

## Artigo Diverso

# Estereoisomeria: A Interface da Tecnologia Industrial de Medicamentos e da Racionalização Terapêutica \*

Maria P. B. Simonetti, TSA<sup>1</sup>, Rita Aires Batista<sup>2</sup>, Flávio Mauá Chaves Ferreira<sup>3</sup>

Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomerism: Drug Technology and Therapy Streamlining Interface

KEY WORDS: ANESTHETICS: Local, bupivacaine, S-bupivacaine; CHEMISTRY: stereoisomerism

**P**aulatinamente, o anesthesiologista vem se apercebendo da volta de uma velha terminologia permeando a literatura especializada moderna.

Trata-se da incorporação a nosso vocabulário de expressões tais como: carbono assimétrico; enantiômeros, enantiomorfos, antípodas, isômeros ópticos; composto quiral, aquiral; misturas racêmicas, racemado, ou notações como: S(+), S(-), R(+), R(-), RS(±). Na verdade, não são neologismos ou simbologias cabalísticas. Ao contrário, representam a retomada das lições básicas da bioquímica tridimensional, a estereoquímica, necessárias para o entendimento dos mecanismos de ação de medicamentos utilizados na medicina em geral e na anesthesiologia, em particular.

## O LAPSO ESTEREOQUÍMICO NO ENSINO DA FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

O ensino da farmacologia dos anestésicos locais está começando a resgatar um *lapso estereoquímico* pois se limitava à descrição da geometria estática da molécula e das propriedades físicas decorrentes. Mesmo com a introdução do grupo aminoamida com natureza quirálca (exceção da lidocaína), pode-se constatar que houve uma *ocultação* (premeditada ou não?) da geometria tridimensional da molécula dos anestésicos locais. Neste sentido, a existência de isômeros ópticos nas apresentações comerciais, as quais contêm estes dois compostos na proporção equimolar de 50:50, passou despercebida. Desapercebida também foi a consequência de seu uso que implica na administração ao paciente de dois compostos diferentes, sob o ponto de vista farmacológico.

Com a eclosão da controvérsia da bupivacaína, motivada por sua inerente cardiotoxicidade, a *respeitabilidade cardiotóxica* deste agente permaneceu como um tabu desde sua introdução há 30 anos, muito embora Luduena e col<sup>1</sup> e Åberg<sup>2</sup>, em 1972, já tivessem descoberto o responsável principal para esta cardiotoxicidade que é um de seus isômeros, o componente dextrógiro.

\* Trabalho realizado no Laboratório de Anestésicos Locais do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

1. Professora Doutora do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas  
2. Estagiária do Laboratório de Anestésicos Locais  
3. Pós-graduando em Anesthesiologia da FMUSP. Médico Anesthesiologista da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Apresentado em 05 de fevereiro de 1998  
Aceito para publicação em 16 de março de 1998

Correspondência para Dra. Maria P. B. Simonetti  
Alameda Franca, 1436/161  
01422-001 São Paulo, SP

## A QUE SE DEVEU ESSE LAPSO ESTEREOQUÍMICO?

Diz-se que foi por falta de tecnologia industrial farmacêutica que justificasse o custo/benefício para a separação de compostos racêmicos <sup>3,4</sup>.

## PESQUISA BÁSICA *VERSUS* TECNOLOGIA FARMACÊUTICA INDUSTRIAL

O desenvolvimento tecnológico da indústria farmacêutica deveu-se à contribuição da farmacologia básica ao desvendar os mistérios da biologia, particularmente aqueles atinentes à estereoisomeria. Em razão disso, vem se formando uma parceria da indústria de medicamentos com a medicina, pela qual compostos de última geração estão sendo desenvolvidos, propiciando eficácia e segurança para o melhor desempenho clínico. Nesta década, a estereoisomeria está despontando como um imperativo para a racionalização terapêutica <sup>5,6</sup>. Existe ainda a globalização, que vem desempenhando um papel preponderante na aproximação da ciência com a tecnologia. E esta proximidade seguramente reformulará o ensino da anestesiologia, particularmente dos anestésicos locais, no que tange à bioquímica tridimensional.

## ESTEREOISOMERIA: DA TRAGÉDIA DA TALIDOMIDA À CARDIOTOXICIDADE DA BUPIVACAÍNA

Nos anos 60, um composto sintético racêmico, a talidomida, comercializada como sedativo e utilizada em gestantes para combater os enjoos da gravidez, foi responsabilizado pelo aparecimento de deformidades nos recém-nascidos. Este fato levantou o fenômeno da estereoisomeria, ao se demonstrar que um dos isômeros, o levógiro, é o que produz efeitos teratogênicos, conforme demonstrado em embriões de coelhos <sup>7</sup> (Figura 1).



