

## Da Cosmologia à Estereosseletividade na Anestesia Regional. Novo Desafio à Indústria Farmacêutica \*

Nilton Bezerra do Vale, TSA<sup>1</sup>, José Delfino, TSA<sup>2</sup>

Vale NB, Delfino J - Da Cosmologia à Estereosseletividade na Anestesia Regional - Novo Desafio à Indústria Farmacêutica

UNITERMOS - TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Regional

Vale NB, Delfino J - From Cosmology to Stereoselectivity in Regional Anesthesia - New Challenge to the Pharmaceutical Industry

KEY WORDS - ANESTHETIC TECHNIQUES: Regional

Somente após a descoberta da luz polarizada (Malus, 1808), da atividade óptica de substâncias cristalizadas (Biot, 1815) e dos estudos sobre o ácido paratartárico em barris de vinho fermentado por Louis Pasteur (1843) foi possível descobrir e criar compostos isômeros, cujas imagens especulares tridimensionais estão hoje confirmadas pela cristalografia de raios-X e espectroscopia por ressonância magnética nuclear<sup>1,2</sup>. A isomeria espacial que compreende compostos com mesma fórmula molecular, mas com diferentes fórmulas estruturais tem ocupado lugar de destaque crescente nas pesquisas bioquímicas, fisiológicas, farmacológicas e clínicas. Na atual década, inúmeros trabalhos têm demonstrado a importância dos estereoisômeros na prática anestésica, sobretudo na melhor compreensão de efeitos clínicos e tóxicos dos anestésicos locais (AL) na anestesia regional. Começam a ser delineadas mudanças no entendimento do mecanismo de ação de fármacos adjuvantes da anestesia que interferem nos canais iônicos da membrana celular, como vasopressores, antiarrítmicos e vasodilatadores<sup>3-16</sup>.

### DA ESTEREOISOMERIA À FARMACOLOGIA ANESTESIOLÓGICA

Os medicamentos de uso anestesiológico têm sua ação e efeito relacionados principalmente com sua ligação à membrana celular, seja através de receptores (enzimas, canais iônicos), seja por suas propriedades físico-químicas no meio interno. Desta forma, a isomeria dos compostos exógenos e dos ligantes endógenos (amino-ácidos) assume lugar preponderante nas relações droga/efeito ou no custo/bene-

fício dos medicamentos diretamente relacionadas com a qualidade da anestesia<sup>1-4</sup>.

As moléculas tridimensionais e assimétricas dos amino-ácidos e ácidos graxos de cadeia longa são os constituintes do mosaico fluido da membrana celular, principal *locus* dos mecanismos de ação dos anestésicos gerais, AL, bloqueadores neuromusculares, antiarrítmicos e agentes vasoativos<sup>5,6</sup>. A única isomeria espacial geométrica dos ácidos graxos de cadeia longa - fosfolipídios - componentes da bicamada lipídica da membrana celular é a *cis*, cuja proximidade entre os radicais permite a superposição das moléculas, pois os radicais ligados se dispõem do mesmo lado. A natureza não aprendeu fazer as ligações *trans* (do lado oposto), pois a violenta radiação e a ausência de atmosfera protetora destruíram sistematicamente as eventuais ligações *trans* que se situariam no lado externo da monocamada de gordura no mar primitivo antes da formação das micelas de bilhões de anos atrás<sup>1,2,5-7</sup> (Quadro I). Os compostos *cis* e *trans* apresentam propriedades físico-químicas diferentes. O mais novo lançamento da indústria farmacêutica na área do bloqueio neuromuscular - cisatracúrio - relaciona-se com a estereoisomeria geométrica. Por ser enantiômero *cis* puro apresenta menor capacidade de liberar histamina e formar laudanosina em seu metabolismo hepático, em contraposição ao atracúrio que é uma mistura de isômeros *cis* (30%) e *trans* (70%)<sup>8</sup>. Outro exemplo da importância da isomeria geométrica está na retina dos vertebrados onde a energia da luz absorvida converte o *cis*-todo retinal em *trans*-retinal, formando o impulso luminoso para detecção da luz ambiente pelo cérebro<sup>1,2,7</sup>.

Todas as moléculas tridimensionais de proteínas responsáveis pela estruturação dos ionóforos e receptores da membrana neuronal ou muscular apresentam estereoisomeria, ou seja, diferentes configurações no espaço. A isomeria espacial óptica está presente em todos os aminoácidos dos canais iônicos, pois são capazes de girar o plano da luz que atravessa os cristais quirálicos em função da presença do carbono assimétrico (exceto na glicina): a assimetria molecular é responsável pelo desvio lateral da luz polarizada em ângulos exatamente iguais, girando-a para a esquerda - L, ou S(-), denominado levógiro, ou para a direita - D, d ou D(+)-chamado dextrógiro. Estes antípodas ópticos ou enantiômeros são imagens especulares um do outro e não superponíveis, como as luvas desenhadas para mão E e para a mão D. Os enantiômeros diferem apenas quanto ao sentido do des-

\* Trabalho realizado no CET/SBA de Natal, RN

1. Professor de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN; Departamento de Biofísica e Farmacologia - CB; Co-responsável pelo CET/SBA de Natal, RN

2. Professor de Anestesiologia do CCS da UFRN; Responsável pelo CET/SBA de NATAL, RN

Apresentado em 19 de outubro de 1999

Aceito para publicação em 17 de dezembro de 1999

Correspondência para Dr. Nilton Bezerra do Vale  
Av. Getúlio Vargas, 550/201 - Petrópolis  
59012-360 Natal, RN

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

## Quadro I - Cronologia do Quiralismo à Prática da Anestesia Regional

### Primórdios (bilhões de anos)

- 13 - Big Bang & Origem do universo
- 4,5 - Formação do Sol, Terra e os planetas
- 3,5 - Mar primitivo sem oxigênio e sem água  
Formação de gordura e proteína: coacervados
- 3,0 - DNA replicável: aparecimento de vírus e bactérias sulfurosas
- 2,5 - Fotossíntese - cianobactérias
- 1,5 - Eucarioto - atmosfera com O<sub>2</sub>
- 0,5 - Seres aquáticos - eucariotos multicelulares
- 0,009 - Hominídeos
- 0,0003 - Homo sapiens
- 0,00001 - Civilização Mesopotâmica

