

HISTÓRICA EVOLUÇÃO FARMACOLÓGICA DOS ALCALÓIDES ERGÓTICOS ATÉ O L.S.D.

Fábio de Souza (1)

"Muitos eram torturados e retorcidos por uma contração dos nervos; outros morriam miseravelmente com suas extremidades destruídas pelo fogo sagrado e enegrecidas como carvão" — LORAINE. 1805.

RESUMO

O autor iniciou o presente trabalho fazendo uma revisão de quase toda a literatura sobre a histórica evolução química e farmacológica dos alcalóides do "Ergot" ou Esporão do Centeio.

A seguir faz considerações sobre o ergotismo gangrenoso e o convulsivo.

É analisado como se estabelece a infestação do centeio pelo fungo.

Faz considerações dos trabalhos de pesquisas fundamentais sobre os alcalóides.

Posteriormente estabeleceu a classificação dos alcalóides e finalmente, considerações sobre a química do ácido Lisérgico.

O efeito alucinógeno do LSD — Dietilamida do Ácido Lisérgico — Lysergic Saure Diethylamide, ou em alemão: "Lysergsäurediäthylamid". revolucionou tanto a juventude do mundo, provocou tantas publicações, preocupou tanto os governos, técnicos, igreja, médicos, psicólogos, psiquiatras, psicofarmacologistas e outros especialistas, que resolvemos elaborar esse presente trabalho.

É algo notável na história da medicina a evolução farmacológica dos alcalóides do Esporão do Centeio.

Da terrível doença "Fogo de Santo Antônio" chegou-se demoradamente aos constituintes farmacológicos do Ergot, tão importantes na Medicina atual.

(1) Da Associação Brasileira de Escolas Médicas — Ex-Prof. da Faculdade Federal de Medicina — Departamento de Psiquiatria — Membro efetivo da Liga Brasileira Contra Epilepsia e International League Against Epilepsy.

Da diabólica epidemia destrutiva do Ergotismo, chegou-se a um verdadeiro Tesouro Terapêutico constituído por alcalóides de múltiplas ações farmacológicas, desde as ações na musculatura uterina até as ações mentais formadas pelos estados alucinatórios do L.S.D.

O esporão do centeio contém uma das histórias mais tristes da medicina.

Em 300 a.C., os Persas, em um de seus livros sagrados referiam-se ao Ergot como “a coisa mais diabólica”: as ervas que faziam as mulheres grávidas perderem o feto e suas próprias vidas.

Os antigos gregos livraram-se do envenenamento pelo Ergot, pois consideraram-no como um produto malcheiroso da Trácia e Macedônia.

Na idade média, várias descrições foram elaboradas sobre as estranhas epidemias, onde o quadro clínico predominante era a gangrena dos pés, pernas, mãos e braços. Ocorria uma grande desidratação dos tecidos, os quais adquiriam uma cor escura. O paciente sentia dor de queimação.

Dizia-se, naquela época, que os membros eram consumidos pelo Fogo Sagrado e enegrecidos como carvão.

Esse triste quadro da medicina, que o velho Mundo sofreu terrivelmente, foi chamado de “Doença do Fogo Sagrado”, também denominado “Fogo de Santo Antônio”, pois no sepulcro de Santo Antônio o doente recebia alívio.

Mezeray, em sua história da França, descreve a epidemia que ceifava milhares de vida entre os camponeses, nos anos de 944 a 1.090. Tratava-se da intoxicação crônica pelo Esporão do Centeio ou **Ergotismo**. Os camponeses da Rússia associavam essa epidemia como uma “praga” causada pela presença de enxames de insetos.

Os historiadores da época descrevem dois tipos de **Ergotismo** nos camponeses que se alimentavam com farinha de centeio contaminada pelo fungo (*Claviceps purpurea*): o ergotismo **gangrenoso** e o **convulsivo**.

O 1.º tipo prevalecia na França, a oeste do Reno; o convulsivo era mais encontrado na Rússia e a leste do Reno.

É difícil afirmar porque estes tipos de ergotismo aparecem em regiões geográficas distintas.

Somente em 1930 é que Mellanby sugeriu que a prevalência do tipo grave de ergotismo convulsivo da Alemanha e Rússia era agravado por uma carência de vitaminas na dieta daqueles povos, o que não acontecia na França, onde se manifestava o ergotismo do tipo crônico gangrenoso.