Figura 1 - Malformação Fetal devido ao Uso de Talidomida (composto racêmico) em Paciente Grávida <sup>25</sup>

Em 1979, Albright <sup>8</sup> denunciou a toxicidade da bupivacaína e da etidocaína. Embora a bupivacaína tenha sido reconhecida como isomérica, não se fez correlação entre sua cardiotoxicidade *peculiar* e a natureza estereoisomérica deste anestésico local, mesmo sob o impacto produzido pela tragédia da talidomida. De fato, depois que muitos milhões de dólares foram gastos em pesquisas na tentativa de desvendar a cardiotoxicidade da bupivacaína e os meios terapêuticos para sua reversão, surgiu o derivado pipecolililidida, a (p)ropivacaína apenas como alternativa para a bupivacaína. Na verdade, este anestésico local nasceu como mistura racêmica (LEA 103), e alguns ensaios pré-clínicos foram realizados sob esta apresentação <sup>9</sup>. Coincidentemente, com o advento da tecnologia de separação de compostos isoméricos em escala industrial, o agente (p)ropivacaína foi separado e avaliado clinicamente, desta vez como isômero levógiro puro, a ropivacaína.

## ESTEREOISOMERIA: A ILAÇÃO ENTRE OS SÉCULOS 19 E 21

A bioquímica tridimensional, a estereoquímica, nasceu no começo do século passado, na França, com Etienne Louis Malus, que demonstrou em 1808 que a luz ordinária, vibrações eletromagnéticas de um conjunto de diferentes comprimentos de ondas e que vibram em diferentes planos, ao atravessar um cristal de quartzo, polarizava essas vibrações em um só plano, resultando na luz polarizada<sup>10</sup>. A observação deste fenômeno levou a construção do polarímetro (Figura 2).

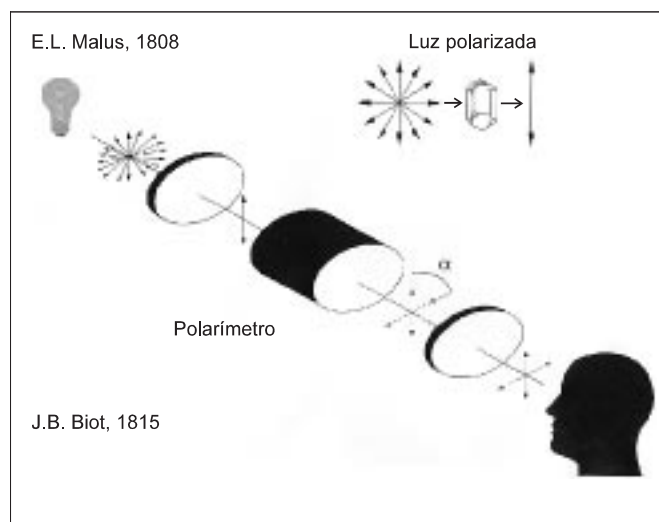


Figura 2 - Representação Esquemática da Luz Polarizada e do Polarímetro (1808 - 1815)

Com base nessas evidências, o físico Jean Baptist Biot, em 1815, desenvolveu a estereoquímica orgânica ao observar que as soluções de compostos naturais (cânfora, açúcar, ácido tartárico) giravam o plano da luz polarizada, quando analisados através do polarímetro<sup>10</sup>.

## DISSYMMÉTRIE: A GENIALIDADE DE PASTEUR

Louis Pasteur estava interessado em cristalografia e estudava os cristais do ácido

tartárico encontrado nas uvas, um produto secundário da indústria vinícola e abundante naquele país. Neste passo dos acontecimentos, um fato circunstancial favoreceu a formação da cadeia que levou ao grande feito de Pasteur.

A teoria da atividade óptica de Biot começava a cair no descrédito porque o produto da cristalização do ácido tartárico, encontrado nas fases avançadas da fermentação do vinho, o ácido racêmico de Berzelius, descrito em 1831, o sal sódico-amônico do ácido racêmico (racemus, em Latin, significa cacho de uva), não demonstrava atividade óptica. Então Pasteur foi desafiado a desvendar a ausência de atividade óptica deste composto, desde que o ácido de Berzelius era o ácido tartárico cristalizado, o mesmo que Pasteur havia demonstrado ser opticamente ativo (Figura 3).

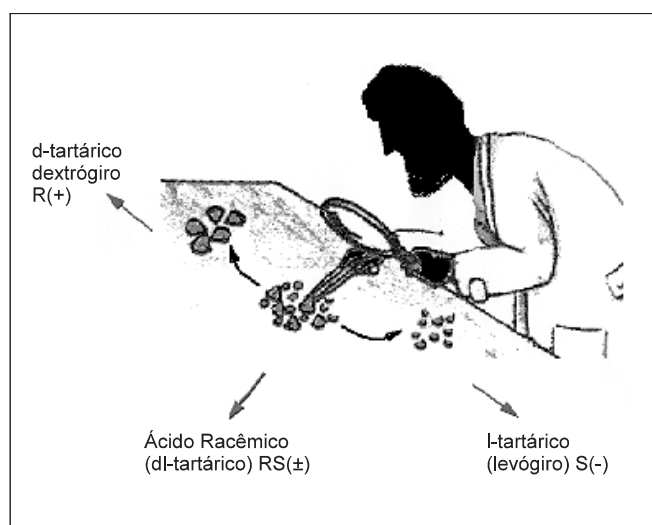


Figura 3 - Separação dos Cristais do Tartarato Sódico-Amônico (Ácido Racêmico de Berzelius) Pasteur, 1846