### A D

- 1533 - Degola do inca Atahualpa pelo espanhol Pizarro nos Andes
- 1843 - Pasteur: atividade quirálca e racêmica do ácido paratartárico
- 1860 - Niemann: Isolamento da cocaína
- 1877 - Bernstein: condução eletrolítica
- 1884 - Köller: anestesia local
- 1903 - Overton & Meyer: potência anestésica ↔ lipossolubilidade
- 1943 - Löfgren & Lundquist: Síntese da lidocaína aquirálca
- 1952 - Hodgkin & Huxley: Bioeletrogênese (g Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)
- 1953 - Miller: produção abiótica de biomoléculas
- 1957 - Ekenstan - Lançamento da bupivacaína (racemado)
- 1972 - Åberg: Diferença farmacológica entre AL enantiômeros
- 1985 - Widman - Ropivacaína levógira

vio (+) ou (-) da luz polarizada e ao efeito biológico, mas apresentam as mesmas características físico-químicas, como ponto de fusão, ebulição, densidade. O organismo é um meio quiral constituído exclusivamente por apenas um dos enantiômeros para sua atividade biológica adaptativa: o *levógiro* (-). Também foi a participação do espectro da luz através de sua constante radiação espiralada para a esquerda na atmosfera primitiva que excluiu a capacidade orgânica de formação de amino-ácidos dextrógiros. Assim, na membrana celular existem apenas proteínas com presença exclusiva dos amino-ácidos levógiros na bicamada lipídica formada exclusivamente por ácidos graxos *cis* <sup>1,2,7,9,10</sup>.

Os ácidos graxos *trans*, os amino-ácidos dextrógiros ou racêmicos somente podem ser sintetizados no laboratório através de métodos químicos específicos. Chama-se racêmico à mistura do isômero dextrógiro do amino-ácido com seu antípoda levógiro, ou vice-versa, na proporção de 50% de cada um. Os compostos racêmicos não são quirálcos por não desviarem a luz polarizada e ainda apresentam propriedades físicas, químicas e farmacológicas diferentes dos enantiômeros. Ao contrário da isomeria geométrica, os compostos L e D apresentam propriedades físico-químicas idênticas, embora com diferentes efeitos farmacológicos e biológicos <sup>1,2,9,10</sup>.

Para ratificação histórica da moderna anestesia local que se iniciou com o isolamento da cocaína levógira (Niemman, 1960) das folhas andinas de *Erythroxylon coca* e com seu emprego clínico na anestesia oftalmológica (Köller, 1884), contribuíram passo a passo os notáveis avanços científicos do século XX na histologia (mosaico fluido da

membrana), biofísica (bioeletrogênese), bioquímica (biotinas), fisiologia (gradiente eletrolítico) e farmacologia (controle do potencial de ação). Na década de 70, acidentes de anestesia obstétrica com amino-amidas de ação prolongada induziram novas pesquisas que redundaram no lançamento clínico de novos AL e ratificaram a necessidade de se manter uma segurança mínima no manuseio dos agentes inibidores de canais iônicos. A atual discussão de ponta na pesquisa farmacológica dos AL neste fim e início de milênio é o relançamento da butil-mepivacaína na forma levógira pura - levobupivacaína - mais cardioestável e com menor capacidade de bloqueio motor do que a apresentação comercial na forma racêmica - bupivacaína (LAC-43) - lançada por Ekenstan em 1957. Vale lembrar que na época do lançamento clínico da bupivacaína racêmica, o laboratório também dispunha da sua forma levógira, mas experimentalmente era menos potente, isto é, sem bioequivalência com a forma racêmica na mesma concentração (%). No entanto, como o foco de valorização clínica de então era a potência anestésica, o isômero levógiro não foi posto à disposição da anestesia mundial. Somente na década de 80 iniciou-se a ratificação clínica da ropivacaína (LEA -103), o enantiômero levógiro puro (Akerman, 1986). Por outro lado, o AL aquirálco sintetizado na década de 40 - lidocaína - está atualmente consagrado como eficiente antiarrítmico ventricular por interferir, em doses clínicas, preferencialmente no gradiente do sódio do ventrículo e durante um curto espaço de tempo (minutos), o que facilita seu uso clínico. No entanto, o antiarrítmico tocainida - bloqueador do canal de sódio cardíaco - apresenta efeito mais duradouro e mais potente quando administrado na forma de isômero D, inclusive com capacidade de interferir no *flutter* atrial <sup>10-14</sup>.

Como todos os amino-ácidos dos ionóferos inseridos na matriz lipídica da membrana são levógiros, os enantiômeros levógiros medicamentosos seriam superponíveis, provocando sutis mudanças na afinidade droga-receptor e em sua atividade intrínseca, em função da estereosseletividade, o que corroboraria para maior seletividade. Aliás, o menor tempo de ação é uma característica no efeito dos ligantes endógenos, haja vista o menor tempo de transdução (minutos) observado na ação orgânica dos mediadores endógenos, como as monoaminas, os peptídeos, os eicosonóides, entre outros. Por exemplo, a injeção venosa de endorfina proporciona uma analgesia reduzida (< 3 minutos) enquanto a da morfina (xenobiótico) é prolongada (> 4 horas). Diferentemente, drogas dextrógiros ou as racêmicas determinariam um tipo de ligação no receptor do ionófero menos seletivo, mais estável, mais potente e mais duradouro. Åriens (1984) denominou o isômero com atividade farmacológica de eutômero e de distômero o menos ativo, que funcionaria com contrapeso isomérico, quando da administração do racemado <sup>22</sup>. Assim, no atenolol, o eutômero é o isômero levógiro responsável pelo bloqueio β-adrenérgico enquanto a forma D(+) é inativa (distômero). No entanto, há casos em que apenas um isômero é biologicamente ativo: somente o l-ácido ascórbico funciona como vitamina antiestresse e protetora de mucosa, enquanto a d-vitamina C é inativa no organismo <sup>14</sup>.

Nos quadros II e III estão relacionadas as drogas anestésicas mais importantes e seus adjuvantes em que há diferença farmacodinâmica em relação ao racemado ou aos isômeros antípodas D(+) e S(-).

Em 1997 a indústria farmacêutica faturou \$ 90.000.000.000,00 no comércio de drogas quirálicas que já representam vinte e cinco por cento dos modernos medicamentos usados na medicina contemporânea. Mais de 60% das drogas usadas no ato anestésico, seja como anestésicos, analgésicos ou adjuvantes ainda estão sendo comercializadas como racematos, embora haja evidentes diferenças farmacodinâmicas nos enantiômeros da mistura (Quadros II e III). Vale salientar que os isômeros antípodas podem exibir efeitos clínicos diversificados, bem como podem estar envolvidos nos para-efeitos dos medicamentos. Mesmo que a maioria dos medicamentos esteja sendo comercializada como racemados, mais de 50 fármacos já foram patenteados apenas como simples isômeros<sup>7,12,13</sup>. No quadro IV estão listadas drogas hoje comercializadas como misturas racêmicas e que eventualmente podem interagir com os agentes anestésicos e adjuvantes através de seus estereoisômeros ópticos, com possíveis modificações farmacodinâmicas no músculo cardíaco.

