece ao método, segurança para a determinação da cefuroxima, uma vez que as concentrações séricas obtidas, não ultrapassam o limite superior de 200 µg/mL, na amostragem estudada.

Vale ainda ressaltar, que a correlação linear obtida conferiu ao método um coeficiente de correlação ( $r=0,9963$ ) adequado para os valores obtidos dentro da faixa de linearidade (Figura 2).

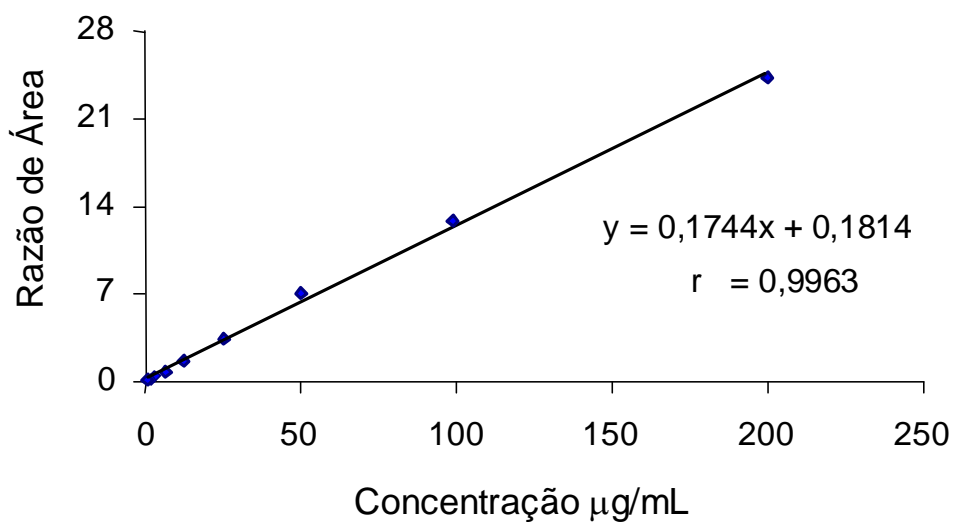


Figura 2: Linearidade do método

### 3.2.1.3 - Curva de Calibração

A curva de calibração foi realizada para todos os lotes de amostras analisados com concentrações padrão de 0,78; 12,5; 50 e 200µg/mL. Estes calibradores foram injetados previamente à cada lote de amostras de pacientes analisado.

### 3.2.1.4 - Estabilidade

- **Após 3 ciclos de congelamento**

A estabilidade foi avaliada após três ciclos de congelamento/descongelamento em 3 dias consecutivos (1º – 3º ciclos) utilizando matrizes biológicas (padrões) com concentrações 0,78; 12,5 e 200µg/mL (valor nominal) de cefuroxima, fornecendo os resultados referidos na tabela abaixo:

TABELA I: Estabilidade da cefuroxima após 3 ciclos de congelamento (n=3)

Valor Nominal	Valor Obtido 1º Ciclo		Valor Obtido 2º Ciclo		Valor Obtido 3º Ciclo	
	µg/mL	Desvio*	µg/mL	Desvio*	µg/mL	Desvio*
200	198	1 %	205	2,5 %	195	2,5 %
12,5	12,7	1,6 %	12,8	2,4 %	12,3	1,6 %
0,78	0,76	2,6 %	0,75	3,8 %	0,74	5,0 %

\* Desvio do valor nominal

- **Após armazenamento das matrizes biológicas durante três meses (n=3)**

A estabilidade foi avaliada comparando as amostras padrão nas concentrações 0,78; 12,5 e 200µg/mL (valor nominal) no tempo zero com os valores obtidos após 3 meses de armazenamento em congelador ( -20° C). Os resultados estão descritos na tabela abaixo:

TABELA II: Avaliação da estabilidade da cefuroxima armazenadas em congelador (n=3)

<b>Valor Nominal</b>	<b>Valor Obtido (análise imediata)</b>	<b>Valor Obtido (após 3 meses)</b>	<b>Desvio *</b>
µg/mL	µg/mL	µg/mL	%
200	199	194	2,7
12,5	12,6	12,5	0,8
0,78	0,78	0,75	3,8

\* Desvio do valor nominal

- **Estabilidade do extrato seco**

A estabilidade do extrato seco, durante a análise, foi avaliada extraíndo 6 replicatas de amostras padrão nas concentrações 0,78; 12,5 e 200µg/mL. Destas, 3 foram analisadas imediatamente após a evaporação e reconstituição com fase móvel e o restante armazenada à temperatura ambiente, após evaporação, e reconstituída após 3 horas. Os resultados estão representados na Tabela III e na Figura 3.

TABELA III: Estudo de estabilidade da cefuroxima no extrato seco (n=3)

Valor Nominal	Valor Obtido (análise imediata)	Valor Obtido (análise após 3h)	Desvio *
$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{g/mL}$	%
200	199	173	13,1
12,5	12,6	10,81	14,7
0,78	0,78	0,69	11,6

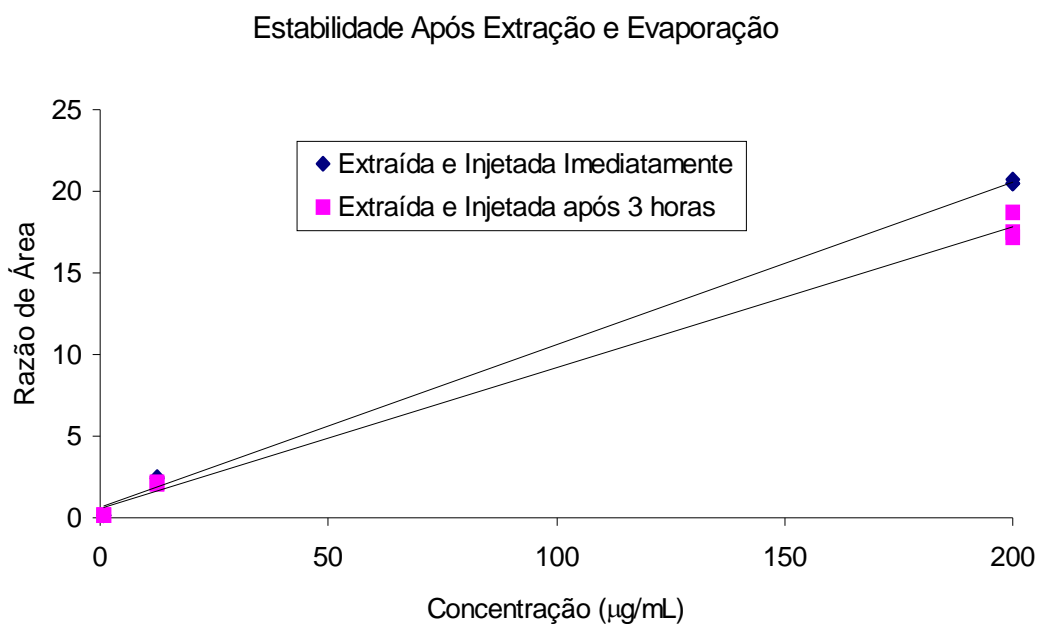


Figura 3: Estabilidade da cefuroxima no extrato seco. As amostras foram evaporadas (n=6), sendo 3 replicatas dissolvidas e injetadas imediatamente e 3 replicatas dissolvidas e injetadas após 3 horas.



- **Estabilidade da Cefuroxima na bandeja do injetor automático**

A estabilidade da cefuroxima foi avaliada durante a corrida analítica do lote de amostras na bandeja (*rack*) do injetor automático. O fármaco apresentou-se estável durante o período de 24 horas. Resultados referidos na tabela IV.

TABELA IV: Estabilidade da cefuroxima durante a corrida analítica (n=3)

<b>Valor Nominal</b>	<b>Valor Obtido (Até 2 h)</b>	<b>Valor Obtido (1-12 h)</b>	<b>Valor Obtido (12-24 h)</b>	<b>Desvio *</b> (%)
200 µg/mL	198 µg/mL	197 µg/mL	190 µg/mL	5,1
12,5 µg/mL	11,8 µg/mL	11,8 µg/mL	12 µg/mL	3,8
0,78 µg/mL	0,79 µg/mL	0,76 µg/mL	0,74 µg/mL	5,6

\* Desvio do valor nominal após 24h

### 3.2.1.5 - Precisão e exatidão

A avaliação da precisão e exatidão intradia e interdias apresentou os resultados descritos nas tabelas V e VI.

TABELA V: Precisão e exatidão intradia da cefuroxima (n=3)

<b>Padrões</b>	<b>Precisão</b>	<b>Exatidão</b>
µg/mL	CV%	%
200	4,1	96,4
12,5	2,5	98,7
0,78	3,0	99,7
<b>Média</b>	<b>3,2</b>	<b>98,2</b>

TABELA VI: Precisão e exatidão interdia da cefuroxima (n=3)

<b>Padrões</b>	<b>Precisão</b>	<b>Exatidão</b>
$\mu\text{g}/\text{ml}$	CV%	%
200	5,7	99,5
12,5	3,2	97,7
0,78	3,6	93,7
<b>Média</b>	<b>4,2</b>	<b>96,9</b>

### 3.2.1.6 - Recuperação relativa

A comparação das análises dos padrões (n=3) após injeção direta com os padrões extraídos de matriz biológica apresentou as seguintes resultados:

TABELA VII: Recuperação relativa da cefuroxima na matriz biológica (n=3)

<b>Injeção Direta</b>	<b>Após Extração</b>	<b>Recuperação</b>
$\mu\text{g}/\text{ml}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	%
0,78	0,77	98,7
12,5	12,5	100
200	198	99
	<b>Média</b>	<b>99,2</b>

A validação analítica evidenciou os limites de confiança referidos na tabela VIII:

TABELA VIII: Parâmetros obtidos para validação da cefuroxima

<b>Parâmetro</b>	<b>Valores Obtidos</b>
Linearidade Regressão linear	0,2 – 200 µg/mL r = 0,9963
Limite de detecção	0,1 µg/mL
Limite de quantificação	0,2 µg/mL
<b>Estabilidade</b>	
- Ciclo de congelamento	94,9 – 98,4 %
- Após 3 meses	96,2 – 100 %
- Extrato seco	84,5 – 88,2 %
- Na bandeja	94,4 – 96,2 %
<b><u>Precisão (CV)</u></b>	
Intra-dias	3,2 %
Inter-dia	4,2 %
<b><u>Exatidão</u></b>	
Intra-dias	98,2 %
Inter-dia	96,9 %
Recuperação	99,2 %

### 3.2.2 – Decaimento plasmático da cefuroxima nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio

Na revascularização do miocárdio os pacientes dos grupos de estudo *versus* controle receberam a cefuroxima, seguindo o protocolo de rotina para a profilaxia de infecções no hospital. As curvas de decaimento plasmático para o fármaco estão abaixo representadas, sendo os valores expressos através das medianas e IC95%, Figura 4 e Tabela IX.

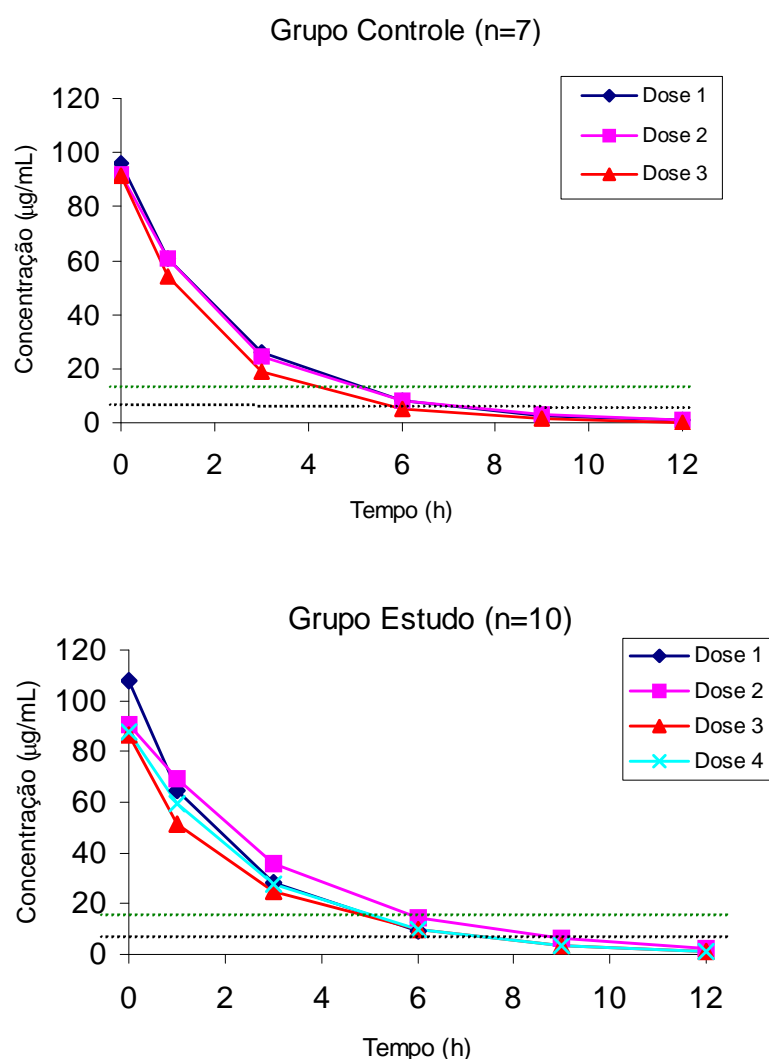


Figura 4: Curvas de decaimento plasmático C ( $\mu\text{g/mL}$ ) vs T (h), após administração I.V. de doses de cefuroxima (1,5g) em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio.

— equivalente a  $4\mu\text{g/mL}$  (Concentração inibitória mínima:  $\text{CIM}_{90}$ )

— equivalente a  $16\mu\text{g/mL}$  ( $4 \times \text{CIM}_{90}$ )

Tabela IX – Decaimento plasmático da cefuroxima nos pacientes em antibioticoprofilaxia submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio

CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA CEFUROXIMA				
	TEMPO	ESTUDO (n=10)	CONTROLE (n=7)	p*
	(h)	Mediana (IC95%)	Mediana (IC95%)	
Dose 1	0	108,1 (94-122)	96,1 (63-129)	0,5362
	1	64,7 (54-75)	60,9 (37-84)	0,5362
	3	28,4 (21-36)	26,2 (15-37)	0,8125
	6	9,2 (4,8-14)	8,1 (4,3-11,7)	0,9623
	9	2,8 (1,3-4,3) <sup>a</sup>	2,5 (1,3-4)	0,8125
	12	0,9 (0,6-1,2) <sup>a</sup>	0,8 (0,5-1,1)	0,9623
Dose 2	0	90,6 (79-101)	92 (63-120)	0,8125
	1	69,1 (61-76)	60,9 (44-76)	0,2698
	3	35,7 (32-42)	24,5 (18-30)	0,0097
	6	14,6 (12-17)	8,2 (6,1-10)	0,0031
	9	6,0 (4-8)	2,9 (2,1-3,8)	0,0020
	12	2,5 (1,6-3,6)	0,9 (0,5-1,3)	0,0020
Dose 3	0	86,7 (81-92)	91,2 (65-117)	0,3710
	1	51,6 (48-55)	54,0 (42-66)	0,2544
	3	24,8 (21-28)	18,9 (14-23)	0,5135
	6	10,0 (7-13)	5,0 (3-8)	0,1292
	9	3,7 (2,5-5)	1,5 (0,7-2,4)	0,0992
	12	1,4 (0,9-2)	0,6 (0,3-0,9)	0,0553

\*Teste de Mann Whitney, nível de significância  $p < 0,05$

<sup>a</sup> Valores extrapolados da curva

A área sob a curva do decaimento plasmático do fármaco em função do tempo ( $AUC_T, C$  vs  $T$ ) após administração de 1,5g da cefuroxima, nos períodos pré-, intra- e pós-operatório de cirurgia cardíaca é ilustrada a seguir na Figura 5.

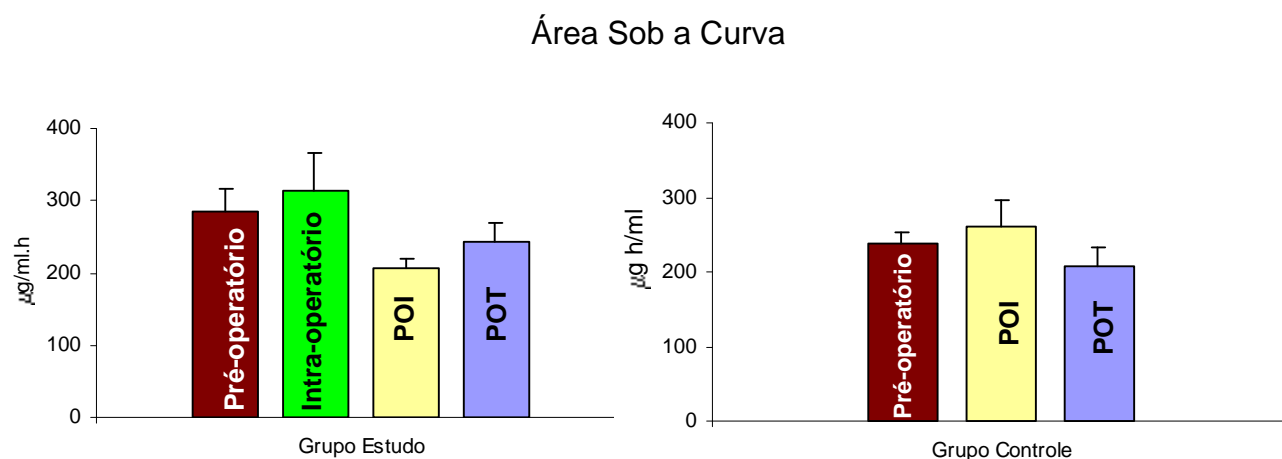


Figura 5: Valores estimados para a área sob a curva, expressos através da média e erro padrão da média

### 3.2.3 – Efeito da circulação extracorpórea na disponibilidade sistêmica da cefuroxima nos pacientes cirúrgicos.

Os valores da área sob a curva estimada (ASC-intervalo, C vs T) para os pacientes dos grupos Controle e Estudo nos diversos intervalos de tempo após administração da medicação (dose 2) estão reunidos na Tabela X.