Conta a história<sup>10</sup> que Pasteur, com paciência beneditina, munido de um pêlo de vaca especialmente afiado e uma lente, separou os cristais do ácido racêmico em dois conjuntos: um deles continha cristais facetados à direita e o outro, cristais facetados à esquerda. (Pasteur já havia demonstrado que os cristais eram hemiédricos e facetados distintamente). Em seguida, Pasteur dissolveu cada conjunto de

cristais em água, realizando análises individuais no polarímetro. Observou que o conjunto com cristais facetados para a esquerda desviava a luz para a esquerda (L-ácido tartárico) enquanto que oposto acontecia com o conjunto de cristais facetados para a direita, isto é, o desvio da luz se fazia para a direita (d-tartárico). Cabe mencionar que a dissolução dos cristais fazia desaparecer a forma geométrica (cristalina), o que fez Pasteur pressupor que a propriedade óptica era inerente à molécula. Curiosamente, quando ambos os conjuntos eram misturados, desaparecia a atividade óptica, pois sendo os dois compostos opticamente ativos, esta atividade se anulava. A genialidade de Pasteur foi, contudo, antever a existência da *dissymétrie* da molécula, antecipando as teorias de Kekulé em 1858 (do carbono de 4 valências) e de vant'Hoff e Le Bel em 1874, (do carbono tetraédrico), pelas quais as valências do carbono eram ocupadas por átomos ou grupo de átomos e direcionados para a base de uma pirâmide. A *dissymétrie* molecular, foi associada por Pasteur ao que temos mais próximo de nós: nossas mãos, que são imagens de espelho e que não se sobrepõem. (O termo *dissymétrie* foi traduzido imprecisamente para assimetria). O carbono assimétrico permitiria, portanto, a existência de dois compostos, os enantiômeros, enantiomorfos, (enantio, em Grego, significa oposto). Os enantiômeros apresentam as mesmas propriedades físico-químicas, com exceção da atividade óptica, porém têm propriedades farmacológicas diferentes. (Figura 4).

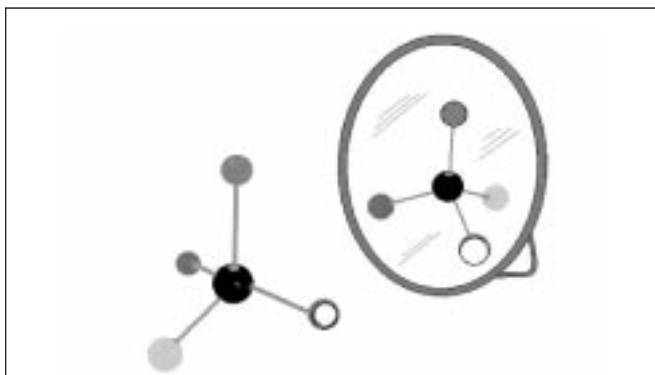


Figura 4 - Imagem do Carbono Assimétrico no Espelho, Mostrando a Existência de Enantiômeros e a Ausência de Sobreponibilidade

## QUIRALIDADE, CONFIGURAÇÃO MOLECULAR E REGRAS DE SEQÜÊNCIAS

Em 1956, Lord Kelvin cunhou a palavra quiral (do Grego, *cheir*, mão) para designar o carbono assimétrico. O termo passou a definir toda substância que tem um ou mais carbonos, aos quais se ligam átomos ou grupos de átomos diferentes <sup>11</sup>.

Conhecida a atividade óptica, que é uma propriedade física resultante da interação da luz com as partículas carregadas da molécula, restava identificar a configuração absoluta da molécula, isto é, a disposição espacial dos átomos ou conjuntos de átomos ligados ao carbono quiral. Isto só foi possível depois da introdução de um método especializado de difração de raios X em 1951, capaz de determinar o verdadeiro arranjo espacial dos átomos de um composto opticamente ativo, isto é, as diferentes posições que ocupam no espaço <sup>11</sup>. Curiosamente, o composto analisado foi o d-ácido tartárico, o mesmo que Pasteur quase exatamente 100 anos antes usou para descobrir a isomeria óptica.

## COMO SE DISPÕEM OS ÁTOMOS EM TORNO DO CARBONO QUIRAL; OU QUEM É QUEM NUMA MISTURA RACÊMICA?

A disposição dos átomos em torno do carbono assimétrico constitui sua configuração absoluta. Para a normatização da configuração absoluta, desde que a quiralidade confere a existência de dois compostos que são imagens de espelho, sem sobreponibilidade, foram criadas as Regras de Seqüências, por Cahn, Ingold e Prelog, em 1951. Em linhas gerais, estas regras estabelecem que o composto tem configuração direita quando o átomo ou grupo de átomos de maior massa atômica *comanda* a orientação dos outros (com menor massa atômica). Se a favor dos ponteiros do relógio a configuração é direita, se o *comando* se faz no sentido contrário aos ponteiros do relógio a configuração é dita esquerda <sup>11</sup> (Figura 5).