Entretanto, a forma isomérica inativa (diastômero) nem sempre é um componente passivo na mistura: pode ser agonista, antagonista, exercer ações em outros receptores, produzir efeitos colaterais indesejáveis ou ainda contribuir para a eficácia total do racemado<sup>4</sup>. Isto significa que o isômero *não-ativo* pode contribuir significativamente no aparecimento de efeitos desejáveis ou indesejáveis em função de sua atividade biológica e da seletividade farmacológica. Clinicamente passaria a ser válida a mistura isomérica de AL em função da estereosseletividade em diferentes proporções de formas L e D, com maior percentual de participação da forma menos tóxica. No Brasil, grupos de pesquisa realizam estudos independentes sobre misturas proporcionais de enantiômeros de AL, onde uma menor proporção da forma D (mais ativa e cardiotoxicidade) contribuiria para melhorar a qualidade da anestesia espinal (analgesia e bloqueio motor) da forma L (menos ativa e menos cardiotoxicidade).

Os quadros II e III são ilustrativos quanto a diferenças farmacodinâmicas entre algumas drogas anestésicas e adjuvantes em função da estereosseletividade dos componentes protéicos e lipídicos tissulares da biofase. No entanto, há também evidências de diferenças farmacocinéticas (absorção, biovalidade, distribuição, ligação protéica, metabolismo e eliminação) em função da isomeria óptica, o que modificará o efeito final dos medicamentos antípodas. Em relação aos anestésicos venosos, não há diferenças farmacocinéticas nos parâmetros cinéticos dos isômeros da cetamina, mas a eliminação de S(-) hexobarbital na forma inativa é maior do que a forma ativa de D(+). A D-(+) metadona tem maior ligação protéica que o S(-) isômero. Em relação aos modernos analgésicos e anti-inflamatórios, os isômeros S(-) do etodolac e cetorolac têm maior depuração e menor meia-vida do que R-isômero, ao contrário dos

#### Quadro II - Estereoisomeria de Drogas Anestésicas

1. Anestésicos Venosos Racemados (R-50:S-50)
  - Etomidato (D+) = hipnose; (S-) etomidato = mioclonias, vômitos
  - Hexobarbital (S-) isômero = potente hipnótico; (D+) isômero = fraco hipnótico
  - Pentobarbital S-isômero = potente hipnótico; R-(+) isômero = fraco hipnótico
2. Cetamina racemado comercial = analgésico alucinógeno
  - (S-)cetamina = hipnótica e analgésica; (D+)cetamina = reações psicóticas no despertar
3. Opióides sintéticos racemados - analgésico e antitussígeno
  - d-Propoxifeno: analgésico; l-propoxifeno: fraco antitussígeno;
  - l-Metadona = analgésica; d-metadona=antitussígeno não apnéico e não "viciante"
4. Anestésicos Locais Racemados = analgesia e bloqueio muscular
  - Bupivacaína racemada = analgesia e maior cardiotoxicidade
  - R-Bupivacaína=analgesia, maior bloqueio muscular e cardiotoxicidade;
  - S-Bupivacaína =analgesia, menor bloqueio motor e cardiotoxicidade
  - Prilocaína racemada (uso odontológico) - risco de cianose
  - R-prilocaína: rápida metabolização >o-toluidina > metahemoglobina= cianose
  - S-prilocaína: lenta metabolização < risco de cianose
  - Ropivacaína S(-): Analgesia, menor cardiotoxicidade e miorelaxamento
5. d-Tubocurarina = bloqueador neuromuscular; l-tubocurarina - inativo

#### Quadro III - Isomeria de Drogas Adjuvantes da Anestesia

1. Atropina - racemado comercial antimuscarínico
  - S-atropina (isômero natural) = potente antimuscarínico (l-hiosciamina)
  - R-atropina: menos ativo (d-hiosciamina).
2. Noradrenalina - racemado vasopressor
  - S(-) noradrenalina= potente vasopressor; D(+) = fraco vasopressor
3. Adrenalina
  - S(-) - epinefrina: vasopressor e cardioestimulante; R(+) - fraco vasopressor
4. Efedrina Racemado comercial= vasopressor e broncodilatador
  - L-efedrina = vasopressora e cardioestimulante; R-efedrina = inativa
  - Fenilefrina (pseudoefedrina) - estereoisômero levógiro da efedrina ( $\alpha$  agonista)
5. Agonista  $\beta_2$ 
  - Albuterol (S)- broncodilatador R(+) - broncoconstrição
  - Terbutalina<sup>®</sup> comercial broncodilatador L (-) = broncodilatador; D(+) = inativo
6. Analgésico e Anti-inflamatório
  - Cetoprofeno S-cetoprofeno - analgésico e anti-inflamatório R- analgésico
  - Ibuprofeno Racemado analgésico; S(-) e (+)- = analgésicos equipotentes
  - Flurbiprofeno Racemado analgésico e anti-inflamatório
  - S(-) - Flurbiprofeno = analgésico e anti-inflamatório; D(+) = analgésico
  - Cetorolac racemado-analgésico S(-) - ketorolac - analgésico; D(+) - inativo
  - Etodolac Racemado comercial = analgésico; S(-) mais analgésico
7. Anfetamina
  - D(+)-anfetamina é 3 vezes mais estimulante do SNC do que o isômero L
8. Vitamina C= antiescorbuto e co-fator da enzima  $\beta$ -hidroxilase (antiestresse),
  - l-ácido ascórbico ativo; d-ácido ascórbico inativo

**Quadro IV - Antiarrítmicas: Drogas de Interação Eventual**

I - Antagonista de Canal de Na <sup>+</sup> racêmico
Disopirâmida (racemado) - Isômero S-(+) prolonga QT(quinidínico), anticolinérgico Isômero R(-) cronotropismo negativo
Propafenona R e S enantiômeros equipotentes; S-(+) também é bloqueador $\beta$
Flecainida - enantiômeros são similares em prolongar PR, QRS e QT
Tocainida - enantiômeros equipotentes, mas R(+) é mais duradouro
II - Antagonista de Canal de Ca <sup>++</sup> L racemado
Felodipina - isômero S(-) mais potente
Isradipina - enantiômero S(-) 100 vezes mais potente do que R+
Nitrendipina - enantiômero S(-) mais potente como vasodilatador
Verapamil - S (-) mais potente; isômero D(+) efeito mais duradouro
Nicardipina - D(+) isômero ativo
Amlodipina - enantiômeros equipotentes
III - Bloqueador $\beta$ (racemado)
Propranolol - S(-) é 100 vezes mais ativo do que D(+)
Metoprolol - S(-) mais ativo; R(+) menos ativo
Pindolol - S(-) enantiômero ativo
Atenolol - S(-) enantiômero ativo
Cavardilol - S(-) bloqueador $\beta$ 1; R-(+) bloqueador $\alpha$ 1
Sotalol - l e d isômeros = equipotentes antiarrítmicos

S-isômeros do flurbiprofen, ibuprofen que apresentam menor depuração e maior meia-vida. Já o isômero do cetoprofen apresenta cinética similar, mas o S-isômero apresenta maior ligação à ciclo-oxigenase (maior potência antiinflamatória) do que o D-isômero (equípólencia analgésica). Dentre os antiarrítmicos, o D(+) verapamil tem o dobro bioavaliabilidade oral em relação ao isômero L (mais ativo), enquanto o metabolismo do S(-) isômero dos bloqueadores  $\beta$  metoprolol e pindolol é mais ativo em relação aos isômeros D(+). Estas alterações farmacocinéticas dos isômeros dos medicamentos podem modificar sua atuação na biofase em função da estereosseletividade, influenciando o aporte da droga ao receptor, conseqüentemente, o efeito final do medicamento<sup>13-15</sup>.

