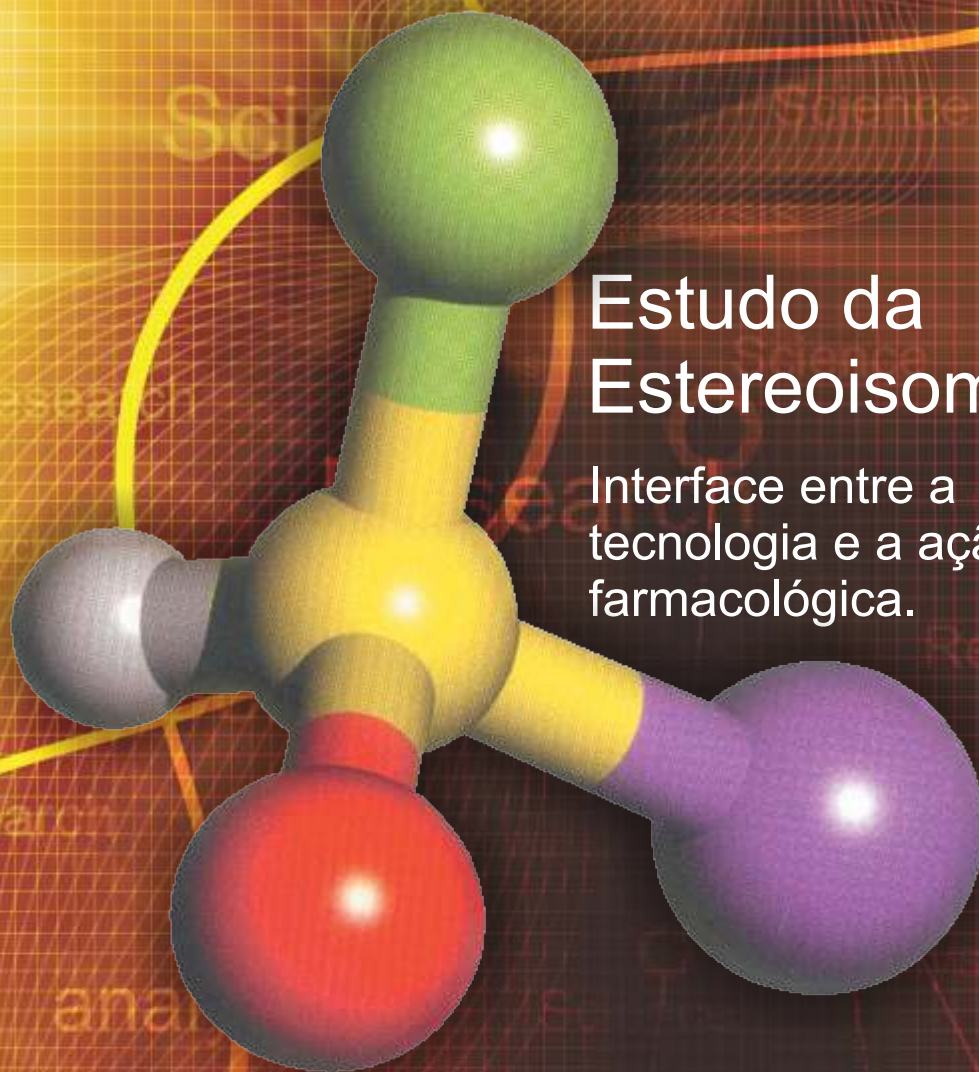


edição atualizada



## Estudo da Estereoisomeria

Interface entre a  
tecnologia e a ação  
farmacológica.