Tabela X - Área sob a curva (ASC-intervalo) para a cefuroxima administrada a pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

AUC Intervalo ( $\mu\text{g.h/mL}$ )	ESTUDO, n=10	CONTROLE, n=7	p*
	Mediana (média) IC95%	Mediana (média) IC95%	
	$\mu\text{g.h/mL}$		
0-1 h	80 (81,6) 71 - 91	78,5 (83,3) 46 - 121	0,6787
1.-3h	110 (106,7) 95 - 118	85 (97,8) 57 - 134	0,2065
3.-6h	75 (79,5) 68 - 90	52 (57,6) 37 - 78	0,0400 *
6.-9h	30,8 (33) 25 - 41	17,5 (17,7) 10.- 25	0,0127 *
9-.12h	13 (14) 9.- 19	6 (5,6) 3 - 8,5	0,0193 *

\*Teste de Mann Whitney, nível de significância  $p < 0,05$

### 3.2.4 – Disposição cinética da cefuroxima em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio

A disposição cinética da cefuroxima foi avaliada após administração da medicação (dose 2) aos pacientes dos grupos controle e de estudo fornecendo os parâmetros modelo dependentes (constante de velocidade e a respectiva meia-vida) e modelo independentes (depuração plasmática e volume aparente de distribuição) que são referidos na tabela XI e ilustrados na Figura 6. As demais comparações efetuadas em ambos os grupos de pacientes no transoperatório da cirurgia cardíaca encontram-se no APÊNDICE.

Tabela XI: Disposição cinética da cefuroxima nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (Estudo vs Controle)

Dose 2	Unidade	ESTUDO (n=10)	CONTROLE (n=7)	p*
		Mediana Média (IC95%)	Mediana Média (IC95%)	
Kel	1/h	0,30 0,30 (0,27-0,33)	0,36 0,39 (0,34-0,46)	0,028
Meia Vida	h	2,35 2,33 (2,07-2,59)	1,9 1,76 (1,5-2,02)	0,028
Depuração	ml/min/kg	1,16 1,11 (0,99-1,23)	1,5 1,4 (1,04-1,86)	0,0400
Vol Distrib.	L/kg	0,232 0,224 (0,202-0,246)	0,245 0,229 (0,157-0,301)	0,9999

\*Teste de Mann Whitney, nível de significância  $p < 0,05$ .



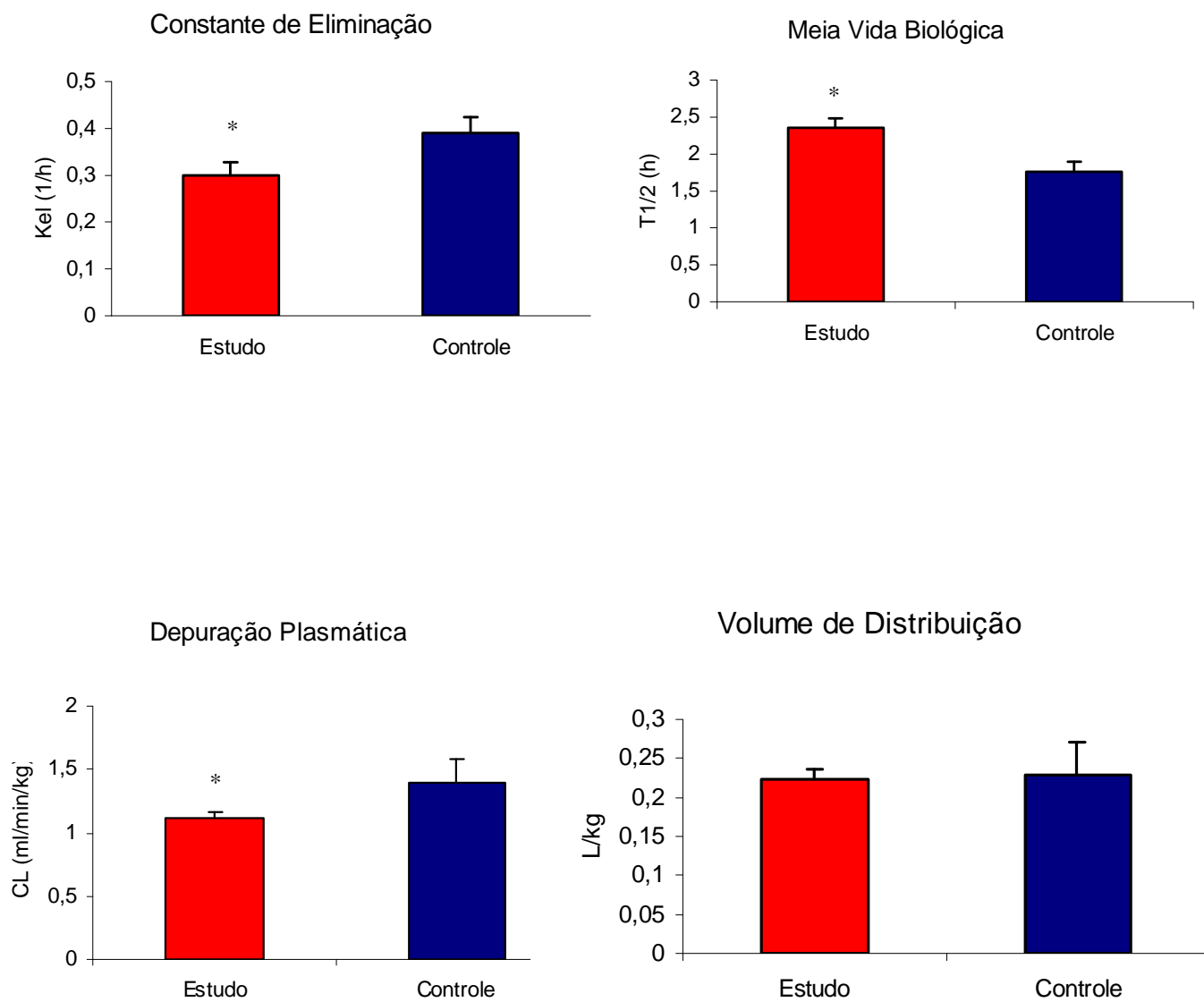


Figura 6 – Disposição cinética da cefuroxima nos grupos Estudo e Controle, valores expressos através da média e erro padrão da média, (\*):  $p \leq 0,05$ .

Adicionalmente, investigou-se a farmacocinética da cefuroxima após diferentes doses de 1,5 g da medicação no transoperatório da cirurgia cardíaca, conforme ilustrado nas Figuras 7 a 10. Os dados estimados individuais e populacionais são referidos em tabelas contidas no APÊNDICE.

### Constante de Velocidade de Eliminação

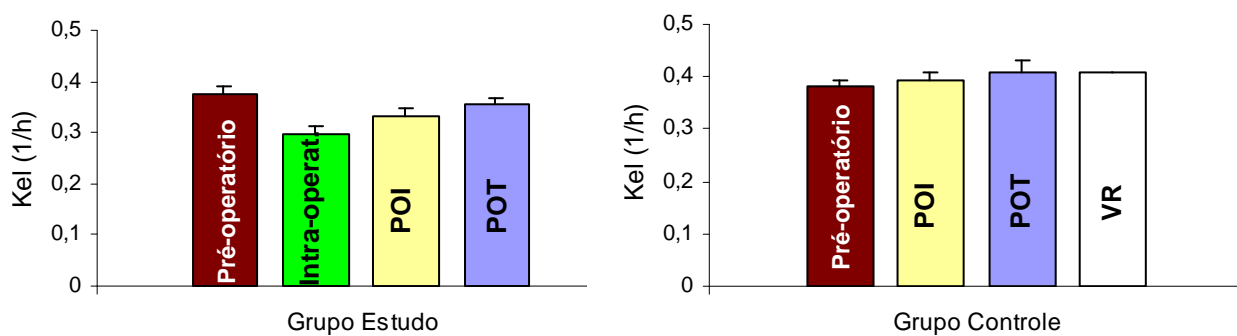


Figura 7 - Valores estimados para a constante de eliminação, expressa através da média e erro padrão da média, VR - valores de referência da literatura  $0,41 \pm 0,14 \text{ h}^{-1}$  (EMMERSON *et al.*, 1988)

### Meia Vida Biológica

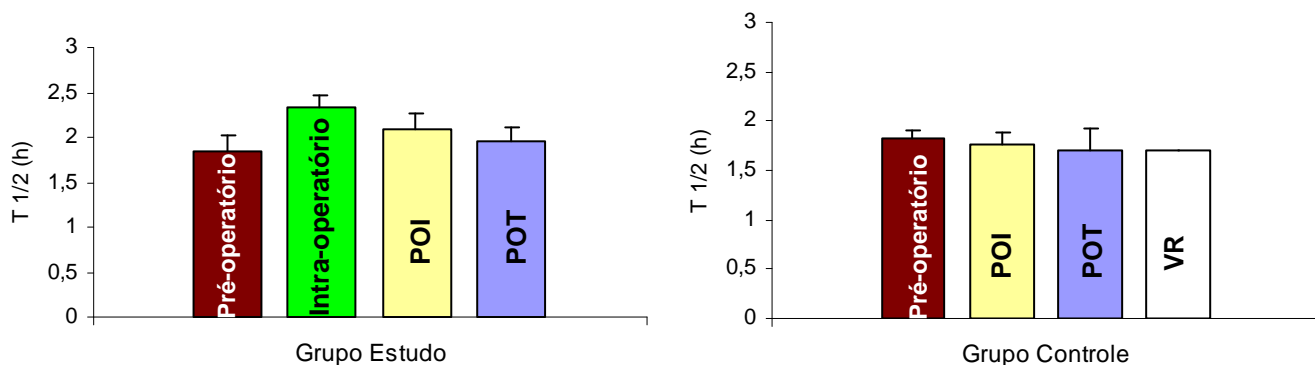


Figura 8: – Valores estimados para a meia vida biológica, expressa através da média e erro padrão da média, VR - valores de referência da literatura  $1,7 \pm 0,6 \text{ h}$  (EMMERSON *et al.*, 1988)

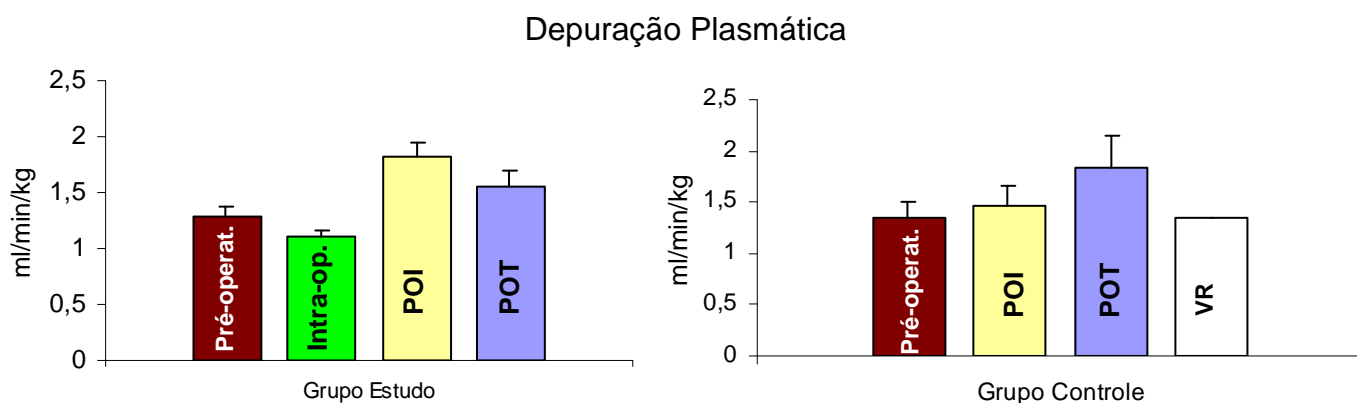


Figura 9: – Valores estimados para a depuração plasmática, expressos através da média e erro padrão da média, VR – valores de referência da literatura 1,2 ml/min/kg (EMMERSON *et al.*, 1988)

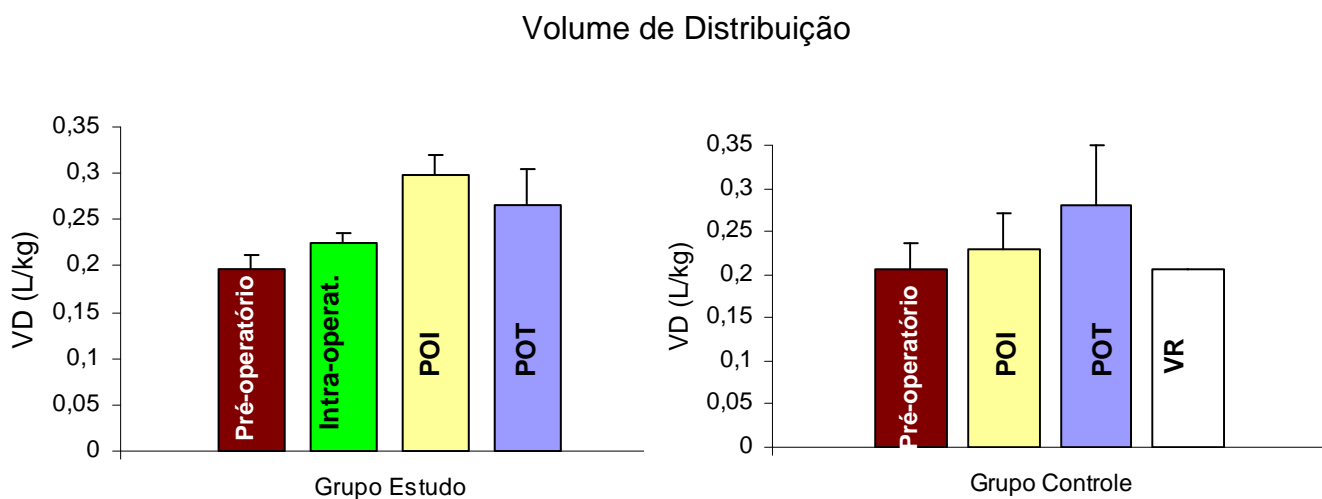


Figura 10: Valores estimados para o volume aparente de distribuição, expressos através da média e erro padrão da média, VR - valores de referência da literatura  $0,20 \pm 0,04$  L/kg (EMMERSON *et al.*, 1988)

### **3.3 - DISCUSSÃO**

As cirurgias de revascularização do miocárdio são procedimentos realizados com grande freqüência no Brasil e no mundo. Só nos Estados Unidos, cerca de 450 mil pessoas são submetidas a este tipo de cirurgia anualmente (TRICK *et al.*, 2000). Entretanto, apesar dos avanços clínicos e cirúrgicos, as infecções nosocomiais continuam sendo uma realidade em hospitais de todo o mundo comprometendo a reabilitação de pacientes cirúrgicos (HARBI, 1998).

Com o objetivo de reduzir a incidência de infecções nestas condições, a partir da década de 60, instituiu-se a administração de antimicrobianos como medida profilática. Este procedimento tornou-se usual em cirurgias cardiovasculares e em diversos outros tipos de cirurgia, reduzindo substancialmente a incidência de infecções, o tempo de hospitalização e conseqüentemente o custo do tratamento (TRICK *et al.*, 2000; HARBI, 1998; KRETER & WOODS, 1992; GOODMAN *et al.*, 1968).

Devido à baixa toxicidade e boa penetração tecidual, as cefalosporinas tornaram-se os antibióticos mais utilizados para a profilaxia de infecções no pós-operatório de cirurgias cardíacas, sendo, as de segunda geração (cefamandole, cefazolina e cefuroxima) as que apresentam uma melhor relação custo-benefício, apresentando preço reduzido, quando comparado com outras cefalosporinas, e espectro de ação favorável à antibioticoprofilaxia, impedindo o crescimento da maioria das bactérias encontradas nos sítios de infecções pós-operatórias (HARBI, 1998; WENISCH *et al.*, 1997; SISTO *et al.*, 1994; TOWNSEND *et al.*, 1993; DOEBBELING *et al.*, 1990, GENTRY *et al.*, 1988).

No Instituto do Coração, órgão pertencente ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, preconizou-se a utilização de cefuroxima na profilaxia de infecções pós-cirúrgicas em pacientes submetidos à cirurgias cardíacas de revascularização do miocárdio, troca de válvulas cardíacas e transplantes.

Durante estas cirurgias são realizadas uma série de procedimentos invasivos, como intubação, introdução de catéteres, utilização de sondas,

além de hemodiluição e grande exposição do paciente à bactérias oportunistas e potencialmente infecciosas.

Além disso, nas cirurgias de revascularização, é comum a instalação de CEC-H, com o objetivo de substituir as funções cardíaca e pulmonar durante a realização do procedimento cirúrgico. Entretanto, apesar de necessária, a CEC-H representa um fator de risco para o paciente, por promover profundas alterações fisiológicas que se refletem na farmacocinética de muitos fármacos, inclusive sobre os antibióticos usados na profilaxia. Estas alterações podem prejudicar a recuperação pós-operatória e estão relacionadas, inclusive, com o aumento de infecções nosocomiais (BUYLAERT *et al.*, 1989; HOLLEY *et al.*, 1982).