**DA COSMOLOGIA À ESTEREOSELETIVIDADE**

O homem é formado por cinzas resultantes de choques de estrelas supernovas e buracos negros, cuja luz e energia são ainda responsáveis por sua sobrevivência na superfície do planeta Terra. Sua composição estrutural protéica, lipídica e glicídica dependem prioritariamente de quatro átomos: hidrogênio, elemento primordial (10%); carbono, base da matéria viva (18%); nitrogênio, elo de ligação da matéria orgânica e inorgânica (3%); oxigênio, último componente a se incorporar à matéria viva (65%). O grande diferencial no reino animal está em sua exclusiva capacidade de imaginação, o que lhe permite maravilhar-se com a beleza cósmica e perscrutar a grandeza fantástica do Universo, mesmo que não esteja vivendo no maior planeta, nem na maior das galáxias. A percepção sensorial humana continua restrita a uma visão polarizada da realidade ambiental, sempre baseada nos opostos: claro-escuro, frio-quente, bem-mal, início-fim, es-

querdo-direito, desde os primórdios. Inclusive, a hipótese dos astrofísicos quanto à existência de matéria e da antimatéria no Universo advém da coexistência de opostos. A partir da seleção natural, o cérebro do *H. sapiens* foi desenvolvido para organizar o mundo em termos de opostos e tem extrema dificuldade de transcender a realidade bipolar do dualismo histórico em que ainda vive. Analogamente, o efeito dos psicofármacos depende da complementaridade droga-receptor no sistema nervoso central (SNC), com ou sem desperdício energético ou então da simples adsorção da estrutura lipídica da membrana neuronal em função da lipossolubilidade<sup>4,15-22</sup>.

Também na abordagem deísta, o processo de criação se efetuou por meio de separação dos opostos, em particular entre a luz e as trevas, a mais primitiva polarização de nossa realidade. *"e separou a luz das trevas (Gên, 1:4) Segundo a tradição judaica cristã: O Senhor conhece toda a ciência. .toda as coisas se acham aos pares, e uma oposta à outra, e Ele nada fez que fosse incompleto. (Eccl, 42:19,25) Na teoria taoísta (200 a.C.), a ordem (Tao) surge do Caos primitivo a partir da interação de uma complementaridade dinâmica entre tensões diametralmente opostas Yang (brilho) e Yin (escuridão) que coexistem no mesmo universo<sup>20-23</sup>.*

Segundo a moderna cosmologia, há 13 bilhões de anos o universo primordial era uma sopa cósmica espessa de matéria escura, fria e partículas subatômicas, como os quarks, glúons e léptons. Depois de continuada condensação do componente material banhado por fótons altamente energéticos, houve vertiginoso aquecimento do plasma e das partículas a trilhões de graus Celsius, através de violentos choques entre si, gerando mais calor para a fornalha em que se transformou o Universo primordial, a ponto de impedir qualquer ligação atômica. Seguiu-se a grande explosão - *Big Bang* - com relâmpagos de energia de raios  $\gamma$  - em que os quarks formaram prótons, nêutrons e mésons e os léptons originaram as mais rápidas partículas: elétrons e neutrinos. Em milionésimos de segundo a explosão gerou emissão de mais luz (fótons), calor e derivados do espectro luminoso, como raios-X e radiação cósmica que ainda hoje se propagam no vácuo. Juntamente com a expansão e o resfriamento do universo com fótons agora menos energéticos (desacoplamento), tornaram-se possíveis as ligações nucleares: as partículas menos agitadas (prótons, nêutrons e elétrons), formando átomos de hidrogênio, deutério, trítio e hélio, ainda hoje responsáveis pela fusão nuclear do Sol, responsável pela vida na Terra. Os átomos se aglutinaram (nucleossíntese primordial) para formar estrelas e galáxias que ainda hoje continuam em expansão contínua (Lei de Hubble). Formados os primeiros átomos, fótons desacoplados da temperatura iniciaram sua dança solitária através do Universo, como *raios fósseis* da infância do cosmo. Por bilhões de anos, esses fótons resultantes do cozimento de elementos mais leves pela fornalha de *Big Bang* continuaram a viajar pelo espaço intergaláctico através de uma radiação do espectro da luz composta em frequência de microondas. Esta radiação cósmica de fundo, detectada por Penzias e Wilson (1965), ainda se propaga no vácuo interestelar e assumiu uma forma

espiralada que ainda hoje continua a girar à esquerda. Em 1996, Storch-Bergmann descobriu o movimento levógiro do gás de hidrogênio, o primeiro átomo do universo, a partir do estudo de sua emissão de luz na constelação de Fórnax (a 55 milhões de anos-luz), girando em forma espiralada em torno de um buraco negro a 36 milhões de km.h<sup>-1</sup> <sup>15-22</sup>.

A aglomeração hierárquica da matéria progrediu em conjunto com a expansão e seu resfriamento, formando as primeiras galáxias. Há 4,5 bilhões de anos formaram-se o sol e seu sistema planetar a partir do desaquecimento paulatino da poeira de gás, atraído pela própria gravidade para formar seus planetas e satélites. A energia solar mantém o cinturão de planetas e a Terra, cuja translação e rotação (anti-horário) forma períodos claro/escuro, que garantem a ritmicidade da vida. Seguindo o sentido da espiral cósmica, a terra gira em torno do Sol no sentido levógiro e continuou a ser bombardeada pela radiação circular polarizada formada por elétrons e fótons viajando em altíssima velocidade e por fortes campos magnéticos. Isso resultou na radiação cósmica e ultravioleta (UV), com propagação em forma de onda espiralada levógira, isto é, girando da direita para a esquerda (sentido anti-horário), influenciou na origem da vida como hoje a conceituamos: *reação autocatalítica de polímeros macromoleculares*.

