

Perspectivas para o Futuro

José Delfino, TSA

Recentemente, a anestesiolegista Maria Simonetti comentou em entrevista à imprensa o seguinte fato: Quem diria que a resposta para um anestésico mais seguro poderia sair do entendimento de um simples conceito de direção como o de direita e esquerda? Apesar do microbiologista Louis Pasteur ter dado a *dica*, foi necessário quase dois séculos para que os pesquisadores dessem conta e criassem uma nova droga. Referia-se ela à tecnologia de resolução dos isômeros direito e esquerdo da bupivacaína, desenvolvida no Departamento de Tecnologia Bioquímica Farmacêutica da Universidade de São Paulo¹.

Sabe-se, há algum tempo, que 82% das drogas disponíveis para uso em humanos, são misturas racêmicas, que em função da presença de um ou mais carbonos assimétricos nas suas moléculas (carbono quiral) apresentam na sua estrutura um ou mais isômeros ópticos, fenômeno conhecido como quiralidade²⁻³. E, mais ainda, que são passíveis de serem isolados pelos métodos convencionais de separação de compostos orgânicos.

Esses, assim chamados enantiômeros, são classificados como dextrógiros ou levógiros em função de desviarem a luz polarizada para a direita ou esquerda, respectivamente, permitindo em princípio modificações de acoplamento no complexo droga *versus* receptor farmacológico, na biofase.

Possuindo moléculas quirais, que não se sobrepõem às suas imagens especulares, os enantiômeros agem isoladamente no organismo a partir de uma relação preferencial, análoga a alguém quando calça uma luva: inexistente, nesta circunstância, a possibilidade da direita encaixar adequadamente na mão esquerda e vice-versa.

Poder-se-ia inferir, portanto, que os seus efeitos biológicos estariam em termos qualita-

tivos ou quantitativos, relacionados à interação com receptores específicos. E, como corolário, que o uso de uma droga racêmica, em função dos seus enantiômeros, implicaria obrigatoriamente na ocorrência do fenômeno de dois ou mais fármacos com propriedades físicas idênticas e talvez efeitos farmacológicos diferentes, interagirem simultânea e especificamente, em um mesmo paciente.

Não obstante, o ensino da farmacologia como um todo se prendeu até recentemente, apenas à descrição da geometria estática da molécula, das suas propriedades físicas e consequentemente das suas ações farmacocinéticas e farmacodinâmicas⁴.

As evidências também sugerem que a tecnologia de separação dos enantiômeros (resolução) só foi utilizada em escala industrial em raras ocasiões que justificaram o custo-benefício⁵. Tanto é que, nos anos 20, foi sintetizada e comercializada a cocaína dextrógiro como alternativa a cocaína natural, primeiro anestésico levógiro conhecido⁴.

Logo após a tragédia da talidomida, levantou-se o fenômeno da estereoisomeria ao ser demonstrado em embriões de coelho que o seu enantiômero levógiro era o responsável pelo aparecimento de efeitos teratogênicos.

Desde 1972, sabe-se que a cardiotoxicidade intrínseca da bupivacaína racêmica deriva do seu enantiômero dextrógiro⁶.

Esses fatos aliados a publicação do relatório Albright em 1979, não foram suficientes para se buscar uma solução à luz da estereoisomeria. Nem mesmo quando a cardiotoxicidade da bupivacaína tornou-se um problema de saúde pública nos EUA⁷.

Gastou-se uma fábula em pesquisas, chegando-se até a se estabelecer o tempo de permanência dos diversos anestésicos locais

nos canais de sódio. Entretanto, aparentemente não foi aventada a, já então demonstrada, possibilidade de separação isomérica de drogas para eventual uso clínico ⁸.

Ao contrário, neste caso específico, a alternativa perseguida foi a síntese da (p)ropivacaína um anestésico local amino-amida também racêmico, semelhante em termos estruturais à bupivacaína por substituição de um radical butil por outro propil. Só após a implantação do processo de resolução em escala industrial é que surgiu a S (-)ropivacaína, isômero levógiro puro atualmente em uso ⁹.

Em função disso, a licença para a comercialização preferencial de drogas isoméricas puras já foi proposta há algum tempo nos EUA ¹⁰ e verbetes como quiralidade, enantiômeros, estereoisomeria, antípodas bem como símbolos como (S-), (R+), RS(±), incorporados ao dicionário do anestesiológico.

Além das evidentes vantagens em se tirar proveito prático da estereoseletividade das drogas, seria interessantes especular: os enantiômeros de fármacos como o halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, atropina, adrenalina, tiopental, seriam destituídos de/ou exibiriam os seus para-efeitos e limitações minimizados? Ou seria que, entre os dez estereoisômeros do atracúrio, estaria o bloqueador neuromuscular ideal?

Enantiômeros puros como a (S-)ropivacaína, a (S-)bupivacaína - ambos com toxicidade menor do que os seus respectivos racemados - a cetamina levógira - de ação mais curta, três vezes mais potente e sem alguns dos efeitos colaterais da mistura racêmica, atualmente em fase de avaliação clínica ¹¹; a levoprilocaína e o verapamil (em fase de resolução) dentre outros, são exemplos reais, auspiciosos e parecem dar conta do que provavelmente será, em termos de

racionalização terapêutica e segurança, a prática anestesiológica no próximo milênio.

José Delfino, TSA
Rua Prof. Antonio Fagundes, 1849
59054-390 Natal, RN

REFERÊNCIAS

01. Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC - A valiação da atividade anestésica local da S(-)bupivacaína: estudo experimental in vivo em nervo ciático de rato. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:425-434.
02. Manson S - The left hand of nature - *New Scientist*, 1984;1393:10-14.
03. Calvey T H - Chirality in anesthesia - *Anaesthesia*, 1992;47:93-94.
04. Simonetti MPB - Estereoisomeria: A interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998; 48:390-399.
05. Egan TD - Stereochemistry and anesthetic pharmacology: joining hands with medical chemists. *Anesth Analg*, 1996;83:447-450.
06. Aberg G - Toxicological and local effects of optically active isomers of two local anesthetic compounds - *Acta Pharmacol Toxicol*, 1972;31:273-286.
07. Albright GA - Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979;51:285-286.
08. MacClure JA - Anesthetic local, Ropivacaine - *Br J Anaesth*, 1996;76:300-307.
09. Simonetti MPB - A contribuição da quiralidade na qualidade total na anestesia regional. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;37:86-88.
10. Ruffolo RR - Signs of support . *Trends Pharmacol Sci*, 1990;11:61.
11. Adams HA, Werner C - From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance? *Anaesthetist*, 1997;46:1026-1042.