

## NOTA PRÁTICA

### APLICAÇÕES DO CURARE EM NEURO-PSIQUIATRIA

J. A. CAETANO DA SILVA JR. \*

O primeiro europeu que teve conhecimento da ação do curare parece ter sido Walter Raleigh que, em 1595, em sua expedição à América do Sul, na região do Orinoco e Alto Amazonas, obteve dos índios pequena quantidade da droga. Longo tempo se passou antes que fôsse possível obter dos aborígenes o segredo da obtenção e preparação dessa droga de que se utilizavam contra os inimigos e que conservavam inacessível aos estrangeiros. Waterton e Brodie, em 1815, demonstraram que a asfixia era a causa da morte produzida pelo curare. Boussingault e Roulin, em 1824, prepararam um alcalóide, a curarina. Em 1844, Schomburg demonstrou a sua proveniência da *Strichnos toxifera*. Em 1844, Claude Bernard fez os primeiros estudos científicos sobre o curare, demonstrando sua ação paralisante sobre a sinapse neuromuscular, confirmando que a morte se dava por asfixia.

A utilização clínica do curare foi dificultada por vários fatores, entre os quais sobressaíam as dificuldades na obtenção do produto e de sua preparação e purificação; daí decorria o desconhecimento de sua exata posologia, de suas qualidades farmacodinâmicas e, conseqüentemente, de sua ação terapêutica. Com os melhoramentos que foram, aos poucos, introduzidos na sua obtenção, purificação, padronização e dosagem, tornou-se mais segura e acessível sua utilização, dando mais possibilidades a seu emprêgo na clínica. Até há cerca de dez anos, o curare utilizado era de procedência, qualidade e pureza desconhecidas. Em 1938, Richard C. Gill<sup>1</sup> numa expedição ao Amazonas, obteve grande quantidade de curare, aprendendo simultaneamente todos os segredos de sua preparação.

O curare pode ser obtido do suco de cipós de várias *Strichnaceae*, como a *S. toxifera*, *S. Schomburghii*, *S. Castelnæa*, *S. Cogens*, *S. uraniana*. A concentração e cocção deste suco fornece uma substância resinosa, negra ou vermelho escuro que, quando reduzida a pó, apresenta-se de cor pardacenta e sabor amargo; é solúvel na água e nos humores, precipitável pelo éter e terebentina, termo-resistente. Seu princípio ativo, a curarina, é uma substância córnea, higroscópica e solúvel.

Em virtude das dificuldades encontradas na obtenção da matéria prima necessária à preparação de produtos clinicamente utilizáveis foi tentada a síntese do princípio ativo do curare. Cabe aqui rápido estudo das substâncias assim chamadas curarizantes porque são capazes de determinar no organismo efeitos iguais ou semelhantes àqueles produzidos pelo curare. De modo geral, o radical meti-

---

\* Assistente de Neurologia na Fac. Med. Univers. S. Paulo (Prof. A. Tolosa).