fascículo

1



## INFORMAÇÕES RESUMIDAS DOS PRODUTOS

**KETAMIN e KETAMIN NP cloridrato de dextrocetamina** – Solução injetável 50 mg/mL. Ketamin NP: Solução estéril sem conservante. USO ENDOVENOSO E INTRAMUSCULAR. USO ADULTO E PEDIÁTRICO. **INDICAÇÕES:** Anestésico único em intervenções diagnósticas e cirúrgicas que não necessitem de relaxamento muscular, obstétrica para parto vaginal ou cesárea, indutor anestésico, adjuvante anestésico com outros agentes de baixa potência. Adequado para intervenções de curta duração. Pode ser empregado, mediante administração de doses adicionais, em procedimentos prolongados. **CONTRAINDICAÇÕES:** Absolutas: Hipersensibilidade à cetamina e porfiria. Relativas: Hipertensão arterial, antecedentes de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca severa. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Precaução em pessoas que consomem álcool de forma crônica ou com intoxicação aguda por álcool. Com exceção da administração durante parto vaginal ou abdominal, a segurança do uso em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não utilizar durante a gravidez e período de amamentação. Alertar paciente para não dirigir veículos ou operar máquinas por 24 horas ou mais, dependendo da dose. Manifestações psíquicas variam em gravidade. Reações de emergência e manifestações psíquicas ocorrem em frequência muito menor na dextrocetamina em relação à cetamina racêmica. Não são conhecidos efeitos fisiológicos residuais após uso. Efeitos são menos frequentes por via intramuscular. Reações podem ser reduzidas com baixas doses de dextrocetamina em conjunto com diazepam intravenoso, durante a indução e manutenção da anestesia, e também se a estimulação verbal, tátil e visual for minimizada durante o período de recuperação. Administrar dose intravenosa num período de 60 segundos. Administração mais rápida poderá resultar em depressão respiratória ou apneia e aumento da pressão arterial. Usar com precaução nos pacientes que apresentarem elevada pressão do líquido cefalorraquidiano. Não utilizar como agente único nas intervenções cirúrgicas ou diagnósticas da faringe, laringe ou árvore brônquica. Miorrelaxantes poderão ser necessários, prestar especial atenção à respiração. Não empregar como anestésico único nas intervenções obstétricas que exijam relaxamento do músculo uterino. Incompatibilidade química com barbitúricos. Associação com barbitúricos e/ou narcóticos pode prolongar recuperação. Se paciente apresentar reação psíquica, pode-se usar diazepam ou droperidol. Pode ser administrada dose hipnótica de tiobarbitúrico para eliminar reações graves. **Gravidez:** Categoria de risco C. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Tubocurarina, hidrocarbonetos halogenados, anti-hipertensivos, depressores do SNC, hormônios tireoidianos, diazepam. **POSOLOGIA:** Não injetar barbitúricos na mesma seringa. **Início e Duração:** Individualizar dose. Dose intravenosa de 2 mg/kg de peso corporal produz anestesia cirúrgica dentro de 30 segundos com efeito anestésico de 5 a 10 minutos. Dose intramuscular de 10 mg/kg produz anestesia cirúrgica dentro de 3 a 4 minutos com duração de 12 a 25 minutos. **Uso Pediátrico:** Doses intramusculares de 9 a 13 mg/kg produziram anestesia cirúrgica dentro de 3 a 4 minutos com efeito anestésico de 12 a 25 minutos. **Indução:** **Via Intravenosa:** Dose inicial de 1 mg/kg a 4,5 mg/kg. Dose média de 2 mg/kg. Administrar lentamente num período de 60 segundos. **Via Intramuscular:** Dose inicial de 6,5 a 13 mg/kg. Dose de 10 mg/kg produz anestesia cirúrgica de 12 a 25 minutos de duração. **Manutenção:** Individualizar dose. Cada dose adicional deverá ser a metade da dose total intravenosa ou intramuscular acima recomendada. Dosagem: considerar que dextrocetamina é 2 vezes mais potente do que mistura racêmica. **REAÇÕES ADVERSAS:** **Comuns:** Hipertensão, aumento da frequência cardíaca, delírio, sonhos, confusão. **SUPERDOSE:** Pode causar depressão respiratória. Utilização de ventilação mecânica é preferível ao emprego de analépticos. **APRESENTAÇÕES:** *Ketamin:* Solução Injetável de 50 mg/mL em caixas com 5, 25 e 50 frascos-ampola contendo 10 mL. *Ketamin NP:* Solução Injetável de 50 mg/mL em caixas com 25 ampolas contendo 2 mL. **CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.** - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP nº 10.446 - Rodovia Itapira-Lindóia, km14, Itapira-SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira - SAC: 0800 7011918 - nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Rótulo/Caixa. **CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. USO RESTRITO A HOSPITAIS.** - Reg. MS nº 1.0298.0213 - **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

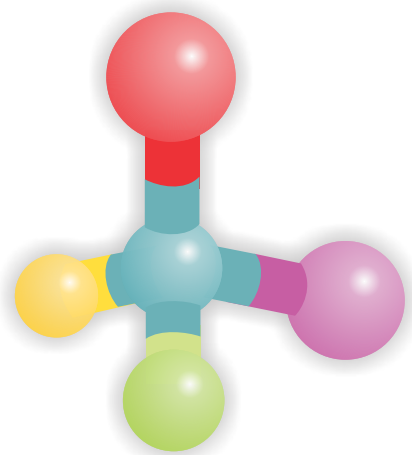
**NOVABUPI® / NOVABUPI ISOBÁRICA® cloridrato de levobupivacaína com e sem vasoconstritor/ cloridrato de levobupivacaína solução livre de conservantes. Uso Adulto. FORMA FARMACÉUTICA:** Solução Injetável 0,25% - 0,5% - 0,75% sem vasoconstritor/com Epinefrina 1:200.000/ Solução Injetável 0,5% sem conservantes.

### COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém	Novabupi com vasoconstritor			Novabupi sem vasoconstritor			Novabupi Isobárica
	0 25%	0 5%	0 75%	0 25%	0 5%	0 75%	0 5%
Cloridrato de Levobupivacaína	2,5 mg	5,0 mg	7,5 mg	2,5 mg	5,0 mg	7,5 mg	5,0 mg
Hemitartrato de Epinefrina	9,1 mcg*	9,1 mcg*	9,1 mcg*	-	-	-	-
Veículo Estéril qsp	1 0 mL	1 0 mL	1 0 mL	1 0 mL	1 0 mL	1 0 mL	1 0 mL
Conservante (Metilparabeno)	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não

\*Equivalente a 5 mcg de epinefrina.