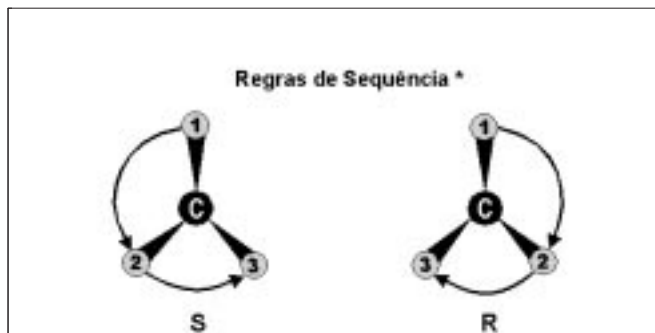


Figura 5 - Configuração Molecular Absoluta  
 Exs: S(-) bupivacaína, R(+) bupivacaína, S(+) mepivacaína,  
 R(-) mepivacaína, S(+) cetamina, R(-) cetamina  
 \* Cahn, Ingold e Prelog, 1956

Em razão disto, os compostos quirálicos receberam uma nova nomenclatura: R (em Latim *rectus*, direito) e S (em Latim *sinister*, esquerdo), acrescido do sinal (+) ou (-), de acordo com seu poder de desviar o raio de luz polarizada. Estas duas notações: a configuração molecular e a atividade óptica são independentes, e suas combinações se comportam como se fossem a *impressão digital* de um dos enantiômeros do composto quirálico, posto que estas características são imutáveis.

Assim, o composto quirálico mepivacaína, que contém dois enantiômeros, um deles desvia a luz polarizada para a direita enquanto sua configuração absoluta é esquerda e vice-versa para o outro enantiômero. [S(+)] mepivacaína, R(-) mepivacaína].

Enquanto que a bupivacaína tem um dos isômeros cuja configuração molecular é direita, desviando a luz polarizada para a direita, o contrário ocorre com seu antípoda. [R(+)] bupivacaína e S(-) bupivacaína].

Outros agentes, como a cetamina, cetorolaco, obedecem a estas mesmas regras de seqüências e estão sendo designados com esta nova nomenclatura, que é adotada universalmente. Se o composto é racêmico a notação será a seguinte: RS(±), representando a misturas dos dois enantiômeros e o sinal (±) representa a ausência de atividade óptica, seguido do nome do composto. [RS (±) bupivacaína, RS(±) prilocaína].

Existe, contudo, a nomenclatura antiga que se consagrou e pela qual são conhecidas, a L-dopa, a D-tubocurarina, a L-arginina.

## INTERAÇÃO TRIDIMENSIONAL ENTRE QUIRALIDADES: DROGA-RECEPTOR

O organismo é um meio quiral porque a natureza escolheu moléculas com uma quiralidade particular para construir sua estrutura biologicamente ativa: os amino-ácidos (L-amino-ácidos), que formam as proteínas e o DNA. São quirálicos: receptores, enzimas e sistemas transportadores<sup>12</sup>. Por isso, muitas substâncias naturais (derivadas de plantas e sintetizadas pelo organismo) são estereosseletivas, obtidas através de síntese enzimática que só pode produzir um enantiômero. Como exemplo de substâncias naturais temos, a L-cocaína, a L-morfina, a D-tubocurarina, a norepinefrina e a epinefrina.

Em contrapartida, na síntese industrial de compostos quirálicos, invariavelmente obtêm-se ambos enantiômeros, resultando em compostos racêmicos.

A interação droga-receptor se faz tridimensionalmente entre o composto quirálico e o receptor quirálico. Desta tridimensionalidade resultam as diferenças significativas na afinidade e na atividade intrínseca de cada enantiômero com o receptor<sup>13</sup>. Para facilitar o entendimento desta interação costuma-se fazer uma analogia com a mão e a luva. Por exemplo: o receptor sendo uma luva direita, esta luva só vestirá confortavelmente uma mão direita (droga). A mesma analogia se faz para a luva esquerda, (receptor) que também só vestirá confortavelmente a mão esquerda (drogas). Quando o receptor é aquiral, a analogia é feita com as meias que vestem indistintamente qualquer um dos pés<sup>12</sup> (Figuras 6 e 7).

