

contrada fator determinante na gênese da IUE, e sua elevada frequência em ambos os grupos do estudo sugere que possa ser um *polimorfismo de nucleotídeo único* em nossa população. É discutido qual dos demais *exons* não pesquisados teria maior probabilidade de alojar a

mutação postulada.

Palavras-chave: Incontinência urinária; Elastina; Assoalho pélvico; Mutações; Reação em cadeia da polimerase

Resumo de Tese

Genotipagem *RHD* através da análise do plasma materno

Fetal *RHD* genotyping by analysis of the maternal plasma

Autora: Isabela Nelly Machado

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Barini

Co-orientadora: Prof^{ra} Dr^a Lilian Castilho

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Departamento de Tocoginecologia, em 11 de agosto de 2004.

Introdução: a determinação da tipagem sanguínea RhD fetal é útil para o acompanhamento pré-natal das gestantes RhD-negativo, sensibilizadas ou não, evitando-se desnecessários procedimentos invasivos na presença de fetos RhD-negativo. A análise molecular do plasma materno abriu novas possibilidades para o diagnóstico pré-natal não invasivo, onde a genotipagem *RHD* fetal é uma das aplicações clínicas mais relevantes até o momento. **Objetivo:** Avaliar o desempenho da genotipagem *RHD* fetal através da análise do plasma materno como método diagnóstico pré-natal não invasivo. **Método:** estudo de validação de teste diagnóstico a partir de 81 amostras sanguíneas obtidas de gestantes RhD-negativo, entre 4 e 41 semanas de gestação. O DNA fetal foi extraído dos respectivos plasmas maternos, e as regiões exon 10 e intron 4 do gene *RHD* foram testadas através da reação em cadeia da polimerase alelo-específica (AS-PCR) convencional. Os resultados da genotipagem fetal foram comparados com a tipagem sanguínea neonatal. **Resultados:** 15 amostras foram obtidas no primeiro trimestre, 37 no segundo trimestre

e 29 no terceiro trimestre. Houve falha de amplificação em seis amostras, três RhD-negativo e três RhD-positivo à tipagem neonatal. A concordância entre os resultados da genotipagem e da tipagem neonatal foi de 97,3%, com sensibilidade de 98,3% e especificidade de 93,8%. Foi observado um falso positivo no terceiro trimestre e um falso negativo no primeiro trimestre. **Conclusão:** AS-PCR convencional através da análise do plasma materno é um método que pode ser usado com confiabilidade e segurança para a genotipagem *RHD* fetal.

PALAVRAS-CHAVE: Isoimunização Rh; Genotipagem fetal; Diagnóstico pré-natal

Trabalho financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2002/08930-2.

Correspondência:

Rua Jasmim, 28, Apto 504, BlocoA.

13087-520 - Campinas - SP

Telefone: (19) 3296-0482

e-mail: imachado@fcm.unicamp.br

Resumo de Tese

Farmacocinética e Enantioseletividade da bupivacaína em gestantes normais submetidas à anestesia epidural

Pharmacokinetic and stereoselectivity of bupivacaine in normal pregnant women who were submitted to epidural anesthesia for cesarean section.

Autora: Luciana de Barros Duarte

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Pereira da Cunha

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Departamento de Ginecologia e Obstetria, em 20 de agosto de 2004.

Resumo: O objetivo do presente estudo é avaliar a enantioseletividade na disposição cinética e na transferência transplacentária da bupivacaína em gestantes normais. Foram avaliadas dez gestantes, submetidas a parto cesáreo eletivo e à anestesia epidural. Amostras de sangue materno foram colhidas em intervalos progressivos de tempo, iniciadas no momento da

indução anestésica até 14h após o procedimento. Adicionalmente foi colhida uma única amostra da veia umbilical fetal. A análise dos parâmetros farmacocinéticos evidenciou: valor de *clearance* maior para o enantiômero (+)-(R) 32,95 vs 25,52 L/h em relação ao (-)-(S) com diferença estatisticamente significativa $p < 0,05$. Valores de *a* encontrados foram 0,83 vs 1,18h⁻¹