1. Gill, R. C. — *White Water and Black Magic*. New York, Henry Holt & Company, 1940.

la (CH<sup>3</sup>), confere propriedades curarizantes às moléculas às quais é adicionado<sup>2</sup>. Assim, nas moléculas de morfina, stricnina e quinina, a substituição de um átomo de H por CH<sup>3</sup>, produzirá respetivamente, a metil-morfina, a metilstricnina e a metilquinina, que são curarizantes. O nitrogênio, fósforo, arsênico e antimônio têm leve ação curarizante quando integram moléculas como pentavalentes e não a têm quando trivalentes. O cloridrato de tetrametilamônio é uma substância curarizante. O sulfato de magnésio tem também tal ação; Otavio Couto, em 1924, verificou os efeitos de inibição e depressão centrais e periféricos, dessa droga, considerando-os semelhantes aos do curare. A própria quinina tem ação curarizante, como já foi verificado na miotonia congênita e na distonia muscular deformante e, também, como o curare, é fator agravante na miastenia. Bennett<sup>3</sup> usou o sulfato de quinina sem resultados. King<sup>4</sup> conseguiu demonstrar a existência, no curare, de bases amoniacais terciárias e obteve o cloreto de metilquinina, outra substância de ação curarizante, como foi demonstrado por Harvey<sup>5</sup> mesmo com o uso por via oral, o que não se dá com o curare. Bennett usou uma solução dessa substância com 0,018 grs. por cc. em paralisias espasmódicas, verificando ação benéfica após uma injeção intravenosa de 10 a 15 mgrs. por quilo de peso. Não há, entretanto, certeza sobre a sua margem de segurança; esta substância causa sempre uma apnéia prolongada e grave embaraço respiratório, além de queda na tensão arterial. É, também, como o curare, de ação fugaz. Das sementes da *Erythrina coralloides*, foi obtido a eritroidina, poderoso paralisante motor, com toxidês e eficiência inferiores ao curare. Burman<sup>6</sup> usou o cloridrato de eritroidina por via intravenosa em 5 casos, obtendo, em dois dêles, efeito terapêutico. Pareceu-lhe ser mais segura que o curare e apresentar maiores facilidades de obtenção e ensaio. Além das drogas já referidas, outras há em que já foi verificada maior ou menor ação curarizante, tais como certas aminas e amidas, a colina, muscarina, venenos de cobra, a piridina, a quinoleína, a talina, drogas das séries aromáticas e nicotínicas, a piperidina, ptomainas putrefativas e produtos do metabolismo muscular.

Claude Bernard, demonstrando a ação paralizante do curare sobre a sinapse neuromuscular, verificou que tanto o músculo como o nervo conservavam sua excitabilidade, embora em graus diversos. Lapique demonstrou, em 1908, que o curare diminui de metade a excitabilidade muscular, mantendo-se inalterada a do nervo. Rompido, assim, o isocronismo nervo-muscular pelo aumento da cronaxia dêste último, seria interceptada a passagem dos influxos nervosos ao nível da placa mioneural. É sabido que, em condições normais a substância que mantém o isocronismo neuromuscular facilitando a transmissão do influxo nervoso é a acetilcolina, cuja ação é neutralizada pelo curare. A ação do curare no organismo é seletiva. Age sobre todos os músculos esqueléticos, atingindo primeiro os pequenos músculos dos olhos e da face, depois os da cabeça e região cervical, daí passando a agir nas extremidades, chegando finalmente aos músculos intercostais e diafragma. Produz paralisia flácida, de tipo periférico, afetando as terminações nervosas, primeiro as de elevada cronaxia, tais como as dos motores oculares e músculos da deglutição e fonação. No entanto, conquanto diminuam, os reflexos não ficam abolidos. O coração não é diretamente afetado e as funções sen-

2. Limongi, J. P. — O curare. Estudo etnológico, químico e farmacodinâmico. An. Fac. Med. Univ. S. Paulo, XIV, 1938.

3. Bennett, A. E. — Curare: A preventive of traumatic complications in convulsive shock therapy. Am. J. Psychiat. 97:1040-1060 (março) 1941.

4. King, H. — Nature 135:469, 1935, cit. in Harvey<sup>7</sup>.

5. Harvey, A. M. — The action of quinine methichloride on neuromuscular transmission. Bull. John Hopkin's Hospital, 66:52-59 (janeiro) 1940,

soriais permanecem intatas. Nas doses letais, variáveis com o peso e a espécie do animal, a asfixia é devida à paralisia dos músculos respiratórios; a morte pode ser evitada pelo emprego de respiração artificial. Experiências feitas em cães utilizando esse meio, permitiram a administração de doses 15 vezes superiores à letal sem produzir a morte.

Após a injeção intravenosa, os efeitos são imediatos e perduram de 15 a 20 minutos. Com a injeção intramuscular, eles surgem após 15 a 20 minutos. O curare é eliminado pelos rins, rapidamente, em 10 a 15 minutos. Influe na sua ação a velocidade com que é feita a injeção intravenosa. Grandes quantidades podem ser bem toleradas desde que injetadas lentamente. Sua ação só se verifica quando passa diretamente à circulação, pelas vias intravenosa ou intramuscular. É inócuo pela via oral, talvez porque sua eliminação se faça, então, mais rapidamente que a absorção. No homem, a quantidade necessária para produzir a curarização, corresponde a 65-75% da dose letal. Uma nova dose, aplicada 1 a 5 horas mais tarde, será mais eficiente, mesmo em menor quantidade, o que indica que sua ação se prolonga mesmo sem sinais clínicos de curarização.