Deste modo, o efeito farmacológico difere em conformidade com ambas quiralidades: do receptor e do composto. Estas diferenças

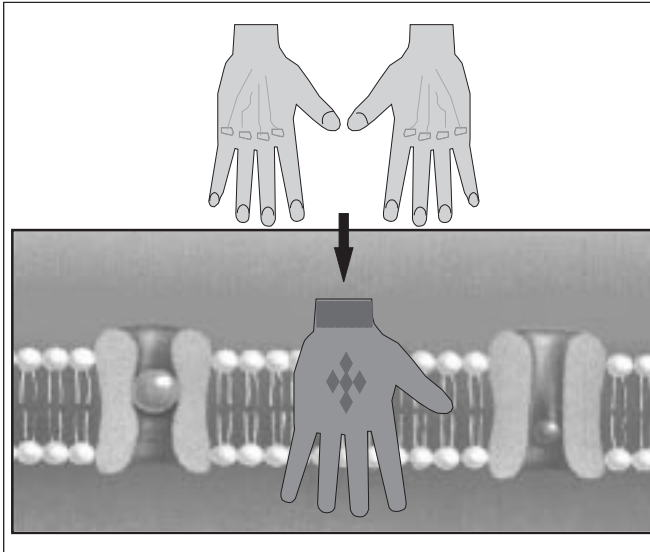


Figura 6 - Analogia da Luva e das Mãos Utilizadas para o Entendimento da Ligação Estereosseletiva entre o Receptor e o Composto Estereoisomérico

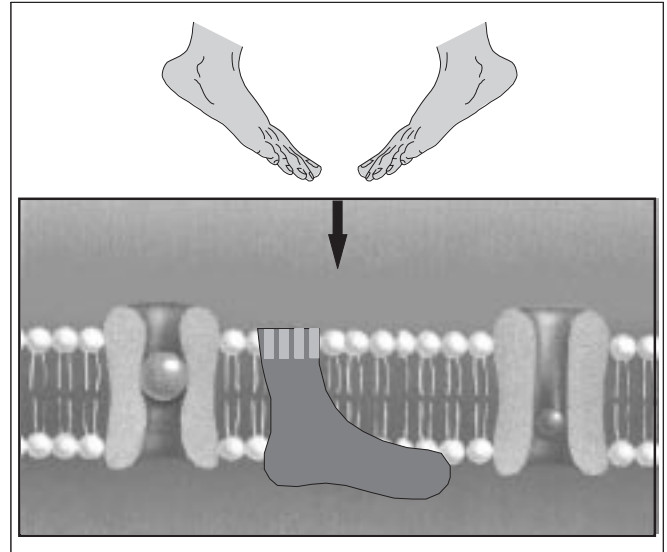


Figura 7 - Analogia do Pé e das Meias para explicar a Ausência de Quiralidade do Receptor na Ligação com Compostos Estereoisoméricos

também são encontradas na interação dos compostos quiráticos com enzimas e sistemas transportadores, de modo a interferir na farmacocinética de uma droga (biotransformação, ligação a proteínas plasmáticas).

### QUIRALIDADE: IMPORTÂNCIA PARA OS ANESTÉSICOS LOCAIS

As diferenças biológicas entre os enantiômeros da cocaína foram descritas por Maier, em 1920. A cocaína é um produto natural levógiro e no início deste século foi obtida sinteticamente a forma dextrógiro, a que lhe atribuíram menor toxicidade. Em 1920 a Companhia Merck comercializou o acetato da pseudococaína, a cocaína dextrógiro com o nome de Psicaína. As pesquisas recentes e mais sofisticadas, contudo, demonstraram que a ligação cocaína dextrógiro-canal de sódio é 50 vezes mais estereoespecífica para o canal de sódio, do que da cocaína levógiro<sup>14</sup>. De Jong<sup>15</sup> refere-se a esta estereoespecificidade e comenta: *esta evidência não foi seriamente explorada até que a cardiotoxicidade da bupivacaína tornou-se um problema de saúde pública.*

### CARDIOTOXICIDADE DA BUPIVACAÍNA: UMA CONTROVÉRSIA

A alta incidência de parada cardíaca súbita associada à bupivacaína e à etidocaína, denunciada por Albright, foi recebida com ceticismo ou até descrédito. Mesmo assim, ensejou investigações básicas as quais demonstraram que o mecanismo da cardiotoxicidade é complexo. O efeito cardiotoxico ocorre por ação direta no coração ou indiretamente devido ao bloqueio da inervação simpática cardíaca<sup>16</sup> ou por ação mediada pelo sistema nervoso central induzindo disritmias fatais<sup>17</sup>. Esta cardiotoxicidade foi considerada como sendo ser de origem eletrofisiológica (alargamento do complexo QRS, disritmias e fibrilação ventricular), muito embora alguns estudos demonstrassem que a morte dos animais (cães) intoxicados era devida ao colapso cardiocirculatório, mesmo na ausência de distúrbios de ritmo<sup>18</sup>. Com os estudos eletrofisiológicos de Clarkson e Hondeghe<sup>19</sup> foi possível estabelecer o tempo de permanência da bupivacaína e da lidocaína nos canais de sódio, tendo sido cunhadas as expressões: *fast in-slow out* e *fast in-fast out*, com as quais estes anestésicos locais passaram a ser rotulados, respectivamente.