A espiral cósmica radioativa destruiu as formas mais separadas de ligação *trans* cujos radicais estão em ambos os lados do esqueleto de carbono do ácido graxo da *sopa pré-biótica de Oparim*, expondo à maciça radiação aos radicais na superfície líquida de metano e compostos sulfurados. No entanto, as ligações mais próximas *cis* que se posicionavam de um só lado das moléculas de ácidos graxos, abaixo da superfície líquida, ficaram protegidas da radiação cósmica. A consequência é que, ainda hoje, a natureza apenas se utiliza da ligação *cis* na formação das gorduras orgânicas. O organismo ainda não aprendeu a lidar bem com as calorias provenientes das gorduras exógenas *trans*, mais relacionadas à origem da arterioesclerose.

Da interação dos hidratos de carbono com os lipídios em elevadas temperaturas apareceram os 20 amino-ácidos que são os monômeros responsáveis pela origem das proteínas dos organismos terrestres. Todos os 19 aminoácidos orgânicos são levógiros (L) em função do carbono assimétrico (exceto a glicina) e constituem os tijolos de todo ser biológico. Recentemente, Bailey detectou na Nebulosa de Órion (Três Marias) a radiação espiralada que explicaria a existência de amino-ácidos canhotos no Sistema Solar e que destruiu as moléculas dexas que giravam para o lado oposto dos raios. Assim, só restaram os 20 amino-ácidos endógenos alinhados à esquerda na natureza. Ao trombar no caminho de moléculas e amino-ácidos que giravam em sentido dextrógiro (horário) na superfície do mar primitivo, a energia da radiação espiralada as dizimou de forma seletiva. Porém, ao encontrar moléculas de aminoácidos levógiros que giravam para esquerda (anti-horário), a energia em redemoinho não provocou nenhuma mudança estrutural. Isto justifica ser a proteólise enzimática no organismo mais eficaz com L- aminoácidos, inclusive com melhor resposta imunológica, bem

como a maior seletividade dos isômeros levógiros que atuam nos ionóferos da membrana celular e em enzimas. Assim, as moléculas se combinam melhor com suas semelhantes <sup>1,2,7</sup>. A vida começou da fotossíntese com formação de lipídios e proteínas nos oceanos primitivos, onde a água atuava como solvente dos eletrólitos, oxigênio e gás carbônico. A água extracelular dos seres vivos tem composição química ainda semelhante à marinha, a não ser pela menor osmolaridade, pois, há milhões de anos, os rios e a erosão de montanhas vêm transportando elementos químicos para o mar. A compartimentalização e enclausuramento dos coacervados, o caráter anfipático da membrana celular aliada à capacidade de auto-replicação - RNA - foi indispensável ao aparecimento dos seres marítimos e, posteriormente, os terrestres (400 milhões de anos) que culminou com o predomínio dos primatas (6 milhões de anos) e domínio do *Homo sapiens* (300.000 anos) (Quadro I).

Mudanças adaptativas e mutações tornaram o Homem senhor da natureza: o andar bípede liberando o uso das mãos, ao lado do grande desenvolvimento do sistema límbico e neocórtex, dotando-o de inteligência e imaginação; selecionaram o *Homo sapiens (Cro-Magnon)* como o mais dotado em sua capacidade de atender aos requisitos básicos de sobrevivência: forrageamento, reprodução, proteção à cria, fuga e luta <sup>15-22</sup>.

#### TENDÊNCIA À ESQUERDA

A predominância do giro à esquerda na execução dos movimentos fica evidente na análise hodierna de algumas variáveis cosmológicas, geofísicas, comportamentais e até mesmo religiosas, relacionadas com movimento. Na abordagem cósmica temos a rotação à esquerda dos buracos negros, do plasma aquecido de hidrogênio nas nebulosas fotografadas pelo Hubble, da Via Láctea, da terra e da maioria dos planetas do sistema solar. Na análise geofísica, gira à esquerda o vento dos temíveis ciclones e tornados, bem como escoamento da água em direção ao ralo ou sorvedouro, mas somente no hemisfério Norte (força coriolis). Assim, em Macapá (na linha do Equador), não se observa a força coriolis, pois a água da torneira corre direto para o ralo...; enquanto no hemisfério Sul, a água escoar girando em sentido horário. Do ponto de vista comportamental, é surpreendente a notável predominância dos indivíduos dextros em relação aos canhotos na população mundial. Provavelmente, a dominância do lado esquerdo do encéfalo estaria relacionada com a presença exclusiva de proteínas levóginas na estrutura anatômica dos neurônios e nas células reprodutoras, ou então, seria uma tentativa de reequilíbrio da predominância das forças cinéticas de um planeta dextro-dominante. Ainda hoje, é comum o giro predominante à esquerda no deslocamento horizontal do *Homo sapiens* na superfície do planeta no trabalho e no lazer, como ocorre em caminhadas aeróbicas, corridas esportivas, dança de salão, quadrilhas juninas, *bal-let*. Na linguagem bíblica, os eleitos são convidados a ficar à direita do Pai no céu (mais fácil girar à esquerda...), segundo trechos Mat 25,34-40; Efés. 1,20; Apoc. 5,1 <sup>23</sup>. Na aborda-

gem médica, não parece ser apenas mera coincidência o aparecimento de dor reflexa no braço esquerdo em casos graves de *angina pectoris*, bem como a maior facilidade e melhor evolução do parto vaginal, quando a cabeça do feto gira para esquerda no período expulsivo. Vale a pena lembrar que essa tendência de movimentar-se em hipérbole à esquerda não deve ser confundida com a posição política denominada de *esquerda* originária da posição dos assentos dos deputados populares na assembleia da república francesa, em contraponto com a posição das cadeiras dos nobres à direita do presidente.

#### ESTEREOQUÍMICA DO ANESTÉSICO LOCAL E A MEMBRANA CELULAR

No modelo de mosaico fluido para a membrana celular, a bicamada lipídica funciona como uma barreira físico-química por ser anfipática, pois apresenta uma porção polar que interage com a água (hidrofílica) do interstício e do axoplasma e outra porção polar hidrofóbica, sem afinidade com água, que se volta para o interior da bicamada sobreposta<sup>1,5</sup>. Na verdade, a bicamada lipídica é a matriz que serve de esqueleto em que proteínas se inserem de forma total (integrais ou intrínsecas) ou parcial (periféricas ou extrínsecas). Os aminoácidos levógiros compõem os canais iônicos e as bombas enzimáticas da membrana biológica que possibilitam a transdução (comunicação de célula com exterior). Todo o transporte iônico dá-se através da mediação protéica no ionóforo que atravessa toda a membrana e assume mudanças conformacionais, conforme o estado de repouso, ativado e inativado<sup>5,6</sup>.