O ergotismo gangrenoso ataca as mãos e os pés, provocando um ressecamento devido a estase vascular.

As articulações “mortas”, secas, podem ser separadas sem sangramento.

A reação arterioespástica do ergotismo leva a vítima a experimentar sensações de frio alternadas com fortes dores de queimação (Fogo de Santo Antônio). A gangrena seca determina perda do tecido variando em extensão, desde as unhas até os membros inteiros!

A dor de queimação é cruciante. O alívio que seguia a migração ao sepulcro de Santo Antônio, a quem os indivíduos imploravam socorro, era real, pois os doentes recebiam uma dieta isenta de grãos contaminados durante sua estada no sepulcro.

Além da gangrena dos membros, o ergotismo levava rapidamente à gangrena visceral que é totalmente fatal.

Como dissemos, é a história mais triste da medicina, tanto no início como no término com as “viagens” com derivados alucinógenos do ácido Lisérgico.

O ergotismo convulsivo causado pela intoxicação dos alcalóides do Esporão do Centeio determinava crises convulsivas periódicas das extremidades.

A Epilepsia já era conhecida naquela época, pois o próprio sábio Hipócrates já havia considerado a epilepsia como enfermidade.

Todavia, o quadro convulsivo do ergotismo é “parcial”, enquanto que a epilepsia conhecida na época era “generalizada”.

Após naturalmente os trabalhos de Bravais em 1827, e os de Hughlings Jackson (1863) sobre as crises convulsivas motoras piramidais (ativação epileptógena da área 4), desenvolveu-se maiores esclarecimentos sobre crises epilépticas não generalizadas.

Mas, de qualquer forma, o ergotismo foi a causa da mais terrível epidemia que durou longos séculos; em 1805, Loraine assim se expressou:

“Muitos eram torturados e retorcidos por uma contração dos nervos; outros morriam miseravelmente com suas extremidades destruídas pelo fogo sagrado e enegrecidas como carvão”.

Em 1.670 foi esclarecida a causa da epidemia destrutiva que se provou ser o fungo “venenoso” que parasita e cresce no centeio; dessa forma a profilaxia tornou-se mais simples. Entretanto, alguns surtos de envenenamento pelo esporão do centeio ocorreram no presente século, na Rússia em 1926 e na Irlanda em 1929.

1 — Histórico do Esporão do Centeio como “erva” obstétrica.

Antes mesmo do esporão do centeio ser identificado como a causa da doença “Fogo de Santo Antônio”, era também conhecido como uma erva obstétrica; era muito usado por parteiras, segundo a descrição de Lonicer em 1582.

As pinturas do século XVIII, feitas na França, representavam a parteira preparando as “ervas”, do esporão do centeio.

A Sra. Dupille de Chaumont, em 1774, escreveu a um boticário parisiense e afirmou que em sua prática obstétrica estava empregando um dedal cheio de pó de esporão do centeio, com o fim de acelerar o trabalho do parto.

Em 1777, um médico de nome Desgranges encontrou em Lyon uma parteira que usava o esporão em sua prática obstétrica. Desgranges interessou-se pelo produto e empregou-o em suas parturientes. Em 1818 foram publicadas as observações de Desgranges.

As notícias sobre o emprego do Esporão do Centeio espalharam-se principalmente na Holanda e América.

Em 1808, John Stearns publicou uma carta dirigida ao “Medical Repository de New York”; tinha o seguinte título:

“Account of Pulvis Parturiens, a remedy for Quickening child-birth”.

Segundo Thoms, a carta “Considerações sobre Pulvis Parturiens, um remédio para acelerar o nascimento”; marcou a introdução do Esporão na Medicina. Naquela época as preparações do Ergot eram feitas dissolvendo-se uma colher das de chá de pó de Esporão do Centeio em água fervente; empregava-se, dessa forma, o extrato aquoso.

Essas peções eram eficazes, embora nem sempre seguras.

Em 1824, Hosack divulgou que o número de **natimortos** aumentara com o uso do Esporão; dessa forma, a “Medical Society of New York” instituiu um inquérito.

Posteriormente, o Esporão foi usado somente no controle hemorrágico pós-parto.

Em fins do século XIX, estabeleceram-se as preparações galênicas do Esporão; havia o vinho, o extrato seco e o extrato fluido.

A Europa demorou bastante para introduzir o Esporão na Medicina-obstétrica, pois a Europa tinha sofrido demais com as epidemias tóxicas do Ergot.