Na tentativa de otimizar a profilaxia de infecções pós-cirúrgicas, vários esquemas terapêuticos têm sido propostos. O tipo de antibiótico, bem como a dose e a frequência de administração, variam de acordo com o protocolo hospitalar proposto, com o tipo de cirurgia e com a realização ou não de CEC-H (KRIARAS *et al.*, 1997; CURRENT, 2000).

Para a antibioticoprofilaxia com cefuroxima, a literatura reporta diferentes esquemas profiláticos, como: administração de dose única de 3 g bolus, previamente à cirurgia; administração de doses múltiplas (3 ou 4 doses de 1,5g, 8/8h ou 12/12h); ou ainda, infusão contínua de 125mg/h, durante 24 horas (CURTIS *et al.*, 1993; KAUKONEN *et al.*, 1995; PASS *et al.*, 2001)

No Instituto do coração, este antimicrobiano é administrado na dose de 1,5g no período pré-operatório (imediatamente antes do início da cirurgia), e no pós-operatório, após 12 e 24 horas, quando o paciente não é submetido à CEC-H. Em pacientes submetidos a este procedimento, são administradas quatro doses de cefuroxima. A dose adicional é administrada ao final da CEC-H na tentativa de se manter concentrações circulantes elevadas, uma vez que ocorrem alterações de compartimentos fluidos, com alta mobilização de líquidos em decorrência desse procedimento. As demais doses são administradas subsequente 12 e 24 horas imediatamente após o final da circulação extracorpórea.

Dados reportados anteriormente relatam que a incidência de infecções pós-cirúrgicas acomete entre 5 a 10% dos pacientes que são submetidos a cirurgias cardíacas (PASS *et al.*, 2001; JACOB *et al.*, 2000; TOWNSEND *et al.*, 1993; SLAUGHTER *et al.*, 1993; LOOP *et al.*, 1990).

Segundo dados obtidos com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar - InCor, a taxa de pacientes coronarianos que apresentam infecção na ferida cirúrgica no ano de 2001 foi de 8,6% em um total de 1.151 cirurgias. Em 2002 das 1.137 cirurgias realizadas, 9,1% dos pacientes apresentaram este tipo de complicação. Nestas taxas incluem-se infecção superficial e profunda, mediastinite e osteomielite do tórax e infecção da ferida dos membros.

Dentre os pacientes avaliados no presente protocolo, dois do grupo de estudo e um do grupo controle, apresentaram infecção pós-operatória, sendo um caso de ferida cirúrgica por *Staphylococcus aureus*, e dois por complicações pulmonares (pneumonia e traqueobronquite).

Desta forma, desenvolveu-se para o presente estudo, um método analítico simples, sensível, seletivo e de baixo custo, possibilitando o monitoramento das concentrações deste antimicrobiano no perioperatório da cirurgia cardíaca.

O método analítico foi validado com base nos parâmetros dos limites de confiança para a quantificação da cefuroxima plasmática. O fármaco e seu padrão interno foram eluídos da coluna cromatográfica em 12,8 min e 4,5 min, respectivamente sendo o tempo de corrida exigido para cada análise equivalente a 15 minutos, permitindo a realização de grande número de ensaios diariamente (Figura 1)

A literatura é escassa com relação aos procedimentos analíticos para a quantificação da cefuroxima em matrizes biológicas envolvendo técnicas cromatográficas e não cromatográficas (AZIZ *et al.*, 1978; BRISSON & FOURTELLAN, 1981; BUNDTZEN *et al.*, 1981; KAUKONEN *et al.*, 1995; NILSSON-EHLE & NILSSON-EHLE, 1978), uma vez que a eletroforese capilar e a CLAE vem sendo aplicadas na determinação de inúmeras cefalosporinas em produtos farmacêuticos (DAS GUPTA, 1984; FABRE *et*

*al.*, 1984; LORENZ *et al.*, 1992; SCIACCHITANO *et al.*, 1994; SU *et al.*, 1984).

A utilização da técnica microbiológica para determinação de cefuroxima em plasma, apresentou como desvantagem a baixa seletividade e estreita linearidade frente à técnica de CLAE-UV (BUNDTZEN *et al.*, 1981). Reportaram-se ainda dois outros métodos utilizando a técnica de CLAE-UV para a determinação da cefuroxima plasmática, empregando extração líquido-líquido na purificação da matriz biológica (NILSSON-EHLE & NILSSON-EHLE, 1978; BRISSON & FOURTELLAN, 1981). Nesses procedimentos exigiu-se o tratamento do plasma com dimetilformamida previamente a CLAE-UV, ou a extração líquido-líquido do plasma com mistura de clorofórmio:pentanol 3:1, v/v, seguida de re-extração da fase orgânica com tampão fosfato 0,01 M pH 7,0 (BRISSON & FOURTELLAN, 1981; NILSSON-EHLE & NILSSON-EHLE, 1978). De forma geral estes métodos mostraram-se trabalhosos para a garantia da seletividade do método cromatográfico.

Outros procedimentos de purificação da matriz biológica empregam, no preparo da amostra, a adição de agentes precipitantes das proteínas em substituição à extração líquido-líquido (AZIZ *et al.*, 1978; BUNDTZEN *et al.*, 1981; HOLT *et al.*, 1990; KAUKONEN *et al.*, 1995). Previamente à análise cromatográfica, Aziz *et al.* (1978) reportaram a precipitação de proteínas plasmáticas pela adição de mistura de tampão acetato 0,2 M pH 5,2 e metanol (40:60, v/v) à matriz biológica; este procedimento foi modificado posteriormente por Bundtzen *et al.* (1981) para quantificação de cefuroxima. O uso de outros agentes precipitantes de proteínas foi relatado por Holt *et al.* (1990) e Kaukonen *et al.* (1995) que empregaram o ácido perclórico 4% com desvantagens relativas a vida média da coluna e pH do fluído injetado no sistema cromatográfico. A utilização da acetonitrila na proporção de dois volumes para um de plasma, como precipitante de proteínas plasmáticas, se mostrou eficiente e pouco agressivo ao sistema cromatográfico, conforme descrito no presente estudo.



A escolha da coluna analítica e da fase móvel é crítica e fator determinante da seletividade cromatográfica. Nas décadas de 70 e 80, utilizaram-se colunas de fase reversa tipo  $\mu$ -bondapack C18, 10  $\mu$ m (300 x 3,9 mm, diâmetro interno), e fase móvel binária constituída por mistura de metanol e ácidos fracos, tampões (pH 3,0 – 7,0) em diversas proporções (NILSSON-EHLE & NILSSON-EHLE, 1978; BRISSON & FOURTELLAN, 1981; HOLT *et al.*, 1990). Posteriormente, substituíram-se aquelas colunas por outras de maior eficiência como a Spherisorb 5 ODS-2 (150 x 4,6 mm), reportada por Kaukonen *et al.* (1995) e a NovaPak C18, 4  $\mu$ m, (150 x 3,9 mm), empregada no presente estudo. A fase móvel em ambos os casos foi preparada com tampão fosfato ou acetato e acetonitrila, garantindo-se a seletividade do sistema cromatográfico, boa reprodutibilidade dos resultados e operação do sistema em menor fluxo, relativamente àquelas contendo metanol.

Com relação à sensibilidade da metodologia, os fatores determinantes estão vinculados fundamentalmente à técnica analítica empregada e ao volume de amostra requerido no ensaio. Alguns procedimentos analíticos reportados anteriormente evidenciaram boa sensibilidade, entretanto, volume relativamente grande da matriz biológica foi requerido (NILSSON-EHLE & NILSSON-EHLE, 1978; BRISSON & FOURTELLAN, 1981). Posteriormente, foram publicados outros procedimentos utilizando apenas 0,1 - 0,2 mL de plasma (BUNDTZEN *et al.*, 1981; HOLT *et al.*, 1990; KAUKONEN *et al.*, 1995).

Da mesma forma, o micrométodo descrito no presente estudo, utilizou volume reduzido da matriz biológica e precipitação de proteínas plasmáticas, mostrando-se seletivo para a análise de cefuroxima, uma vez que não se registraram picos interferentes durante a corrida analítica (Figura 1). Pela validação da metodologia analítica, os resultados obtidos mostraram-se satisfatórios para a quantificação segura da cefuroxima nas condições analíticas propostas.

Os resultados do estudo da linearidade contemplam as concentrações de cefuroxima encontradas nos pacientes, evidenciando-se correlação linear

entre 0,2 e 200  $\mu\text{g/mL}$  de cefuroxima no plasma. A resposta do instrumento/detector CLAE/UV *versus* faixa de concentração do antimicrobiano em estudo, foi utilizada no estudo de linearidade, obtendo-se a medida da área integrada para o fármaco e para o padrão interno escolhido (vancomicina); utilizou-se a medida de razão de área fármaco/padrão interno para o estabelecimento da linearidade do método analítico. O coeficiente de correlação de 0,9985 obtido, foi considerado satisfatório garantindo-se resultados dentro da faixa analítica especificada, sendo possível relacionar a medida obtida com a concentração plasmática naquele instante da coleta (Figura 2).

Estes resultados são condizentes com aqueles obtidos por Stewart et al (1994) que obtiveram uma faixa de linearidade de 0,75 a 120  $\mu\text{g/mL}$  com coeficiente de correlação de 0,9963 em método analítico desenvolvido para determinação da cefuroxima.

O limite de quantificação (LQ) de 0,2  $\mu\text{g/mL}$  com CV = 4,5% (< 10%) e o limite de detecção (LD) de 0,1  $\mu\text{g/mL}$ , foram considerados adequados para a finalidade do trabalho proposto. Massias et al (1998) obteve LQ idêntico e LD de 0,05  $\mu\text{g/mL}$  em outro método cromatográfico.

Para garantir a manutenção das concentrações de cefuroxima presente nas amostras biológicas durante o andamento do estudo, realizaram-se estudos de estabilidade de curta duração (ciclos de congelamento, tempo de bandeja e no extrato seco), e de longa duração (3 meses). O fármaco apresentou-se estável após 3 ciclos de congelamento, com variação máxima de 5 % quando comparado ao valor nominal (Tabela I). O teste de estabilidade em longo prazo, realizado após o armazenamento das matrizes biológicas (padrão) durante três meses, apresentou pequena variação da concentração (3,8%), em relação ao valor nominal (Tabela II), sendo este intervalo de tempo suficiente para assegurar estabilidade do antimicrobiano, considerando que as amostras permanecem congeladas por um período inferior a este, até o momento da análise.

A estabilidade da cefuroxima na bandeja do injetor automático foi avaliada durante a corrida analítica do lote de amostras na bandeja (*rack*) do

injetor automático e apresentou uma variação máxima de 5,6% (Tabela IV). Desta forma, não há evidência de alteração significativa na concentração de cefuroxima nos extratos orgânicos durante a análise das amostras utilizando injetor automático.

A literatura apresenta estudos de estabilidade da cefuroxima em diferentes condições. Dwight *et al.* (1998) relata que a cefuroxima permanece estável em solução de dextrose 5% e cloreto de sódio 0,9% durante 48 horas. Wang *et al.* (1994) realizou um estudo para cefuroxima onde, relata-se estabilidade acima de 90%, durante 1,2 dias, em ensaios utilizando tampões, com variações de pH entre 4 e 7, à temperatura ambiente (25° C).

Para avaliar a estabilidade da cefuroxima no extrato após a evaporação do solvente, realizou-se o estudo de estabilidade em extrato seco, previamente a dissolução do resíduo com fase móvel. Os resultados sugerem que os extratos secos (resíduos da evaporação contendo cefuroxima) devem ser dissolvidos imediatamente após a extração e evaporação do solvente, pois o mesmo apresentou redução de aproximadamente 12% na concentração de cefuroxima quando este, previamente a dissolução e corrida analítica, permanece em repouso durante 3 horas (Tabela III, Figura 3).

A degradação do cefuroxima no extrato seco pode estar relacionada à sua exposição à luz, uma vez que o fármaco em solução apresentou-se estável por até 48 horas à temperatura ambiente e durante 37 meses à 4° C, quando protegido da luz (DWIGHT *et al.* , 1998 ; COOMBER *et al.* , 1982).

O estudo da precisão e exatidão intra e interdias apresentou resultados satisfatórios, com valores de CV da precisão e percentuais de exatidão menores ou iguais a 5,7% e maiores que 93,7%, respectivamente (Tabelas V e VI). Os resultados obtidos estão de acordo com os relatados na literatura por Massias *et al.* (1998) que obtiveram CV de 5,3% para precisão e 5 % para inexatidão.

A alta recuperação (99%) da cefuroxima, pela precipitação das proteínas da matriz biológica com acetonitrila, garantiu obtenção de

resultado confiável pela utilização do método (Tabela VII). Nilsson & Nilsson (1978) relatam exatidão entre 95 e 100% para concentrações altas médias e baixas deste mesmo fármaco utilizando, como método analítico a cromatografia líquida.

Os resultados dos parâmetros utilizados para validação da cefuroxima encontram-se reunidos na Tabela VIII.

Após a validação da metodologia analítica, procedeu-se às análises das amostras de plasma dos pacientes. Avaliou-se o decaimento plasmático da cefuroxima nos períodos pré, intra e pós-operatório imediato (POI) e tardio (POT), bem como o efeito da instalação da CEC-H e das consequências da realização desse procedimento na disponibilidade sistêmica e na disposição cinética do fármaco em pacientes cirúrgicos.

Após administração da segunda dose, comparando-se a área sob a curva (ASC intervalo) da cefuroxima, registramos diferença não significativa nos intervalos 0-1h e 1-3 h; entretanto, nos intervalos subseqüentes (3-6h, 6-9h e 9-12h) o parâmetro mostrou-se aumentado no grupo submetido à CEC-H, (Tabela X). O aumento da ASC a partir da 3<sup>a</sup> h sugere um aumento na disponibilidade sistêmica da cefuroxima, independente da administração adicional do fármaco ao grupo estudo, uma vez que a disponibilidade total (ASC<sub>0-12</sub>) e as concentrações plasmáticas apresentaram-se semelhantes nos dois grupos (Figura 4, Tabela IX).

Este aumento parcial da disponibilidade da cefuroxima pode ser explicado pela instalação da CEC-H que, apesar da hemodiluição, promove redução da perfusão renal e da filtração glomerular, reduzindo, conseqüentemente, a depuração do fármaco, como proposto por Miller *et al.* (1980) para a cefazolina.

Comparando-se a dose administrada imediatamente após a CEC-H, no intra-operatório do grupo Estudo, com a dose 2 administrada ao grupo Controle pode-se avaliar a influência deste procedimento na disposição cinética da cefuroxima (Tabela XI e Figura 6).

Os resultados obtidos permitem afirmar que a instalação do procedimento de CEC-H promove prolongamento da meia vida biológica e

redução da depuração plasmática da cefuroxima nos pacientes do grupo de estudo. Ao compararmos a dose administrada nesse período com as demais doses administradas para o grupo controle, observa-se a manutenção desta tendência (APÊNDICE).

Resultados semelhantes foram obtidos para outras cefalosporinas com perfil de eliminação semelhante à cefuroxima. Sato *et al.* (1984) demonstrou que a meia vida plasmática da cefalotina prolonga-se durante e logo após a CEC. Polk *et al.* (1978) reportou um significativo aumento da meia vida do cefamandole, resultante da redução da função renal nos pacientes submetidos à CEC, reduzindo, conseqüentemente a eliminação do fármaco.

As alterações na função renal e na depuração plasmática ocorrem, provavelmente, em decorrência da hipotermia e da redução da perfusão sangüínea nos órgãos depuradores (fígado e rim). Considerando-se que a cefuroxima é eliminada sob a forma inalterada por via renal, pequena redução na sua depuração renal, prevê prolongamento da meia vida biológica do fármaco (HOLLEY *et al.*, 1982).

O pequeno aumento do volume de distribuição nos pacientes do grupo controle não apresentou significância estatística quando comparado com o grupo estudo ( $p > 0,9999$ ).

Adicionalmente, reportou-se que doses de 1,5 g, IV, bolus, conferem pico elevado para a cefuroxima, que se reduz rapidamente devido à sua curta meia vida biológica, da ordem de  $1,7 \pm 0,6$  horas (EMMERSON *et al.*, 1988). Sabe-se que a atividade bactericida deste antimicrobiano não está diretamente relacionada à elevadas concentrações plasmáticas, mas ao período de tempo que os níveis plasmáticos são mantidos acima da CIM (4-8 vezes, preferencialmente). Desta forma, sua utilização seria adequada contra as principais espécies causadoras de infecções da ferida cirúrgica mantendo-se concentrações plasmáticas em torno de pelo menos  $16 \mu\text{g/mL}$  (4 vezes o MIC) no período requerido para a antibioticoprofilaxia, (JACOBS, 2001; PASS *et al.*, 2001).

No presente estudo após administração de 1,5 g (IV, bolus) atingiram-se, inicialmente, elevadas concentrações plasmáticas para os pacientes dos dois grupos, que decaíram rapidamente a níveis circulantes inferiores a 16  $\mu\text{g/mL}$  à partir da 6<sup>a</sup> hora da injeção. Ressalta-se ainda que nos pacientes do grupo de estudo registrou-se maior disponibilidade sistêmica para a cefuroxima relativamente aos pacientes sem CEC-H, apesar dos dois grupos de pacientes investigados apresentarem níveis circulantes inadequados à antibioticoprofilaxia.