Hodgkin e Huxley (1952) demonstraram os mecanismos da permeabilidade da membrana aos íons ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) determinantes da despolarização (influxo de sódio) e da repolarização (efluxo de potássio) que são assimétricos, caóticos e voltagem-tempo-dependentes. O  $\text{Na}^+$  encontra-se solvatado no meio extracelular e não pode entrar no ionóforo até o axoplasma, em função de seu pequeno diâmetro em relação ao raio atômico do principal cátion extracelular<sup>23-25</sup>. Para Hille, a mudança conformacional da membrana que permitiria o influxo iônico depende de um sensor protéico (*portão*) cujas cargas elétricas produzem as correntes responsáveis pelo fechamento e abertura dos canais iônicos (despolarização/repolarização/repouso). A manutenção do potencial de repouso (saída do  $\text{Na}^+$ ) dependeria parcialmente da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase<sup>6,26</sup>.

Com a evolução da bioquímica tridimensional da estereoisomeria, surgiu o atual avanço da indústria farmacêutica no entendimento da interação enantiômero-receptor, pois estes isômeros ópticos, com propriedades físico-químicas semelhantes, são diversos quanto aos efeitos farmacológicos, além da capacidade de girar a luz polarizada. O arranjo espacial do carbono quirático, onde grupo de átomos pode se ligar e ocupar diferentes posições no espaço, permite ao enantiômero estabelecer relações tridimensionais com um ambiente não menos assimétrico do ionóforo, o principal local de ação do AL<sup>4,27-34</sup>. Ao contrário da isomeria óptica, na geomé-

trica os compostos *cis* e *trans* apresentam propriedades físico-químicas e farmacológicas diferentes<sup>1,7,12,27,28</sup>.

Na experiência clássica de Miller e Urey (1953), a mistura gasosa de  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CH}_4$ ,  $\text{H}_2$  e vapor d'água submetida a calor, luz, radiação  $\gamma$ , ultra-som e ondas de choque originou ácidos graxos e amino-ácidos. Entretanto, na ausência de radiação cósmica nas condições experimentais no laboratório, obtiveram tanto amino-ácidos levógiros quanto dextrógiros. Isto explica a presença exclusiva de amino-ácidos levógiros na constituição do ionóforo na bicamada lipídica da membrana do axônio que foi resultante dos bilhões de anos de exposição à radiação cósmica, sem o atual filtro atmosférico, até a estruturação definitiva da gordura e proteína nos organismos vivos primitivos com poder de replicação através do DNA. Apenas em condições artificiais de laboratório podem ser sintetizados os ácidos graxos *trans*, amino-ácidos dextrógiros e racemados através de métodos físico-químicos especiais<sup>1,2</sup>.

Na produção de *anestesia local*, a tetrodotoxina (TTX) - biotoxina do peixe baiacu (gêner *Tetraodontiformis*) - bloqueia a corrente de sódio na entrada de seu canal - efeito adespolarizante (Figura 1). O AL amino-éster - benzocaína - produz anestesia tópica na mucosa em função apenas de sua alta lipossolubilidade, que facilita sua absorção pela mucosa: na biofase modifica indiretamente os canais protéicos iônicos através da alteração tridimensional da camada lipídica, que resulta na membrana neuronal expandida - efeito adespolarizante. Os AL comercializados para uso espinhal têm uma ação mais complexa na membrana do axônio. Em primeiro lugar, os AL sofrem duas dissociações (sal ácido à base  $\rightarrow$  porção molecular e catiônica) antes de atingir os amino-ácidos fenilalanina, tirosina e isoleucina componentes do sensor de voltagem no interior do canal de sódio, que controla despolarização. Assim, após a injeção, o sal ácido do AL (cloridrato) comercial ( $\text{pH} < 5,0$ ) regenera a base livre no interstício ( $\text{pH} = 7,4$ ) que se dissocia na biofase, de acordo com a lei de ação das massas, em função do  $\text{pK}_a (> 7,6)$  no líquido extracelular ( $\text{pH} = 7,4$ ) até atingir o axoplasma ( $\text{pH} 7,0$ ). Ali ocorre dissociação máxima e a porção catiônica ( $\text{N}^+$ ) passa a impedir o influxo de sódio, isto é, bloqueia a gênese do potencial de ação e a condução do estímulo nervoso<sup>4,13-15,26</sup>.

