

## **Discurso de posse como Membro Titular na Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil**

**Silvia Regina Cavani Jorge Santos**  
**Cadeira nº 73 - Seção Ciências Naturais**  
**30.08.2024**

Exmo. Senhor Esper Georges Kallás, DD Diretor do Instituto Butantã.  
Exmo. Senhor Acadêmico Walter Magalhães Lahmann - Secretário Geral representando o Acadêmico Dante Aláριο Junior DD Presidente da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.  
Exmo. Senhor Saulo Simoni Nacif, DD Diretor Executivo da Fundação Butantã  
Exmo. Senhor Acadêmico Emérito Lauro Domingos Moretto – Primeiro Secretário da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil  
Exma. Senhora Acadêmica Nilce Cardoso Barbosa – DD Oradora da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.

Ana Cláudia Camargo Miranda, Hospital Israelita Albert Einstein  
Ana Marisa Chudzinski Tavassi, Inovação do Instituto Butantã, e Centro de excelência de novos alvos moleculares  
Daniel Rossi de Campos, Medical Manager Sanofi Medley  
Parceiros de posse em 30 de agosto de 2024.

Demais colegas de Academia, meus colegas da Unidade de Queimados do Hospital, e do Laboratório Central e Laboratórios de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Meus familiares e meus amigos.

Minhas Senhoras e meus Senhores.

Dirijo algumas palavras à Egrégia Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil para transferir a ela, através do seu ilustre Presidente Acadêmico Dr. Dante Aláριο Junior representado pelo Acadêmico Walter Magalhães Lahmann - Secretário Geral, os meus agradecimentos pelo acolhimento nesta sociedade constituída de profissionais notáveis. Agradeço ainda aos



ilustres Acadêmicos que me avaliaram e julgaram para que eu passasse a integrar este Egrégio Colegiado, e ocupar a cadeira de número 73, então pertencente ao Patrono Acadêmico Professor Mário Taveira “Professor dotado de grandes qualidades acadêmicas, brilhante pesquisador da Toxicologia-Bromatologia, com dinamismo digno de nota”, e de meu Antecessor, Acadêmico Emérito Professor Leon Rabinovitch, discípulo de Mario Taveira, notável Microbiologista do Instituto Osvaldo Cruz “pesquisador devotado à nobre e cativante Microbiologia, e mais particularmente à Bacteriologia aplicada” como já referido por ele anteriormente na oportunidade de sua posse como Membro Titular na Academia Nacional de Farmácia, 2000.

Ao ser distinguida com a honra do convite pela candidatura seguida de minha indicação, naquele instante não foi possível aquilatar a importância, e o significado de integrar a Seção de Ciências Naturais da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil.

Mais honrada ainda, eu me sinto hoje premiada em ocupar a cadeira de número 73 anteriormente ocupadas pelos notáveis acadêmicos Mário Taveira/Toxicologista, e Leon Rabinovich/ Microbiologista-Bacteriologista que em muito fortalecem as minhas escolhas diante de diversos caminhos trilhados, e por mares ainda nunca navegados na linha do tempo de minha carreira de investigação até hoje centrada no paciente como acadêmica da USP e farmacêutica-clínica junto aos meus pares da terapia intensiva no hospital público terciário.

### **Opções e Escolhas**

Ao término do ensino fundamental realizado no Educandário Sagrada Família, Av. Nazaré Ipiranga/Museu da Independência, São Paulo, SP, eu escolhi aos 14 anos, a área da SAÚDE a mim mais atrativa naquele momento. Assim ingressei no Colégio Anglo-Latino modalidade científico, bairro da Aclimação, e Cursinho Nove de Julho, na minha revisão para o vestibular CESCEM/1966. Ingressei na Faculdade de Farmácia e Bioquímica-USP, Campus Zona Oeste da Capital, e concluí a graduação em 1972, colando grau em janeiro de 1973, com especialização em Toxicologia de Medicamentos pelo Depto FBC da Faculdade. Iniciei a pesquisa acadêmica em projetos a partir do 1º ano na Faculdade como bolsista Iniciação Científica FAPESP até 1970 sob a supervisão do querido mestre Professor Paulo Carvalho Ferreira. Neste mesmo ano, fui

contratada na função de técnico de laboratório no HCFMUSP, para trabalhar até 1972 na equipe do Grupo de Transplante de Fígado HCFMUSP (farmacêuticos, médicos residentes e técnicos) em investigações realizadas nos laboratórios de Bioquímica e Coagulação, temporariamente instalados no Instituto de Medicina Tropical, sob a coordenação do notável gastro-cirurgião Professor titular Silvano Raia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **Pós-graduação com expertise adquirido**

