

Curarizantes - Das Suas Origens aos Dias de Hoje

Danilo Freire Duarte, TSA¹

Duarte DF - Curarizantes - Das Suas Origens aos Dias de Hoje
UNITERMOS - ANESTESIOLOGIA, História; BLOQUEADO-
RES NEUROMUSCULARES

Duarte DF - Curare and Curare-Like Drugs: From the Beginning
to the Present Days

KEY WORDS - ANESTHESIOLOGY: History; NEUROMUS-
CULAR BLOCKERS

São denominadas curarizantes as substâncias que atuam de modo similar ao do curare tendo portanto como principal local de ação os receptores colinérgicos nicotínicos localizados na placa motora. A designação de bloqueadores neuromusculares engloba, além das substâncias que atuam nesses receptores, aquelas que de algum modo interferem com a transmissão neuromuscular como, por exemplo, no processo de síntese ou de liberação da acetilcolina. A denominação de relaxantes musculares, embora seja a mais habitual, se estende a todas as drogas que exercem esse efeito, incluindo aquelas que atuam fora da placa motora¹.

Na época em que os exploradores do novo mundo tomaram conhecimento dos curarizantes, que eram, então, empregados pelos índios da América do Sul, como venenos em suas flechas, era inimaginável que essas substâncias, seus princípios ativos e os produtos que foram sintetizados à sua imagem, viessem a desempenhar um papel tão importante em algumas especialidades médicas, especialmente na Anestesiologia.

É sabido que os diversos anestésicos disponíveis sempre se mostraram inadequados para promover relaxamento muscular satisfatório, principalmente em cirurgia intra-abdominal, desde que administrados de modo seguro para o paciente. Esse inconveniente foi contornado nos dias atuais pelo emprego dos agentes curarizantes.

A denominação de curare tem sido atribuída a Acuña, famoso jesuíta que descreveu o veneno das flechas indígenas no livro *Nuevo descubrimiento del gran rio de las Amazonas*, publicado em 1641. Contudo, é provável que outros nomes como *Woorari*, *Wourari*, *Wooraru*, *Wuraly*, *Ourary* ou *Urari* fossem mais usados, originalmente, pelos índios Sul-Americanos².

Provavelmente as primeiras referências ao veneno das setas indígenas tenham sido feitas por Pietro Martire d'Anghera, um italiano de Milão que migrou para a Espanha e, como súdito da Rainha Isabel, viajou para as Américas. Suas famosas crônicas começaram a aparecer em 1504 e foram condensadas na obra *De orbe novo*, publicada em 1516. Nessa obra se encontra uma descrição do veneno utilizado pelos índios da América equatorial em suas flechas³.

Contudo, foi Sir Walter Raleigh, uma mistura de soldado, poeta, historiador e pirata que após sua viagem às Guianas, entre 1594 e 1595, descreveu, de uma maneira mais completa, o que era conhecido até então sobre o veneno fabricado pelos nativos.

Os curares são provenientes de diversas espécies de plantas pertencentes, principalmente, a duas famílias: Loganiáceas e Menispermáceas (Quadro I). Vários alcalóides com ação curarizante foram obtidos de espécies do gênero *Erythrina*, mas, ao que se sabe, nenhum desses alcalóides foi empregado para envenenar setas³.

Quadro I - Curarizantes: Origens Vegetais

Loganiáceas	Menispermáceas
<i>Strychnos toxifera</i>	<i>Chondodendron tomentosum</i>
<i>Strychnos solimoesana</i>	<i>Chondodendron limacifolium</i>
<i>Strychnos castelneana</i>	<i>Chondodendron multiflorum</i>
<i>Strychnos lethalis</i>	<i>Chondodendron candicans</i>
	<i>Chondodendron platyphyllum</i>

A fabricação dos curares obedecia a um ritual misterioso. É indubitável que havia variações no processo de obtenção do curare entre as diversas tribos que habitavam a área de utilização dessa substância que abrangia as Guianas, a região ao sul do Orenoco, o alto rio Jari, o território do estado do Pará na vizinhança das Guianas, o território do Rio Branco, a região do alto e baixo rio Negro e do Solimões, a região do alto Amazonas no Peru e no Equador, a bacia do Guaporé, na Bolívia e a região do Juruena, em Mato Grosso⁴. Vários ingredientes eram adicionados, tais como folhas de vegetais, dentes de animais e pimenta, dependendo da nação indígena responsável pela fabricação^{2,3}. Todavia, o processo como um todo pode ser assim resumido^{2,3,5}: fragmentos de uma das plantas da qual se obtinha o curare eram colocados com água em uma vasilha e submetidas à cocção. O líquido

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, SC
1. Livre Docente de Farmacologia - UFSC; Ex Professor Titular de Anestesiologia - UFSC

Apresentado em 06 de janeiro de 2000
Aceito para publicação em 23 de fevereiro de 2000

Correspondência para Prof. Dr. Danilo Freire Duarte
Rua Armínio Tavares, 67/802
88015-250 Florianópolis, SC

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

obtido pós-cocção, contendo os princípios ativos, era filtrado em folhas e depositado em potes de barro, sob fogo brando, com o que ocorria a evaporação do veículo. A massa resultante, de cor escura, era então acondicionada, conforme a tribo, em um dos seguintes depósitos: potes de barro (*pote-curares*), cabaças (*calabash-curares*) e tubos de bambu (*tubo-curares*).