Além disso, de acordo com as curvas de decaimento concentração *versus* tempo (Figura 4), registramos baixa concentração da cefuroxima plasmática no vale para a maioria das administrações efetuadas (  $\sim 4 \mu\text{g/mL}$  em torno da 9<sup>a</sup> hora e  $\sim 1 \mu\text{g/ml}$  na 12<sup>a</sup> h da administração). Esta baixa concentração do fármaco, principalmente no período pós-operatório imediato, pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de infecções nosocomiais, bem como para o desenvolvimento de cepas de bactérias resistentes à cefuroxima e a outros antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos (TRICK *et al.*, 2000).

Os resultados obtidos pela realização do presente protocolo permitem sugerir que alterações no esquema posológico da cefuroxima sejam necessárias para manutenção de concentrações plasmáticas efetivas, de forma a garantir baixa flutuação na concentração plasmática e possibilitar maior segurança na prevenção de infecções pós-cirúrgicas.

Uma alternativa viável seria a administração de uma dose inicial de 1,5g de cefuroxima no início da cirurgia, seguida de doses de 0,75g em intervalos de 6 horas durante o período preconizado para a antibioticoprofilaxia.

**4 - CEFUROXIMA NO TECIDO SUBCUTÂNEO  
PENETRAÇÃO DO ANTIMICROBIANO**

## **4.1 – MATERIAIS E MÉTODOS**



#### 4.1.1 – Casuística

Definiram-se os critérios de inclusão e exclusão previamente à realização do estudo, sendo incluídos na investigação, os pacientes portadores de função hepática, renal e endócrina dentro dos limites da normalidade. Foram excluídos do estudo pacientes idosos, com histórico de cirurgia cardíaca, portadores de depressão respiratória, miastenia e colite ulcerativa, distúrbios gastrintestinais, diabetes, com evolução para insuficiência renal ou hepática e com sensibilidade ao fármaco. Os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados no QUADRO I.

QUADRO I: Critérios de inclusão e exclusão de pacientes do estudo

##### **Critérios de Inclusão**

- Idade entre 18 e 65 anos
- Sem histórico de cirurgia cardíaca
- Sem histórico de abuso de álcool ou drogas
- Não obesos (Índice de Massa Corpórea até  $30 \text{ Kg/m}^2$ , dado pela razão entre o peso (Kg) e o quadrado da altura ( $\text{m}^2$ ))
- Portador de função renal, hepática e endócrina dentro dos limites de normalidade, avaliados através do perfil bioquímico (sangue e urina) e hematológico normais
- Sorologia negativa (hepatite B, hepatite C e HIV)
- Capacidade e vontade de ler, entender e assinar termo de consentimento livre e esclarecido
- Exame de gravidez, beta HCG, negativo (exclusivos para mulheres)

**Critérios de Exclusão**

- Não estar entre 18 e 65 anos
- Com histórico de cirurgia cardíaca
- Com histórico de abuso de álcool ou drogas
- Obesos (Índice de Massa Corpórea superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>, dado pela razão entre o peso (Kg) e o quadrado da altura (m<sup>2</sup>))
- Diagnóstico de insuficiência renal, hepática e/ou endócrina avaliados através do perfil bioquímico (sangue e urina) e hematológico.
- Sorologia positiva para hepatite B, hepatite C e/ou HIV
- Exame de gravidez, beta HCG, positivo (Exclusivos para Mulheres)

Avaliaram-se 14 pacientes coronarianos portadores de angina instável, adultos, de ambos os sexos, com indicação cirúrgica de revascularização do miocárdio, sendo oito submetidos à cirurgia cardíaca com CEC-H (Grupo Estudo) e seis sem CEC-H (Grupo Controle). Os dados antropométricos individuais e populacionais dos pacientes estão descritos no QUADRO II.

QUADRO II : Dados antropométricos dos pacientes dos grupos Controle e Estudo submetidos à revascularização do miocárdio

	Paciente	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
GRUPO CONTROLE	O.J.S.	M	41	82	171	25,5
	J.R.F.	M	45	74	167	26,5
	A.A.J.	F	58	77	170	26,5
	N.C.B.	M	59	81	175	26,5
	J.C.	M	63	62	161	24
	R.F.	F	45	72	162	27,5
	Média (IC 95%)		52 (46-61)	75 (65-81)	168 (163-171)	26 (23-27)
GRUPO ESTUDO	F.V.	M	45	70	170	24,5
	J.G.P.	M	44	72	168	25,5
	V.A.P.	F	38	58	155	24
	E.M.S.	F	62	57	165	21
	A.G.G.	M	42	70	160	28
	L.M.	M	69	90	185	32
	M.G.V.	F	50	66	149	30
	R.L.R.	F	52	70	165	25,5
	Média (IC 95%)		50 (43-57)	69 (60-76)	165 (156-172)	26 (24-29)

Os pacientes foram informados sobre todos os detalhes que cercam o estudo, fornecendo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente a realização do ensaio clínico. Este protocolo foi elaborado e submetido à apreciação dos Comitês de Ética em Pesquisa das Instituições envolvidas no projeto sendo aprovada sua realização sem restrições: Faculdade de Ciências Farmacêuticas (CEP FCFUSP); do Instituto do Coração (CEP InCor/98/1001/21); e CAPPesq (CEP HCFMUSP/636/98) (APÊNDICE).

#### 4.1.2 – Desenho do Estudo e Coleta das Amostras Biológicas

A cefuroxima no tecido subcutâneo (750mg/ampola - ZINACEF® - GlaxoSmithKline) foi avaliada pela realização de protocolo de estudo aberto, prospectivo, rigorosamente controlado dividido em 3 fases distintas e consecutivas:

Fase 1 : Pré-operatório

Fase 2 : Intra-operatório

Fase 3 : Pós-operatório Imediato e tardio

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH – InCor - HCFMUSP) recomenda a administração intravascular de três a quatro doses de 1,5 g de cefuroxima para antibioticoprofilaxia de rotina, distribuídas nas fases descritas. Os pacientes do Grupo Controle e Grupo Estudo receberam a medicação I.V. *bolus*, como apresentado nos QUADROS III E IV.

Quadro III: Protocolo de administração para pacientes do Grupo Controle

Fase 1 PRÉ-OPERATÓRIO	Fase 2 INTRA-OPERATÓRIO	Fase 3 PÓS-OPERATÓRIO	
1º PERÍODO	2º PERÍODO	3º PERÍODO	
1º Dose	/-----/	2º Dose (imediato)	3º Dose (tardio)
1,5 g		1,5 g	1,5 g

Quadro IV: Protocolo de administração para pacientes do Grupo Estudo

Fase 1 PRÉ-OPERATÓRIO	Fase 2 INTRA-OPERATÓRIO (PÓS-CEC)	Fase 3 PÓS-OPERATÓRIO	
1º PERÍODO	2º PERÍODO	3º PERÍODO	
1º Dose	2º Dose	3º Dose (imediato)	4º Dose (tardio)
1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g

Os pacientes do grupo controle não receberam o antibiótico na Fase 2 (intra-operatório pós CEC). Neste caso a profilaxia de rotina e recomendada pela CCIH é realizada com três doses de 1,5 g de cefuroxima administradas de 12 em 12 horas à partir do início da cirurgia.

#### **4.1.2.1 – Coleta de Amostras de Tecido Subcutâneo**

No intra-operatório, 2º período do estudo, as concentrações de cefuroxima no tecido subcutâneo foram determinadas após coleta de fragmentos (cerca de 500 mg) do local da incisão cirúrgica, na região torácica dos pacientes. Procedeu-se a coleta das matrizes biológicas nos momentos previamente determinados, de acordo com o procedimento cirúrgico realizado para os dois grupos de pacientes investigados:

##### Grupo de Estudo:

- 1ª amostra: início da cirurgia, na incisão do tórax;
- 2ª amostra: início da CEC;
- 3ª amostra: 1 hora após início da CEC;
- 4ª amostra: imediatamente antes da sutura.

No Grupo Controle, constituído por pacientes que não foram submetidos ao procedimento de circulação extracorpórea as coletas foram realizadas em momentos correspondentes àqueles descritos acima para os pacientes do grupo Estudo.

##### Grupo Controle:

- 1ª amostra: início da cirurgia, na incisão do tórax;
- 2ª e 3ª amostras: durante a cirurgia
- 4ª amostra: imediatamente antes da sutura.

As amostras de tecido coletadas foram imediatamente colocadas em gaze estéril, para retirada do sangue residual, envolvidas e acondicionadas com papel de alumínio, sendo em seguida, armazenadas em congelador (-20°C ) até o momento da análise.

#### **4.1.2.2 – Coleta de amostras de sangue para estabelecimento de correlação Tecido/Plasma**

Paralelamente às coletas de tecido subcutâneo, coletaram-se amostras de sangue para determinação das concentrações plasmáticas da cefuroxima, para o estabelecimento de correlação com as concentrações teciduais obtidas no mesmo momento.

Coletaram-se 4 amostras de sangue em momentos previamente determinados e coincidentes às coletas de tecido, no período intra-operatório, isto é, a partir do momento da incisão no início da cirurgia, até a sutura, no final da cirurgia. Centrifugaram-se as amostras de sangue, 3000g durante 20 minutos para separação do plasma, sendo este armazenado e congelado (-20 °C) até o momento da análise.

#### **4.1.3 - Reagentes, Soluções Tampão e Padrões de Referência**

Utilizaram-se solventes grau cromatográfico e procedência MERCK nos procedimentos de extração e análise quantitativa do fármaco. A água ultrapura, obtida através dos sistemas MILLIQ<sup>®</sup>, MILLIPORE do 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. Lavaram-se a vidraria e demais materiais utilizados na extração da cefuroxima e na cromatografia líquida, seguindo o procedimento operacional padrão do Laboratório de Farmacologia Terapêutica, FCF-USP (POP LABFARMA - BS.16).

Utilizou-se como padrão de referência a cefuroxima, sal sódico, padrão primário AWS 72C (96,7%,m/m) fornecida pela GLAXOSMITHKLINE (Greenford,UK). Como padrão interno, utilizou-se a vancomicina (cloridrato), procedente dos laboratórios ELI LILLY DO BRASIL LTDA (São Paulo, Brasil), padrão secundário.

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

#### 4.1.4 - Procedimentos laboratoriais

As concentrações de cefuroxima no tecido subcutâneo dos pacientes foram determinadas através da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) seguindo as mesmas condições cromatográficas de análise, descritas anteriormente para plasma (NASCIMENTO et al, 2003).

Na preparação dos calibradores e controles internos de qualidade a serem utilizados para quantificação da cefuroxima no tecido subcutâneo, utilizaram-se fragmentos de tecido subcutâneo de cães não tratados com cefuroxima. Tal medida é justificada pela dificuldade operacional e restrições éticas na obtenção de brancos de matrizes biológicas humanas.

Os animais utilizados, procedentes do biotério da FMUSP, foram previamente anestesiados no Laboratório de Anestesia Experimental do Departamento de Anestesiologia - LIM – FMUSP, sendo as amostras de tecido subcutâneo coletadas da região torácica, região semelhante àquela da qual foram coletadas as amostras de tecido subcutâneo dos pacientes.

Coletaram-se fragmentos pesando aproximadamente 500 mg que foram acondicionados e armazenados em congelador, seguindo os mesmos procedimentos realizados para as amostras dos tecidos coletadas dos pacientes no intra-operatório.

Os fragmentos foram divididos com o auxílio de um bisturi e pesados, cerca de 100 mg / tubo de Eppendorf (1,5 mL), em balança analítica SHIMADZU AX 120 (Kyoto, Japão) com auto calibração e registro diário (POP LABFARMA EQ.15) Utilizaram-se os fragmentos para determinação de parâmetros de confiabilidade do método, a saber: linearidade, recuperação, precisão e exatidão das análises e preparação das curvas diárias de calibração e controles de qualidade.

#### **4.1.4.1 - Purificação das matrizes biológicas para quantificação de cefuroxima em tecido subcutâneo**

Em tubos de Eppendorf, adicionou-se exatamente cerca de 100 mg de tecido subcutâneo, 100 µL de padrão interno (100µg/mL) e 100 µL de água. A amostra foi macerada por dois minutos, utilizando um bastão de vidro, seguido da adição de 200µL de acetonitrila. Realizou-se a homogeneização em agitador tipo vórtex, durante dois minutos, para precipitação das proteínas do tecido. As amostras foram centrifugadas a 6000g, 4° C, durante 30 minutos. Transferiram-se 100 µL da fase aquosa para tubos eppendorf, para evaporação do solvente, concentrando-se à secura, sob corrente de nitrogênio à 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 submetido (20 µL) à injeção no cromatógrafo (Fluxograma 2).

#### **4.1.4.2 - Análise Cromatográfica**

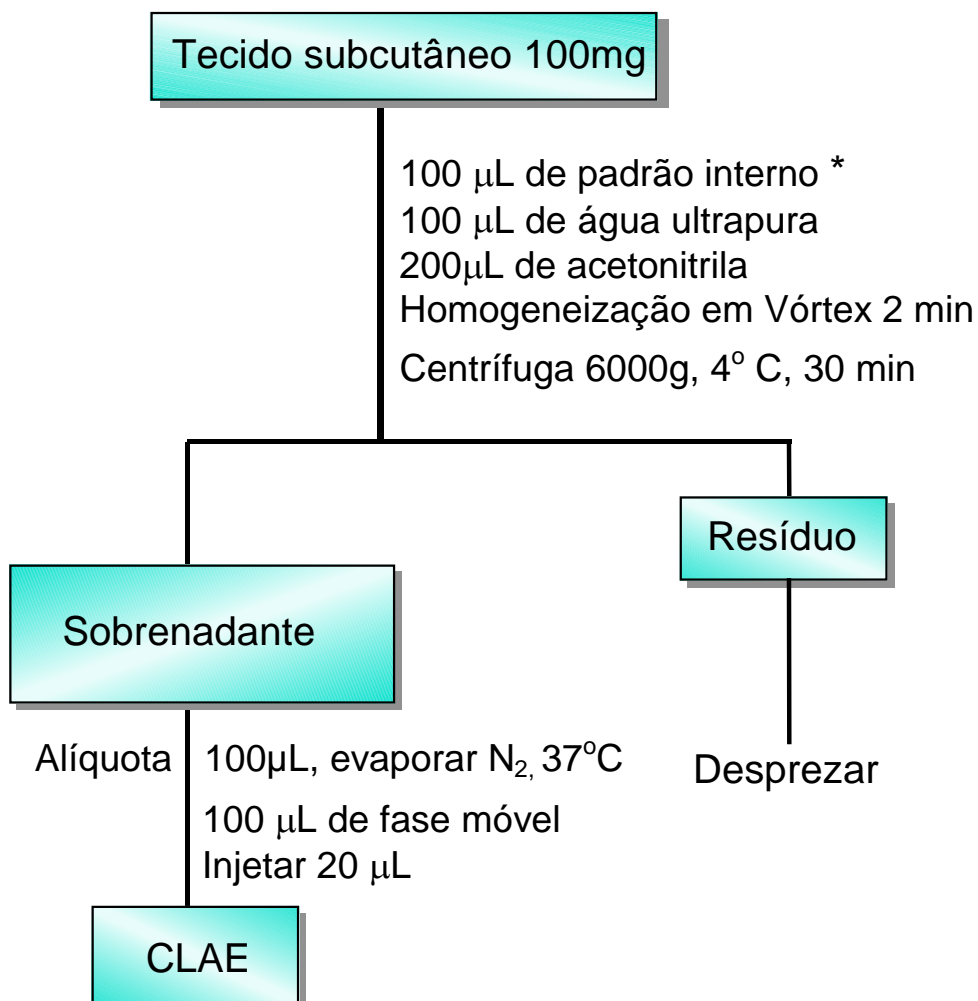
Utilizou-se cromatógrafo líquido SHIMADZU (Kyoto, Japão) constituído por bomba LC-10 AVP, injetor automático de amostras SIL 10-AD, controlador SCL 10 A-VP munido de software CLASS VP. Os picos foram monitorados em detector UV SPD-10A operando em 280nm e os cromatogramas obtidos foram registrados simultaneamente utilizando-se impressora HP 600 e integrador CR6A SHIMADZU.

Realizou-se a análise quantitativa da cefuroxima em sistema cromatográfico constituído por coluna Nova-Pak® C18 4µm (150x3,9mm) (Waters Assoc., Mildford, USA) e fase móvel binária (tampão acetato 0,375M, pH=5,0: acetonitrila 95:5, v/v) na vazão de 0,8mL/min, seguindo os mesmos procedimentos utilizados para a quantificação do fármaco em plasma (NASCIMENTO *et al.*, 2003).



Fluxograma 2: Quantificação da Cefuroxima em tecido subcutâneo

## Análise quantitativa CEFUROXIMA



### Condições Instrumentais

- Coluna: Nova-Pak, C18 (4µm, 3,9x150mm)
- Fase Móvel: Tampão acetato 0,375M, pH=5,0 : acetonitrila (95:5 v/v)
- Fluxo: 0,8mL/minuto
- $\lambda = 280 \text{ nm}$

\* Vancomicina 10µg/ensaio

## 4.1.5 - Confiabilidade do método analítico

### 4.1.5.1 - Linearidade

O estudo da linearidade para determinação da cefuroxima previu a adição de solução padrão de cefuroxima a fragmentos de tecido subcutâneo (tecido branco procedente de cães sem tratamento). Utilizaram-se diluições para se obter concentrações de 100; 50; 25; 10; 5,0; 0,5 µg / grama de tecido, empregando-se 3 replicatas para cada diluição. Os procedimentos de purificação e análise foram realizados como descrito no item 4.1.4.1 .