Iniciei o mestrado acadêmico em 1974, bolsista CAPES sob orientação da Profa. Ryvka B. Snelwar no Programa de Toxicologia – Área de Medicamentos, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da faculdade. Investiguei pacientes do Hospital Psiquiátrico do Estado, coordenado pela equipe do Professor Darcy de Mendonça Uchoa, brilhante Professor titular do Depto de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP. Neste estudo trabalhei no monitoramento sérico de Imipramina, Clorimipramina e os principais metabólitos ativos, cujos padrões da Ciba Geigy foram doados pela empresa através do Professor Milton Leôncio Brazzac para investigação da efetividade e segurança da terapia de depressão grave nos pacientes tratados com Tofranil e Anafranil, Ciba Geigy, Brasil; minha defesa ocorreu em 1976.

Após concurso público realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, em 1977 fui ocupar o cargo função de farmacêutico no Serviço de Laboratório Central HCFMUSP. No mesmo ano fui transferida temporariamente para o Instituto do Coração colaborar com colegas na implantação do Laboratório de Análises Clínicas, para fins de abertura do atendimento médico no Serviço de Ambulatório deste novo hospital de especialidade do complexo HCFMUSP. Em 1978 fui transferida definitivamente para o Instituto do Coração para trabalhar nos projetos de investigação da Clínica Médica de Cardiologia, sob a supervisão do brilhante acadêmico, Professor titular Luiz Venere Decourt. Neste mesmo ano iniciei o doutorado em Toxicologia na faculdade na área de minha escolha já inserida nos projetos de pesquisa da cardiologia. Realizei estudos de farmacocinética experimental na Farmacologia do IBC USP sob orientação do Professor Seizi Oga. Em 1980, após minha aceitação no DT-sanduíche/bolsa Capes, fui para a Inglaterra finalizar o doutorado, Bradford University “School of Studies in Experimental Pharmacology” sob

supervisão do Professor titular Daniel Leach”. Realizei estudos experimentais de fármacos da linha cardiovascular com circulação retrovertida em cobaias, biodisponibilidade e estudos de indução/inibição do metabolismo.

Em 1981, ao retornar da Inglaterra, realizei a transferência de tecnologia para o hospital, defendendo a tese em 1982. Minha nomeação no cargo função “farmacêutico-chefe”, seguida de “diretoria” de área técnica ocorreu para supervisionar o Laboratório de Farmacologia Terapêutica na rotina especializada de monitoramento de fármacos da linha cardiovascular no desenvolvimento da medicina de precisão para individualização da terapia e atendimento de pacientes no hospital. Em 1983 foi estabelecido o Convênio SUS-Fundação Zerbini que estendeu o atendimento da “medicina de precisão” aos pacientes ambulatoriais da Neurologia do PAMB – HCFMUSP, e de unidades do complexo dos ambulatórios no Instituto de Psiquiatria, e no Instituto de Pediatria que necessitavam da individualização de terapia na garantia da efetividade e segurança. A partir de 1984 implantamos o monitoramento de níveis sanguíneos de imunossupressores no laboratório para os pacientes submetidos aos transplantes: cardíaco realizado pelo grupo do Professor Euryclides de Jesus Zerbini, estendido logo a seguir aos demais transplantes: rim do grupo do Professor Emil Sabagga, do fígado/grupo do Professor Silvano Raia, e de células hematopoiéticas/grupo do Professor Dalton Fischer Chamone. É importante destacar que muitos ajustes foram realizados para atender todos os pacientes dos transplantes realizados no complexo HCFMUSP.