Passaram-se dois séculos antes que o interesse inicial pelos curares fosse retomado. Da monografia escrita por McIntyre³ e do trabalho publicado pelo mesmo autor em 1959⁶ que descreve, com muita propriedade, as principais experiências realizadas com essa droga no final do século XVIII e no início do século XIX, resumimos as mais importantes.

A primeira delas foi realizada por De la Condamine, no território que hoje corresponde à Guiana Francesa, e posteriormente repetidas em Leyden, na Holanda. Essas experiências realizadas em aves feridas com flechas envenenadas não foram significativas do ponto de vista farmacológico. Permiteu demonstrar, no entanto, que os animais mortos por curare não eram nocivos quando serviam de alimento, e que o açúcar não era um antídoto para essa droga, como se admitia anteriormente. Em 1881, Sir Brodie demonstrou que animais curarizados podiam ser mantidos vivos desde que fosse instituída respiração artificial. É curioso assinalar que essa respiração era obtida com insuflação dos pulmões por um sistema de fole conectado diretamente com um tubo inserido na traquéia. Outros métodos de respiração artificial falhavam e a explicação provável era, pelo menos em parte, a constrição bronquial causada pelas amostras de curare cru utilizadas nas experiências. Obviamente, na época em que essas experiências foram realizadas, a liberação de histamina por drogas e nem mesmo a existência desse autacóide era conhecida. Mais ou menos na mesma época, Charles Waterton ampliou as experiências de Brodie. Waterton injetou o curare num asno que morreu rapidamente. Num segundo animal da mesma espécie ele injetou o curare numa pata garroteada e o animal se manteve vivo durante uma hora. Feita a liberação do garrote o animal morreu pouco depois. Um terceiro asno foi mantido vivo por duas horas depois da injeção do curare, mediante respiração artificial e, após esse tempo, recuperou-se espontaneamente.

Somente em meados do século XIX foi possível elucidar o local de ação do curare através das magistrais experiências realizadas por Claude Bernard². Esse cientista ligou o membro posterior de uma rã de modo a interromper a circulação, depois de ter isolado o ciático. A injeção de uma solução de curare no saco linfático desse animal provocava paralisia dos músculos esqueléticos, exceto daqueles abaixo da ligadura mencionada. Claude Bernard verificou que os músculos pós-ligadura respondiam à estimulação do ciático enquanto os demais, embora paralisados, reagiam à estimulação direta. Num segundo experimento o pesquisador utilizou preparações nervo-músculo isolado de duas rãs. Mergulhava o nervo de uma das preparações (A) e o músculo da outra (B) em solução de curare. A estimulação do nervo curarizado promovia contração do músculo correspondente, porém a estimulação do nervo na preparação (B) não provocava a

resposta contrátil esperada, embora a estimulação direta do músculo promovesse contração. Esse conjunto de experiências permitia concluir que o curare não atuava nem no nervo nem no músculo e sim em algum ponto da junção entre eles. Em outra publicação Claude Bernard⁷ consolidou sua convicção de que o curare não afetava o Sistema Nervoso Central e tampouco a sensibilidade, tendo sua atuação restrita à área motora periférica. O resultado de experiências realizadas por Kölliker e publicadas em 1856⁸ confirmaram as conclusões de Claude Bernard.

A identificação do local de ação das substâncias curarizantes propiciou uma intensa investigação a respeito da estrutura da junção neuromuscular, que resultou na descrição da Placa Motora, por Kühne, ainda no século passado, e que se constituiu na principal fonte de informação sobre esse tópico, até que Costeaux, em 1947, acrescentasse novos conhecimentos⁹. Contudo, somente após a utilização da microscopia eletrônica os estudos sobre a placa motora puderam ser completados.

O estudo do curare, do ponto de vista químico, teve início em 1820, quando Bossingault, atendendo a um convite de Bolívar, instalou, em Bogotá, um Instituto de Pesquisa e nele realizou as primeiras investigações sobre os princípios ativos dessa substância¹⁰. Todavia, coube a Boehm, no final do século passado^{11,12}, demonstrar que os alcalóides existentes no curare podiam ser divididos em dois grupos: alcalóides quaternários (bases quaternárias de amônio), obtidos em estado amorfo e denominadas genericamente de curarinas, que apresentavam grande potência curarizante e alcalóides terciários, obtidos em estado amorfo ou cristalino, genericamente denominados curinas, que apresentavam propriedade curarizante nula ou pequena. De um tubocurare Boehm obteve uma curarina amorfa de grande potência que, em função da sua origem, denominou tubocurarina. Do curare de pote isolou uma curarina amorfa, também muito potente, que chamou de protocurarina, além de alcalóides terciários, cristalizáveis e de pequena potência. Do curare de cabaça obteve, igualmente, uma curarina amorfa muito ativa e curarinas amorfas e pouco potentes.

Em 1935, King¹³, de duas amostras de curare que lhes foram cedidas pelo Museu Britânico, cristalizou o princípio amorfo que havia sido denominado de tubocurarina por Boehm, determinou sua composição, relacionou sua estrutura química com a dos alcalóides fisiologicamente inativos e verificou que o cloreto de tubocurarina é dextro-rotatório. Constatou ainda que a tubocurarina pode ser identificada como uma bis-benzil-isoquinolina. A d-tubocurarina foi isolada posteriormente, em 1943, por Wintersteiner e Dutcher¹⁴.