para os enantiômeros (+) - (R) e (-) - (S)-bupivacaína. Valores para o t_{1/2a} referidos foram 0,75 vs 0,58h para os enantiômeros (+) - (R) e (-) - (S)-bupivacaína. Valores de b foram 0,08 vs 0,08h⁻¹ para os enantiômeros (+) - (R) e (-) - (S)-bupivacaína. Valores encontrados para t_{1/2b} 8,12 vs 8,2h para os enantiômeros (+) - (R) e (-) - (S)-bupivacaína. Os valores não apresentaram diferença estatisticamente significante. Os valores da AUC^{0-∞} foram 956,8 vs 1.189 ng.h/ml também sem diferenças estatisticamente significantes, respectivamente para os enantiômeros (+) - (R) e (-) - (S)-bupivacaína. Os volumes de distribuição encontrados respectivamente para os enantiômeros (+) - (R) e (-) - (S)-bupivacaína foram 369,3 vs 361,3L, sem diferença estatisticamente significante. As concentrações plasmáticas na veia

umbilical fetal foram 60,11 vs 50,65 para os enantiômeros (+) - (R) e (-) - (S)-bupivacaína, sem valores estatisticamente significantes. A relação materno/fetal foi 0,33 vs 0,31 para os enantiômeros (+) - (R) e (-) - (S)-bupivacaína. O estudo permitiu concluir que a diferença entre o clearance dos enantiômeros, maior para o enantiômero (+)-(R)-bupivacaína, evidenciou enantiosseletividade na disposição cinética da bupivacaína. Entretanto os valores encontrados, nas concentrações da veia umbilical fetal não nos permitiram concluir que a transferência transplacentária da bupivacaína é enantiosseletiva.

PALAVRAS-CHAVE: Anestesia epidural; Gravidez normal; Cesareana

Prevalência de sintomas do trato urinário inferior no terceiro trimestre da gestação

Prevalence of lower urinary tract symptoms in women in the third trimester of pregnancy

Autora: Kátia Pary Scarpa
Orientadora: Prof^{fa} Dr^a Viviane Herrmann

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Tocoginecologia, área de Ciências Biomédicas, em 30 de novembro de 2004.

Objetivo: o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de sintomas do trato urinário inferior (STUI) no terceiro trimestre da gestação. **Método:** Foram selecionadas 340 mulheres atendidas no Ambulatório de Pré-Natal no Hospital das Clínicas da Unicamp. **Resultados:** Dentre as 340 gestantes, 329 (96,8%) apresentavam algum tipo de STUI, sendo os mais frequentes: noctúria (80,6%), polaciúria (70,3%), gotejamento terminal (52,0%), incontinência urinária de esforço (IUE) (50,0%), sensação de esvaziamento vesical incompleto (46,9%) e urgência miccional (44,4%). Das gestantes que tinham sintomas, 157 os relataram como determinantes de desconforto social e higiênico. Não se observou diferença estatística significativa na associação entre STUI e a forma de término de partos anteriores ou paridade. Entretanto, quando considerada a associação entre distintos tipos de es-

forço capazes de desencadear IUE e paridade, a tosse e o riso apresentaram diferença significativa (p = 0,0478 e p = 0,0046, respectivamente). A razão de prevalência (RP) indicou que as multiparas com quatro partos ou mais apresentaram aproximadamente 1,4 vezes mais chances de perder urina à tosse e ao espirro e 2,0 vezes ao riso quando comparadas às nulíparas. **Conclusão:** Concluiu-se que foi elevada a prevalência de STUI no terceiro trimestre da gestação na população deste estudo. Embora não houvesse associação entre a prevalência de IUE no terceiro trimestre da gestação e a paridade ou a forma de término do parto, observou-se associação significativa entre a paridade e os sintomas irritativos noctúria e polaciúria.

PALAVRAS-CHAVE: Incontinência urinária de esforço; Gravidez normal; Paridade; Noctúria

