

Farmacocinética e Análise da Distribuição Transplacentária da Lidocaína e Metabólito na Assistência Anestésica de Gestantes

Pharmacokinetics and Analysis of Transplacental Distribution of Lidocaine and its Metabolite in Anesthetic Assistance to Pregnant Women

Aluno: Ricardo de Carvalho Cavalli
Orientador: Prof. Dr. Geraldo Duarte

Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em 23 de setembro de 2003

Apesar de amplamente investigada tanto a anestesia quanto a analgesia obstétricas, persistem como desafios à ciência na busca de métodos seguros e eficazes que permitam utilizar estes procedimentos aliados à melhora dos resultados obstétricos e perinatais. No parto por via vaginal, o bloqueio perineal com lidocaína representa o procedimento analgésico mais frequente em obstetrícia, fato que justifica o estudo farmacocinético desse fármaco nessas condições. O objetivo deste trabalho foi investigar a farmacocinética e a análise da transferência placentária da lidocaína e monoetilglicinaxilidida em parturientes cujas gestações foram resolvidas por via vaginal, com anestesia perineal. Foram avaliadas 14 gestantes no grupo com analgesia peridural durante o trabalho de parto (grupo 1) e 9 gestantes no grupo sem analgesia (grupo 2), com gestação a termo, consideradas normais clinicamente e laboratorialmente. Todas as gestantes receberam 20 ml de cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstritor (400 mg) por via loco-regional perineal no período expulsivo do trabalho de parto. Na seqüência foram coletadas amostras sanguíneas maternas nos tempos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 240, 360 min e amostras de sangue do cordão umbilical para determinação das concentrações de lidocaína e monoetilglicinaxilidida (MEGX) por cromatografia. Determinadas as concentrações, foram traçadas as curvas de concentração em função do tempo e análise farmacocinética bicompartimental para lidocaína (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2} \alpha$, $t_{1/2} \beta$, $AUC^{0-\infty}$, Cl/f , Vd/f

f) e monocompartimental para o MEGX (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC^{0-\infty}$). Com base nas concentrações maternas e fetais no momento do nascimento foram determinadas as relações feto/materna destes fármacos. As concentrações máximas de lidocaína nos grupos 1 e 2 foram de 3,1 e 3,6 $\mu\text{g/mL}$ nos tempos de mediana 20,0 e 15 min respectivamente. A análise dos parâmetros farmacocinéticos: $t_{1/2} \alpha$ de 22,0 e 30,0 min, a $AUC^{0-\infty}$ 469 e 454 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$, e a $t_{1/2} \beta$ de 180 e 185 min nos grupos 1 e 2, respectivamente, o Cl/f de 13,8 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ e o Vd/f de 3,0 l/kg no Grupo 1. A relação feto materna nos Grupo 1 e 2 no momento do parto para lidocaína foi de 0,47 e 0,43 respectivamente, sendo que o tempo de latência entre a administração da droga e o parto no grupo 1 foi de 12,5 min e no Grupo 2 de 8,0 min. Os parâmetros farmacocinéticos dos grupos 1 e 2 não apresentaram diferença estatística, demonstrando que a analgesia durante o trabalho de parto não altera a disposição da lidocaína por via perineal. O estudo evidenciou transferência placentária da lidocaína e seu metabólito em razões de aproximadamente 50% para lidocaína. A administração da lidocaína por via loco-regional perineal apresentou t_{max} de 15 a 20 min, significativamente inferior a administração deste fármaco por via epidural, revelando menor tempo entre a administração e a obtenção do efeito anestésico.

Palavras-chave: Anestesia obstétrica. Lidocaína. Farmacocinética. Parto.

O Polimorfismo no Códon 72 do Gene *tp53* e o Risco para Câncer do Colo Uterino Associado ao Papilomavírus Humano

Polymorphism of Codon 72 of the *tp53* Gene and Risk of Uterine Cervix Cancer Associated with Human Papillomavirus

Autor: Fernando Anschau
Orientador: Prof. Dr. Bernardo Garicochea

Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em 19 de dezembro de 2002.

Recentes análises do polimorfismo no códon 72 do gene *TP53* sugerem que pacientes homocigotas para o alelo que codifica arginina (Arg/Arg p53) teriam um risco aumentado de câncer cervical associado ao papilomavírus humano (HPV). Nós investigamos este polimorfismo em pacientes com câncer cervical associado ao HPV e em pacientes sem alterações cervicais, avaliando implicações do mesmo no desenvolvimento do câncer cervical. O DNA de 35 pacientes com câncer cervical e de 65 pacientes normais foi examinado para a presença de HPV e para o polimorfismo da p53 pela

reação em cadeia da polimerase (PCR). Pacientes Arg/Arg p53 possuem 3,6 vezes o risco de desenvolver câncer cervical associado ao HPV em comparação com pacientes Pro/Pro p53 (OR = 3,6; IC = 0,6-26,8; $p = 0,086$). Apesar de esta relação não ter se mostrado estatisticamente significativa, existe uma tendência apontando para um maior risco de câncer nas pacientes com pelo menos um alelo arginina.

Palavras-chave: Colo do útero: câncer. Oncogenes. Papiloma vírus humano.