Os alcalóides oriundos do curare de cabaça foram melhor estudados a partir de 1937, por vários autores¹⁵. A substância que despertou maior interesse nesse grupo foi a Toxiferina I, um potente curarizante em cuja estrutura química é encontrado apenas um nitrogênio quaternário. Na mesma época, foi isolado da *Erythrina americana*, por Flokers e cols¹⁶ a β -erythroidina que, apesar de não conter nitrogênio quaternário em sua estrutura química, mantém indiscutível atividade curarizante.

Embora o conhecimento da química dos curares constituísse um indubitável progresso, somente após consolidada a teoria da transmissão sináptica, por intermédio de mediadores químicos, foi possível esclarecer o mecanismo de ação dos curarizantes. Essa teoria foi desenvolvida a partir dos anos 20 por Otto Loewi. Esse autor concebeu a seqüência experimental numa noite de insônia e logo na manhã seguinte as experiências foram materializadas no laboratório¹⁷. Dois corações de rãs foram isolados, ficando um deles com a inervação íntegra, sendo o outro desnervado. Ambos foram perfundidos pela técnica de Straub e mantidos em relação um com o outro por um tubo comunicante. Foi demonstrado que a excitação do vago produzia assistolia no coração inervado e, após curta latência, produzia bradicardia no segundo coração, como se seu próprio vago tivesse sido estimulado. A conclusão óbvia era que a estimulação do vago promovia a liberação de uma substância química capaz de gerar o efeito observado no coração desnervado. Essa substância, com características vagomiméticas, foi denominada *Vagusstoff* e sua identificação com a acetilcolina resultou de pesquisas realizadas por Loewi e sua escola entre 1921 e 1927¹⁰. Em 1934, Sir Henry Dale consolidou a teoria da transmissão do impulso nervoso por mediadores químicos. Os estudos desse autor e de seus colaboradores, realizados entre 1934 e 1936, demonstraram, de forma irrefutável, que a acetilcolina promovia contração dos músculos esqueléticos similares àquela obtida com a estimulação de um nervo motor, e que o curare não inibia a síntese da acetilcolina, embora inibisse a resposta de um músculo esquelético à estimulação do nervo correspondente¹⁸⁻²⁰.

Contudo, pelo menos nos anos iniciais da década de 30, persistia a controvérsia entre a teoria químico-elétrica de Feldberg e a teoria eletroquímica de Nachmanson¹⁵. A primeira justificava a despolarização da placa motora pela acetilcolina, que era secretada na membrana terminal e atravessava a fenda sináptica. A segunda admitia que a corrente elétrica, gerada na membrana terminal, saltava através da fenda sináptica e liberava a acetilcolina na membrana pós-juncional. Ficava claro dessa maneira que, para se ter um conhecimento mais preciso do mecanismo de ação das drogas curarizantes era necessário aprofundar os conhecimentos da fisiologia da junção neuromuscular. No início da década de 50 a anatomofisiologia dessa estrutura já estava delineada¹⁵, restando esclarecer detalhes, entre os quais a natureza do receptor colinérgico.

Chagas, Bovet e Solero foram precursores na identificação de uma *substância receptora* ao perceberem que no *Electrophorus electricus*, um peixe da região amazônica, quando curarizado, a paralisia muscular e a inibição do órgão elétrico se instalava em 20 minutos. Contudo, a duração da paralisia muscular tinha duração de 6 a 8 horas, enquanto a inibição das descargas elétricas persistia de 24 a 96 horas²¹. Em trabalho posterior, Chagas e cols demonstraram que a fração protéica obtida do órgão elétrico do *Electrophorus electricus* era capaz de se combinar com curare radioativo e que nessa fração estaria, provavelmente, o receptor colinérgico envolvido com a curarização²². Com base em estudos realizados

a partir dessa observação, Chagas e cols identificaram um complexo formado pelo triiodeto de galamina e um componente protéico celular, muito provavelmente uma glicoproteína²³. Não proclamaram o isolamento do receptor, mas sugeriram que a substância receptora deveria ser um complexo glicoprotéico contendo acetil-galamina.

Foi posteriormente esclarecido que o receptor colinérgico da placa motora é do tipo nicotínico e, portanto, ligado diretamente ao canal iônico. Esse tipo de receptor é composto por macromoléculas, constituídas por várias subunidades, formando um canal central (ionoforo). Em pelo menos uma dessas subunidades encontra-se o local de reconhecimento do neurotransmissor e/ou do fármaco²⁴.

Os receptores nicotínicos situados na junção neuromuscular, identificados através da microscopia eletrônica, têm localização pré-sináptica, pós-sináptica ou extra-juncional²⁵. O receptor pós-sináptico é formado por cinco subunidades de glicoproteínas designadas α , β , γ e ϵ ²⁶. Duas subunidades são do tipo α e nessas, em pontos específicos que correspondem às posições 172 e 201 da cadeia de aminoácidos, se ligam a acetilcolina e outros agonistas²⁵. A ocupação de, pelo menos, uma das subunidades α por um antagonista impede a abertura do canal e a conseqüente migração de íons. Muito antes que esses conhecimentos fossem consolidados, os curarizantes já estavam sendo utilizados em anestesia e em outras especialidades médicas.