**INFORMAÇÃO TÉCNICA:** Descrição: Novabupi® é o cloridrato de levobupivacaína, S-enantiômero da bupivacaína, com excesso enantiomérico de 50% (75S/25R). **INDICAÇÕES:** **Novabupi®:** Produção de anestesia local ou regional em cirurgia e obstétrica e para o controle da dor pós-operatória. **Novabupi Isobárica®:** Utilizada para produção de raquianestesia, em procedimentos nos quais a técnica estiver indicada. **CONTRAINDICAÇÕES:** ·Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer anestésico do tipo amida · Novabupi com vasoconstritor: Hipersensibilidade aos bissulfitos ·Bloqueio anestésico paracervical obstétrico. Deve-se ter em mente a possibilidade da participação da epinefrina, na piora de quadros como hipertensão arterial, moléstias vasculares periféricas, diabetes, hipertireoidismo e em pacientes em tratamento com antidepressivos tricíclicos. **Novabupi® Isobárica:** Não deve ser utilizada nas situações que contraindiquem a raquianestesia. **ADVERTÊNCIAS:** É essencial aspiração de sangue ou fluido cefalorraquidiano antes de se injetar qualquer anestésico local. Não se recomenda para situações de emergência. Não deve ser usada para produção de bloqueio anestésico paracervical obstétrico e anestesia IV regional. Cautela no uso das concentrações maiores de Novabupi®, pois a chance de complicações neurológicas e cardíacas é maior. **PRECAUÇÕES:** A injeção IV de Novabupi® pode causar hipotensão, arritmia, bradicardia, parada cardíaca, coma e morte. Devem estar disponíveis para uso imediato oxigênio, medicamentos e equipamentos de reanimação. Administrar com precaução a pacientes com hipotensão, hipovolemia ou função cardiovascular alterada. Monitorar sinais vitais e estado de consciência do paciente após cada injeção do produto. Usar com precaução em pacientes com doenças hepáticas ou com função cardiovascular alterada. Administrar em volumes incrementais com tempo suficiente entre as doses para detectar toxicidade. As doses recomendadas não devem ser excedidas. **Gravidez - Categoria B.** Trabalho de Parto e Parto: Podem ocorrer reações adversas na gestante, feto e recém-nascido. Deve-se evitar a injeção espinal de Novabupi® durante a contração uterina em função da possibilidade de dispersão cefálica da droga. Amamentação: cautela com mulheres em período de amamentação. **Uso Pediátrico:** Segurança e eficácia ainda não foram estabelecidas. **Uso Geriátrico:** Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Administração conjunta com outros anestésicos locais ou substâncias relacionadas estruturalmente aos anestésicos locais do tipo amida podem ter seus efeitos tóxicos aumentados. Drogas vasopressoras e ocitócicas do tipo ergot podem causar hipertensão grave persistente ou acidentes cerebrovasculares. Fenotiazinas e as butirofenonas podem alterar o efeito pressor da epinefrina. Arritmias cardíacas graves podem ocorrer se preparações contendo epinefrina são empregadas durante ou após a administração de anestésicos inalatórios. **REAÇÕES ADVERSAS:** Hipotensão, náusea, dor pós-operatória, febre, vômito, anemia, prurido, dor, cefaleia, constipação, vertigem, e angústia fetal. A paralisia respiratória ou hipoventilação pode aparecer devido à extensão ascendente do nível de anestesia espinal. **POSOLOGIA:** Usar uma dose teste adequada de solução de anestésico local de curta duração, contendo epinefrina, antes da indução do completo bloqueio nervoso por via peridural. **Doses Recomendadas:** *Vide bula do profissional da saúde.* **SUPERDOSE:** É fundamental o cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais, respiratório e cardiovascular e do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local. Ao primeiro sinal de alteração, administrar oxigênio. Reações tóxicas sistêmicas, hipoventilação ou apneia: estabelecimento imediato de acesso para a manutenção das vias aéreas e ventilação efetiva, assistida ou controlada, com 100% de oxigênio, com pressão positiva. Isto deverá prevenir as convulsões caso ainda não tenham ocorrido. A hipotensão devido ao relaxamento simpático pode ser tratada com infusão de cristalóides e agentes vasopressores (epinefrina e efedrina). Se houver convulsão, devem-se administrar anticonvulsivantes (benzodiazepínicos, barbitúricos ou relaxantes musculares). **CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.** Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP - CNPJ Nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira. SAC 0800 701 19 18 - Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Rótulo/Caixa. Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446. **CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS** - Reg. MS nº: 1.0298.0160 (com vasoconstritor) - Reg. MS nº 1.0298.0315 (sem vasoconstritor). **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**



# Introdução

Nunca, de uma forma tão intensa, avançamos tanto no conhecimento científico-tecnológico. Isto representa um constante desafio para os profissionais, especialmente na área médico-farmacêutica, em que temos a aplicação e o desenvolvimento da genética, bioquímica e química orgânica como bases de constante evolução.

A interação dos fármacos com os receptores têm sido uma das áreas de grande progresso, na qual, até há pouco tempo, nos restringíamos a um diminuto número de receptores conhecidos. Hoje, descendo ao nível molecular das estruturas, entendemos que as interações são muito mais complexas do que aprendemos nas aulas de farmacologia.

O conhecimento desta complexidade nos permite conhecer mais sobre as variáveis envolvidas nesta ação, ampliando o campo de pesquisa e a possibilidade de desenvolvimento de novas moléculas, além do aprimoramento das substâncias já existentes.

Conceitos antigos, como os da natureza quiral dos organismos vivos, estão cada vez mais presentes na terapêutica farmacológica.

A aplicação da estereoisomeria é um imperativo para a racionalização terapêutica.

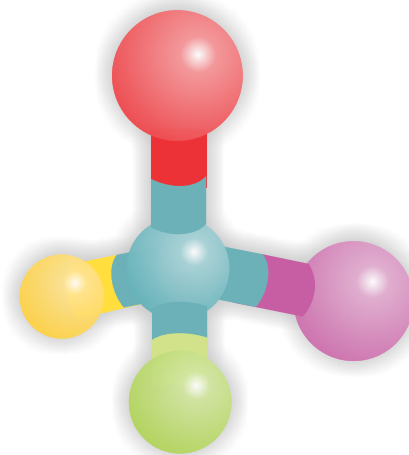
O avanço tecnológico permite estudar e alterar a molécula de forma a melhorar seu efeito-resposta, com diminuição dos efeitos colaterais.

Deparamo-nos, então, com fármacos que mudaram de classe terapêutica, ou com novos fármacos baseados numa molécula conhecida, que possuem um novo efeito, com mais especificidade, maior segurança e menor incidência de eventos adversos. Tudo isto como resultado da mudança na posição de um átomo ou um radical em sua estrutura ou, ainda, da separação de seus isômeros, quando se trata de substâncias quirais.