2 — Fonte dos Alcalóides do Ergot.

O “Ergot” é um fungo (identificado como *Claviceps purpurea*) que cresce em cereais, principalmente no centeio.

A infestação do centeio pelo fungo *Claviceps Purpurea* foi durante muitos anos considerada como uma doença desse vegetal; somente no século XVIII é que verificou-se que a doença era devida a acometimento por fungos.

O fungo é prevalente em campos de cereais, particularmente no tempo quente e úmido. O parasita pode ser encontrado em plantações da América do Norte e Europa.

Quando as espigas estão maduras, o fungo adquire um aspecto semelhante a uma espora (em francês espora, "ergot"), o que dá origem às denominações de "Esporão do Centeio", "Centeio Espigado", "Alcalóides do Ergot", que são de uso freqüente.

Os esporos do fungo são levados pelo vento ou por insetos, para os ovários jovens do centeio; aí germinam e produzem filamentos de hifa que

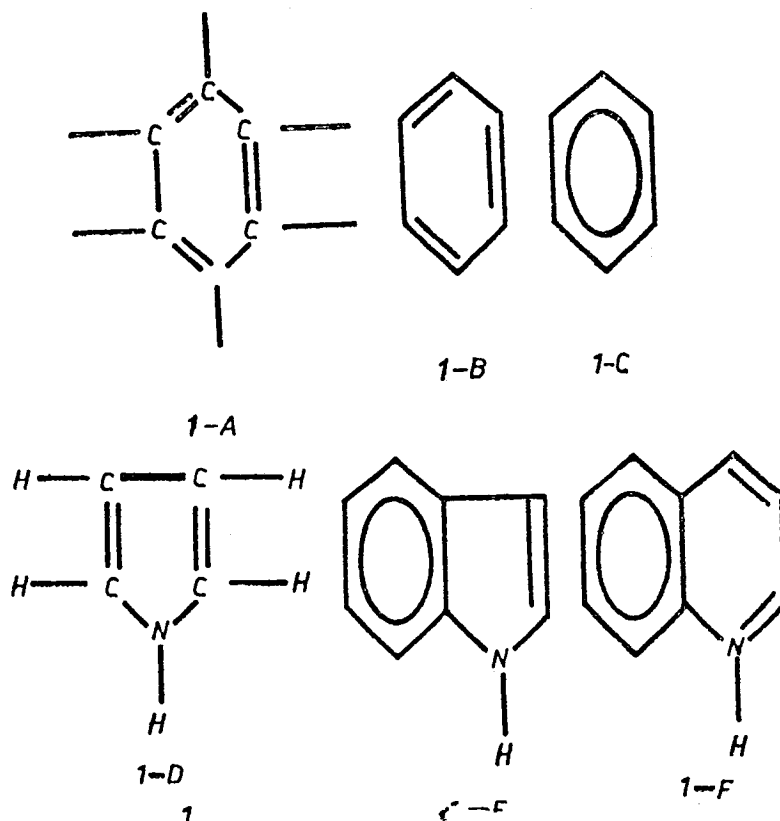


Fig. 1 — Fotografia da espiga de centeio madura, já com infestação pelo fungo *Claviceps purpurea*.

segregam um fermento e penetram, assim, na porção básica do ovário. Este fermento compõe o tecido do grão e forma uma substância amarelo-viscosa que atrai os insetos que, por sua vez, levam o fungo a outras plantas.

A hifa penetra mais profundamente no ovário que desaparece e é substituído por um corpo duro, púrpureo, chamado de *Sclerotium* (Esclerócio) ou Esporão do Centeio.

O **Esclerócio** substitui então o grão de centeio, sendo também a fonte comercial do Esporão.

O centeio destinado à venda comercial é naturalmente rejeitado quando contiver mais de 0,3% de grãos infectados, segundo normas governamentais de inspeções agrícolas. Nos anos da seca, a proporção de rejeições é menor que 1%.

Considerando-se a importância dos alcalóides isolados do Esporão do Centeio, estabeleceram-se atualmente as vias biossintéticas; dessa forma o **Claviceps purpurea** e outros fungos correlatos, mediante técnicas laboratoriais, têm crescido com sucesso "in vitro"; da mesma forma que se utilizam fermentações para os fungos produtores de antibióticos.