As primeiras tentativas do uso do curare em seres humanos portadores de tétano, hidrofobia e coréia datam do século passado²⁷. Em 1859, Spencer Wells administrou curare em três pacientes acometidos de tétano. Embora esses pacientes apresentassem melhoras no que se refere às convulsões, dois deles morreram em virtude da depressão respiratória. Busch também tentou, sem sucesso, aliviar as contrações tetânicas de um soldado ferido na batalha de Königgrätz, em 1866²⁸. Em 1912, Låwen foi o primeiro a tentar o emprego do curare em paciente anestesiado, também sem sucesso. Esse cirurgião de Leipzig utilizou um potente extrato de calabash curare preparado por Boehm que, na maioria das vezes, contém C-toxiferina I, e descreveu os princípios que devem governar o uso de curarizantes na prática anestésica²⁷.

Em todas as tentativas pioneiras foram empregadas preparações de curare contendo muitas impurezas, e não havia uma possibilidade de padronização no que concerne à dose. A partir de 1935, embora a estrutura química da d-tubocurarina fosse conhecida, sua complexidade desencorajou qualquer esforço no sentido de obter sua síntese. Todavia, um conjunto de circunstâncias favoráveis propiciou o uso clínico do curare no alvorecer dos anos 40.

Richard G Gill, filho de um médico que trabalhava em Washington, apresentou sinais de distúrbios motores após um acidente e, em consulta a um neurologista, recebeu a desagradável notícia de que era portador de esclerose múltipla, diagnóstico que ele nunca aceitou. Decidiu então voltar ao Equador, onde ele já havia estado e se relacionado com indígenas, em busca de reabilitação com medicação natural. Felizmente o processo patológico de que era portador entrou

em remissão e ele voltou aos Estados Unidos, em 1938, trazendo 25 libras de curare cru, além de outras plantas medicinais usadas pelos indígenas²⁷. O curare foi oferecido por Gill ao laboratório Squibb, onde um dos seus pesquisadores, H. A. Holaday havia desenvolvido um teste que consistia na injeção de uma solução aquosa de curare na veia da orelha de coelho (0,1 ml a cada 15 seg) até que ocorresse perda do tono da musculatura do pescoço com conseqüente queda da cabeça *Rabbit head-drop test*⁶. Esse teste permitia padronizar as doses da solução e, em decorrência, propiciou uma preparação confiável de curare, comercializada com o nome de Intocostrin[®]²⁹.

A introdução do Intocostrin[®] na prática médica foi muito bem sumarizada por Bodman e Gillies²⁹. Lewis, médico do laboratório Squibb, ofereceu o Intocostrin[®] ao Dr. A. E. Bennett, um neuro-psiquiatra de Omaha, que estava tratando pacientes esquizofrênicos com quimioconvulsão e tinha a lamentar que as contrações provocadas pelo pentilenotetrazol (Cardiazol[®]) fossem de tal forma violentas que resultavam num alto percentual de fraturas. Bennett, incentivado por McIntyre, Prof. de Fisiologia e Farmacologia em Nebraska, administrou pequenas doses de Intocostrin[®] em seus pacientes e ficou tão entusiasmado que, além de publicar os resultados³⁰, documentou-os numa fita que foi exibida, em 1940, em New York, durante o 91º *Meeting Anual da American Medical Association*. Posteriormente o produto foi oferecido para Rovenstein, anestesiológista do Columbia Medical School, para ser testado. Rovenstein determinou a E.M. Paper, um dos seus assistentes, que experimentasse a droga em dois pacientes que estavam sendo anestesiados com éter. Os efeitos observados foram tão intensos que a recuperação exigiu cuidados prolongados. Dessa forma, os resultados não foram considerados convincentes. Harold Griffith, que havia assistido à fita sobre Intocostrin[®] no encontro de New York, resolveu realizar um teste no Hospital Homeopático de Montreal, no Canadá. Assim, no dia 23 de Janeiro de 1942, Griffith e sua assistente Enid Johnson injetaram o curarizante em um jovem musculoso que estava sendo anestesiado com ciclopropano para submeter-se a uma apendicectomia. O sucesso obtido nessa cirurgia motivou o emprego do Intocostrin[®] numa série de 25 casos que foram objeto de uma publicação pioneira sobre a utilização do curare em anestesia³¹.

Um ano depois, Cullen publicou resultados favoráveis numa série de 131 casos nos quais o curare foi usado para promover relaxamento muscular em pacientes anestesiados³². Esse autor confessa que, em 1940, havia testado o curare em cães com resultado desanimador, já que esses animais, além de salivarem profusamente, apresentaram grande depressão respiratória e movimentos convulsivos. Acrescenta, contudo, que se sentiu estimulado a reavaliar essa droga face aos resultados animadores descritos por Griffith e Johnson.

Na Inglaterra, Gray e Halton usaram um curarizante pela primeira vez em 1944³³. Em lugar de extrato de curare usaram a d-tubocurarina numa série de 1.049 casos. Com base na experiência adquirida, sugeriram técnicas para o emprego do

curare em anestesia de curta duração e em anestésias prolongadas. Sublinharam que essa substância não tem ação anestésica e comentaram a perda dos sinais clássicos da profundidade da anestesia. Enfatizaram a facilidade em manter respiração artificial nos pacientes curarizados.