Além do diagnóstico etiológico da doença, já existe diagnóstico em nível molecular dos receptores envolvidos, para que a terapêutica seja a mais específica possível, utilizando-se os novos fármacos pesquisados com base neste conhecimento.

Estas mudanças estão presentes em todas as áreas da medicina, inclusive na anestesiologia. O Ketamin (cloridrato de dextroetamina) e a Novabup<sup>®</sup> (cloridrato de levobupivacaína com excesso enantiomérico de 50%) são moléculas que passaram por esta categoria de processo. O futuro aponta para o desenvolvimento de novos fármacos utilizando este tipo de técnica, com base nos opioides, relaxantes musculares e halogenados, entre outros.

# História



Por volta de 1808, na França, Etienne Louis Malus concebia os primeiros conceitos da bioquímica tridimensional - estereoquímica - através da observação de que determinadas substâncias poderiam alterar a rotação de um feixe de luz que fosse polarizado. Estas observações levaram à construção do primeiro polarímetro.

Em 1815, um físico francês, Jean Baptiste Biot, com base nas evidências anteriores, desenvolveu a estereoquímica orgânica ao observar que as soluções de compostos naturais giravam o plano da luz polarizada quando observada através do polarímetro.

Em 1831, Jöns Jacob Berzelius, químico, descreveu o ácido racêmico, que seria o ácido tartárico oriundo das fases avançadas da fermentação da uva. Pasteur continuaria as observações em cima desta substância.

Em 1848, Louis Pasteur, jovem, recém-chegado do colégio Real de Besançon (onde concluíra o seu bacharelato em Ciências com a classificação de medíocre em química), observou que o tartarato de sódio e amônio, opticamente inativo, consistia numa mistura de dois tipos diferentes de cristais, que eram a imagem uma da outra, num espelho plano. Com o auxílio de uma lupa e uma pinça, Pasteur, conseguiu, cuidadosamente, separar a mistura em dois montes - um de cristais "direitos" (facetados à direita) e outro de cristais "esquerdos" (facetados à esquerda). A mistura original era opticamente inativa e cada grupo de cristais, isolado, dava origem a uma solução opticamente ativa. Além disso, as rotações dos compostos eram iguais. Um grupo girava a luz polarizada para a direita e o outro para a esquerda, no mesmo grau. Pasteur concluiu que as diferenças não eram dos cristais, mas das moléculas. A partir daí, enunciou a hipótese de que as moléculas constituíam os cristais e, tal como os próprios cristais que constituíam os dois grupos, eram imagens uma das outras num espelho plano. Formava-se, assim, as bases da estereoquímica.

Em 1858, August Kekulé apresentou a teoria do carbono de 4 valências.

Em 1874, Jacobus Henricus van't Hoff introduziria o conceito de um átomo de carbono com 4 ligações, o carbono tetraédrico. Isto explicaria a possibilidade de existência de isômeros com uma arquitetura molecular em que um é a imagem do outro em um espelho plano - enantiômeros - como os ácidos tartáricos de Pasteur.

Em 1956, William Thomson (mais conhecido no Brasil como Lorde Kelvin) introduziu a palavra quiral 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.

# Estereoquímica - o carbono, as moléculas e a isomeria

Este aspecto tem chamado muita atenção para a possibilidade de manipulação de moléculas de interesse terapêutico, procurando melhor eficácia e segurança.

## **Estereoquímica - o carbono, as moléculas e a isomeria.**<sup>4</sup>

A química dos organismos vivos está organizada ao redor do elemento carbono tetravalente (que pode se ligar a 4 ligantes diferentes ou iguais entre si), o qual, com sua capacidade de ligação a átomos e radicais diferentes, permite um arranjo tridimensional, dando às moléculas ações e comportamentos diferentes.

A química orgânica baseia-se na relação entre a estrutura molecular e suas propriedades. Dentro deste conceito temos a estereoquímica (Grego: Stereo - Forma, Sólido), que trata da estrutura molecular em 3 dimensões.

Somos e vivemos num meio orgânico - composto por misturas e soluções. Ainda no início dos estudos da química, foi observado que os compostos orgânicos poderiam ser representados por fórmulas moleculares, e que algumas moléculas possuíam fórmulas moleculares iguais com diferentes comportamentos. A fórmula molecular é uma representação dos elementos químicos que compõem a molécula apenas com o número de átomos de cada elemento, porém não traz maiores informações sobre as ligações entre estes átomos e a distribuição eletrônica em tais ligações.

Mais completas que a fórmula molecular (muito utilizada na química orgânica), são as fórmulas estruturais e as fórmulas estruturais eletrônicas ou de Lewis.

O organismo, com suas proteínas, receptores, aminoácidos, açúcares e etc, possui uma natureza passível de estereoisomeria e tem se revelado como um meio quiral.

## **Isômeros estruturais**

Quando possuírem mesma fórmula molecular e a fórmula estrutural for diferente, serão classificados como isômeros estruturais e, em virtude disso, possuirão comportamento físico-químico diferente, caracterizando-se como substâncias diferentes.

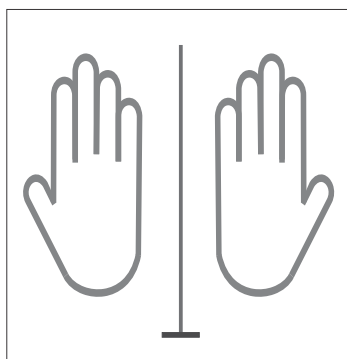
Ex. A fórmula molecular  $C_3H_8O$  pode corresponder a 2 compostos diferentes. São isômeros estruturais.