A partir da razão de área fornecida pelos picos obtidos nos cromatogramas (cefuroxima/padrão interno) e os valores nominais de concentração, obteve-se a equação da reta  $y = ax + b$  e o coeficiente de correlação ( $r^2$ ). O valor para o coeficiente foi fixado em  $r^2 \geq 0,95$ .

### 4.1.5.2 - Precisão

Prepararam-se amostras de tecido branco, nas concentrações de 0,5; 10 e 100µg de cefuroxima / grama de tecido, sendo em seguida analisadas em um mesmo dia para se determinar a precisão intradia, e em três dias consecutivos para se determinar a precisão interdias (n=3). Os resultados foram avaliados em função do coeficiente de variação (CV%), com limite de aceitação  $\leq 15\%$ , calculado utilizando a seguinte equação:

$$CV = \frac{DP}{CMD} \times 100$$

Onde:

- DP é o desvio padrão
- CMD é a concentração média determinada.

#### 4.1.5.3 - Exatidão

As amostras de tecido subcutâneo, contendo concentrações de 0,5; 10 e 100µg de cefuroxima / grama de tecido foram analisadas em um mesmo dia para se determinar a exatidão intra-dia, e em três dias consecutivos para determinar a exatidão interdias (n=3). Os cálculos foram realizados para obtenção da tendenciosidade (*bias*) do método analítico, conforme indicado na equação (n=3):

$$\text{Exatidão \%} = \frac{\text{Valor obtido}}{\text{Valor Nominal}} \times 100$$

#### 4.1.5.4 - Recuperação relativa

Avaliou-se a recuperação relativa da cefuroxima comparando-se os valores de área obtidas nas amostras de subcutâneo submetidas à purificação após adição de padrão de cefuroxima (0,5; 10,0 e 100µg/g) e do padrão interno (100 µg/g) com os respectivos valores de área dos padrões não extraídos. Obteve-se então a porcentagem de recuperação do analito aplicando-se a equação:

$$\text{Recuperação} = \frac{\text{Amostra extraída}}{\text{Amostra não extraída}} \times 100$$

#### **4.1.5.5 - Preparação da curva de calibração**

Prepararam-se diluições a partir de uma solução estoque de cefuroxima (1mg/ml) e adicionaram-se alíquotas de 100 µl de cada diluição a exatamente cerca de 100 mg de tecido branco em 3 replicatas para cada concentração. Utilizaram-se diluições para a preparação de cinco calibradores na faixa 0,5 - 100 µg de cefuroxima / grama de tecido. Este procedimento foi realizado previamente a cada corrida analítica do dia.

#### **4.1.5.6 - Preparação dos controles internos de qualidade**

Utilizaram-se três diferentes controles de qualidade internos (alto, médio e baixo) para aceitação da curva de calibração do dia, empregada na determinação da cefuroxima nas amostras de tecido dos pacientes.

A preparação dos CQs exigiu uma série de diluições a partir de uma solução estoque de padrão (1mg/ml) de cefuroxima. As alíquotas de 100 µl de cada diluição foram adicionadas a exatamente cerca de 100 mg de tecido branco fornecendo os valores de 0,5, 10 e 100 µg de cefuroxima / grama de tecido, em 3 replicatas para cada concentração.

Diariamente, uma série de CQs acompanhou a curva de calibração na corrida analítica, garantindo segurança para determinação do antimicrobiano nas amostras de tecido dos pacientes.

O limite de aceitação de até 15% foi fixado para o desvio calculado através da diferença entre o valor obtido para o CQ através da curva/dia, e o valor nominal definido para cada controle interno. Considerou-se a corrida analítica rejeitada para valores acima deste limite.

#### **4.1.6 - Análise estatística**

A otimização da metodologia analítica envolveu a avaliação estatística dos limites de confiança e os resultados das amostras analisadas.

Empregou-se o software GraphPad InStat 2.01<sup>®</sup> (San Diego, USA) para a estatística não paramétrica após distribuição de frequência utilizando o teste do CHI-QUADRADO.

Para a análise estatística propriamente dita, utilizou-se testes não paramétricos de Wilcoxon e Mann Whitney , para dados pareados e não pareados, respectivamente. Os resultados foram expressos através da mediana, média, erro padrão da média e faixa de variação IC 95% (SACHS, 1984).

## **4.2 - RESULTADOS**

#### 4.2.1 – Confiabilidade do método analítico

O método apresentou boa seletividade para determinação da cefuroxima em tecido subcutâneo sem a presença de picos interferentes (FIGURA 11)

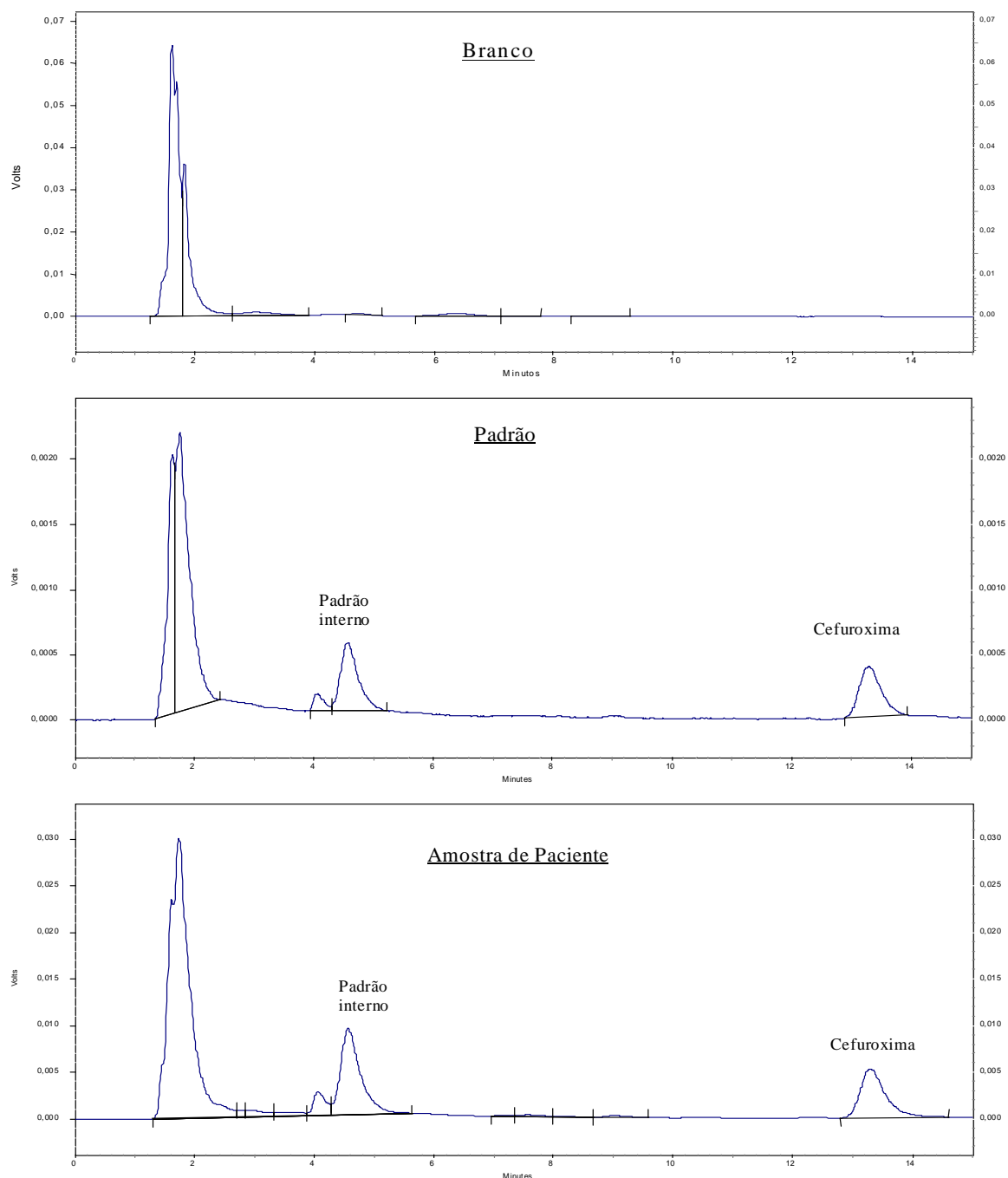


Figura 11: Perfil cromatográfico e tempos de retenção do p.i. (4,5 min) e cefuroxima (12,8 min).

#### 4.2.1.1 - Linearidade

A linearidade do método analítico para determinação do antimicrobiano em tecido foi fixada entre 0,5 a 100  $\mu\text{g}$  de cefuroxima / grama de tecido subcutâneo, com coeficiente de correlação igual à 0,9957, sendo adequado para determinação do fármaco nas matrizes biológicas analisadas (FIGURA 12).

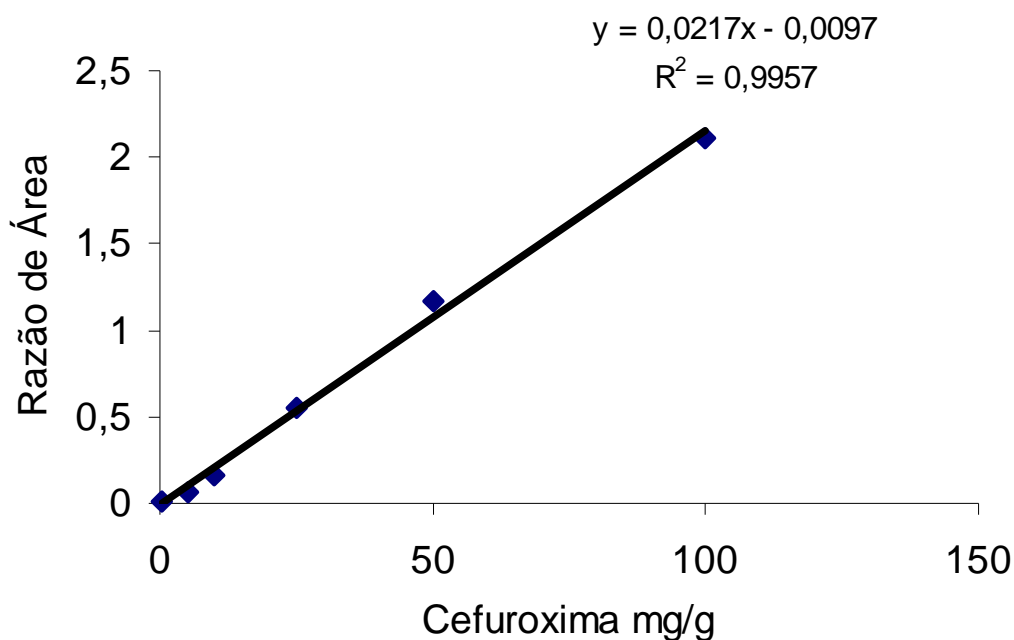


Figura 12: Linearidade do método de determinação da cefuroxima em tecido subcutâneo expressa em  $\mu\text{g}/\text{g}$ .



#### 4.2.1.2 - Precisão e exatidão

Os estudos de precisão e de exatidão intradia e interdias evidenciaram os resultados referidos abaixo:

TABELA XII: Precisão e exatidão intradia para a cefuroxima determinada em tecido subcutâneo (n=3)

Padrões <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/g}$ )	Precisão (CV%)	Exatidão (%)
100	5,38	88,86
10	7,68	94,46
0,5	6,34	97,67
Média	6.47	93,7

<sup>a</sup> Concentração expressa em microgramas de cefuroxima por grama de tecido analisado

TABELA XIII: Precisão e exatidão interdias para a cefuroxima determinada em tecido subcutâneo (n=3)

Padrões <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/g}$ )	Precisão (CV%)	Exatidão (%)
100	6,10	98,4
10	12,46	96,1
0,5	5,93	94,5
Média	8,16	96,3

<sup>a</sup> Concentração expressa em microgramas de cefuroxima por grama de tecido analisado

#### 4.2.1.3 - Recuperação relativa

Determinou-se a recuperação relativa percentual para a cefuroxima após realização do procedimento de purificação do fármaco adicionado a homogenatos de tecido subcutâneo. Comparou-se a injeção de extratos orgânicos procedentes da purificação das matrizes biológicas à injeção direta de cefuroxima em diversas diluições. Assim sendo, a recuperação relativa foi expressa através da razão dos valores de área obtidos para a cefuroxima após a purificação e a injeção direta de padrões. Os resultados da recuperação relativa são referidos a seguir:

TABELA XIV: Recuperação relativa da cefuroxima após extração da matriz biológica (n=3)

Injeção Direta ( $\mu\text{g/g}$ )	Após Extração <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/g}$ )	Recuperação relativa (%)
100	95,3	91,2
10	10,9	108,8
0,5	0,46	95,3
	Média	98,4

<sup>a</sup> Concentração expressa em microgramas de cefuroxima por grama de tecido analisado

#### 4.2.2 - Penetração da cefuroxima em tecido subcutâneo dos pacientes

Os valores obtidos para a cefuroxima no tecido subcutâneo nos quatro momentos da coleta efetuada, foram expressos através da média (IC95%) nos grupos Estudo vs Controle; na 1ª coleta obtiveram-se 14,8 (9,5-21,0)  $\mu\text{g/g}$  vs 13,2 (2,8-23,7)  $\mu\text{g/g}$  em 0,6 horas, na 2ª coleta 9,1 (3,8-14,5)  $\mu\text{g/g}$  vs 6,3 (9,0–14,0)  $\mu\text{g/g}$  em 2,1 horas, na 3ª coleta 7,1 (2,7-11,5)  $\mu\text{g/g}$  vs 4,7 (2,4-7,0)  $\mu\text{g/g}$  em 3,6 horas, na 4ª coleta 14,7 (11,5-18,0)  $\mu\text{g/g}$  vs 3,9 (1,7-6,1)  $\mu\text{g/g}$  em 4,5 horas (Figuras 13 a 15 e Tabela XV).

Complementarmente, encontram-se na mesma tabela, as concentrações plasmáticas obtidas para a cefuroxima nos momentos da coleta dos fragmentos de tecido (Tabela XV).

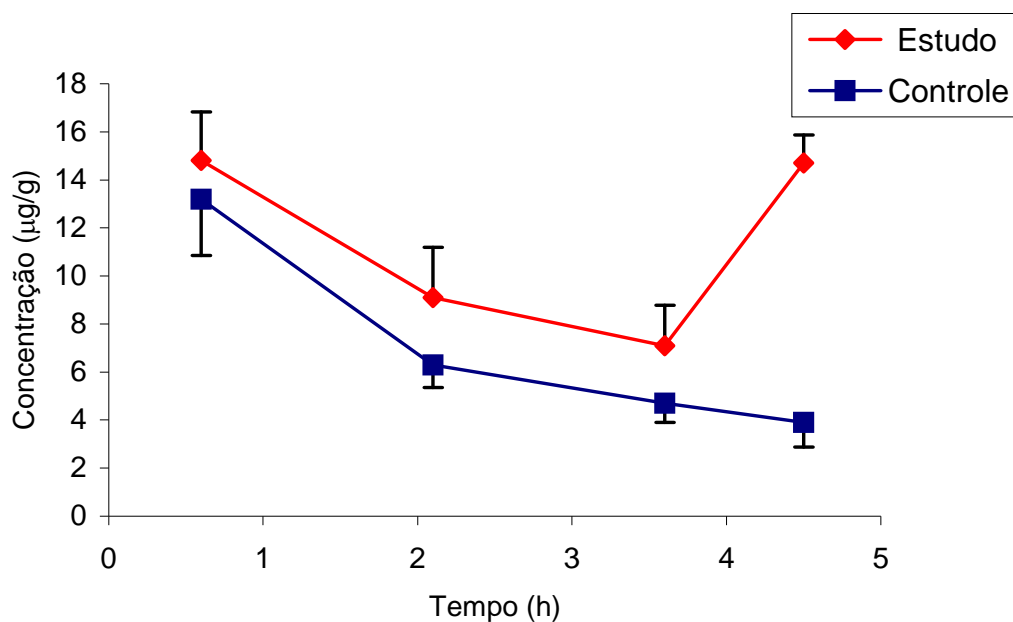


FIGURA 13: Concentração da cefuroxima ( $\mu\text{g/g}$ ) no tecido subcutâneo dos pacientes (grupo Estudo vs Controle) em quatro momentos durante o intra-operatório. Valores expressos através da média e erro padrão da média.

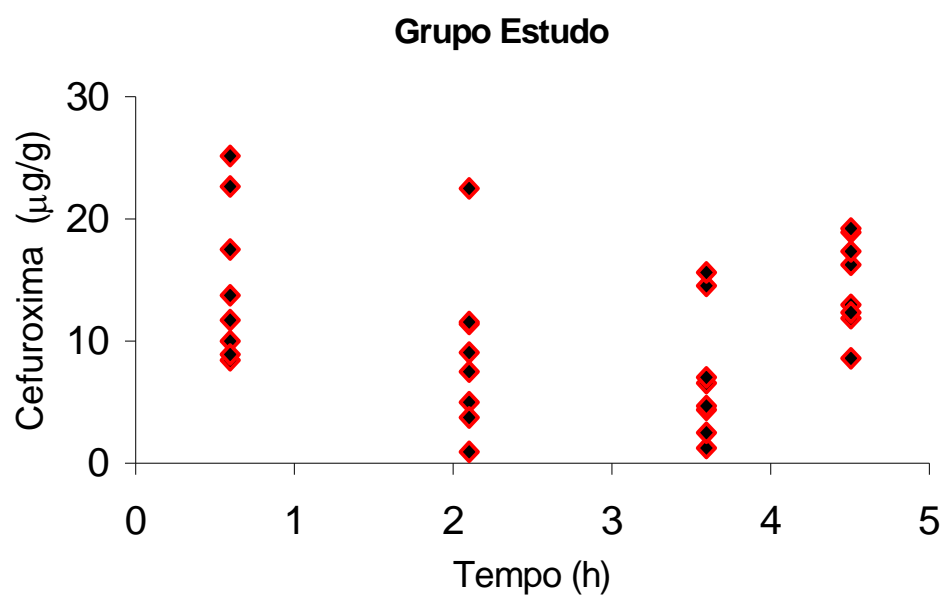


FIGURA 14: Concentração da cefuroxima ( $\mu\text{g/g}$ ) no tecido subcutâneo dos pacientes do grupo Estudo em quatro momentos durante o intra-operatório.