Tão logo foi expandido o uso dessa substância, surgiram duas escolas disputando as técnicas a serem utilizadas quando de sua administração²⁹. A Escola Norte-Americana, incluindo o Canadá, preferia utilizá-las em doses moderadas, tão somente para intensificar o relaxamento obtido com o anestésico, e *assistindo* a respiração, quando necessário, A Escola Inglesa defendia a administração de doses maiores, a ponto de paralisarem a musculatura respiratória e, como um corolário, *respiração controlada*. Uma conseqüência ao uso dessa técnica foi a substituição de um plano profundo de anestesia por planos superficiais, inclusive para promover o relaxamento das cordas vocais necessários à intubação traqueal.

A aceitação crescente do curare induziu químicos e farmacologistas a perseguirem a síntese de produtos que apresentassem vantagens sobre seus congêneres naturais. O período entre 1945 e 1952 foi especialmente fértil a esse propósito, e a estrutura química da d-tubocurarina foi tomada como modelo, sendo considerada em especial a presença de dois amônios quaternários separados por uma distância de 14Å. Esse conceito químico não se manteve em nossos dias, por se ter conhecimento de que a distância de 14Å não é essencial para que a substância mantenha efeito curarizante.

Devem ser apresentados, inicialmente, dois produtos semi-sintéticos: o dimetil-éter da d-tubocurarina e o dimetil-éter da metilbebeerina. O primeiro, obtido por King ainda na década de 30¹³, teve sua atividade farmacológica demonstrada por Dutcher, em 1946⁴, e sua eficácia clínica constatada por Wilson e col em 1950. O segundo foi obtido no Brasil pela alquilação da bebeerina, isolado do *Chondodendron platyphylun*³⁴. Esse produto foi comercializado com o nome de Kondrocurare e utilizado pela primeira vez em anestesia por Patury e Souza, em 1948³⁵.

Vários produtos sintéticos surgiram no período mencionado. Alguns eram estruturados em cadeias abertas de átomos de carbono, contendo dois nitrogênios quaternários. O decametônio é o protótipo desse grupo³⁶, embora tenha tido um uso limitado na prática anestésica. Estudos independentes realizados por Bovet e col e por Butle e Zaimes, em 1949, demonstraram que os ésteres da colina, em especial os formados com o ácido succínico, promoviam bloqueio muscular de curta duração⁴. Dois desses ésteres foram estudados na Inglaterra e denominados suxamethonium e suxethonium. O primeiro deles tornou-se conhecido como succinilcolina e, ainda que com reservas, é utilizado até os dias de hoje. A succinilcolina, ao contrário da d-tubocurarina e dos curarizantes a ela similares, não atuava inibindo a ação da acetilcolina e sim despolarizando a placa motora de modo similar ao neurotransmissor. Essa distinção serviu de critério para a classificação dos curarizantes em Despolarizantes e Adespolarizantes que persiste até os dias atuais, substituindo as anteriores que, baseadas em critérios diferentes, classificava os cu-

rarizantes em leptocurares e paquicurares ou ainda em agentes competitivos e não competitivos¹⁵.

Duas outras drogas com estrutura química similar foram sintetizadas e avaliadas clinicamente nesse período: o hexabí-carbacholine (Imbretil[®]) e o G25178 (Prestonal[®]). Ambas promoviam uma despolarização inicial seguida por um bloqueio do tipo adespolarizante^{4,15}.

Outros curarizantes sintetizados na mesma época tinham peso molecular mais elevado, apresentavam em suas estruturas químicas cadeias hexagonais de átomos de carbono e atuavam de modo similar à d-tubocurarina.

Bovet e col, estudando compostos mono e polifenólicos, constataram que alguns deles apresentavam propriedades curarizantes. O triiodo-etilato de galamina, no qual essas propriedades eram mais intensas, foi comercializado com o nome de Flaxedil[®] e largamente utilizado na prática anestésica⁴. Dois outros derivados quinolínicos foram estudados a partir de 1950: o Laudexium[®] (laudanósina) e o Mitolon[®] (benzoquinônio). Ambos, por apresentarem problemas para uso clínico, principalmente o mitolon que possuía intensa ação muscarínica, foram abandonados¹⁵.

No Brasil, o interesse pelos curarizantes ocorreu ainda na década de 40. É válido lembrar que, no campo da Farmacologia, Vital Brasil, em 1944, publicou os primeiros resultados de suas pesquisas com os alcalóides solúveis do *Chondrodendron platyphyllum*³⁷. A primeira anestesia em que foi empregado curare no Brasil foi realizada por Antônio Patury e Souza, no dia 18 de maio de 1945³⁸. O Dr. Patury utilizou Intocostrin[®], trazido dos Estados Unidos pelo Prof. Ugo Pinheiro Guimarães, Catedrático da 2ª Cadeira de Clínica Cirúrgica da Faculdade Nacional de Medicina. O Intocostrin[®] foi administrado em um paciente anestesiado com ciclopropano para ser submetido a uma apendicectomia, reproduzindo-se, dessa forma, o emprego pioneiro do curare no Canadá por Griffith e Johnson³¹. Patury e Souza foi, também, pioneiro no emprego do kondrocurare ao anestésiar com ciclopropano, no dia 17 de março de 1947, uma paciente portadora de câncer de estômago, submetida a uma laparotomia. Esse mesmo autor publicou, um ano mais tarde, sua experiência experimental e clínica com uma mistura de Pentotal-Kondrocurare³⁹.