### **Estágios de pós-doc no exterior**

Medizinische Universität Essen/1986, Christian-Albrechts- Universität zu Kiel/1987, Technische Universität Dresden/1992 (Germany); Leiden Universität/1994 (The Netherlands). Tive a oportunidade de realizar projetos sob a supervisão de fantásticos professores como Professor Edgar E. Ohnhaus, Wilhelm Kirch, Douwe D Breimer nos protocolos clínicos de estudo da interação de fármacos, indução/inibição da biotransformação de medicamentos, uso de fármacos e coquetéis de marcadores de CYPs. Ao retornar de cada estágio no exterior, sempre realizei a transferência de tecnologia para os laboratórios de investigação sob minha coordenação no Instituto do Coração, resultando em grande

número de publicações decorrentes das parcerias entre as equipes envolvidas nos projetos do Instituto do Coração, ou com os departamentos da FMUSP, ou ainda projetos de parceria com pesquisadores de universidades do exterior.

Importância do financiamento e apoio FAPESP - CNPq ocorreu entre 1981 e 2004 nos forneceu sólida infraestrutura de equipamentos de grande porte aos nossos laboratórios do Instituto do Coração permitindo a realização de 42 projetos, a partir de financiamento adicional apenas na aquisição de insumos laboratoriais requeridos na realização de projetos subsequentes realizados a partir de 2005.

### **Missão Docente na Universidade de São Paulo (Autarquia: regime RTC/ FCF USP)**

Em abril de 1988 assinei contrato de docente nível MS3/ professor assistente doutor. Minha tarefa inicial foi implantar o programa da disciplina obrigatória de Farmacoterapia na Graduação FCF USP para atender cerca de 200 alunos (5º 6º anos) aplicando a aprendizagem ativa com sucesso. Em outubro de 1988, defendi a livre docência/MS4 “Interação do metoprolol - bloqueadores de canal de cálcio - antagonistas-H2 de histamina”. A minha titulação no cargo de Professor Associado/MS5 ocorreu em dezembro /1988. Como docente de disciplinas de graduação, outra missão atendida ocorreu na criação de disciplinas de PG (Farmacocinética Básica - Aplicada, Farmacocinética Clínica) junto ao programa da faculdade. Neste mesmo ano, por não dispor de área física na USP, iniciei a orientação de pós-graduandos de programas da faculdade (mestrado acadêmico e doutorado) e de grande número de acadêmicos IC no Instituto do Coração FMUSP.

Em 2001, fui aprovada no concurso de professor titular/MS6, e me aposentei em 2022, com saldo positivo realizando projetos na área temática de cirurgia cardiovascular pela orientação de 39 doutores/USP, supervisão de 19 pós-docs, orientação de 41 bolsistas IC, 47 monitores PAE e 25 TCC no período de 1988 até 2023 na autarquia da universidade pública.

**Missão do Grupo de Pesquisa “Farmacocinética Clínica” no Diretório do Grupo de Pesquisa do CNPq criado em 1994 foi revalidado e**

**certificado pela Instituição em 2020 durante a pandemia na parceria CNPq – Pró-Reitoria de Pesquisa & Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade de São Paulo.**

<https://orcid.org/0000-0001-5295-2079>

<https://lattes.cnpq.br/1099300981335926>

Silvia Regina Cavani Jorge Santos, Professora Titular, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Realizamos grande número de projetos no Instituto do Coração em cirurgia cardiovascular de revascularização do miocárdio/área temática inicial do grupo titulando na USP 26 mestres/doutores, 1 livre docente Profa Maria José (Anestesologista) entre 1992 e 2016.

É importante destacar que a partir da minha aposentadoria ocorrida no Instituto do Coração em 2004, retornei em 2006 à FMUSP no estabelecimento de parceria num projeto aprovado pela FAPESP “Monitoramento da terapia antimicrobiana em pacientes críticos grandes queimados através do monitoramento sérico e das culturas de isolados pela aplicação da abordagem PK/PD na avaliação da cobertura de Antimicrobianos prescritos no choque séptico. Neste projeto, fomos bem recebidos pelo Professor David de Souza Gomez da Unidade de Cirurgia Plástica e Queimaduras - IC HCFMUSP.