## ESTEREOISOMERIA E MECANISMO DA CARDIOTOXICIDADE DA BUPIVACAÍNA

As investigações básicas iniciais com a bupivacaína foram conduzidas com mistura racêmica. Em 1991, Vanhoutte et al.<sup>20</sup> foram os primeiros a realizar estudos eletrofisiológicos com a bupivacaína resolvida (separada em seus enantiômeros). Estes autores demonstraram atividade depressora menor com a S(-) bupivacaína em relação à R(+) bupivacaína sobre a velocidade máxima de despolarização ( $V_{max}$ ), no músculo papilar de cobaia. Este estudo sucedeu os trabalhos iniciais de Luduena e col.<sup>1</sup> e Åberg et al.<sup>2</sup>, que observaram menor toxicidade (30% a 40%) com a bupivacaína levógira, quando administrada na veia de animais, comparativamente à bupivacaína dextrógira.

Desta maneira, uma vez reconhecida a natureza estereoisomérica da bupivacaína e portanto a existência de duas moléculas gêmeas na composição comercial deste agente, as pesquisas prosseguiram sob esta ótica. O grupo de Denson<sup>21</sup> encontrou diferença entre os efeitos dos enantiômeros nos neurônios do núcleo do trato solitário, os quais exercem um papel modulatório associado à cardiotoxicidade da bupivacaína, o que permitiu inferir a existência de um componente estereoespecífico que seria responsável pelo aparecimento de disritmias e alterações cardiovasculares. Do mesmo modo, Mazoit et al.<sup>22</sup> encontraram efeito depressor menos intenso em coração isolado e em nosso meio Simonetti<sup>23</sup>, demonstrou a menor potência cardiodepressora da levobupivacaína em relação à bupivacaína racêmica (comercialmente disponível), em ratos. Estas investigações foram conduzidas no marcapasso atrial (cronotropismo) e na força de contração do átrio esquerdo estimulado eletricamente (inotropismo), confirmando os resultados da literatura (Figuras 8 e 9).

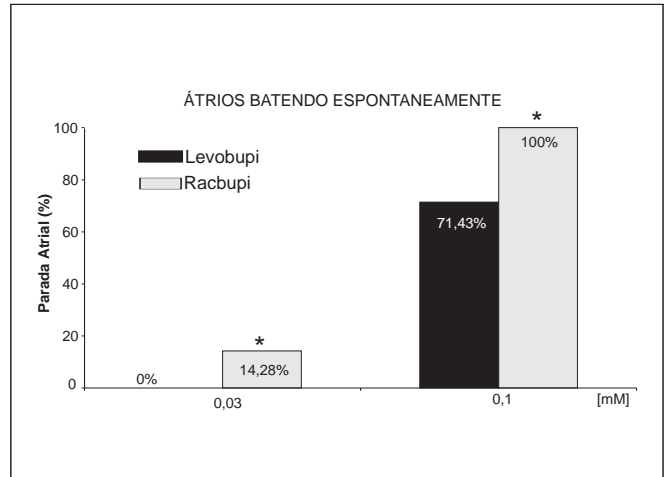


Figura 8 - Efeito da Levobupivacaína Comparada à Bupivacaína Racêmica no Marcapasso Atrial Direito (cronotropismo). Percentagem da Parada Atrial com Concentrações Crescentes dos Dois Anestésicos Locais

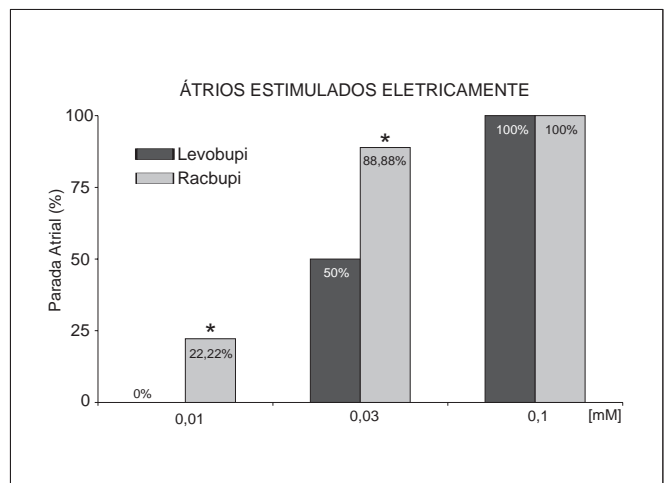


Figura 9 - Efeito da Levobupivacaína Comparada à Bupivacaína Racêmica na Força de Contração (inotropismo) de Átrios Esquerdos Estimulados Eletricamente. Percentagem da Diminuição da Força de Contração Atrial com Concentrações Crescentes dos Dois Anestésicos