O interesse dos argentinos pelos curarizantes foi manifestado no segundo lustre da década de 40⁴⁰, justificando sua escolha como tema oficial do 3º Congresso Argentino de Anestesiologia. Gil Soares Bairão foi o relator desse tema e apresentou uma extensa atualização dos conhecimentos sobre curarizantes, posteriormente publicada na Revista Brasileira de Anestesiologia⁴¹. Também, na década de 50, vários trabalhos foram publicados no Brasil sobre curarizantes. Dois deles eram trabalhos de revisão^{42,43}. Três relatavam a experiência pessoal com curarizantes que estavam sendo lançados na época⁴⁴⁻⁴⁶. Dois outros avaliavam o uso do curare em obstetrícia⁴⁷ e em oftalmologia⁵. É válido lembrar que, ainda nos anos 40, várias experiências foram relatadas com o emprego dessas drogas em convulsoterapia, no controle das convulsões tetânicas, em Síndrome de Parkinson, em rigi-

dez decorrente de lesões piramidais^{48,49} e, até mesmo, em reações transfusionais não hemolíticas⁵⁰.

No final da década de 50 os efeitos produzidos pelo curare e pelas drogas sintéticas similares sobre o Sistema Nervoso Autônomo, com conseqüentes manifestações cardiovasculares, bem como a liberação de histamina desencadeada por vários deles, já estavam devidamente documentados⁵¹, justificando a busca de novos curarizantes destituídos de ações outras que não as exercidas na placa motora.

No primeiro lustro dos anos 60 teve início o emprego clínico da diali-nor-toxiferina, cujas propriedades farmacológicas haviam sido estudadas no final dos anos 50^{52,53}. Essa substância parecia apresentar algumas vantagens sobre os similares utilizados até então, principalmente no que concerne à estabilidade cardiovascular. Contudo, essa visão otimista não foi confirmada⁵⁴.

Em meados dos anos 70 foi investigado, experimental e clinicamente, o AH8165, um derivado azobis-aril-imidazo-pirimidínico (fazadínio), capaz de promover bloqueio neuromuscular adespolarizante⁵⁵, ainda que *in vitro* tenha sido demonstrada atividade despolarizante⁵⁶. No gato, o fazadínio promovia um bloqueio neuromuscular de instalação rápida e duração curta não acompanhado de efeitos cardiovasculares⁵⁷. Esses resultados não se reproduziram no homem⁵⁸, devendo ser acrescentado que a reversão do bloqueio, por vezes, não era tão facilmente obtida com o emprego de anticolinesterásicos^{56,59}.

Também nos anos 70 foi consolidado o uso clínico do brometo de pancurônio, que havia sido sintetizado ainda na década de 60. Essa substância apresenta um núcleo esteróide e promove um bloqueio neuromuscular do tipo adespolarizante. Foi utilizado pela primeira vez, em anestesia, por Baird e Reid, em 1967⁶⁰. Inicialmente foi inocentado de promover alterações cardiovasculares, através do Sistema Nervoso Autônomo. Hoje é sabido que o pancurônio eleva a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a pressão arterial em conseqüência de bloqueio vagal e de bloqueio de captação do neurotransmissor adrenérgico na porção terminal do nervo⁵⁴. No entanto, esse curarizante ainda é amplamente utilizado nos dias de hoje, e pode ser considerado o último representante da primeira geração ou o primeiro representante da segunda geração de curarizantes,

A partir dos anos 80 surgiu uma série de curarizantes do tipo adespolarizante, com grande potencialidade para o uso clínico, pertencentes a duas grandes famílias: os benzilisoquinolínicos e os aminoesteróides (Quadro II). Essas substâncias, que integram a 2ª geração de curarizantes, são destituídas de efeitos autonômicos quando administradas em doses habituais e não liberam histamina, pelo menos em quantidade expressiva, embora haja uma tendência para a liberação desse autacóide entre os benzilisoquinolínicos (Quadro II). Deve ser feita a ressalva que o atracúrio, em doses elevadas e, quando injetado rapidamente, pode liberar histamina num percentual elevado de pacientes⁶¹. De um modo geral, pode ser dito que os curarizantes da 2ª geração não exercem efeitos cardiovasculares⁶¹. Os que estão sendo mais utilizados em clínica anestésica, no momento, são o atracúrio e o vecurônio.

Quadro II - Curarizantes da Segunda Geração

	Uso Clínico Inicial	Efeito (Duração)	Histamina (Liberação)	Receptores Muscarínicos (Bloqueio)
Benzilisoquinolinas				
Atracúrio	1983	Intermediária	+	-
Doxacúrio	1991	Longa	-?	-
Mivacúrio	1992	Curta	+	-
Cisatracúrio	1995	Intermediária	-*	-
Aminoesteróides				
Vecurônio	1984	Intermediária	-	-
Piperocurônio	1991	Longa	-	-
Rocurônio	1994	Curta/Intermediária	-	+
Rapacurônio	1997	Curta	-	++

*Observações preliminares

A succinilcolina é o único representante das substâncias despolarizantes que permanece em uso clínico porque, apesar dos inconvenientes que apresenta, é o único agente disponível que, pela curta latência, permite uma intubação traqueal rápida e atraumática. Todavia, a tendência é abandonar o uso dessa droga, desde que apareça um curarizante com características similares no que concerne à rapidez com que se instala o bloqueio e à curta duração do efeito. Nesta década tem sido feito progresso a esse propósito com o aparecimento do rocurônio.

