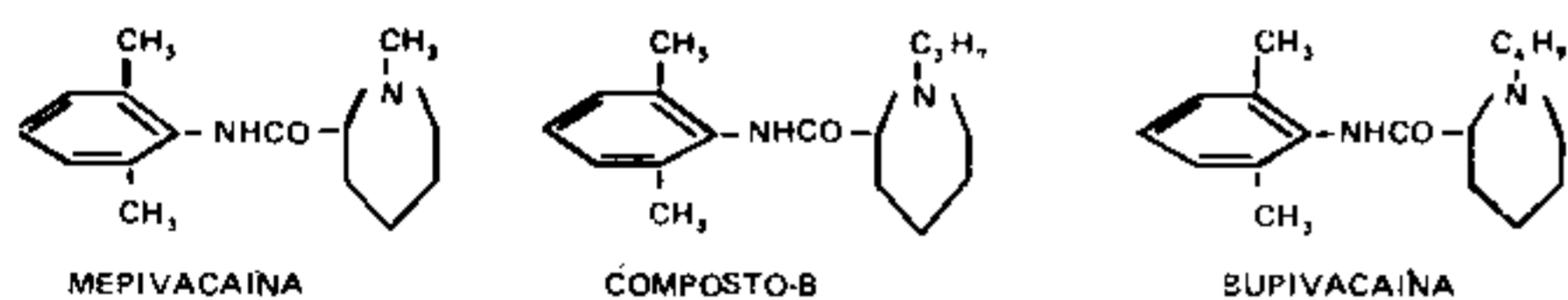


Cloridrato Monoidratado de Ropivacaína: O Sucessor da Bupivacaína?

AP 036
Nos Laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento da Astra Läkemed AB, Suécia, foi obtido o composto B – o mais recente anestésico local. Esta descoberta foi tornada pública, quando o Prof. Covino na sua Conferência Magna¹ fez menção a este agente da família da mepivacaína. No mesmo ano, 1986, este fato foi divulgado no Brasil, através da Revista Brasileira de Anestesiologia em Carta ao Editor².

O Composto B, mais tarde designado LEA – 103 ou ropivacaína, encontra-se sob investigação animal, com grande número de pesquisas em andamento, visando a comprovação da atividade anestésica em diferentes preparações e o estudo de sua potência e toxicidade. Trata-se de um composto xilídica, do grupo amino-amida de perfil fisicoquímico semelhante à bupivacaína: mesmo pKa e mesma capacidade de ligação protéica porém com menor lipossolubilidade, e longa duração de ação³. É um derivado propil da mepivacaína:



A obtenção de anestésicos locais tem muito a ver com a "relação entre estrutura e atividade". A farmacodinâmica estuda o mecanismo de ação dos medicamentos, enquanto a ação dos medicamentos está relacionada com a estrutura química. Essa relação é de tal ordem que modificações relativamente pequenas na molécula de um composto pode resultar em grandes alterações nas propriedades farmacológicas⁴. Destes conhecimentos têm se valido a indústria farmacêutica, particularmente, na síntese dos novos anestésicos locais. Assim a etidocaína derivou de modifica-

ções estruturais na molécula da lidocaína; da mepivacaína, resultou a bupivacaína e de modificações no esqueleto da mepivacaína chegou-se a ropivacaína. As alterações na estrutura molecular do precursor devem trazer características mais aceitáveis e vantajosas sobre o composto original e ou sobre os congêneres como é o caso da ropivacaína em relação à bupivacaína. Neste sentido, seguramente, se voltaram os pesquisadores da indústria farmacêutica e a síntese deste composto, a ropivacaína, se fazia necessária. A bupivacaína nasceu sob o signo da controvérsia, sendo introduzida na Europa em 1963. Nos Estados Unidos, porém, sua utilização foi atrasada em seis anos. Em meados de 1960, explodia a dramática teratogenicidade da talidomida ao se confirmarem malformações congênitas de proporções epidemiológicas. A partir de então, as precauções governamentais e restrições relacionadas ao uso de medicamentos novos atingiram a bupivacaína⁵. Esta reconhecidamente um anestésico local de grande valor para uso peridural, na dor pós-operatória e em obstetrícia, teria seu lugar assegurado no arsenal terapêutico, não fora as denúncias de cardiotoxicidade levantadas por Albright^{6, 7, 8}, as quais suscitaram acirrados debates e ensejaram inúmeros estudos experimentais.