## A ESTEREOISOMERIA E A TECNOLOGIA INDUSTRIAL DE SEPARAÇÃO DA BUPIVACAÍNA NO MUNDO

Com o advento da tecnologia de resolução (separação dos isômeros ópticos numa mistura racêmica) em escala industrial, foi possível a comercialização do primeiro anestésico local isomérico, a ropivacaína. Por suas propriedades físico-químicas, conferidas pelo radical propila ligado ao esqueleto pipercolil-

xilidida, este anestésico local exibe características farmacológicas próprias. Em termos de atividade bloqueadora de nervo, avaliada com doses equipotentes, a ropivacaína mostrou ser menos potente que a bupivacaína racêmica, porém significativamente menos depressora quanto à cardiotoxicidade potencial<sup>9</sup>. Em razão deste perfil farmacológico e com embasamento nos resultados obtidos com o isômero levógiro da bupivacaína através da experimentação pré-clínica (que evidenciam uma menor propensão para a toxicidade cardíaca mas com potência bloqueadora de nervo semelhante a forma racêmica), a indústria farmacêutica se lançou na estratégia de preparação da levobupivacaína, descontaminando-a do componente cardiodepressor, o isômero dextrógiro<sup>24</sup>. O Reino Unido e o Brasil estão adotando esta tecnologia de última geração, individualmente, e as pesquisas estão nas fases avançadas da investigação clínica nestes países (Figuras 10 e 11).

#### ESTEREISOMERIA: O ESTADO DA ARTE

A primeira e a mais contundente advertência para a importância da estereoisomeria foi feito por Äriens<sup>5</sup>, ao alertar os pesquisadores de que a desconsideração com a estereoisomeria na pesquisa médica seria uma *sofisticada falta de senso na farmacologia clínica e farmacocinética*. Ruffolo<sup>6</sup>, por sua vez, vem conclamando os órgãos governamentais reguladores (no Brasil, Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde) a não permitir o licenciamento de medicamentos novos que não sejam moléculas isoméricas puras, a menos que razões médicas justifiquem a existência da forma racêmica.

Paripasso com esta conscientização estereoisomérica, começou a se formar a parceria da indústria farmacêutica com a medicina em geral e a anestesiologia em particular.

Cerca de 82% dos medicamentos utilizados na Terapêutica Clínica, são compostos quirálicos e apresentados sob a forma racêmica,

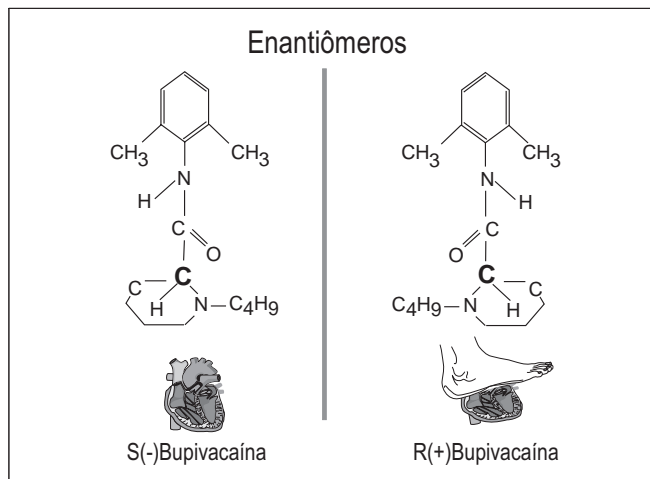


Figura 10 - Enantiômeros

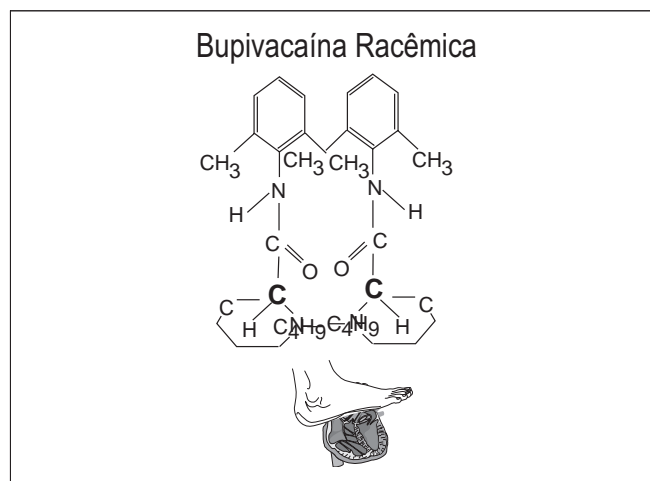


Figura 11 - Bupivacaína Racêmica

segundo Manson<sup>24</sup>, enquanto Calvey<sup>13</sup> listou os agentes quirálicos e aquirálicos utilizados na prática anestesiológica<sup>13</sup> (Quadro I).

A relação custo/benefício favorável na obtenção de isômeros puros se baseia nas vantagens expressivas que esta tecnologia de separação de *irmãos gêmeos* trará para a racionalização terapêutica. Se não, vejamos: ropivacaína, levobupivacaína (já discutidas); prilocaína, cujo enantiômero R(-) é mais rapidamente metabolizado, produzindo uma concentração plasmática mais alta de ambas: o-toluidina e metahemoglobina; cetamina: a indução da



Quadro I - Agentes Aquirálicos e Quirálicos usados na Anestesiologia

Aquirálicos	Quirálicos 1) Isômero	Quirálicos 2) Isômeros racêmicos
Propofol	Etomidato	Tiopental
Óxido Nitroso	Ropivacaína	Metohexital
Cloprocaína	Tubocurarina	Cetamina
Lidocaína	Morfina	Halotano
Tetracaína	Hioscina	Enflurano
Galamina	Alcurônio	Isoflurano
Fentanil		Prilocaina
Petidina		Mepivacaína
Neostigmina		Bupivacaína
Edofrônio		Etidocaína
Dopamina		Atropina
Sevoflurano		Dobutamina
		Glicopirrolato

reação de emergência psíquica manifestada com este agente se deve ao isômero R(-) cetamina; verapamil: que se encontra na fase de resolução visando a eliminação da depressão da velocidade de condução cardíaca, promove este efeito colateral indesejável devido ao isômero levógiro<sup>13</sup>.