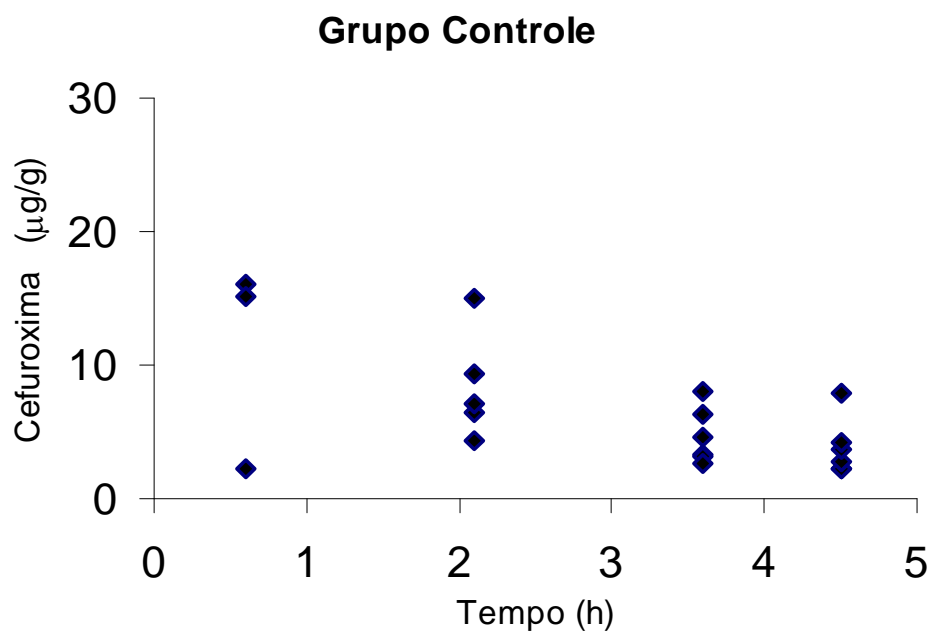


FIGURA 15: Concentração da cefuroxima ( $\mu\text{g/g}$ ) no tecido subcutâneo dos pacientes do grupo Controle em quatro momentos durante o intra-operatório.

TABELA XV: Cefuroxima no tecido subcutâneo de pacientes no intra-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio

		ESTUDO	CONTROLE	
TECIDO SUBCUTÂNEO				
Coleta	T(h)	Mediana ( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>a</sup> Média (IC95%)	Mediana ( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>a</sup> Média (IC95%)	P
1 <sup>a</sup>	0,6	12,7 14,8 (9,5 – 21)	15,1 13,2 (2,8 – 23,7)	0,7129
2 <sup>a</sup>	2,1	8,3 9,1 (3,8 – 14,5)	6,4 6,3 (9 – 14)	0,3680
3 <sup>a</sup>	3,6	5,7 7,1 (2,7 – 11,5)	4,0 4,7 (2,4 – 7)	0,3161
4 <sup>a</sup>	4,5	13,0 14,7 (11,5 – 18)	3,4 3,9 (1,7 – 6,1)	<0,0001
PLASMA				
Coleta	T(h)	Mediana ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a</sup> Média (IC95%)	Mediana ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a</sup> Média (IC95%)	P
1 <sup>a</sup>	0,6	101 98,7 (102 – 121)	79,2 94,2 (80 – 150)	0,7871
2 <sup>a</sup>	2,1	50,7 51,5 (33,6 – 69)	36,7 54,0 (14 – 94)	0,8790
3 <sup>a</sup>	3,6	32,3 39,8 (17,4 – 62)	25,1 37,7 (10 – 65)	0,8847
4 <sup>a</sup>	4,5	87,3 90,7 (72,5 – 109)	17,4 25,8 (13,8 – 38)	<0,0001

Valores expressos através de mediana, média ( $\mu\text{g/grama}$  de tecido) e IC95%.  
<sup>a</sup> microgramas de cefuroxima por grama de tecido ou mililitro de plasma

A cefuroxima encontrada no tecido subcutâneo (T) e no plasma (P) nos mesmos momentos, referida anteriormente na Tabela XV, forneceu a razão [T/P] que permitiu avaliar a extensão da penetração do antimicrobiano no tecido subcutâneo (Tabela XVI e Figura 16).

Tabela XVI: Razão percentual (T/P) para a cefuroxima encontrada nos pacientes no intra-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio

RAZÃO T/P %				
Mediana				
Média (IC 95%) <sup>a</sup>				
Coleta	T(h)	ESTUDO	CONTROLE	p
1 <sup>a</sup>	0.6	13,6 14,6 (11 - 18)	18,1 19 (9,2 – 29)	0,1794
2 <sup>a</sup>	2.1	14,5 15,7 (9,3 – 22)	15,9 15,7 (2,5 – 29)	0,9962
3 <sup>a</sup>	3.6	20,8 22,5 (8 – 37)	18,9 19,9 (2,0 – 38)	0,7826
4 <sup>a</sup>	4.5	14,6 15,7 (10,7 – 20,7)	16,5 18,8 (2,1 – 34)	0,7012
Média		17,1 %	18,4 %	

<sup>a</sup> valores expressos através de médias (%) e IC95%.

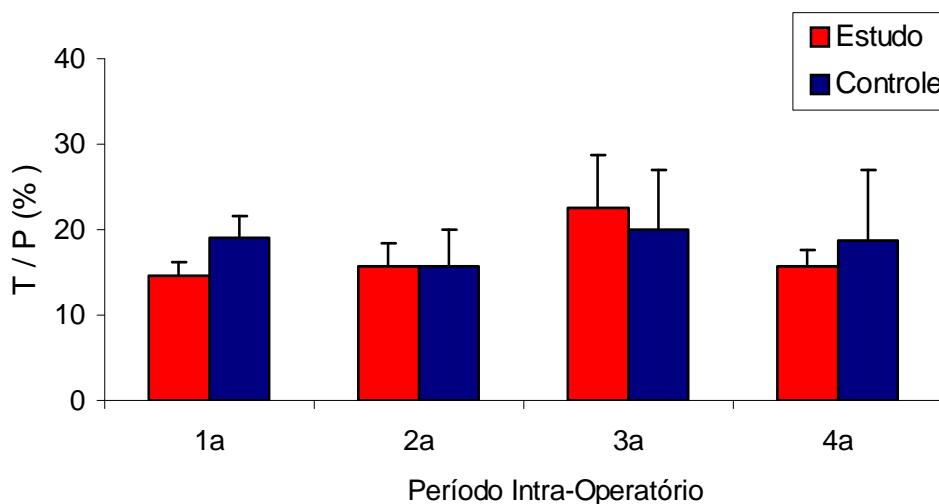


FIGURA 16: Extensão da penetração da cefuroxima no tecido subcutâneo em quatro momentos da cirurgia, apresentada como razão dos valores obtidos no tecido (T) / plasma (P). Valores expressos através da média (%) e erro padrão da média.

## **4.3 - DISCUSSÃO**

A infecção pós-cirúrgica tem demonstrado ser um fator responsável pela morbidade e mortalidade de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (TRICK *et al.*, 2000; EL OAKLEY *et al.*, 1998). Estima-se que de 5 a 10% dos pacientes submetidos a este procedimento desenvolvem algum tipo de infecção nosocomial, sendo, a ferida cirúrgica o local de maior ocorrência, pela elevada exposição do local da sutura às bactérias. (PASS *et al.*, 2001; JACOB *et al.*, 2000; KRIARAS *et al.*, 2000)

Os procedimentos de assepsia, o treinamento da equipe cirúrgica e a correta antibioticoprofilaxia são fatores importantes que contribuem para a redução da incidência de infecções deste tipo (NAHATA *et al.*, 1996; NELSON *et al.*, 1986). Entretanto, apesar dos esforços das CCIHs, estas complicações continuam sendo uma realidade em hospitais no Brasil e em todo o mundo.

Para prevenção de infecções após a cirurgia cardíaca é importante garantir a presença do antibiótico em concentrações plasmáticas adequadas, permitindo o acesso do fármaco ao local de maior exposição à bactéria (MARTIN *et al.*, 1996). Para tanto, a quantificação da cefuroxima no plasma e nos tecidos da região circunvizinha à ferida cirúrgica pode representar ferramenta fundamental para otimização da antibioticoprofilaxia, uma vez que até o momento, não se estabeleceu correlação entre a dose de cefuroxima administrada e a quantidade deste fármaco fixada no tecido subcutâneo proximal.

A revisão da literatura evidenciou a ausência de procedimentos adequados para a determinação da cefuroxima em tecido subcutâneo. Entretanto há relatos isolados da dosagem de cefuroxima e outras cefalosporinas em inúmeras matrizes biológicas, tais como: tecido ósseo, gordura da região abdominal, tecido subcutâneo e tecido cardíaco (MARTIN *et al.*, 1996; HODDINOTT *et al.*, 1990; MAIER & STRUTZ, 1995; MANN & BUCHWALD, 1986; KAUKONEN *et al.*, 1995; LOVERING *et al.*, 1997). As informações contidas nesses trabalhos publicados previamente não detalham suficientemente a metodologia analítica, tornando inviável a sua execução.



Devido à falta de padronização e de informação adequada para a análise quantitativa de cefuroxima em tecido subcutâneo, optou-se pela adaptação de metodologia analítica, publicada anteriormente e desenvolvida em nossos Laboratórios para determinação desse antimicrobiano em plasma (NASCIMENTO *et al.*, 2003).

Em decorrência da impossibilidade da utilização de matrizes biológicas dos pacientes para o desenvolvimento e otimização do método de análise, utilizou-se, no presente estudo, tecido subcutâneo procedente de cães, com base em estudo prévio realizado por CASAL *et al.* (2001). Esses pesquisadores empregaram matrizes biológicas obtidas de aves e suínos no desenvolvimento e validação de método, que permitiu quantificar vitaminas em tecido subcutâneo de humanos.

Para se investigar a cefuroxima que atinge o tecido subcutâneo após a administração da medicação, utilizou-se a técnica modificada de cromatografia líquida de alta eficiência descrita por Nascimento *et al.*, 2003.

A confiabilidade da metodologia analítica para quantificação de cefuroxima em tecido subcutâneo foi garantida pela determinação dos parâmetros: linearidade (0,5 a 100 µg/g), precisão intra e inter-dias, equivalente a 93,7% e 96,3% respectivamente, e exatidão intra e inter-dias equivalente a 6,47% e 8,16%, respectivamente (Figura 12; Tabelas XII e XIII). A recuperação relativa do analito na matriz biológica foi de 98,4% (Tabela XIV). Os resultados obtidos no presente estudo para precisão, exatidão e recuperação são concordantes com aqueles reportados anteriormente nos trabalhos que envolveram estudo de pacientes submetidos à cirurgia de pescoço e joelho (HODDINOTT *et al.*, 1990; MAIER & STRUTZ, 1995).

O método utilizado mostrou-se seletivo pela ausência de picos que pudessem interferir no perfil de eluição da cefuroxima e seu padrão interno. Os tempos de retenção obtidos para a cefuroxima (12,8 minutos) e para o padrão interno (4,5 minutos), garantiram corrida analítica de apenas 15 minutos proporcionando a realização de grande número de análises ao dia (Figura 11)

A administração de cefuroxima na antibioticoprofilaxia de cirurgia cardíaca prevê a chegada do fármaco proveniente da corrente circulatória nos tecidos. O seu desaparecimento, isto é, a perda do fármaco dos tecidos para o plasma ocorre quando os níveis do mesmo se reduzem no compartimento sistêmico, devido à depuração total corporal.

No presente estudo, a perda da cefuroxima pelo tecido evidenciou o desaparecimento do fármaco em função do tempo após administração da medicação, sugerindo decaimento não linear (Figura 13). Entretanto, o número reduzido de coletas efetuadas, pela limitação ética, não permitiu definir a função matemática para o decaimento do antimicrobiano que atingiu o tecido subcutâneo.

Em ambos os grupos de pacientes investigados, a fixação máxima de cefuroxima no tecido ocorreu em 0,6 horas (valor obtido pela 1ª coleta) após administração I.V., *bolus*, da medicação. A comparação dos valores obtidos na 1ª coleta, não evidenciou diferença significativa entre os grupos Estudo e Controle, 14,8 vs 13,2  $\mu\text{g/g}$ ,  $p = 0,71$  (Tabela XV).

Os resultados obtidos após a 2ª e 3ª coletas, comparando-se os dois grupos de pacientes, sugerem que o procedimento de circulação extracorpórea não influencie de forma importante a fixação do antimicrobiano no tecido subcutâneo, uma vez que os dados obtidos para os grupos Estudo e Controle não apresentaram diferença estatística. Entretanto, os valores obtidos para a 4ª coleta, 14,7 vs 3,9  $\mu\text{g/g}$ , para os grupos Estudo e Controle, evidenciaram diferença significativa, uma vez que apenas o grupo Estudo recebeu dose adicional do antimicrobiano, logo após o término da circulação extracorpórea (Tabela XV).

Resultados semelhantes foram obtidos anteriormente por Lovering *et al.*, (1997) para 20 pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de quadril; onde se reportaram valores de 15  $\mu\text{g/g}$  para a cefuroxima no tecido subcutâneo, 10 a 30 minutos após a administração de 1,5 g deste fármaco aos pacientes. A alta variabilidade reportada por estes autores (14-79  $\mu\text{g/g}$ ) vem sustentar os

resultados encontrados. Sendo assim, na 1ª coleta, a cefuroxima no tecido evidenciou valores na faixa de 9,5-21 µg/g nos pacientes do grupo Estudo e 2,8-23,7 µg/g no grupo Controle. Nas demais coletas realizadas, registraram-se variabilidade semelhante (Figuras 14 e 15).

Em outra investigação utilizando dose idêntica de cefuroxima em uma população de 15 pacientes submetidos à cirurgia na região do pescoço, após 90 minutos da medicação, reportaram-se valores de  $19,7 \pm 7,1$  µg/g para o fármaco no tecido subcutâneo (MAIER & STRUTZ, 1995).

Considerando que a concentração inibitória mínima (CIM) da cefuroxima varia entre 1 e 4 µg/mL para as principais bactérias envolvidas em infecções de ferida cirúrgica, a presença do antimicrobiano nestas concentrações, representa proteção ao paciente cirúrgico no intra-operatório (PASS *et al.*, 2001; LOVERING *et al.*, 1997).

Entretanto, considerando que os pacientes do Grupo Controle, recebem a segunda dose do antimicrobiano 12 horas após a primeira, as concentrações do fármaco no local da incisão cirúrgica podem atingir valores inferiores a CIM, no pós-operatório imediato, aumentando o risco de infecções nosocomiais.

Tal fato compromete a antibioticoprofilaxia, uma vez que a cefuroxima, como os demais beta-lactâmicos, apresenta eficácia dependente do período de tempo que permanece no organismo. Além disso, sugere-se a manutenção da concentração em cerca de 4 vezes acima da CIM, para conferir segurança ao paciente quanto às infecções causadas por cepas bacterianas mais resistentes (PASS *et al.*, 2001; JACOBS, 2001).

Desta forma, recomenda-se como alternativa viável para manutenção de concentrações adequadas no tecido subcutâneo, a alteração do esquema de doses deste antimicrobiano, pois a perda da cefuroxima tanto dos tecidos quanto do plasma é rápida, uma vez que a meia-vida biológica é da ordem de 1,5 horas em ambos os grupos de pacientes investigados.

Adicionalmente, no presente estudo foi possível avaliar a retenção da cefuroxima através da razão tecido/plasma, utilizando-se os valores obtidos

para o fármaco no tecido subcutâneo e no plasma nos mesmos instantes de coleta. A razão obtida foi de 17,1% vs 18,4% nos grupos Estudo e Controle, respectivamente, valores médios expressos em percentagem (média das médias), sem diferença estatística dos resultados. A razão permaneceu constante em todos os períodos investigados (0,6, 2,1, 3,6 e 4,5 horas,  $p > 0,05$ ) indicando que a distribuição do fármaco seja rápida e o equilíbrio praticamente instantâneo (Tabela XVI).

Os dados obtidos permitem sugerir que, independentemente da presença ou não de circulação extracorpórea, a razão tecido/plasma não apresenta diferenças significativas entre os grupos de pacientes (Tabela XVI, Figura 16). Estes valores são concordantes com os dados publicados por Lovering *et al.* (1997), onde a razão tecido/plasma obtida foi de 16% num grupo de pacientes submetidos a cirurgia ortopédica, e tratados com a mesma dose de cefuroxima.

## **5 - CONCLUSÃO**

- A circulação extracorpórea com hipotermia promove alterações na farmacocinética da cefuroxima, prolongando a meia-vida biológica e reduzindo a depuração plasmática durante o intra-operatório sem interferir na penetração da cefuroxima no subcutâneo nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.
- A alta flutuação nas concentrações plasmáticas obtidas no intervalo de dose, após 1,5g de cefuroxima (IV, bolus), decorre de pico elevado e vale abaixo da CIM, indicando a necessidade de ajuste posológico para o antimicrobiano, com revisão do atual esquema de dose para otimização da antibioticoprofilaxia.