Bulário

Cipro® XR ciprofloxacino cloridrato
Composição: Cada comprimido de Cipro® XR 500 mg contém 334 mg de cloridrato de ciprofloxacino monoidratado e 253,0 mg de ciprofloxacino, equivalentes a 500 mg de ciprofloxacino. Cada comprimido de Cipro® XR 1000 mg contém 669,4 mg de cloridrato de ciprofloxacino monoidratado e 506 mg de ciprofloxacino, equivalentes a 1000 mg de ciprofloxacino. **Indicações:** Cipro® XR 500 mg: infecções não complicadas do trato urinário. Cipro® XR 1.000 mg: infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite aguda não complicada. Segundo estudos *in vitro*, podem ser considerados sensíveis os seguintes patógenos: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Providencia* (incluindo *endol*-negativo), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Shaplophylococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium* e *Chlamydia*. E também atua contra *Bacillus anthracis*. Os microrganismos abaixo são sensíveis ao ciprofloxacino em grau variável: *Gardnerella*, *Taraxiobacterium*, *Acetivibrio*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, os estreptococos do grupo *viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium fortuitum*. Os seguintes microrganismos habitualmente se mostram resistentes: *Enterococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria asteroides*. Com raras exceções, os anaeróbios variam de moderadamente sensíveis (ex.: *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*) a resistentes (ex.: *Bacteroides*). O ciprofloxacino é eficaz contra o *Treponema pallidum*. **Contra-indicações:** Pacientes com hipersensibilidade conhecida à droga ou a outro derivado quinolônico. Crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não há estudos nessa faixa etária. Mulheres grávidas ou lactantes. **Advertências e precauções:** Cipro® XR 1000 mg: Para pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min) ou concentração de creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/100ml, deve-se não deve ser prescrito Cipro® XR 500 mg. **Uso pediátrico:** Como outra droga de sua classe, o ciprofloxacino demonstrou ser causa de artropatia em articulações que suportam peso em animais jovens. Embora a análise dos dados de segurança disponíveis a respeito do uso de ciprofloxacino em pacientes com menos de 18 anos de idade, em sua maioria portadores de fibrose cística, não tenha revelado qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações que pudessem ser relacionados ao uso do produto, sua utilização geralmente não se recomenda a população de pacientes pediátricos. **Sistema gastrointestinal:** Se ocorrer diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento, a administração de ciprofloxacino deve ser interrompida, já que esse sintoma pode ocultar doença intestinal grave (colite pseudomembranosa, com possível evolução fatal) que exige tratamento urgente. Nesse caso, deve-se iniciar terapia adequada, (por exemplo, vancomicina oral, 4 x 250 mg/dia). Medicamentos que inibem a peristaltic estão contra-indicados temporariamente durante o uso de ciprofloxacino. **Sistema nervoso:** Em pacientes epilépticos ou com distúrbios do SNC (ex.: linar convulsivo reduzido, antecedentes de convulsões, redução do fluxo cerebral, lesão cerebral ou AVC), ciprofloxacino deve ser administrado sob os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos, por eventuais efeitos colaterais sobre o SNC. Em alguns casos, esses efeitos ocorreram logo após a primeira administração de ciprofloxacino. Raramente, podem ocorrer depressão ou reações psicóticas, que possam evoluir para um comportamento de auto-exposição a riscos. Nesse caso, ciprofloxacino deve ser suspenso. **Hipersensibilidade:** Em alguns casos, reações alérgicas e de hipersensibilidade podem ocorrer após a primeira administração. Raramente reações anafiláticas ou anafilatóides podem ocorrer para um estado de choque, com risco de vida em alguns casos, após a primeira administração. Em tais circunstâncias, a administração de ciprofloxacino deve ser interrompida e iniciado-se tratamento médico adequado (ex.: tratamento de choque). **Sistema musculoesquelético:** Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, inflamação dolorosa), a administração de ciprofloxacino deve ser suspensa e os exercícios físicos evitados. Observou-se, em alguns casos, ruptura do tendão, principalmente de Aquiles, predominantemente em pacientes idosos em tratamento sistêmico anterior com glicocorticóides. **Pele e anexos:** O ciprofloxacino pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, deve-se evitar exposição direta e excessiva ao sol ou à luz ultravioleta. O tratamento deve ser interrompido se ocorrer fotossensibilização (por exemplo, reações cutâneas do tipo eritema solar). **Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas:** Mesmo com a dose exata prescrita de ciprofloxacino, a capacidade de reagir prontamente às situações pode ser alterada, comprometendo a habilidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Tal fato ocorre, principalmente, com a ingestão concomitante de álcool. **Gravidez e lactação:** Ciprofloxacino deve ser evitado durante a gravidez e o lactação, já que não há experiência sobre a segurança da droga nesses pacientes; além disso, com base em estudos realizados com animais, não é de todo improvável que o medicamento possa causar lesões na cartilagem articular de organismos jovens. Estudos feitos em animais não evidenciaram efeitos teratogênicos. **Interações medicamentosas:** A administração concomitante de ciprofloxacino oral e substâncias com cátions polivalentes e suplementes minerais (Ca, Mg, Al Fe), sucralfato ou antiácidos e medicamentos tampoados (por exemplo, didanosina comprimidos), que contêm magnésio, alumínio ou cálcio, reduza a absorção do ciprofloxacino. Conseqüentemente, este deve ser administrado de 1 a 2 horas antes ou, pelo menos, 4 horas após essas medicações. Essa restrição não se aplica aos antiácidos da categoria dos bloqueadores do receptor H₂. Administração concomitante de omeprazol e ciprofloxacino resulta em leve redução de C_{max} e AUC de ciprofloxacino. A administração concomitante de ciprofloxacino e teofilina pode causar aumento indesejável da concentração sérica de teofilina. Isso pode levar a efeitos colaterais indesejados pela teofilina. Em raros casos, esses efeitos podem ocorrer a vida do paciente em risco (arritmias ventriculares, convulsões, etc.) ou mesmo ser fatais. Quando o uso da associação for inevitável as concentrações séricas de teofilina devem ser cuidadosamente monitoradas, para a ajuste da dose. Esse ajuste deverá ser feito antes da administração da primeira dose, quando poderá ocorrer o primeiro sinal de toxicidade, sem prévio aviso. Estudos realizados com animais demonstram que a associação de doses altas de quinolonas (inibidores da girase) e de certos anti-inflamatórios não esteróides (mas, não o ácido acetilsalicílico) pode provocar convulsões. A administração simultânea de ciprofloxacino e ciclosporina causa aumento transitório da creatinina sérica. Portanto, é necessário monitorar a concentração de creatinina sérica nesses pacientes (duas vezes por semana). O uso concomitante de ciprofloxacino e varfarina pode intensificar a ação desta. Em casos isolados, a administração concomitante de ciprofloxacino e glicefina lamida pode intensificar a ação desta. A probenecida interfere na secreção renal de ciprofloxacino e, quando administrada concomitantemente, causa aumento da concentração sérica de ciprofloxacino. A administração concomitante de ciprofloxacino e metotrexato pode inibir o transporte no túbulo renal deste último, podendo aumentar o risco de reações tóxicas relativo ao metotrexato. Conseqüentemente, pacientes medicados com essa associação devem ser cuidadosamente monitorados. A metoprololamida acelera a absorção de ciprofloxacino, fazendo com que a concentração máxima no plasma seja atingida em um período de tempo menor. **Reações adversas:** Nos estudos clínicos realizados com ciprofloxacino oral e parenteral, foram documentadas e aqui estão classificadas por frequência as seguintes reações adversas: **Incidência entre 2,01% e < 0,1%:** Sistema digestivo: náusea e diarreia. **Pele e anexos:** erupção cutânea. **Incidência entre 2,01% e < 1%:** Geral: dor abdominal, mialgia e cefaleia (sensação de fraqueza e cansaço). Sistema digestivo: aumento da TGO e TGP, vômito, dispepsia, alteração dos testes de função hepática, aumento da fosfatase alcalina, anorexia, flatulência e hálitose. Sistema respiratório: dispnéia e edema de laringe. **Pele e anexos:** reação de fotossensibilidade. Órgãos dos sentidos: aumento da creatinina e aumento da uréia. Sistema nervoso: reações de alergia, tontura, insônia, agitação e confusão mental. **Pele e anexos:** prurido, erupção maculopapular e urticária. Órgãos dos sentidos: alteração do paladar. **Incidência entre 2,01% e < 0,1%:** Geral: dor, dor nas extremidades, dor nos costões e dor no peito. Sistema cardiovascular: taquicardia, enxaqueca, síncope e vasodilatação (calor e rubor). Sistema digestivo: monilíase (oral), icterícia, sciencia coléstica e colite pseudomembranosa. Sistema linfático e sanguíneo: anemia, leucopenia (granulocitopenia), leucocitose, alteração dos valores de protrombina, trombotocopenia e trombocitose. Hipersensibilidade: reação alérgica, febre medicamentosa e reação anafilática. Distúrbios metabólicos: edema (periférico, vascular e facial) e hiperglicemia. Sistema musculoesquelético: mialgia e edema articular. Sistema nervoso: alucinação, zumbido, tontura, insônia, agitação e confusão mental. Sistema respiratório: dispnéia e edema de laringe. **Pele e anexos:** reação de fotossensibilidade. Órgãos dos sentidos: zumbido, surdez transitória (especialmente para frequências altas), alteração da visão, diplopia, cerníctipia e perda do paladar. Sistema urogenital: insuficiência renal aguda, disfunção