Concluindo e parafrazeando Manson<sup>25</sup> que invocou a filosofia dos Mestres Zen, (bater palmas com uma única mão), associando-a à estereoisomeria, este conceito figurativo merece ser visto como o modelo para a síntese industrial de novos compostos medicamentosos, e que seguramente se constituirá numa realidade para este segundo milênio, em termos de racionalização terapêutica.

Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: A Interface da Tecnologia Industrial de Medicamentos e da Racionalização Terapêutica

UNITERMOS: ANESTÉSICOS: Local, bupivacaína, S-bupivacaína; QUÍMICA: estereoisomeria

#### AGRADECIMENTOS

Apresentamos nossos agradecimentos ao Núcleo de Síntese e Pesquisa de Medicamentos da Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira-SP, que gentilmente nos forneceu a bupivacaína racêmica e a levobupivacaína com as quais foi possível realizar os experimentos citados no texto.

#### REFERÊNCIAS

01. Luduena FP, Bogado EF, Tullar BF - Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1972;200:359-369.
02. Aberg G - Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. Acta Pharmacol Toxicol, 1972; 31:273-286.
03. Reynolds F - Ropivacaine. Anaesthesia, 1991; 46:339-340.
04. Egan TD - Stereochemistry and anesthetic pharmacology: joining hands with medicinal chemists. Anesth Analg, 1996;83:447-450.
05. Ariens EJ - Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology, Eur J Clin Pharmacol, 1984;26: 663-668.

06. Ruffolo Jr RR - Generic names need stereochemical information. Signs of support. Trends Pharmacol Sci, 1990;11:61.
07. Bowman WC, Rand MJ - Reproductive system and drugs affecting the reproductive system, em: Bowman RR, Rand MJ - Textbook of Pharmacology, Melbourne, Backwell Scientific Publication, 1984; 20.1-20.62.
08. Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine, Anesthesiology, 1979;51:285-286.
09. McClure JH - Ropivacaine. Br J Anaesth, 1996; 76:300-307.
10. Fieser LF, Fieser M - Stereochemistry, em: Fieser LF, Fieser M - Advanced organic chemistry, New York, Reinhold Publishing Corporation, 1961:66-104.
11. Morrison RT, Boyd RN - Stereoisomers, em: Morrison RT, Boyd RN - Stereochemistry. New York, Omega Scientific, 1987;1234-1263.
12. Tucker GT - Chirality and its relevances to local anaesthetics, em: Tucker GT. 150 Years on; 11<sup>th</sup> World Congress of Anaesthesiologists, 1996;97-101.
13. Calvey TN - Chirality in anaesthesia. Anaesthesia, 1992;47:93-94.
14. Wang GK - Binding affinity and stereoselectivity of local anesthetics in single batrachotoxin-activated Na<sup>+</sup> channels. J Gen Physiol, 1990;96:1105-1127.
15. de Jong RH - Cardiovascular system effects, em: de Jong RH - Local anesthetics, 2<sup>th</sup> Ed, Boston, Mosby, 1994;304-344.
16. Hotvedt R, Refsun H, Helgessen KG - Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. Anesth Analg, 1985;64:388-394.
17. Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE et al - Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. Anesth Analg, 1986;65:444-450.
18. Liu P, Feldman HS, Covino BM et al - Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetics in anesthetized ventilated dogs. Anesth Analg, 1982;61:317-322.
19. Clarkson CW, Hondeghem LM -.Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology, 1985;62:396-405.
20. Vanhoutte F, Verreecke J, Verbeck N et al - Stereoselective effects of enantiomers of bupivacaine on the electrophysiologic properties of the guinea-pig papillary muscle. Br J Pharmacol, 1991;103:1275-1281.
21. Denson DD, Behberhani MM, Gregg RV - Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. Reg Anesth, 1992;17:311-316.
22. Mazoit JX, Boico O, Samii K - Miocardial uptake of bupivacaine: II Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers on isolated perfused rabbit heart. Anesth Analg, 1993;77:477-482.
23. Simonetti MPB - S(-) bupivacaine and RS(±) bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat. Reg Anesth., 1997;22 (Supp) 2S:58.
24. Simonetti MPB - A contribuição da quiralidade na qualidade total na Anestesia Regional. Rev Bras Anesthesiol, 1997;47:86.
25. Mason S - The left hand of nature. New Scientist. 1984;1393:10-14.