## **6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- AL HARBI, M. Antimicrobial prophylactic practice in surgical patients. *East African Med. J.*, Nairobi, v.75, n.12, p.703-707, 1998.
- BULLEN, B.R., RAMSDEN C.H., KESTER, R.C. Cefuroxime levels attained in tissues and wound exudates from severely ischaemic limbs. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.7, n.2, p.163-169, 1981.
- BUNDTZEN, R.W., TOOTHAKER, R.D., NIELSON, O.S., MADSEN, P.O., WELLING, P.G., CRAIG, W.A. Pharmacokinetics of cefuroxime in normal and impaired renal function: comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiological assays. *Antimicrob Agents Chemother.*, Washington, v.19, n.3, p.443-449, 1981.
- BUSH, L.M., CALMON, J., JOHNSON, C.C. Newer penicillins and beta-lactamase inhibitors. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, Philadelphia, v.9, n.3, p.653-686, 1995.
- BUYLAERT, W.A., HERREGODS, L.L., MORTIER, E.P., BOGAERT, M.G. Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, v.17, n.1, p.10-16, 1989.
- CASAL, S., MACEDO, B., OLIVEIRA, M.B. Simultaneous determination of retinol, beta-carotene and alpha-tocopherol in adipose tissue by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.*, Amsterdam, v.5, n.763(1-2), p.1-8, 2001.
- COOMBER, P.A., JEFFERIES, J.P., WOODFORD, J.D. High-performance liquid chromatographic determination of cefuroxime. *Analyst.*, Cambridge, v.107, n.1281, p.1451-1456, 1982.



- CUNHA, B.A. Third-generation cephalosporins: A review. *Clin. Ther.* Princeton, v.14, n., p.616-652, 1992.
- CURRENT trends in antibiotic prophylaxis in surgery. *Surgery*. St Louis, 2000, v.128, Suppl 4, p. S14-8
- CURTIS, J.J., BOLEY, T.M., WALLS, J.T., HAMONY, B., SCHMALTZ, R.A. Randomized, prospective comparison of first and second-generation cephalosporins as infection prophylaxis for cardiac surgery. *Am. J. Surg.*, New York, v.166, n.6, p.734-737, 1993.
- DELLAMONICA, P. Cefuroxime axetil. *Int. J. Antimicrob. Agents*, Amsterdam, v.4, n.1, p.23-36, 1994.
- DOEBBELING, B.N., PFALLER, M.A., KUHNS, K.R., MASSANARI, R.M., BEHRENDT, D.M., WENZEL, R.P. Cardiovascular surgery prophylaxis. A randomized, controlled comparison of cefazolin and cefuroxime. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, St. Louis, v.99, n.6, p.981-989, 1990.
- DWIGHT, A.M., BOSSO, J.A., TOWNSEND, R.J. Compatibility of clindamycin phosphate with aztreonamin in polypropylene syringes and with cefoperazone sodium, cefonicid sodium, and cefuroxime sodium in partial-fill glass bottles. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, Hamilton, v.22, p. 54-57, 1998.
- EL OAKLEY, R., PAUL, E., WONG, P.S. Mediastinitis in patients undergoing cardiopulmonary bypass: risk analysis and midterm results. *J. Cardiovasc. Surg.*, Torino, v. 38, p.595-600, 1998.
- EMMERSON, A.M. Cefuroxime axetil. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.22, n.2, p.101-104, 1988.

- FRÈRE, J.M. Mechanism of action of  $\beta$ -lactam antibiotics at the molecular level. *Biochem. Pharmacol.*, Oxford, v.26, p.2203-2210, 1977.
- GARAU, J. The clinical potencial of fourth-generation cephalosporins. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, New York, v.31, p.479-480, 1998.
- GARTON, A. M., RENNIE, R. P., GILPIN, J., MARRELLI, M., SHAFRAN S. D. Comparison of dose doubling with probenecid for sustaining serum cefuroxime levels. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.40, n.6, p.903-906, 1997.
- GARZONE, P., LYON, J., YU, L.V. Third-generation and investigational cephalosporins: I. Structure-activity relationships and pharmacokinetics review. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, Hamilton, v.17, p.507-515, 1983.
- GENTRY, L.O., ZELUFF, B.J., COOLEY, D.A. Antibiotic prophylaxis in open-heart surgery: a comparison of cefamandole, cefuroxime, and cefazolin. *Ann. Thorac. Surg.* London, v.46, n.2, p.167-171, 1988.
- GIBBON, J.H. The development of the heart-lung apparatus. *Rev. Surg.*, Philadelphia, v.27, p.231-245, 1970.
- GOMES, O.M.; CONCEIÇÃO, D.S. - Aparelho Coração Pulmão Artificial. In GOMES, O.M. – *Circulação Extracorpórea*, 2. ed., Belo Horizonte, 1985.
- GOODMAN, J.S., SCHAFFNER, W., COLLINS, H.A., BATTERSBY, E.J., KOENIG, M.G. Infection after cardiovascular surgery. Clinical study including examination of antimicrobial prophylaxis. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.18, n.278(3), p.117-123, 1968.

- GRANT, E. B. *et al.* The synthesis and SAR of rhodanines as novel class C  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Oxford, v.10, p.2179-2182, 2000.
- GUGLIELMO, J.B., SALAZAR, A.T., RODONI, C.L., CARVER, M., GOLDSTONE, J., STONEY, J. R. Altered pharmacokinetics of antibiotics during vascular surgery. *Am. J. Surg.*, New York, v.157, p.410-412, 1989.
- HANCOCK, R.E.W, BELLIDO, F. Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.29, suppl A, p.1-6 , 1992.
- HARBI, M. Antimicrobial prophylactic practice in surgical patients. *East African Med. J.*, Nairobi, v.75, n.12, p.703-707, 1998.
- HODDINOTT, C., LOVERING, A.M., FERNANDO, H.C., DIXON, J.H., REEVES, D.S. Determination of bone and fat concentrations following systemic cefamandole and regional cefuroxime administration in patients undergoing knee arthroplasty. *J Antimicrob Chemother.*, London, v.26, n.6, p.823-829, 1990.
- HOLLEY, F.O., PONGANIS, K.V., STANSKI, D.R. Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, v.7, p.234-251, 1982.
- JACOB, H.G., BORNEFF-LIPP, M., BACH, A., PUCKLER, S., WINDELER, J., SONNTAG, H., HAGL, S. The endogenous pathway is a major route for deep sternal wound infection. *Eur. J. Cardiothorac Surg.*, Berlin, v.17, p.154-160, 2000.

- JACOBS, M.R. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin. Microbiol. Infect.*, Oxford, v.7, n.11, p.589-596, 2001.
- JONES, R.N. Important and emerging  $\beta$ -lactamase-mediated resistances in hospital-based pathogens: The Amp C enzymes. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, New York, v.31, p.461-466, 1998.
- KARIN, F.; REZA, H. Effect of induced hypothermia and rewarming on renal hemodynamics in anesthetized dogs. *Life Sci.*, Oxford, v.9, n. ,p.1153-1160, 1970.
- KAUKONEN, J.P., TUOMAINEN, P., MAKIJARVI, J., MOKKA, R., MANNISTO, P.T. Intravenous cefuroxime prophylaxis. Tissue levels after one 3-gram dose in 40 cases of hip fracture. *Acta Orthop Scand.*, København, v.66, n.1, p.14-16, 1995.
- KLEIN, N.C., CUNHA, B.A. The selection and use of cephalosporins: a review. *Adv Ther.*, Metuchen, v.12, n.2, p.83-101, 1995.
- KONISHI, K., SUZUKI, H., HAYASHI, M., SARUTA, T. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil in patients with normal and impaired renal function. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.31, n.3, p.413-420, 1993.
- KRETER, B. WOODS, M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, St. Louis, v.104, n.3, p.590-599, 1992.
- KRIARAS, I., MICHALOPOULOS, A., MICHALIS, A., PALATIANOS, G., ECONOMOPOULOS, G., ANAGNOSTOPOULOS, C., GEROULANOS, S.

Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery *J. Cardiovasc. Surg.*, Torino, v.38, n.6, p.605-610, 1997.

LOOP, F.C., LYTLE, B.W., COSGROVE, D.M., MAHFOOD, S., McHENRY, M.C. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: Early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann. Thorac. Surg.* London, v.49, p.179-187, 1990.

LOVERING, A.M., PEREZ, J., BOWKER, K.E., REEVES, D.S., MACGOWAN, A.P., BANNISTER, G.A. comparison of the penetration of cefuroxime and cephmandole into bone, fat and haematoma fluid in patients undergoing total hip replacement. *J Antimicrob Chemother.*, London, v.40, n.1, p.99-104, 1997.

MAIER, W., STRUTZ, J. Concentration of cephalosporins in tissues of the head and neck after parenteral infusion. *Chemotherapy.*, Basel, v.41, n.6, p.421-426, 1995.

MANDELL, G.L., PETRI, W.A. Antimicrobial agents: Penicilins, cefalosporins, and other  $\beta$ -lactam antibiotics. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E., eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9.ed. New York: McGRAWHILL, 1996. cap.45, p.1073-1101.

MANN, H.J., BUCHWALD, H. Cefamandole distribution in serum, adipose tissue, and wound drainage in morbidly obese patients. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, Hamilton, v.20, n.11, p.869-873, 1986.

MARIN, R.Z., REGATEIRO, A.A., GUNDIAN, J., MANRESA, R., SANCHEZ, J., SIRGADO, R.M. et al. Cefalosporinas. *Acta Medica*, Cordoba, v.8, n.1, p.40-47, 1998.

- MARTIN, C., VIVIAND, X., COTTIN, A., SAVELLI, V., BROUSSE, C., RAGNI, E., RICHAUD, C., MALLET, M.N. Concentrations of ceftriaxone (1,000 milligrams intravenously) in abdominal tissues during open prostatectomy. *Antimicrob Agents Chemother.*, Washington, v.40, n.5, p.1311-1313, 1996.
- MASSIAS, L., MULLER-SERIEYS, C., FARINOTTI, R., BERGOGNE-BEREZIN, E. Pharmacokinetics of cefuroxime in healthy volunteers: an update. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.42, n.3, p.408-410, 1998.
- MENDONÇA, J. S. Mecanismos de resistência bacteriana e suas implicações. IN: RODRIGUES E.A.C., ed. *Infecção hospitalares: prevenção e controle*. 1 ed. São Paulo: Sarvier, 1997, p.561-570.
- MILLER, K.W., MCCOY, H.G., CHAN, K.K., FISCHER, R.P., LINDSAY, W.G., SEIFERT, R.D., ZASKE, D.E. Effect of cardiopulmonary bypass on cefazolin disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St Louis, v.27, n.4, p.550-556, 1980.
- NAHATA, M.C. Guidelines for antimicrobial prophylaxis. *J Clin Pharm Ther.*, Oxford, v.21, n.4, p.255-260, 1996.
- NASCIMENTO, J.W.L., OMOSAKO, C.E., CARMONA, M.J., AULER, J.O., SANTOS, S.R.C.J. Micrométodo para quantificação de cefuroxima em plasma através da cromatografia líquida de alta eficiência. Aplicação na profilaxia de pacientes submetidos á cirurgia cardíaca. *Braz. J. Pharma. Sci.*, São Paulo, v.39, n.3, p. 265-272, 2003.

- NELSON, R.M., DRIES, D.J. The economic implications of infection in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* London, v.42, n.3, p.240-246, 1986.
- NEU H.C., FU KP. Cefuroxime, a beta-lactamase-resistant cephalosporin with a broad spectrum of gram-positive and -negative activity. *Antimicrob Agents Chemother.*, Washington, v.13, n.4, p.657-664, 1978.
- NEU, H.C., The crisis in antibiotic resistance. *Science.*, Washington, v.21, n.257(5073), p.1064-1073, 1992.
- PASS, S.E., MIYAGAWA, C.I., HEALY, D.P., IVEY, T.D.. Serum concentrations of cefuroxime after continuous infusion in coronary bypass graft patients. *Ann Pharmacother.*, Cincinnati, v.35, n.4, p.409-413, 2001.
- PERRY, C.M., BROGDEN, R.N. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.*, Auckland, v.52, n.1, p.125-158, 1996.
- PINES, A., RAAFAT, H., KHORASANI, M., MULLINGER, B.M. Cefuroxime and ampicillin compared in a double-blind study in the treatment of lower respiratory tract infections. *Chemotherapy*, Basel, v.27, n.6, p.459-465, 1981.
- POLK, R.E., ARCHER, G.L., LOWER, R. Cefamandole kinetics during cardiopulmonary bypass. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St Louis, v.23, n.4, p.473-480, 1978.
- RITSCHEL, W.A., KEARNS, G.L. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 5.ed., Washington: American Pharmaceutical Association, 563 p., 1999.

SACHS, L. *Applied statistics*, 2. ed.: New York, Springer, 1984, 706p.

SATO, Y., KANAZAWA, H., OKAZAKI, H., KOSUGE, T., IMAIZUMI, K., EGUCHI, S., A comparison of the penetration characteristics of latamoxef and cephalothin into the right atrial appendage and pericardial fluid of adult patients undergoing open-heart surgery. *Jpn. J. Antibiot.*, Tokio, v.37, n.4, p.671-679, 1984.

SISTO, T., LAURIKKA, J., TARKKA, M.R. Ceftriaxone vs cefuroxime for infection prophylaxis in coronary bypass surgery. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, Stockholm, v.28, n.3-4, p.143-148, 1994.

SLAUGHTER, M.S., OLSON, M.M., LEE, J.T.JR., WARD, H.B. A fifteen-year wound surveillance study after coronary artery bypass. *Ann. Thorac. Surg.* London, v.56, n.5, p.1063-1068, 1993.

SMITH, B.R., LEFROCK, J.L. Cefuroxime: antimicrobial activity, Pharmacology, and clinical efficacy. *Ther Drug Monit.*, Philadelphia, v.5, n.2, p.149-160, 1983.

SOUZA, M.H.L. Estudo Geral da Circulação Extracorpórea - Bombas Propulsoras e Oxigenadores. In *Introdução à Circulação Extracorpórea*. Módulo Teórico, n. 1., Soc. Bras.Circ. Extracorpórea, Rio de Janeiro, 1985.

SWEDISH STUDY GROUP. Cefuroxime versus ampicillin and chloramphenicol for the treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. London, v.6, n.1(8267), p.295-299, 1982.



- TARTAGLIONE, T.A., POLK, R.E. Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, Hamilton, v.19, n.3, p.188-198, 1985.
- TOWNSEND, T.R., REITZ, B.A., BILKER, W.B., BARTLETT, J.G. Clinical trial of cefamandole, cefazolin, and cefuroxime for antibiotic prophylaxis in cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, St. Louis, v.106, n.4, p.664-670, 1993.
- TRICK, W.E., SCHECKLER, W.E., TOKARS, J.I., JONES, K.C., RAPPEN, M.L., SMITH, E.M., JARVIS, W.R. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, St. Louis, v.119, p.108-114, 2000.
- TZINGOUNIS, V., MAKRIS, N., ZOLOTAS, J., MICHALAS, S., ARAVANTINOS, D. Cefuroxime prophylaxis in caesarean section. *Pharmatherapeutica.*, London, v.3, n.2, p.140-142, 1982.
- VUORISALO, S., POKELA, R., SYRJÄLÄ, H. Comparison of vancomycin and cefuroxime for infection prophylaxis in coronary artery bypass surgery. *Infec. Control Hosp. Epidemiol.*, Thorofare, v.19, n.4, p.234-239, 1998.
- WELLENS, F., PIRLET, M., LARBUISSON, R., DE MEIRELEIRE, F., DE SOMER, P. Prophylaxis in cardiac surgery. A controlled randomized comparison between cefazolin and cefuroxime. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, Berlin, v.9, n.6, p.325-329, 1995.
- WANG, D., NOTARI, R.E. Cefuroxime hydrolysis kinetics and stability predictions in aqueous solution. *J Pharm Sci.*, New York, v.83, n.4, p.577-581, 1994.

WENISCH, C., BARTUNEK, A., ZEDTWITZ-LIEBENSTEIN, K., HIESMAYR, M., PARSCHALK, B., PERNERSTORFER, T., GRANINGER, W. Prospective randomized comparison of cefodizime versus cefuroxime for perioperative prophylaxis in patients undergoing coronary artery bypass grafting *Antimicrob Agents Chemother.*, Washington, v.41, n.7, p.1584-1588, 1997.

## **APÊNDICE**

## 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 MODELAGEM FARMACOCINÉTICA DA CEFUROXIMA EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA E CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

PESQUISADOR: Dra. SILVIA REGINA C. J. SANTOS

CARGO/FUNÇÃO: .Farmacêutico-Chefe. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 5.718

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO  RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO RISCO BAIXO  RISCO MAIOR 

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 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 são 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 antibióticos profiláticos, isto é, medicações que visam prevenir a ocorrência de infecção no local da cirurgia. O antibiótico atualmente utilizado com esta finalidade chama-se CEFUROXIMA. O objetivo do presente estudo é avaliar se o nível deste antibiótico, na quantidade utilizada, atinge quantidades satisfatórias no sangue e no local da incisão.
2. **Procedimentos que são 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. São coletadas amostras de sangue e pequenas porções de tecido subcutâneo do local onde é realizada a incisão cirúrgica. No sangue e no tecido subcutâneo são dosados a quantidade do antibiótico através de métodos laboratoriais específicos.
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 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 re-operações, sem prejuízo para o paciente.
4. **Benefícios que poderão ser obtidos:** após os resultados deste estudo, caso seja necessário, são realizados ajustes nas doses e intervalos de doses de antibióticos utilizados a tal procedimento deverá futuramente beneficiar muito outros pacientes.
5. **Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:** neste caso, não há procedimentos alternativos, desde que 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.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

---

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

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

---

**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

São Paulo,                    de                    de 20\_\_ .