Existem vários outros exemplos de fármacos utilizados na prática anestésica que são isômeros estruturais. Por exemplo: o isoflurano e o enflurano possuem a mesma fórmula molecular ( $C_3H_2ClF_5O$ ), no entanto são substâncias diferentes.





Agora quando colocamos a mão esquerda diante do espelho, percebemos que a imagem é diferente, ou seja, a imagem da mão esquerda será igual à mão direita.



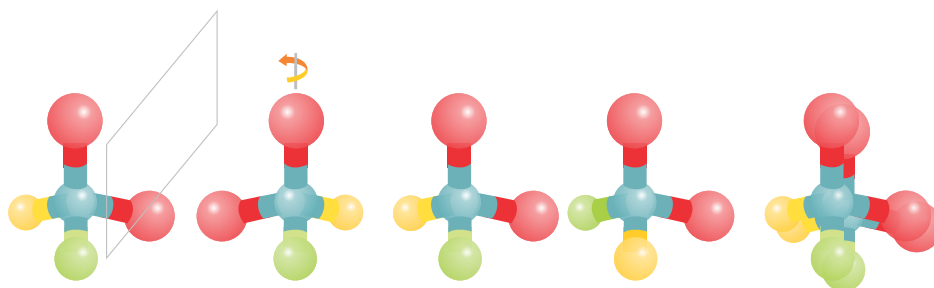
O termo quiral vem da palavra grega **XELP** (cheir = Mão). A mão esquerda é a imagem especular da direita e vice versa. São assimétricas, e, assim, não são sobreponíveis.

Uma molécula quiral não se sobrepõe à sua imagem especular. É então uma estrutura assimétrica, da mesma forma que a mão direita não se sobrepõe à esquerda. Os enantiômeros, imagens especulares entre si, também não se sobrepõem, sendo, desta maneira, moléculas quirais.

### **O carbono define o arranjo espacial - Carbono quiral**

A presença de um carbono central na molécula contendo 4 ligações é o responsável pela sua conformação espacial.

Se este carbono tiver 4 ligações diferentes, com átomos ou moléculas diferentes, ele determinará uma conformação assimétrica. Este carbono é chamado de Quiral, e esta molécula será uma molécula quiral e as suas formas especulares serão chamadas de enantiômeros. Os enantiômeros das moléculas assimétricas têm a capacidade de desviar o plano da luz polarizada para direita ou para a esquerda. Esse conceito é tratado dentro da temática de isomeria óptica, onde se discute a capacidade de substâncias serem opticamente ativas (capazes de desviar o plano da luz polarizada).



### **Misturas racêmicas**

São misturas de quantidades iguais (1:1) dos diferentes enantiômeros de uma dada substância quiral. Nesta mistura, o desvio do plano da luz polarizada será feito por ambos os enantiômeros, mas em sentidos opostos. Como os desvios opostos se cancelam, as misturas racêmicas não apresentam rotação óptica, ou seja, não desviam o plano da luz polarizada.

As propriedades químicas de ambos os enantiômeros são idênticas, exceto pelo fato de apresentarem diferentes velocidades de reação com outros compostos quirais. Da mesma forma, excetuando-se o desvio do plano da luz polarizada, as propriedades físicas, como ponto de fusão, ponto de ebulição, densidade e etc, também são iguais.

Entretanto, em relação aos efeitos farmacológicos e tóxicos (e portanto, biológicos), os enantiômeros podem possuir notáveis diferenças entre si, sejam elas qualitativas ou quantitativas

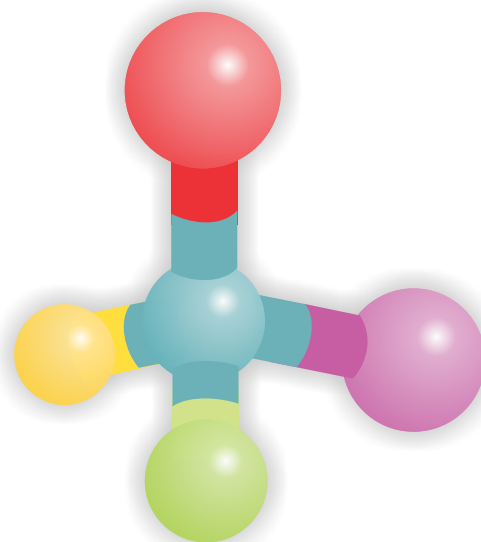
## Resolução - Separação dos enantiômeros

É possível a separação dos enantiômeros de uma mistura racêmica.

O processo mais adequado para esta separação consiste em permitir que esta mistura reaja com uma segunda substância enantiomericamente pura, denominada agente de resolução.

A disponibilidade do enantiômero puro permite o estudo de suas características farmacológicas e, se interessante do ponto de vista clínico, sua produção em escala comercial.