renal, erupção cutânea, hematuria, cristalinia e nefrite intersticial. **Incidência < 0,01%:** Sistema cardiovascular: vasculite (petéquias, bolhas hemorrágicas, papúlas e formação de crostas) e hipotensão. Sistema digestivo: monilíase (gastrointestinal) e hepatite. Sistema linfático e sanguíneo: anemia hemolítica. Hipersensibilidade: choque (anafilático, com risco de vida), erupção cutânea e prurido. Sistema musculoesquelético: miastenia. Distúrbios metabólicos e nutricionais: aumento de amilase e de lipase. Sistema nervoso: convulsão do tipo grand mal e alteração da marcha (descoordenação). **Pele e anexos:** petéquias, eritema multiforme (menor) e eritema nodoso. As reações adversas mais comuns, coletadas com base em relatos espontâneos e classificadas por frequência, são as seguintes: **Incidência < 0,01%:** Sistema digestivo: náusea hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática com risco de vida), colite pseudomembranosa grave com evolução fatal e pancreatite. Sistema linfático e sanguíneo: petéquias (hemorragias purpúricas na pele), agranulocitose, pancitopenia (com risco de vida) e depressão da medula (com risco de vida). Sistema nervoso: psicose, hipertensão intracraniana e ataxia. Hipersensibilidade: reação semelhante à doença do sororo. Sistema musculoesquelético: tendinite (predominantemente do tendão de Aquiles) e ruptura parcial ou completa do tendão (predominantemente do tendão de Aquiles). Exacerbação dos sintomas de miastenia grave. **Pele e anexos:** síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica (síndrome de Lyell) e erupção eritematosa. Órgãos dos sentidos: parosmia, anomia (usuamente reversível com a interrupção do tratamento). **Posologia:** Adultos: Salvo prescrição médica em contrário, recomenda-se as seguintes doses: Cipro® XR 500 mg: 1 x 500 mg por 2 dias para infecção aguda não complicada do trato urinário (caso agudo) Cipro® XR 1.000 mg: 1 x 1.000 mg por 7 a 14 dias para infecção complicada do trato urinário e pielonefrite aguda não complicada. A duração do tratamento e duração do grau de infecção, do quadro clínico e bacteriológico. É essencial continuar a medicação por dois períodos, sem sintomas, mais três dias após o desaparecimento da febre ou dos sintomas. **Insuficiência renal e insuficiência hepática:** Adultos: A) Cipro® XR 500 mg: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (ie: clearance de creatinina $\geq 2,0$ mg/100 ml), incluindo pacientes em diálise renal ou pacientes com insuficiência hepática. B) Cipro® XR 1.000 mg: 1. **Insuficiência renal:** 1.1. Clearance de creatinina entre 31 e 60 ml/min: 1,73 m² ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 ml, não necessita ajuste de dose. 1.2. Clearance de creatinina ≤ 30 ml/min: 1,73 m² ou concentração de creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/100 ml, a dose máxima diária deverá ser de Cipro® XR 500 mg/dia por via oral. Não se recomenda a doses superiores a Cipro® XR 1.000 mg. 2. **Insuficiência renal e hemodialise:** Praticar a dosagem conforme item 1.2, nos dias de diálise, após a mesma. 3. **Insuficiência renal e CAPD:** Administrar Cipro® comprimidos reativos tradicionais (ao invés de Cipro® XR) por via oral. 1 comprimido de 500 mg e 2 comprimidos de 250 mg. 4. **Insuficiência hepática:** Não é necessário ajuste de dose. 5. Em casos de disfunção renal e hepática: O ajuste de dose deve ser feito conforme item 1.1 e 1.2. Crianças: As doses em crianças com disfunção renal ou hepática não foram estudadas. **Modo de administração:** O comprimido deve ser ingerido inteiro, sem parti ou mastigar, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. A substância ativa é absorvida mais rapidamente quando o comprimido é ingerido com o estômago vazio. Ciprofloxacino não pode ser administrado com produtos lácteos ou com bolhas entregadas com soro, como leite, iogurte, suco de laranja entregado com cálcio, pois esses produtos podem reduzir a absorção da droga. Contudo, o cálcio da dieta normal não interfere de forma significativa na absorção do ciprofloxacino. **Supervisão:** Em casos de supêrde oral aguda, registre-se ocorrência de toxicidade renal reversível. Não foram estudadas bolhas entregadas com soro, como leite, iogurte, suco de laranja entregado com cálcio, pois esses produtos podem reduzir a absorção de ciprofloxacino. Apenas uma pequena quantidade de ciprofloxacino (< 10%) é eliminada após hemodialise ou diálise peritoneal. Cipro® XR é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos de liberação controlada, nos doses de 500 mg e 1000 mg. Embalagens com 3 comprimidos na dose de 500 mg e 3 comprimidos na dose de 1000 mg. MS-1.0429.0056 - SAC: 0800-121010 Produto de venda sob prescrição médica. Fabricado por Bayer AG, Leverkusen, NRW, Alemanha. Importado e distribuído por Bayer S.A. - Produtos Farmacêuticos. Para maiores informações, consulte a bulão ou a Bayer S.A. - Rua Domingos Jorge, 1000 - São Paulo, SP. 24.03.05. SLP