---

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 conterà 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.
5. 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 da pesquisa.

## APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



## HOSPITAL DAS CLÍNICAS


FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
CAIXA POSTAL 8091  
SÃO PAULO - BRASIL

## DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.05.2000, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 636/98 intitulado: "Modelagem farmacocinética da Cefuroxima em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e circulação extracorpórea", apresentado pelo(a) pesquisador(a) Dra. Silvia Regina C. J. Santos, do Departamento de Cardio-Pneumologia, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 12 de Maio de 2000.

  
**PROF. DR. JORGE KALIL FILHO**  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

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



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****Faculdade de Ciências Farmacêuticas**  
**Comitê de Ética em Pesquisa - CEP**Ofício CEP nº 57

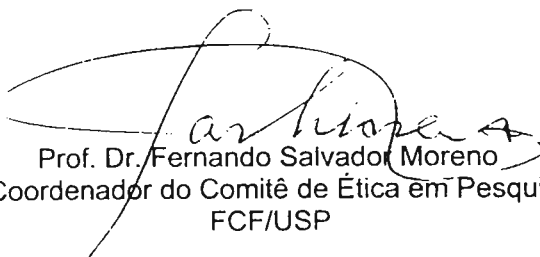
São Paulo, 31 de Agosto de 2001.

Prezado Senhor

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião de 27 de agosto de 2001, **aprovou** o projeto "Modelagem farmacocinética da cefuroxima em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e circulação extracorpórea", apresentado por Vossa Senhoria, devendo apenas ser indicada a fonte financiadora do projeto.

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

Atenciosamente,



Prof. Dr. Fernando Salvador Moreno  
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
FCF/USP

Ilmo. Sr.  
Jorge Willian Leandro Nascimento  
Pós-Graduando do FBF

## PROTOCOLO DE COLETAS - Intra-operatório com CEC-H

### INSTITUTO DO CORAÇÃO DIVISÃO DE LABORATÓRIOS – CONTROLE TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS REQUISIÇÃO DE EXAME – DOSAGEM DE ROTINA DE CEFUROXIMA

Paciente:  
Sexo:  
Cirurgia:

RG:  
Idade:  
Data:

Altura:  
Peso:  
SC:  
IMC:

Horários de coleta de sangue e tecido:

Coleta de Sangue	Coleta de tecido
1ª Coleta sangüínea (basal) ENTRADA NA S.O. _____ h	1ª Coleta tecido – Na incisão da pele _____ h
<b>DOSE 1:</b> _____ mg _____ h (PO)	2ª Coleta tecido – Entrada em CEC _____ h
2ª Coleta sangüínea – 1 hora após DOSE 1 _____ h	3ª Coleta tecido – Final da CEC _____ h
3ª Coleta sangüínea – Entrada em CEC _____ h	4ª Coleta tecido – Prévia à sutura _____ h
4ª Coleta sangüínea – 1 hora após CEC _____ h	Início da CEC: _____ h
5ª Coleta sangüínea – Final da CEC _____ h	Tempo de CEC: _____ h
<b>DOSE 2:</b> _____ mg _____ h (IOP)	T ° mínima durante a CEC: _____ °C
6ª Coleta sangüínea – 1 hora após DOSE 2 _____ h	Recebeu Sangue? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
7ª Coleta sangüínea – 3 h após DOSE 2 _____ h	_____ mL _____ h
8ª Coleta sangüínea – 6 h após DOSE 2 _____ h	Drogas vasoativas:
9ª Coleta sangüínea – 9 h após DOSE 2 _____ h	_____
10ª Coleta sangüínea – 12 h após DOSE 2 _____ h	_____
<b>DOSE 3</b> _____ mg _____ h (POI)	Diurese:
11ª Coleta sangüínea – 1 hora após DOSE 3 _____ h	Hematócrito pré-CEC:
12ª Coleta sangüínea – 3 h após DOSE 3 _____ h	Hematócrito mínimo durante a CEC:
13ª Coleta sangüínea – 6 h após DOSE 3 _____ h	Dados Clínicos e Patologia:
14ª Coleta sangüínea – 9 h após DOSE 3 _____ h	_____
15ª Coleta sangüínea – 12 h após DOSE 3 _____ h	_____
<b>DOSE 4</b> _____ mg _____ h (1º PO)	Observações:
16ª Coleta sangüínea – 1 hora após DOSE 4 _____ h	
17ª Coleta sangüínea – 3 h após DOSE 4 _____ h	
18ª Coleta sangüínea – 6 h após DOSE 4 _____ h	
19ª Coleta sangüínea – 9 h após DOSE 4 _____ h	
20ª Coleta sangüínea – 12 h após DOSE 4 _____ h	

#### MEDICAÇÃO ASSOCIADA:

Medicação	Dose (mg/dia)	Esquema Terapêutico

Médico Responsável:

Data

## PROTOCOLO DE COLETAS - Intra-operatório sem CEC-H

### INSTITUTO DO CORAÇÃO DIVISÃO DE LABORATÓRIOS – CONTROLE TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS REQUISIÇÃO DE EXAME – DOSAGEM DE ROTINA DE CEFUROXIMA

Paciente:  
Sexo:  
Cirurgia:

RG:  
Idade:  
Data:

Altura:  
Peso:  
SC:  
IMC:

Horários de coleta de sangue e tecido:

Coleta de Sangue	Coleta de tecido
1ª Coleta sanguínea (basal) ENTRADA NA S.O. _____ h	1ª Coleta tecido – Na incisão da pele _____ h
DOSE 1: _____ mg _____ h (PO)	2ª Coleta tecido – 1 hora após DOSE 1 _____ h
2ª Coleta sanguínea – 1 hora após DOSE 1 _____ h	3ª Coleta tecido – 3 horas após DOSE 1 _____ h
3ª Coleta sanguínea – 3 horas após DOSE 1 _____ h	4ª Coleta tecido – Prévia à sutura _____ h
4ª Coleta sanguínea – 6 horas após DOSE 1 _____ h	<p>Recebeu Sangue? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>_____ mL _____ h</p> <p>Drogas vasoativas:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Diurese:</p> <p>Hematócrito pré-CEC:</p> <p>Hematócrito mínimo durante a CEC:</p> <p>Dados Clínicos e Patologia:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Observações:</p>
5ª Coleta sanguínea – 9 horas após DOSE 1 _____ h	
6ª Coleta sanguínea – 12 horas após DOSE 1 _____ h	
DOSE 2: _____ mg _____ h (IOP)	
7ª Coleta sanguínea – 1 hora após DOSE 2 _____ h	
8ª Coleta sanguínea – 3 h após DOSE 2 _____ h	
9ª Coleta sanguínea – 6 h após DOSE 2 _____ h	
10ª Coleta sanguínea – 9 h após DOSE 2 _____ h	
11ª Coleta sanguínea – 12 h após DOSE 2 _____ h	
DOSE 3 _____ mg _____ h (POI)	
12ª Coleta sanguínea – 1 hora após DOSE 3 _____ h	
13ª Coleta sanguínea – 3 h após DOSE 3 _____ h	
14ª Coleta sanguínea – 6 h após DOSE 3 _____ h	
15ª Coleta sanguínea – 9 h após DOSE 3 _____ h	
16ª Coleta sanguínea – 12 h após DOSE 3 _____ h	

#### MEDICAÇÃO ASSOCIADA:

Medicação	Dose (mg/dia)	Esquema Terapêutico

Médico Responsável:

Data

PROTOCOLO DE COLETAS - Pós-operatório (Sala de Recuperação)

INSTITUTO DO CORAÇÃO  
 DIVISÃO DE LABORATÓRIOS – CONTROLE TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS  
**REQUISIÇÃO DE EXAME - QUANTIFICAÇÃO DE CEFUROXIMA SÉRICA**

**COLETAR 6 ML DE SANGUE (VENOSO OU ARTERIAL)**

Paciente:  
 Sexo:  
 Cirurgia:

Leito:  
 Idade:  
 Data:

Altura:  
 Peso:  
 IMC:

<b>Horários para Coleta de Sangue na Sala de Recuperação</b>	
<i>Horário Previsto para a coleta</i>	<b>Horário Exato da Coleta</b>
2 <sup>a</sup> DOSE CEFUROXIMA (IOP): _____mg _____ horas	____:____ horas
6 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 1 hora após 2 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
7 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 3 horas após 2 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
8 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 6 horas após 2 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
9 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 12 horas após 2 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
 3 <sup>a</sup> DOSE _____mg _____ horas (POI)	____:____ horas
10 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 1 hora após 3 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
11 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 3 horas após 3 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
12 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 6 horas após 3 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
13 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 12 horas após 3 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
 4 <sup>a</sup> DOSE _____mg _____ horas (1 <sup>o</sup> PO)	____:____ horas
14 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 1 hora após 4 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
15 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 3 horas após 4 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
16 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 6 horas após 4 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas
17 <sup>a</sup> Coleta sangüínea – 12 horas após 4 <sup>a</sup> DOSE _____ horas	____:____ horas

**Coordenação**

Prof. Dr. José Otávio Auler Júnior - Professor Titular FMUSP  
 Profa. Dra. Sílvia R. C. J. Santos – Professor Associado FCFUSP  
 Profa. Dra. Maria José Carmona – Anestesiologia InCor FMUSP  
 Dr. Jorge Willian Leandro Nascimento - Pesquisador

*Ramal: 5329 - Laboratório de Pesquisa*

COMPARAÇÃO CINÉTICA DA CEFUROXIMA ADMINISTRADA NO INTRA-OPERATÓRIO - Pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (Estudo vs Controle)

	Mediana Média (IC95%)	X	Mediana Média (IC95%)	p*
	<b>Dose 2 Estudo</b>	<b>X</b>	<b>Dose 1 Controle</b>	
Kel	0,295 0,3 (0,27-0,33)		0,38 0,385 (0,36-0,42)	<b>0,0068</b>
Meia Vida	2,35 2,33 (2,07-2,59)		1,82 1,8 (1,65-1,95)	<b>0,0068</b>
Depuração	1,16 1,11(0,99-1,23)		1,4 1,36 (1,08-1,64)	<b>0,072</b>
Vol Distribuição	0,232 0,224 (0,202-0,246)		0,19 0,206 (1,48-2,64)	0,4743
	<b>Dose 2 Estudo</b>	<b>X</b>	<b>Dose 2 Controle</b>	
Kel	0,295 0,3 (0,27-0,33)		0,36 0,39 (0,34-0,46)	<b>0,028</b>
Meia Vida	2,35 2,33 (2,07-2,59)		1,9 1,76 (1,5-2,02)	<b>0,028</b>
Depuração	1,16 1,11(0,99-1,23)		1,5 1,4 (1,04-1,86)	<b>0,0400</b>
Vol Distribuição	0,232 0,224 (0,202-0,246)		0,245 0,229 (0,157-0,301)	0,9999
	<b>Dose 2 Estudo</b>	<b>X</b>	<b>Dose 3 Controle</b>	
Kel	0,295 0,3 (0,27-0,33)		0,385 0,41 (0,32-0,55)	<b>0,028</b>
Meia Vida	2,35 2,33 (2,07-2,59)		1,8 1,7 (1,26-2,14)	<b>0,028</b>
Depuração	1,16 1,11(0,99-1,23)		1,5 1,83 (1,23-2,43)	<b>0,008</b>
Vol Distribuição	0,232 0,224 (0,202-0,246)		0,219 0,28 (0,193-367)	0,953

\*Teste de Mann Whitney, nível de significância  $p < 0,05$

COMPARAÇÃO CINÉTICA DA CEFUROXIMA ADMINISTRADA NO INTRA-OPERATÓRIO - Pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC-H (Estudo vs Estudo)

	Mediana Média (IC95%)	X	Mediana Média (IC95%)	p*
	<b>Dose 2 Estudo</b>		<b>Dose 1 Estudo</b>	
Kel	0,295 0,3 (0,27-0,33)		0,4 0,37 (0,31-0,46)	0,0524
Meia Vida	2,35 2,33 (2,07-2,59)		1,75 1,85 (1,5-2,2)	0,0524
Depuração	1,16 1,11(0,99-1,23)		1,3 1,3 (1,14-1,46)	0,1051
Vol Distribuição	0,232 0,224 (0,202-0,246)		0,181 0,196 (0,167-0,225)	0,1903
ASC	307 315 (282-348)		251 285 (226-345)	0,1431
	<b>Dose 2 Estudo</b>		<b>Dose 3 Estudo</b>	
Kel	0,295 0,3 (0,27-0,33)		0,35 0,33 (0,28-0,4)	0,2698
Meia Vida	2,35 2,33 (2,07-2,59)		2 2,1(1,73-2,47)	0,2698
Depuração	1,16 1,11(0,99-1,23)		1,8 1,82 (1,59-2,05)	<b>0,0001</b>
Vol Distribuição	0,232 0,224 (0,202-0,246)		0,3 0,298 (0,258-0,338)	<b>0,0117</b>
ASC	307 315 (282-348)		222 205 (177-233)	<b>0,0001</b>
	<b>Dose 2 Estudo</b>		<b>Dose 4 Estudo</b>	
Kel	0,295 0,3 (0,27-0,33)		0,35 0,35 (0,3-0,41)	0,1333
Meia Vida	2,35 2,33 (2,07-2,59)		2 2 (1,7-2,3)	0,1333
Depuração	1,16 1,11(0,99-1,23)		1,72 1,5 (1,22-1,78)	<b>0,022</b>
Vol Distribuição	0,232 0,224 (0,202-0,246)		0,249 0,243 (0,170-0,316)	0,8868
ASC	307 315 (282-348)		210,5 244 (195-293)	<b>0,0133</b>

\*Teste de Wilcoxon, nível de significância  $p < 0,05$

COMPARAÇÃO CINÉTICA DA CEFUROXIMA (TODAS AS DOSES) -  
 Pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (Estudo vs Controle)

	ESTUDO (n=10)	CONTROLE (n=7)	p*
	Mediana Média (IC95%)	Mediana Média (IC95%)	
<b>Dose 1</b>			
Kel	0,4 0,37 (0,31-0,46)	0,38 0,38 (0,36-0,42)	0,9623
Meia Vida	1,75 1,85 (1,5-2,2)	1,82 1,8 (1,65-1,95)	0,9623
Depuração	1,3 1,3 (1,14-1,46)	1,4 1,36 (1,08-1,64)	0,6009
Vol Distribuição	0,181 0,196 (0,167-0,225)	0,19 0,206 (1,48-2,64)	0,6009
ASC	251 285 (226-345)	224 239 (210-268)	0,4173
<b>Dose 2</b>			
Kel	0,3 0,3(0,27-0,33)	0,36 0,39 (0,34-0,46)	<b>0,028</b>
Meia Vida	2,35 2,33 (2,07-2,59)	1,9 1,76 (1,5-2,02)	<b>0,028</b>
Depuração	1,16 1,11(0,99-1,23)	1,5 1,4 (1,04-1,86)	<b>0,0400</b>
Vol Distribuição	0,232 0,224 (0,202-0,246)	0,245 0,229 (0,157-0,301)	0,9999
ASC	307 315 (282-348)	238 260 (202-318)	0,1645
<b>Dose 3</b>			
Kel	0,35 0,33 (0,28-0,4)	0,39 0,41 (0,32-0,55)	0,202
Meia Vida	2 2,1(1,73-2,47)	1,8 1,7 (1,26-2,14)	0,202
Depuração	1,8 1,82 (1,59-2,05)	1,5 1,83 (1,23-2,43)	0,7242
Vol Distribuição	0,3 0,298 (0,258-0,338)	0,219 0,28 (0,193-367)	0,6216
ASC	222 205 (177-233)	204 208 (160-256)	0,8763
<b>Dose 4</b>			
Kel	0,35 0,35 (0,3-0,41)		
Meia Vida	2 2 (1,7-2,3)		
Depuração	1,72 1,5 (1,22-1,78)		
Vol Distribuição	0,249 0,243 (0,170-0,316)		
ASC	210,5 244 (195-293)		

\*Teste de Mann Whitney, nível de significância  $p < 0,05$

CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA CEFUROXIMA - Transoperatório dos pacientes dos grupos Estudo e Controle

	DOSE 1					
	0h	1h	3h	6h	9h	12h
Estudo	108,1 (94-122)	64,7 (54-75)	28,4 (21-36)	9,2 (4,8-14)	*	*
Controle	96,1 (63-129)	60,9 (37-84)	26,2 (15-37)	8,1 (4,3-11,7)	2,5 (1,3-4)	0,8 (0,5-1,1)
	DOSE 2					
Estudo	90,6 (79-101)	69,1 (61-76)	35,7 (32-42)	14,6 (12-17)	6,0 (4-8)	2,5 (1,6-3,6)
Controle	92 (63-120)	60,9 (44-76)	24,5 (18-30)	8,2 (6,1-10)	2,9 (2,1-3,8)	0,9 (0,5-1,3)
	DOSE 3					
Estudo	86,7 (81-92)	51,6 (48-55)	24,8 (21-28)	10,0 (7-13)	3,7 (2,5-5)	1,4 (0,9-2)
Controle	91,2 (65-117)	54,0 (42-66)	18,9 (14-23)	5,0 (3-8)	1,5 (0,7-2,4)	0,6 (0,3-0,9)
	DOSE 4					
Estudo	87,9 (66-109)	59,5 (47-71)	28,0 (23-33)	9,6 (7-12)	3,5 (2,2-4,7)	1,3 (0,8-1,9)