# Aplicação dos conceitos na prática clínica.



## Exemplos bem sucedidos.

### **cetamina**<sup>7-8</sup>

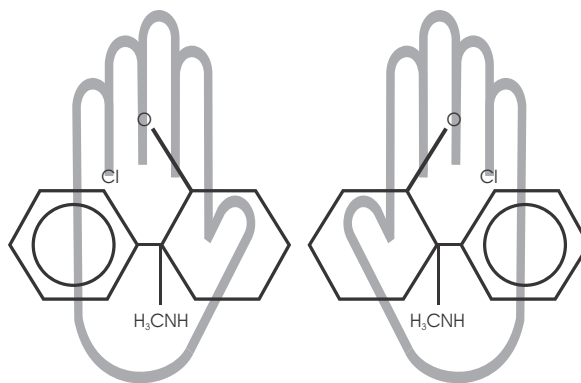
Em 1965, a cetamina foi descrita por Domino, Chidiff e Corssen. Anestésico venoso derivado das fenciclidinas, não possui semelhança química com qualquer outro anestésico utilizado na anestesia venosa. Por produzir analgesia intensa, teve indicação precisa na anestesia clínica, especialmente em queimados, crianças, politraumatizados hipotensos ou chocados. No entanto, entre os efeitos centrais do fármaco, estava a dissociação psicomimética que, ao causar fenômenos psicodislépticos (emergência psicótica e alucinações), limitaram por muito tempo seu uso rotineiro. Utilizavam-se, para amenizar estes efeitos, benzodiazepínicos ou droperidol.

A descoberta dos receptores NMDA (N-metil D-Aspartato) ascendeu importância da cetamina, devido à descoberta de sua atividade bloqueadora nestes receptores. A partir daí, sua indicação foi ampliada, ganhando espaço também no alívio da dor, principalmente quando associada aos opioides.

A molécula de cetamina possui um carbono quiral, o que possibilita a separação de seus enantiômeros. Após o estudo de cada um deles, verificou-se que o enantiômero dextrógiro, S(+) cetamina, mais conhecida como dextrocetamina, possui uma menor ação psicótica e maior ação analgésica que o seu antípoda, a R(-) cetamina.

Com os conceitos da estereoisomeria e o domínio dos conhecimentos molecular e farmoquímico, foi possível sintetizar e lançar no mercado a S(+) cetamina, com menor efeito dissociativo e maior potência analgésica. É uma substância que desvia a luz polarizada para a direita (dextrógira), quando falamos de isomeria óptica, e que possui conformação na isomeria espacial de *sinister* ou *sinistrus* (do latim - esquerda), quando a contagem dos átomos de maior peso atômico para o de menor peso ligados ao carbono quiral estão em sentido anti-horário.



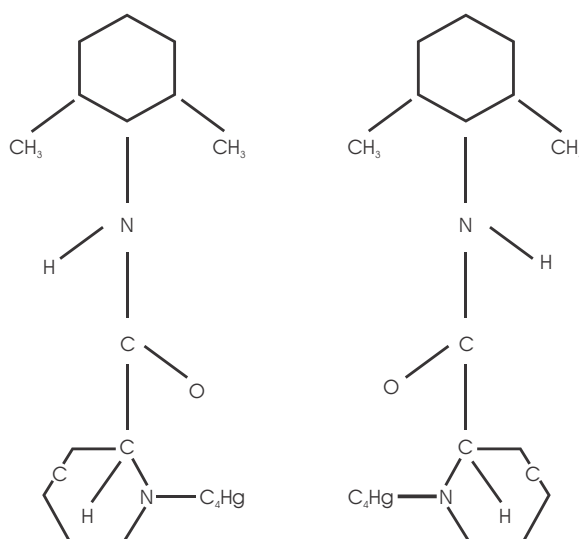


## bupivacaína<sup>7</sup>

Em 1970, Aberg levantou as primeiras suspeitas sobre os anestésicos locais no que se refere à toxicidade - bupivacaína e etidocaína. O avanço da tecnologia permitiu isolar os isômeros de substâncias quirais e promover uma avaliação clínica, observando-se o potencial tóxico e terapêutico de cada isômero separadamente.

Em 1991, Vanhoutte et al. realizaram estudos eletrofisiológicos com a bupivacaína resolvida, isto é, separada em seus enantiômeros. Foi demonstrada uma menor atividade depressora com a S(-) bupivacaína em relação à R(+) bupivacaína.

O domínio desta tecnologia permitiu o desenvolvimento, exclusivamente no Brasil, da levobupivacaína: S 75% - R 25%, anestésico local em que se procurou aproveitar o melhor de cada enantiômero para produzir um medicamento menos cardiotoxico e menos neurotóxico, porém com qualidade anestésica preservada.



Referências: 1. Pleitez V. O acaso, o preconceito e o método científico em Física. Rev Bras de Ens Fis, 1996, 18 (4) : 355-361. 2. Cattani M, Bassalo JMF. Atividade óptica de um meio dielétrico diluído: Pasteur e as simetrias moleculares. Rev Bras de Ens Fis, 2009, 31 (3) : 3304-3316. 3. Valente M. O modelo da esfera rígida em folha de cálculo: geometrias de repulsão mínima da tetra à nonacoordenação [Internet]. Portugal: Sociedade Portuguesa de Química; [acesso em 2017 abr 7]. Disponível em: <http://www.spq.pt/magazines/BSPQ/662/article/30001874/pdf>. 4. Carey FA. Química Orgânica – Vol 1. 7ª Edição. Porto Alegre: AMGH Editora; 2011. 5. Kekulé, A. (1858), Ueber die Constitution und die Metamorphosen der chemischen Verbindungen und über die chemische Natur des Kohlenstoffs. Justus Liebigs Ann. Chem., 106: 129–159. doi:10.1002/jlac.18581060202. 6. Chagas AP. 100 anos de Nobel- Jacobus Henricus van 't Hoff. Quim Nov Esc. 2001 Nov; 14. [Acessado em 2017 Jul 10]. Disponível em: <http://qnesc.sbgq.org.br/online/qnesc14/v14a05.pdf>. 7. Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC - Estereoisomeria: A interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. Rev Bras Anestesiologia, 1998; 48(5): 390-399. 8. Simonetti MPB, Oliveira LMC, Arasawa AH - Os trinta anos da cetamina: O itinerário de uma viagem farmacológica: Rev Bras Anestesiologia, 1998; 48(6): 521-530.