A questão relativa à persistência dos seus efeitos tem dado margem a opiniões discordantes. Burman sustenta que a ação do curare é prolongada, no que não crê Bennett. Segundo aquele autor, ele teria uma ação relaxadora prolongada sobre os músculos hipercinéticos ou espásticos, mesmo depois de desaparecido o seu efeito tóxico desacetilcolinizante. Para Bennett, a única evidência que há de um prolongamento da sua ação é que uma segunda injeção intravenosa, feita de 1 a 5 horas depois, é mais eficiente em menor dose. Temos a impressão de que tal discordância é consequência mais do tipo de curare utilizado que do maior ou menor tempo de ação da droga. Esses pesquisadores usaram drogas de procedência diversa, ao que atribuímos a diversidade dos resultados que obtiveram. As primeiras preparações de curare continham impurezas que determinavam uma queda na tensão sangüinea, espasmo brônquico, palidês, eritema e urticária, fenômenos esses que Burmann atribuiu à curina.

Há certo número de drogas, como a acetilcolina que têm antagonismo fisiológico em relação ao curare. Essa e outras drogas como a adrenalina, a prostigmina e o cardiazol são verdadeiros antídotos do curare, sendo utilizados para eliminar a sua ação.

A posologia do curare depende de sua titulação. O método mais difundido é o do "head-drop" (inércia da cabeça) feito em coelhos. Faz-se uma injeção da solução a titular na veia auricular do animal, até que ele se torne incapaz de elevar a cabeça do plano horizontal; este é o limiar fisiológico. Essa quantidade é relacionada ao peso corporal. O primeiro produto titulado a ser lançado foi o Intocostrin, fabricado por E. R. Squibb & Sons, que é uma solução aquosa contendo 20 mgrs de princípio ativo por centímetro cúbico sendo que 1 cc curariza, em média, 35 a 40 libras de peso (15,5 a 18 quilos). Para a purificação e controle da droga é aproveitado o antagonismo entre o curare e a acetilcolina. Ele só deve ser aplicado quando convenientemente controlado e titulado, devendo ser utilizado o método de Holaday (head-drop). Burmann utilizou curare fornecido pelo Merck Institute of Therapeutic Research cuja dose letal para o camondongo branco é de 4,4 mg. por quilo, sendo apresentado em ampolas de 10 cc., com 50 mgrs.

A injeção intravenosa de curare em dose útil, produz, após 1 a 2 minutos, o aparecimento de sintomatologia mais ou menos uniforme. A descrição de Bennett

---

6. Burman, M. S. — Therapeutic use of curare and erythroidine hydrochloride for spastic and dystonic states. Arch. Neurol. a. Psychiat. 41:307-327 (fevereiro) 1939.

aponta, no início, uma sensação de turvação e deslumbramento ao que se segue ptose bilateral acompanhada de movimentos nistagmóides, relaxamento da musculatura da face e hebetude, com relaxamento da mandíbula. Logo depois sobrevem sensação de constricção esofágica, aspereza da voz, iniciando-se, a seguir, fraqueza dos músculos do pescoço e dificuldade em elevar a cabeça, seguida de fraqueza e completa paralisia dos músculos espinhais. Por último, há lentidão respiratória por enfraquecimento dos músculos intercostais e diafragma. Na convulsoterapia, é este o momento aproveitado para a aplicação do cardiazol; em virtude da ação do curare sobre os músculos respiratórios, devem ser tomadas precauções especiais depois da crise e antes da volta à consciência; em caso de dificuldade respiratória, o que é raro, deve ser usada adrenalina, respiração artificial ou prostigmina; certos casos exigem intubação, para remover a excessiva salivagem. A crise cardiazólica, após a injeção de curare, é mais moderada, causa menos desconforto, menos dores, menos náuseas e menos cansaço, além de diminuir, segundo alguns pesquisadores, a possibilidade de se instalar o pavor. O curare não se acumula e não gera resistência, não sendo, pois, necessário modificar as doses. Há um fator individual de suscetibilidade na sua ação, pelo que devem sempre ser tomadas precauções no tocante às doses iniciais.