Deve ser lembrado, contudo, que o curarizante ideal deve apresentar as seguintes características:

- Promover um bloqueio do tipo adespolarizante;
- Não promover taquifilaxia nem apresentar efeito cumulativo;
- Não liberar histamina nem provocar reação do tipo alérgico;
- Não ter efeitos autonômicos, não comprometendo, em consequência, a estabilidade dos parâmetros circulatórios;
- Não dar origem a metabólitos tóxicos, quando biotransformado;
- Não ter seu efeito alterado em consequência da idade do paciente, da presença de distúrbios fisiológicos, como alterações da temperatura ou do equilíbrio ácido-base, ou da presença de entidades patológicas como neuropatias, falência de órgãos ou falhas genéticas;
- Não ter o perfil farmacocinético alterado e não propiciar o aparecimento de anormalidades neuromusculares quando usados por tempo prolongado;
- Não depender de refrigeração para sua conservação;
- Ter baixo custo.

Talvez não seja fácil a síntese de uma substância que preencha todos esses requisitos. Por isso mesmo, a busca desse curarizante ideal permanece como um desafio para farmacologistas e anesthesiologistas.

REFERÊNCIAS

01. Bourlillet F, Cheymol J - Pharmacologie des substances curarisantes, Curare - Symposium der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, Schwabe Ca-verlag, Brasil/Stuttgart, 1966;463-485.
02. Bernard C - Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, Paris, JB Baillièrre et fils, 1857.
03. Mc Intyre AR - Curare: Its history, nature and clinical uses, Chicago, University of Chicago Press, 1947.
04. Gray TC, The Gray TC - The Relaxants, em: Evans FT, Gray TC - General Anaesthesia, London, Butterworths Publ, 1959;1: 394-451.
05. Costa JH - Estudo do curare em oftalmologia. Rev Bras Anestesiologia, 1955;5:153-164.
06. Mc Intyre AR - Historical background, early use and development of muscle relaxants. Anesthesiology, 1959;20:409-415.
07. Bernard C - Analyse physiologique des propriétés des système musculaire et nerveux ou moyen du curare, CR Acad Sci, 1856;43:825-829.
08. Kölliker MA - Note sur l'action du curare sur le système nerveux, CR Acad Sci, 1856;43:791-792.
09. Vital Brasil O - Farmacologia da Junção Neuromuscular, em: Corbett CE - Elementos de Farmacodinâmica, São Paulo, 2ª Ed, Artes Médicas, 1966;77-106.
10. Rocha e Silva M - Fundamentos da Farmacologia. São Paulo, Edart, 1968;279-310.
11. Boehm R - Das Südamerikanisc pfeilghft - das Tubocurare, Abbandl d KS Geseltdsch d Wissensch, 1896;37:201-238.
12. Boehm R - Das Südamerikanisc pfeilghft - das calebassencurare, das topfcurare, Abbandl d KS d Wissensch, 1898;42:1-52.
13. King H - Curare alkaloids, part I, Tubocurarine, J Chem Soc, 1935;II:1381-1389.
14. Winterstein O, Dutcher JD - Curare alkaloids from Chondrodendron tomentosum, Science, 1943;97:467-470.
15. Foldes FF - Muscle Relaxants. Philadelphia, 2nd Ed, WB Saunders, 1959.
16. Folkers K, Major RT - Isolation of Erythroidine as alkaloid of curare action, J Am Chem Soc, 1937;59:1580-1581.
17. Mc Intyre - Curare y Compuestos Relacionados, em: Drill VA - Farmacologia Médica, México, Prensa Médica Mexicana, 1969;598-612.