# Ketamin

## cloridrato de dextrocetamina

**Anestésico venoso  
que proporciona  
analgesia efetiva.** <sup>(1,2)</sup>

**4 X** + Estereosseletividade  
pelos receptores NMDA. <sup>(5)</sup>

**ANALGESIA SUPERIOR** <sup>(3,4)</sup>  
à cetamina racêmica.

**Contraindicação** - Absolutas: hipersensibilidade à cetamina e porfiria. Relativas: Hipertensão arterial, antecedentes de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca severa.

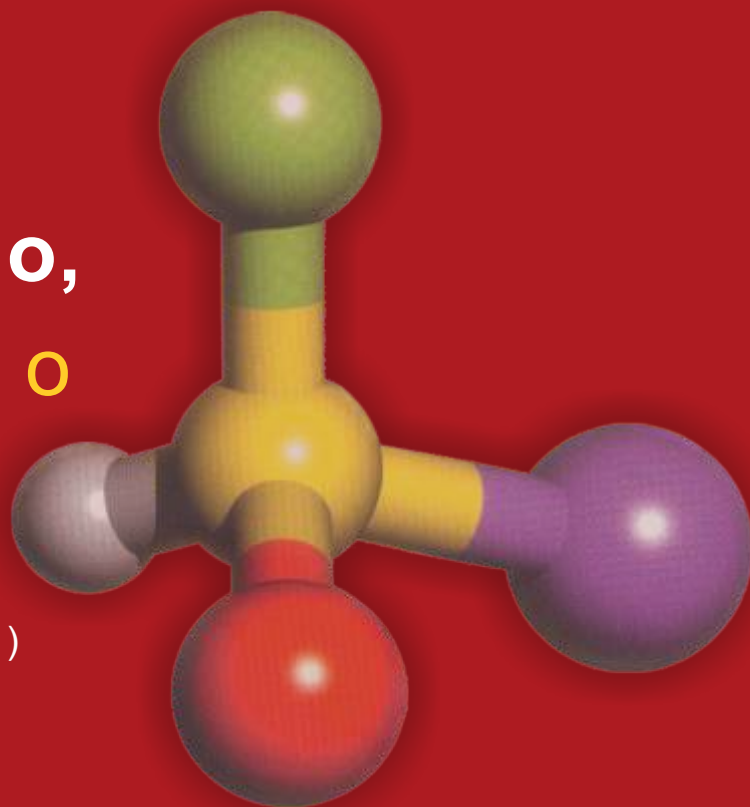
**Interações medicamentosas:** Tubocurarina, hidrocarbonetos halogenados, anti-hipertensivos, depressores do SNC, hormônios tireoidianos, diazepam.

Referências Bibliográficas: 1. Hong BH, Lee WY, Kim YH, Yoon SH, Lee WH. Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanyl-induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2011 Sep;61(3):238-43. 2. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. Anesthesiology. 2005 Jul;103(1):147-55. 3. Lauretti GR, Lima ICPR, Buscatti RY, Reis MP. Avaliação Clínica dos Efeitos Hemodinâmicos, Analgésicos, Psicodélicos e do Bloqueio Neuromuscular

# Ketamin NP

cloridrato de dextrocetamina

**Infusão de dextrocetamina no intra-operatório, reduz a dor e o consumo de analgésicos pós-operatórios.**<sup>(1)</sup>



**Apresentações:**<sup>(6)</sup>

Solução injetável - 50 mg/mL

Ketamin - Embalagem com 5, 25 ou 50 frascos-ampola contendo 10 mL.

Ketamin NP - Embalagem com 25 ampolas, sem conservantes, contendo 2 mL.

Informações resumidas para prescrição na página 2 desta edição.

**KETAMIN E KETAMIN NP SÃO MEDICAMENTOS. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

da Cetamina Racêmica e de seu S(+) Isômero. Rev Bras Anesthesiol 2000; 50(5): 357 – 62. 4. Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schnider TW, Zbinden AM. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. Br J Anaesth. 1996 Nov;77(5):625-31. 5. Ishizuka P, Garcia JBS, Sakala RK, Issy AM, Mutich SL. Avaliação da S(+) cetamina por via oral associada a morfina no tratamento da dor oncológica. Anesthesiol. 2007; 57(1):19-31. 6. Ketamin: cloridrato de dextrocetamina. Bula do medicamento.



# NOVABUPI<sup>®</sup>

cloridrato de levobupivacaína  
em excesso enantiomérico de 50%

**Anestésico loco-regional em estojos esterilizados que oferece maior tempo de analgesia e menor neuro e cardiotoxicidade.**<sup>(1-11)</sup>

**ANALGESIA** de até 15 horas em bloqueios periféricos.<sup>(10,11)</sup>

Todas as apresentações embaladas em estojos esterilizados Sterile Pack<sup>®</sup> rastreados pelo código DataMatrix<sup>®</sup>.