A introdução de novas drogas obedece a critérios de avaliação, passando por várias fases, antes do emprego na espécie humana e comercialização. A ropivacaína encontra-se na fase pré-clínica, ainda tendo que ser extensivamente ensaiada quanto à farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade em várias espécies animais e *in vitro*⁹.

No estado atual de investigação animal, a ropivacaína tem se mostrado eficaz na anestesia espinal e peridural, em modelo experimental em cães, e nervo ciático de rato, com latência e bloqueio motor semelhantes à bupivacaína¹⁰. No que tange à toxicidade, Moller e Covino¹¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

investigaram a toxicidade aguda em cães, concluíram pela menor toxicidade da ropivacaína, através de estudos eletrofisiológicos sobre o potencial de ação transmembrana em fibras de Purkinje e células do músculo ventricular. O menor grau de cardiodepressão coloca a ropivacaína entre a lidocaína e bupivacaína. Segundo a hipótese dos efeitos dos anestésicos locais sobre os canais de sódio do coração, de Clarkson e Hondeghe^{1,2}, a ropivacaína seria de entrada rápida (fast in) porém ao invés de saída lenta (slow out), seria intermediária em termos de velocidade de recuperação. Finalmente, estudos altamente sofisticados em artéria coronária de porcos, conduzidos por Reiz e Nath, demonstram que a ropivacaína é depressora do miocárdio, dose-dependente e deve apresentar vantagens definitivas sobre a bupivacaína "se o perfil anestésico da ropivacaína no homem for igual ao perfil anestésico encontrado nos animais".

É de se lamentar que pesquisadores brasileiros não possam opinar nesta fase de investigação e que o produto nos chegue terminado através das multinacionais. O que aparentemente poderia vir a ser uma comodidade, não passa de uma expectativa e, mais que isto, de uma impotência científica.

M.P.B. Simonetti, TSA
Av. Prof. Lineu Prestes, 1524

São Paulo

1. Covino B G — One hundred years plus 2 of Regional Anesthesia — Labat Lecture 11th Annual Meeting of Regional Anesthesia. The American Society of Regional Anesthesia San Antonio, Texas, USA, 1986.
2. Simonetti M P B — Cem anos mais dois da anestesia regional. Carta ao Editor. *Rev Bras Anest* 1986; 4: 339-344.
3. Åkerman B, Sandberg R, Covino B G — Local anesthetic efficacy of LEA-103 — An Experimental xylidide Agent. *Anesthesiology* — supplement A217, 1986.
4. Fingle E S, Woodbury D M — Princípios gerais. In: Bases farmacológicas da terapêutica. Goodman & Gilman, 5^a edição Guanabara-Koogan, 1975; p. 1-42.
5. Bromage P R — Drugs and Equipment. In: Epidural analgesia. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1978; 283-346.
6. Albright G A — Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979; 51: 285-287.
7. Albright G A — Are the long acting local Anesthesia cardiotoxic? Report to the FDA and Anesthesia and Life Support Drugs Advisory Committee, October, 1982.
8. Albright G A — Clinical aspects of bupivacaine toxicity. Report to the FDA and Anesthesia and Life Support Drugs Advisory Committee, October, 1983.
9. Melmon K L, Gilman G A, Mayer S E — Principles of Therapeutics. Goodman & Gilman. 6^a edition, Macmillan Publishing Co Inc, 1980; 40-55.
10. Feldman H S, Hurley R J, Covino B G — LEA-103 (Ropivacaine) new local anesthetic: experimental evaluation of spinal anesthesia in the dog, sciatic nerve block in the rat. *Anesthesiology*, supplement A181, 1986.
11. Moller R A, Covino B G — Cardiac electrophysiologic effects of a new long acting local anesthetic agent (LEA-103). *Anesthesiology*, supplement A 181, 1986.
12. Clarkson C, Hondeghe L — Mechanisms of bupivacaine depressor of cardiac conduction fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 1985; 62: 396-405.
13. Reiz S, Nath S — Cardiotoxicity of LEA-103 — A new amide local anesthetic agent. *Anesthesiology*, supplement A 221, 1986.