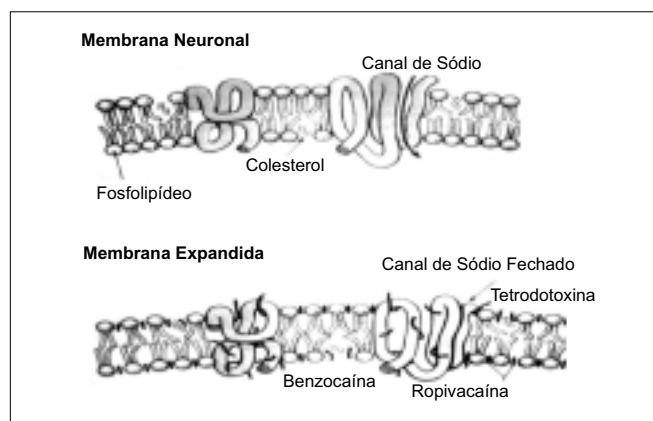


Figura 1 - Membrana Neuronal Normal e Expandida

A isomeria passa a ser um fator adicional, relacionado com o mecanismo de ação dos AL, além da voltagem e do tempo de estimulação. Os efeitos farmacológicos dos diferentes isômeros da mepivacaína devem-se a diferentes graus de seletividade da bupivacaína e ropivacaína em relação ao local de ação de receptores neuronais e de outras enzimas, o que justificaria velocidades diferentes de metabolização, ligação às proteínas e, especialmente, da afinidade pelos tecidos<sup>27-35</sup>. Trabalhos recentes demonstram mudanças de afinidade aos amino-ácidos da membrana celular e nas fases do potencial de ação a cada um dos isômeros, tanto no sistema nervoso como nas fibras condutoras cardíacas: a ausência de estereosseletividade aos canais de sódio por enantiômeros da bupivacaína R(+) induziria bloqueio frequência-voltagem dependente mais intenso, por ser menos específico, o que justificaria a maior potência e toxicidade da bupivacaína dextrógira e da racêmica<sup>29,31,34,35</sup>. Recentemente, Valenzuela e col (1995) demonstraram *in vitro* a maior toxicidade da forma D, confirmando os experimentos de Gristwood (1994) em voluntários, quando também demonstrou ser a R-bupivacaína o maior responsável pelos principais efeitos tóxicos do AL racêmico<sup>36-38</sup>. Lee-Son e col aventaram a hipótese da existência de diferentes receptores na fibra C, relacionada à condução dolorosa e na fibra A mielinizada, responsável pela motricidade e propriocepção, o que justificaria o menor bloqueio motor da forma levógira de AL em contraste com a maior potência de inibição da motricidade da amino-amida de forma aquirálica - lidocaína<sup>39</sup>. Provavelmente, a maior presença de ácidos graxos na fibra motora A mielinizada (grossa) poderia dificultar mais o acesso do AL levógiro aos nódulos de Ranvier que ao aquirálico ou ao dextrógiro, o que não ocorreria com a fibra amielínica C (fina) responsável pela sensibilidade dolorosa. A ação vasoconstritora intrínseca dos AL levógiros poderia também dificultar o bloqueio da condução saltatória da fibra motora, por reduzir-lhe a difusibilidade aos dispersos nódulos de Ranvier, sobretudo na anestesia peridural em que a maior extensão das fibras nervosas exige grande difusibilidade do AL; ao contrário, na fibra fina (C) os canais de sódio são expostos ao AL em toda a sua extensão, tornando mais fácil o bloqueio iônico pelo AL. Na verdade, ainda não há explicação definitiva sobre a falta de equipotência analgésica de uma concentração aproximada (%) dos AL isômeros ou racêmico, bem como a menor capacidade de bloqueio motor, especialmente da *L-ropivacaína*. Curiosamente, a forma semisintética L da tubocurarina extraída da planta amazônica *Chondodendron tomentosum* não foi comercializada na década de 40 por ser muito menos potente como miorelaxante em relação ao isômero D-tubocurarina. Um fato relevante dentre os AL utilizados é que os levógiros também apresentam propriedade vasoconstritora intrínseca, tanto a cocaína quanto os modernos AL: ropivacaína e levobupivacaína. Analogamente, o isômero mais ativo entre os vasopressores adrenérgicos, como a adrenalina, noradrenalina, fenilefrina e efedrina é o levógiro. A dopamina é exceção por não possuir carbono assimétrico. Provavelmente, a maior afinidade do receptor  $\alpha$ -adrenérgico pela forma L dos AL poderia estar relacionada com o efeito vaso-

constrictor intrínseco apresentado pela ropivacaína. A bupivacaína racêmica, desde que foi introduzida em 1965, têm sido comprovada clinicamente sua grande potência ao lado de sua maior cardiotoxicidade<sup>12</sup>. A ropivacaína, isômero levógiro puro e a levobupivacaína são menos depressoras do SNC e menos cardiotóxicas, segundo estudos experimentais e clínicos atualmente desenvolvidos<sup>40,42</sup>. No entanto, a falta de equipotência obriga a utilização de formas farmacêuticas mais concentradas dos AL levógiros em relação a seu equivalente racêmico. O maior número de átomos de carbono (radical butil) da levobupivacaína proporciona maior lipossolubilidade em relação à ropivacaína (radical propil), o que lhe assegura diferenças farmacológicas significativas. Ambos os isômeros apresentam bloqueio motor menos intenso do que a mistura racêmica<sup>40-44</sup>. Embora menos cardiotóxicos e menos depressores do SNC, sua menor eficácia em termos de bloqueio periférico exigirá utilização de mais massa (%) para promover bloqueio equivalente ao da mistura racêmica, sobretudo na anestesia espinal para cirurgia intra-abdominal<sup>7,25,42-46</sup>.

Ropivacaína e levobupivacaína são estruturalmente semelhantes à bupivacaína e à mepivacaína, mas com menor toxicidade sistêmica em relação à bupivacaína racêmica, mas não inferior à da lidocaína aquirálica. Trabalhos clínicos e experimentais têm sistematicamente comparado o racemado com a forma levógira como se, do ponto de vista comercial, houvesse uma imperiosa necessidade de uma substituir a outra. Na realidade, algumas importantes diferenças de observação experimental e clínica já podem valorizar a opção técnica pela forma levógira derivada da mepivacaína (ropivacaína ou levobupivacaína) na anestesia regional, em função de sua maior concentração utilizada, da modalidade de anestesia regional pretendida e do tipo de cirurgia a ser realizada. Características diferenciais da ropivacaína já podem ser assinaladas em relação ao racemado<sup>25-44</sup>:

01. Menor lipossolubilidade em função do radical propil
02. Menor bloqueio de motor em concentrações similares
03. Menor cardiotoxicidade
04. Menor atividade anticonvulsivante
05. Bloqueio sensorial equipotente
06. Início de ação semelhante
07. Efeito vasoconstrictor intrínseco
08. Ação plena sem a adição de epinefrina
09. A gravidez não aumenta a toxicidade
10. Menor ardor à injeção
11. Forma farmacêutica com melhor esterilização

As melhores indicações dos AL levógiros são os procedimentos em que não há necessidade de bloqueio motor intenso: anestesia infiltrativa; analgesia pós-operatória; analgesia de parto; anestesia para cirurgias extracavitárias. No sentido de melhorar a qualidade da analgesia para cirurgia cavitária estão sendo estudadas algumas misturas ou associações para complementar o bloqueio motor e garantir a qualidade do bloqueio regional:

## REFERÊNCIAS

- 1<sup>a</sup>) Opióides (morfina, fentanil e sufentanil): Visam melhorar a qualidade da analgesia per e pós-operatória, em que pese a presença de alguns efeitos colaterais.
- 2<sup>a</sup>)  $\alpha_2$ -Agonistas: Em função de seus efeitos espinhais colinérgico e noradrenérgico na medula, a clonidina e a dexmedetomidina melhoram a qualidade da analgesia, mas com risco de hipotensão e bradicardia per-operatória.
- 3<sup>a</sup>) Misturas isoméricas de AL em diferentes proporções dos isômeros: menor da R+ e maior da forma S- para encontrar a composição com analgesia efetiva e melhorar o bloqueio motor com menor cardiotoxicidade. Exemplos: 10R:90S;20:80.

O fato é que ainda não se tem, na clínica anestesiológica, um AL substituído à altura com bioequivalência à bupivacaína racêmica. As apresentações comerciais dos AL levógiros são mais concentradas do que o racemado para se conseguir a equipotência analgésica, mas todos os trabalhos são unânimes em demonstrar sua menor cardiotoxicidade. A principal condição exigida para se proceder a pesquisas sobre a manipulação da relação enantiomérica do AL levógiro com a forma racêmica ou dextrógira tem sido a preservação das vantagens clínicas da anestesia regional e, principalmente, garantir a segurança do paciente<sup>7,42,44</sup>. Todos os AL são xenobióticos, isto é, potencialmente neurotóxicos. Inclusive a lidocaína aquirálica a 5% ou bupivacaína > 1% provocam grave neurólise na anestesia infiltrativa. A segurança das concentrações dos AL atualmente comercializados é fruto de mais de cem anos de observação clínica e pesquisa básica<sup>11,13,14</sup>. Também os antiarrítmicos dextrógiros, que bloqueiam o canal de sódio miocárdico, têm se mostrado mais potentes do que a forma levógiro<sup>14</sup>.