O Esporão do Centeio contém uma infinidade de drogas. farmacologicamente úteis, agrupadas em 3 grupos:

- 1.º) Grupo das Substâncias Orgânicas inespecíficas.
- 2.º) Grupo das Substâncias Orgânicas específicas (alcalóides do Ergot).
- 3.º) Grupo das Substâncias Inorgânicas (substâncias pouco úteis para o arsenal terapêutico — alguns ácidos e bases).

No grupo das substâncias orgânicas inespecíficas, encontramos um conjunto de drogas heterogêneas, tais como

- pigmentos
- esteróides
- hidratos de carbono
- aminoácidos
- ácidos graxos
- grupo das aminas.

No grupo das aminas citam-se:

- histamina
- acetilcolina
- tiramina
- colina
- trimetilamina
- isoamilamina.

Em 1922, o Prof. Ernest Rothlin em seus trabalhos explica que os efeitos farmacológicos dos Êrgóticos são devido aos alcalóides próprios, pois as quantidades das aminas são tão pequenas que suas ações farmacológicas são insignificantes.

Entre os alcalóides do Ergot foram isolados seis pares de isômeros óticos, *levo* e *dextro-rotatórios*, transformáveis um em outro. Os alcalóides *levógiros* são os mais ativos farmacologicamente, sendo também os alcalóides naturais; trata-se, portanto, de um verdadeiro tesouro de farmacologia, para compensar naturalmente o passado triste desses alcalóides.

3 — Considerações históricas sobre os alcalóides do Ergot.

A primeira sugestão que o Esporão do Centeio continha alcalóides foi dada por Wenzell em 1864; entretanto o primeiro isolamento de uma substância cristalina e farmacologicamente ativa deu-se somente em 1906, com o trabalho pioneiro dos pesquisadores Barger (1) e col.:

(BARGER, G., CARR, F. H. and DALE, H.
— *An Active Alkaloid from Ergot*
— *Br. med. J.*, 1906).

O material isolado em 1906 recebeu o nome de **Ergotoxina**, entretanto hoje sabe-se que o material não é um alcalóide puro e sim uma mistura de três outros alcalóides.

Os três componentes da Ergotoxina foram isolados pelo químico suíço Albert Hofmann e seu colaborador Stoll (2) em 1943, recebendo os seguintes nomes: **Ergocriptina**, **Ergocornina** e **Ergocristina**.

A mistura de alcalóides denominada **Ergotoxina** foi utilizada nos trabalhos farmacológicos de Dale (3) em 1906, sobre a inversão do efeito da adrenalina.

Em 1918, Arthur Stoll (4) isolou um alcalóide em forma pura e farmacologicamente ativo denominado **Ergotamina**, sendo que seu isômero *dextrógiro* é inativo (**Ergotaminina**). O trabalho de Stoll (5) foi publicado em 1921 na Suíça.

A farmacologia e a terapêutica da ergotamina foi esclarecida completamente por Jacobs e Craig (6), indicando sua ação simpaticolítica.

Já em 1925, a **Ergotoxina** e a **Ergotamina** foram preconizadas terapêuticamente para o tratamento das doenças ligadas à hipertonia do simpático, pelo pesquisador E. Rothlin, o qual possui uma longa e admirável experiência com os alcalóides do Ergot. autor de uma infinidade de trabalhos com esses alcalóides no "**Laboratoire de Pharmacologie de Sandoz — Bâle, Suisse**".

Fica aqui também registrado o mérito que L. N. Vauquelin teve ao publicar em 1816, no "**Ann. Chim. Phys.**", as primeiras informações científicas sobre o Ergot; assim como o mérito de F. Kraft (7) que isolou também a **Ergotoxina** em 1906, simultaneamente com Barger e cols.

Naturalmente com a **Ergotamina** isolada, pensou-se que o problema quimioterapêutico do Esporão do Centeio estava resolvido. No entanto, as propriedades farmacológicas das preparações cruas do Ergot eram diferentes das de seus alcalóides conhecidos.

Mais uma vez veio à tona o enigma químico do Ergot.

O obstetra inglês Chassar Moir (8), de 1932-1944, levou ao conhecimento dos pesquisadores que nenhum alcalóide então conhecido, extraído do Esporão do centeio, poderia ser responsável pela ação ocitócica do preparado "Ergot dialysatum" (empregado clinicamente), principalmente no que se referia à solubilidade aquosa.