Devido ao impacto dos resultados e registrada a alteração da PK alterando negativamente a cobertura de antibióticos prescritos, a medicina de precisão foi aplicada com sucesso e a cobertura dos antibióticos foi monitorada pela abordagem PK/PD. Em consequência da alteração de conduta clínica os resultados obtidos pela individualização de terapia nos pacientes grandes queimados da UTI foram surpreendentes.

Desta forma, a partir de 2008 fomos incentivados a dar continuidade a uma série de projetos aprovados pelo CEP-CONPE em grandes queimados para garantir eficácia e segurança aplicando a medicina de precisão pela na exploração de novos alvos de cobertura atingidos pela superioridade da infusão estendida frente à infusão intermitente de agentes beta-lactâmicos e carbapenêmicos. Como resultado, titulamos 27 mestres e doutores na área temática Combate à resistência microbiana, incluindo 3 doutorandos dos programas de Infectologia e de Anestesiologia-Medicina Perioperatória da Pós-graduação da FMUSP.

Atualmente nosso grupo Farmacocinética Clínica aplica estas ferramentas rotineiramente no COMBATE A RESISTÊNCIA MICROBIANA/ área temática atual do grupo através da abordagem PK/PD baseada no monitoramento sérico de antibióticos, isolamento de Gram-positivos e Gram-negativos das culturas de pacientes críticos em choque séptico causado por patógenos hospitalares, e desta forma garantir otimização da terapia, com vistas à redução da mortalidade de pacientes críticos na UTI. Nos últimos 5 anos a missão do grupo foi estendida para duas novas linhas de pesquisa inseridas no DGP-CNPq:

1) Estudo de biomarcadores inflamatórios proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL6), procalcitonina (PCT) séricos durante a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Mais recentemente, iniciamos investigação de biomarcadores como a IL6 combinada à razão de neutrófilos e linfócitos (razão N/L) da série de leucócitos do hemograma. Este novo indicador de inflamação da resposta sistêmica que ocorre durante o choque séptico foi testado e investigado em pacientes grandes queimados a partir da combinação de IL6 e N/L ratio durante o período de até 14 dias de terapia do choque séptico. Diferença significativa do desfecho clínico (óbito até 30 dias, UTI) foi demonstrado pela comparação destes biomarcadores combinados (IL-N/L ratio) nos pacientes grandes queimados durante a SRIS, sobreviventes versus não sobreviventes.

2) Medida da expressão de biotransportadores de secreção tubular renal (OAT1, OAT3, MRP4) de antibióticos hidrofílicos prescritos aos pacientes grandes queimados durante o choque séptico.

Finalmente, eu não poderia deixar de agradecer a receptividade, disponibilidade e a confiança depositada no grupo de pesquisa pelo Professor David de Souza Gomez, Diretor da Unidade de Queimados da Cirurgia Plástica e Queimaduras IC HC FMUSP, notável cirurgião plástico da Unidade de Queimados e líder-parceiro no nosso grupo de pesquisa do DGP-CNPq; uma vez que em quase 20 anos de parceria sempre contamos com seu apoio fundamental na consecução e sucesso dos projetos na UTI-Queimados.

Eu ainda gostaria de expressar ainda nosso agradecimento aos jovens pesquisadores do nosso grupo do DGP-CNPq que com entusiasmo

buscam o aprofundamento do conhecimento através de trabalho árduo realizado junto aos pacientes desta UTI, sendo esse nosso principal sustentáculo no diretório-CNPq.

Senhoras e Senhores aqui presentes, Senhores Membros da Mesa Diretora do Instituto Butantã, e da Fundação Butantã, bem como da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil incluindo nosso Mestre de Cerimônias, Senhor Acadêmico Pedro de Oliveira e demais Senhores Acadêmicos - Membros da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil presentes nesta cerimônia.

Neste momento encerro meu pronunciamento, que me permitiu alcançar o privilégio de hoje, fazendo um último agradecimento a todos os presentes ao meu discurso previsto, meus colegas e pesquisadores da Unidade de Queimados, Laboratório Central do Hospital, Lab. Investigação Médica da FMUSP, aos meus amigos, e aos meus familiares presentes nesta cerimônia, e aos meus queridos pais e avós (in memoriam).

Silvia R C J Santos  
30 de agosto de 2024