Resultados experimentais e clínicos com os dois isômeros S- puros derivados da mepivacaína apontam para uma melhoria na relação custo-benefício na anestesia infiltrativa e espinhal. O isômero levógiro tem se mostrado menos xenobiótico do que a forma racêmica e a forma dextrógira no bloqueio do ionóforo do sódio, pois a mesma isomeria encontrada nos amino-ácidos e na ropivacaína ou levobupivacaína facilitaria o acoplamento e o desacoplamento da amino-amida e o canal iônico em função da maior similaridade das moléculas. A não estereosseletividade dos AL racêmicos e, principalmente, dos dextrógiros com as moléculas dos amino-ácidos do ionóforo do sódio proporcionaria maior potencial no bloqueio sensitivo e motor, mas também maior toxicidade central e periférica. Enfim, o estudo sobre isomeria dos AL estabeleceu uma analogia entre a anestesia geral e regional. A modernidade no uso dos AL levógiros é similar ao que já ocorre com os anestésicos gerais halogenados mais recentes - sevoflurano e desflurano, pois cada vez mais é preferível menor potência analgésica do agente anestésico desde que esteja garantida maior segurança que garanta maior reversibilidade e previsibilidade da anestesia locorreional.

01. Lenhinger AL, Nelson DL, Cox MM - Princípios de Bioquímica. Ed Sarvier, S Paulo, 1995;16.
02. Frieden E - The chemical elements of life. Sci Am, 1972;227: 52-60.
03. Brewster JH - Stereochemistry and origins of life. J Chem Educ, 1986;8:667-670.
04. Vale NB - Princípios da farmacodinâmica de drogas anestésicas. Rev Bras Anesthesiol, 1994; 44:13-23.
05. Singer SJ, Nicolson GL - The fluid mosaic model of structure of cell membranes. Science, 1972;175:720-731.
06. Costa JG - Biofísica das membranas. Ed Univ UFPE, Recife, 1997.
07. Calvey TN - Chirality in anaesthesia. Anaesthesia, 1992;47: 93-94.
08. Stenlake JB, Waigh RD, Dewar GH et al - Biodegradable neuromuscular blocking agents. Part 4. Atracurium besylate and related polyalkylene di-esters Eur J Med Chem, 1981;16: 515-524.
09. Åberg G - Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. Acta Pharmacol Toxicol, 1972;31:273-286.
10. Williams K, Lee E - Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. Drugs, 1985;30: 333-354.
11. Vale NB - Centenário da raqui-anestesia cirúrgica - Rev Bras Anesthesiol, 1998;48:507-520.
12. Fortuna A, Cardoso MA, Brusarosco FF et al - LAC-43: primeiros resultados com o seu uso em anestesia peridural. Rev Bras Anesthesiol, 1965;15:501-506.
13. Catterall W, Mackie K - Local Anesthetics, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> Ed, New York, McGraw-Hill, 1995;331.
14. Roden DM - Antiarrhythmic drugs. em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 9<sup>th</sup> Ed, New York, 1995;839.
15. Ariëns EJ - Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol, 1984;26: 663-668.
16. Oparin AI - Life:its nature, origin, and development. Academic Press, New York, 1967.
17. Horgan J - In the beginning. Sci Am, 1991;264:116-125.
18. Gleiser M - A Dança do Universo - Dos Mitos de Criação ao Big-Bang. Ed Companhia das Letras 2<sup>a</sup> Ed, S Paulo, 1998.
19. Hawking S - Uma Breve História do Tempo. Ed Rocco, S Paulo, 1989.
20. Jastrow RA - Arquitetura do Universo . Ed 70, Lisboa, 1988.
21. Wallace B - Biologia Social - Genética, Evolução, Raça, Biologia das Radiações. Ed USP, São Paulo, 1979.
22. Vale NB, Moreira LF, Sousa MBC - A cronobiologia e a anestesiologia. Rev Bras Anesthesiol, 1990;40:15-27.
23. Bíblia Sagrada. Ed Paulinas, Rio de Janeiro, 1955.
24. Hodgkin AL, Huxley AF - A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol, 1952;117:500-544.
25. Groome JR, Fujimoto E, George Jr AL et al - Differential effects of homologous S4 mutations in human skeletal muscle sodium channels on deactivation gating from open and inactivated states. J Physiol, 1999; 516:687-698.
26. Hille B - Ionic channels of excitable membranes. Sinauer Associates Inc. Sunderland, 1992.
27. Simonetti MPB - S(-) Bupivacaine and RS(±) bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat. Reg Anesth, 1997;22:58.



DA COSMOLOGIA À ESTEREOSSELETIVIDADE NA ANESTESIA REGIONAL  
NOVO DESAFIO À INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

28. Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC - Avaliação da atividade anestésica local da S(-) bupivacaína: estudo experimental in vivo no nervo ciático de rato. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47: 425-434.
29. Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N et al - Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea pig papillary muscle. *Br J Pharmacol*, 1991;103:1275-1281.
30. Denson DD, Behbehano 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.
31. Mazoit JX, Boico O, Samii K - Myocardial uptake of bupivacaine: pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg*, 1993;77: 477-482.
32. Katz JA, Bridenbaugh PO, Knarr DC et al - Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans. *Anesth Analg*, 1990;70:16-21.
33. Arthur GR, Feldman HS, Covino BG - Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesth Analg*, 1988;67:1053-1058.
34. Feldman H, Covino B - Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic, in the rat and dog. *Anesth Analg*, 1988;67:1047-1052.
35. Scott DB, Lee A, Fagan D et al - Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg*, 1989;69: 563-569.
36. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB - Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation*, 1995;92:3014-3024.
37. Valenzuela C, Delpon E, Tamkun MM - Stereoselective block of a human cardiac potassium channel by bupivacaine enantiomers. *Biophys J*, 1995;69:418-427.
38. Gristwood R, Bardsley H, Baker H et al - Reduced cardiotoxicity of levobupivacaine compared with racemic bupivacaine (Marcaine): new clinical evidence. *Exp Opin Invest Drugs*, 1994; 3:1209-1212.
39. Lee-Son S, Wang GK, Concus A et al - Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics. *Anesthesiology*, 1992;77:324-335.
40. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE - Double-blind randomized trial of 0.75% levobupivacaine compared to 0.75% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing major elective abdominal surgery. *Anesth Analg*, 1998;86:(2s).
41. Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N et al - Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS - bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1998;80:289-293.
42. Simonetti MPB - Ropivacaína: estado atual e perspectiva futuras. *Rev Bras Anesthesiol*, 1995; 45:131-140.
43. Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48: 390-399.
44. Delfino J, Pontes S, Gondim D et al - Estudo comparativo entre a bupivacaína 0,5% e ropivacaína 0,5% isobáricas na anestesia subaracnóideia para cirurgia ortopédica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49:160-164.