18. Dale HH - Chemical transmission of effect of nerve impulse, *Br Med J*, 1934;1:835-841.
19. Dale HH, Feldberg W, Vogh M - Release of Acetylcholine at voluntary motor nerve endings, *J Physiol (London)*, 1936;86:353-380.
20. Brown GL, Dale HH, Feldberg W - Reaction to the normal mammalian muscle to acetylcholine and eserine, *J Physiol (London)*, 1936;87:394-424.
21. Chagas C, Bovet D, Sollero L - Curarisation musculaire et curarisation électrique chez le poisson *Electrophorus electricus* L, *Comp Rend Acad Sci*, 1953;236:1997-1999.
22. Chagas C, Pena Franca E, Hasson A et al - Studies of the mechanism of curarisation. *An Acad Bras Sc*, 1957;53-62.
23. Chagas C, Pena Franca E, Nishie K et al - A study of the specificity of the complex formed by Gallamine triethiodine with a macromolecular constituent of the electric organ, *Arch Biochem*, 1958;75:251-259.
24. Oliveira LF - Transmissão sináptica - *Rev Bras Anesthesiol*, 1994;44:25-33.
25. Donati F, Bevan DR - Postjunctional Mechanism Involved in Neuromuscular Transmission, em: *Booij LHDJ - Neuromuscular transmission*, London, BJM Publishing group, 1996;28-44.
26. Dreyer F - Acetylcholine receptor, *Br J Anaesth*, 1982;54:115-130.
27. Foldes FF - North American contributors to the introduction of South American arrow poison into anesthetic practice, *Seminars of Anesthesia*, 1944;13:277-285.
28. Frey R, Fischer F - Curare in Biologie und Medizin, Curare, Symposium der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, Schwabe Ca - Verlag, Basel/Stuttgart, 1966;399-411.
29. Bodman R, Gillies D - Harold Griffith: the evolution of modern anaesthesia, Toronto, Hannah Institute & Dundurn Press, 1992
30. Bennett AE - Curare: A preventive of traumatic complication in convulsive shock therapy, *Am J Psychiatry*, 1941;97:1040-1060.
31. Griffith H, Johnson GE - The use of curare in general anesthesia, *Anesthesiology*, 1942;3:418-420.
32. Cullen SC - The use of curare for the improvement of abdominal muscle relaxation during inhalation anesthesia, *Surgery*, 1943;14:261-266.
33. Grey TC, Halton J - A milestone in anaesthesia (d-tubocurarine chloride), *Proc R Soc Med*, 1946;39:400-409.
34. Vital Brasil O, Seba AR, Campos JS - Curare, obtenção e farmacologia do dimetiléter da metilbebeerina, *Bol Inst Vital Brasil*, 1945;5:79-96.
35. Guimarães UP, Souza AP, Vital Brasil O - O kondrocurare na anestesia por inalação, *Rev Bras Cirurg*, 1948;17:45-65.
36. Paton WD, Zaines EJ - Curare like action of polymethylene bis-quaternary ammonium salts, *Nature*, 1948;161:718-719.
37. Vital Brasil O, Seba RD, Campos JS - Propriedades curarizantes dos alcalóides solúveis do *Chondrodendium platyphylum*, *Bol Ins Vital Brasil*, 1944;28:8-26.
38. Meira DG - Contribuição à História da Anestesia no Brasil, Estado da Guanabara, Guanabara, 1968;1.
39. Souza AP - La anestesia intravenosa com la mezcla tionembutil-curare, *Rev Arg Anest Analg*, 1948;10:189-208.
40. Elder RO - Consideraciones sobre el uso del curare en anestesia general, *Rev Ass Med Argent*, 1947;61:425-426.
41. Bairão GS - Relaxantes musculares. *Rev Bras Anesthesiol*, 1952;2:13-68.
42. Frias E - Flaxedil; uma droga curarizante sintética. *Rev Bras Anesthesiol*, 1953;3:159-164.
43. Cardoso Filho P - Relaxantes musculares. *Rev Bras Anesthesiol*, 1956;6:223-228.
44. Obladem A, Obladem E - Celocurin: seu emprego como agente auxiliar para entubação traqueal. *Rev Bras Anesthesiol*, 1954;4:43-48.
45. Wagner E, Obladem A, Obladem E - Hexametileno bis-carbaminoilcolina (Imbretil) - um novo relaxante muscular. *Rev Bras Anesthesiol*, 1956;6:141-148.
46. Bairão GL, Juarez E, Pereira da Silva A et al - Resultados observados com o emprego do agente curarizante Laudexium (Laudolissim). *Rev Bras Anesthesiol*, 1959;9:181-186.
47. Vita C, Abreu L - Uso do curare em obstetrícia. *Rev Bras Anesthesiol*, 1955;5:133-152.
48. Vital Brasil O, Campos JS - Curare: sobre o emprego do Dimetiléter da metilbebeerina em clínica. *Bol Ins Vital Brasil*, 1945;5:97-114.
49. Novais AC - Emprego do curare em convulsoterapia. *Arq Neuro Psiq*, 1947;5:347-358.
50. Langhi DM - O curare nas reações pós-transfusionais não hemolíticas. *Rev Paul Med Cirurg*, 1950;59:208-210.
51. Paton WDM - The effects of muscle relaxants other than muscular relaxation. *Anesthesiology*, 1959;20:463-463.
52. Foldes FM, Wolfson R, Skoll M - The use of toxiferine for the production of surgical relaxation. *Anesthesiology*, 1961;22:93-99.
53. Foldes FM, Brown IM, Lunn JN et al - The neuromuscular effect of Diallyl-nor-toxiferine in anesthetized subjects. *Anesth Analg*, 1963;42:177-187.
54. Goldsmith AL, Scott APF, Savarese JL - The cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blocking agents. *Seminars in Anesthesia*, 1994;13:331-344.
55. Post EL, Sokoil MD, Gorgis SD et al - Action of a new muscle relaxant (AH8165) on neuromuscular transmission. *Anesthesiology*, 1975;42:240-244.
56. Hiser PT, Dretchen DL, Kruger GO - In vitro investigation of a new neuromuscular relaxant (AH8165). *Anesthesiology*, 1975;42:245-253.
57. Brittain RT, Tyers MB - AH8165 - a new short-acting competitive neuromuscular blocking drug. *Br J Pharmacol*, 1972;45:158-159.
58. Duarte DF, Pederneiras SG, Gesser N et al - Fazadínio: alterações cardiovasculares. *Arq Cat Med*, 1985;14:159-161.
59. Cane DR, Sinclair DM - The use of AH8165 for caesarean section. *Anaesthesia*, 1976;31:212-214.
60. Baird WLM, Reid AM - The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. *Br J Anaesth*, 1967;39:775-780.
61. Robertson EN, Booij LHDJ - Clinical use of non-depolarizing muscle relaxants, em: *Booij LHDJ*, London, BMJ - Publishing group, 1996;91-123.