com e sem vaso

**0,25%**

Infiltração local.<sup>(1)</sup>  
Dor pós-operatória.<sup>(1)</sup>  
Analgesia do trabalho de parto.<sup>(2)</sup>

com e sem vaso

**0,50%**

Epidural:<sup>(3,4,5)</sup>  
Bloqueios dos nervos periféricos.<sup>(6-8)</sup>  
Isobárica:  
Raquianestesia.<sup>(9)</sup>

com e sem vaso

**0,75%**

Anestesia Oftálmica.<sup>(8)</sup>

**CONTRAINDICAÇÕES:** · Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer anestésico do tipo amida · Novabupi com vasoconstritor: Hipersensibilidade aos bissulfitos · Bloqueio anestésico paracervical obstétrico. Deve-se ter em mente a possibilidade da participação da epinefrina, na piora de quadros como hipertensão arterial, moléstias vasculares periféricas, diabetes, hipertireoidismo e em pacientes em tratamento com antidepressivos tricíclicos. Novabupi<sup>®</sup> Isobárica; Não deve ser utilizada nas situações que contraindiquem a raquianestesia.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Administração conjunta com outros anestésicos locais ou substâncias relacionadas estruturalmente aos anestésicos locais do tipo amida podem ter seus efeitos tóxicos aumentados. Drogas vasopressoras e ocitócicas do tipo ergot podem causar hipertensão grave persistente ou acidentes cerebrovasculares. Fenotiazinas e as butirofenonas podem alterar o efeito pressor da epinefrina. Arritmias cardíacas graves podem ocorrer se preparações contendo epinefrina são empregadas durante ou após a administração de anestésicos inalatórios.

**Referências Bibliográficas:** 1. Imbelloni LE, Beato L, Beato C, Cordeiro JA, Souza DD. Analgesia pós-operatória com bloqueio bilateral do nervo pudendo com bupivacaína S75-R25 a 0,25%. Estudo piloto em hemorroidectomia sob regime ambulatorial. Rev Bras Anestesiol 2005; 55:6:614-621. 2. Duarte NMC, Caetano AMM, Lima LC, Chagas AS. Estudo comparativo entre bupivacaína racêmica (S50-R50) a 0,125% e Bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% (S75R25) a 0,125% e 0,25% em anestesia peridural para analgesia de parto. Rev. Bras. Anestesiol 2008; 58: 1:5-14. 3. Côrtes CAF, Oliveira AS, Castro LFL, Cavalcanti FS, Serafim MM, Taia C, Filho ST. Estudo Comparativo entre Bupivacaína a 0,5% Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% e Ropivacaína a 0,75% Associadas ao Fentanil em Anestesia Peridural para Cesarianas. Rev Bras Anestesiol 2003;53:2:177-187. 4. Tanaka PP, Souza RO, Salvalaggio MFO, Tanaka MAA. Estudo Comparativo entre a Bupivacaína a 0,5% e a Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em Anestesia Peridural em Pacientes Submetidos a Cirurgia Ortopédica de Membros Inferiores. Rev Bras Anestesiol 2003;53:3:331-337. 5. Valinetti EA. Eficácia anestésica local da mistura enantiomérica de bupivacaína (S75R25) associada ou não à clonidina para anestesia caudal em crianças. Estudo comparativo com a bupivacaína racêmica (SR50). São Paulo Med J. 2005;123(Suppl):33. 6. Volpato MA, Ranali J, Ramacciato JC, et al. Anesthetic Efficacy of bupivacaine solutions in inferior alveolar nerve block. Anesth Prog. 2005; 52:132-135. 7. Soares LF, Barros ACM, Almeida GP, Boos GL, Oliveira Filho GR. Volume Anestésico Mínimo para bloqueio retrobulbar extraconal: comparação entre soluções a 0,5% de bupivacaína racêmica, de levobupivacaína e da mistura enantiomérica S75/R25 de bupivacaína. Rev Bras Anestesiol 2005; 55:3: 263-268. 8. Cangiani LH, Cangiani LM, Pereira AMSA. Bupivacaína com Excesso Enantiomérico (S75-R25) a 0,5%. Bupivacaína Racêmica a 0,5% e Lidocaína a 2% no Bloqueio do Nervo Facial pela Técnica de O'Brien: Estudo Comparativo. Rev Bras Anestesiol 2007; 57: 2: 136-146. 9. Imbelloni LE, Lúcia B. Comparação entre bupivacaína racêmica (S50-R50) e mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25), ambas isobáricas, a 0,5 por cento em raquianestesia. Estudo em cirurgias ortopédicas. Rev. Bras. Anestesiol; 2001. 51(5):369-376. 10. Canedo JLP, Sarcinelli AC, Silva MLH, Miglioli R. Comparação entre a Levobupivacaína S75-R25 a 0,75% e Ropivacaína 1% na anestesia para cirurgia de catarata. Resultados Parciais: Estudo Comparativo. Rev Bras Anestesiol 2004; 54 (Supl 33): CBA 133. 11. Delfino J, do Vale NB. Bupivacaína Levógiro a 0,5% Pura versus Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em Anestesia Peridural para Cirurgia de Varizes. Rev Bras Anestesiol 2001; 51: 6: 474 - 482. 12. Cline E, Franz D, Polley RD, Maye J, Burkard J, Pellegrini J. Analgesia and effectiveness of levobupivacaine compared with ropivacaine in patients undergoing an axillary brachial plexus block. AANA J. 2004 Oct;72(5):339-45. 13. Resolução-RDC Nº 54 de 10 de dezembro de 2013 [Internet]. Ministério da Saúde. 2013 [citado 22 out 2015]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0054\\_10\\_12\\_2013.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0054_10_12_2013.pdf) 14. Fernandes CR, Fonseca NM, Rosa DM, Simões CM, Duarte NMC. Brazilian Society of Anesthesiology Recommendations for Safety in Regional Anesthesia. Rev Bras Anestesiol. 2011; 61 (5): 668-694. 15. Novabupi<sup>®</sup> - com e sem vasoconstritor e Novabupi<sup>®</sup> isobárica: cloridrato de levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50%. Bula do medicamento.

Informações resumidas para prescrição na página 2 desta edição.

 SAC  
0800 7011918

[www.cristalia.com.br](http://www.cristalia.com.br)

 CRISTÁLIA  
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.