Importa ressaltar que a ação do curare pode ser notada nos músculos espásticos pela redução da rigidez sem levá-los à flacidez, mesmo antes de ser atingido o limiar de sua ação sobre os músculos normais. Dessa maneira, êle pode tornar um músculo, inutilizado pela rigidez, em um órgão capaz de certos movimentos voluntários; verifica-se uma diminuição na intensidade das respostas reflexas e dos clonos nos estados espásticos.

Nos pacientes em que é usado o curare os sintomas desagradáveis para o lado dos nervos craneanos são discretos e duram cerca de 1 hora. Passados êsses sintomas, os efeitos benéficos, podem ser observados durante muito tempo, havendo mesmo doentes que necessitam apenas de uma injeção semanal (Burmann).

Segundo Bremer<sup>7</sup> e Ozorio de Almeida e Moussatché,<sup>8</sup> os impulsos tonígenos causadores da rigidez reflexa são impulsos de alta frequência e amplitude subnormal, mais facilmente bloqueáveis pelo curare. Os impulsos fásicos, de baixa frequência e maior amplitude, embora utilizem a mesma via que os primeiros, não seriam detidos pelas doses curarizantes iniciais. Decorre daí, a capacidade de manutenção dos movimentos voluntários, após uma curarização em que se reduza a hipertonia muscular.

Jousset, Desmine e Busch (1867), foram os primeiros a tentar aplicações clínicas do curare, utilizando-o no tratamento das convulsões, dos tics, da coreia e da intoxicação pela estricnina. Novos estudos foram levados a efeito por Hoche (1894) e Cash (1901). Tsokanakis (1924) aplicou-o na paralisia espástica. Bremer, em 1927, provou sua ação seletiva na redução da espasmodicidade tetânica localizada e da rigidez descerebrada. West<sup>9</sup> e Cole<sup>10</sup>, obtiveram resultados parciais na melhora de espasmos tetânicos, da rigidez parkinsoniana, da causalgia e de paraplegias espásticas. Burman relatou os efeitos relaxadores nos estados espásticos, atetóticos e distônicos, de rigidez muscular e tremor. Baseado no fato de que o curare bloqueia o influxo nervoso ao nível da sinapse neuromuscular, Bennett utilizou-o para diminuir a intensidade dos espasmos tônicos e clônicos nos choques cardiazólicos.

7. Bremer, F. e Titeca, J. — Compt. Rend. Soc. Biol. 97, 1927.

8. Almeida, O. e Moussatché, J. — Compt. Rend. Soc. Biol. 117, 1934.

9. West, R. — Intravenous curarine on treatment of tetanus. Lancet 1:12-16, 1936.

10. Cole, F. — Staff Meet. Bull. Hosp. University Minnesota 15:359, 1944.

Os estudos sôbre a aplicação do curare em neuropsiquiatria prosseguem e constituem, principalmente em neurologia, uma esperança para os pacientes espasmódicos e hipercinéticos, no sentido não só de minorar-lhes os males como também de permitir-lhes a aplicação de uma fisioterapia em melhores condições. Ainda no terreno neurológico é de interêsse no diagnóstico da miastenia. Em psiquiatria o seu uso tende a generalizar-se e constituiu sem dúvida o mais seguro avanço no sentido de preservar os acidentados da convulsoterapia elétrica ou cardíazólica. Em cirurgia o seu emprêgo permite um melhor relaxamento da musculatura, melhorando as condições operatórias. O desenvolvimento dos estudos no sentido da síntese do curare ou de seu alcalóide, da descoberta de novas drogas curarizantes e no prolongamento da ação das substâncias portadoras de tais ações virá, sem dúvida, melhorar o arsenal terapêutico da neurologia.