Isso despertou um grande interesse dos pesquisadores no sentido de uma pesquisa nova com a finalidade de isolar um outro produto ativo do Ergot que deveria ser solúvel na água e mais ativo farmacologicamente do que os outros alcalóides já identificados. Houve, então, uma notável corrida nas pesquisas farmacológicas.

Os pesquisadores trabalharam exaustivamente em 4 lugares totalmente diferentes:

- a) Moir e Dudley (9) pesquisavam na cidade de Londres.
- b) Na Suíça, em Basel, Burchardt e Stoll (10) trabalhavam bastante entusiasmados.
- c) Nos Estados Unidos, na maravilhosa cidade de Chicago, Legault e Kharasch (11) pesquisavam.
- d) Também nos EUA., na cidade de Baltimore, o estudioso M. R. Thompson (12) investigava a farmacologia dos alcalóides do Ergot.

Em 1935, a corrida farmacológica chegou ao fim nos diferentes laboratórios.

Simultânea e independentemente, os quatro grupos de pesquisadores anunciaram em 1935 o isolamento do novo produto, solúvel em água e farmacologicamente ativo como ocitócico.

Em Londres, o produto recebeu o nome de **Ergometrina**, na Suíça, Stoll chamou-o de **Ergobasina**, já em Chicago a denominação americana foi de **Ergotocina**.

Em Baltimore, Thompson denominou-o de **Alcalóide-X**. Mais tarde, o elemento X de Thompson foi chamado de **Ergostefrin**.

Esses quatro alcalóides, em 1935 e 1936, passaram à constituir o assunto mais pesquisado pelos analistas químicos.

A pergunta em todo o mundo químico-farmacológico era a mesma: "Os quatro alcalóides: ergometrina, ergobasina, ergotocina e ergostefrin seriam constituídos pela mesma substância química ou não?".

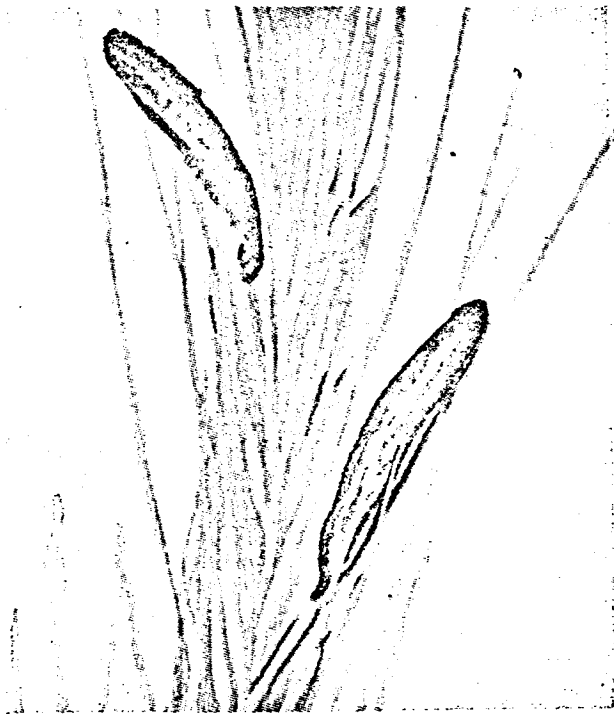


Fig. 1 — Fotografia da espiga de centeio madura, já com infestação pelo fungo *Claviceps purpurea*.

Chen et al. (1936) demonstraram logo que os quatro produtos isolados do Esporão do centeio eram idênticos quimicamente, isso explica os diversos nomes para a mesma droga.

Assim, na literatura alemã e inglesa aparece como **Ergometrina** e seu estéreo-isômero como **Ergometrinina**.

Na literatura Suíça é registrada como **Ergobasina**, sendo a **Ergobasina** seu isômero dextrógiro menos ativos.

Foi-lhes também atribuído o nome de **Ergonovina** (e **Ergonovinina** ao seu isômero da forma **d**), pelo Conselho de Farmácia e Química da Associação Médica Americana — Council of Pharmacology and Chemistry.

Por motivos de conceituação química, esclarecemos que as drogas: **Ergometrina**, **Ergobasina**, **Ergotocina**, **Ergostetrin**, **Ergonovina** e **Ergotrat**, correspondem a uma mesma substância.

Mais tarde isolou-se um outro alcalóide ativo levo-rotatório denominado **Ergosina** e **Ergosinina**, a forma **d**, porém este alcalóide não é terapêuticamente importante.

4 — Classificação dos alcalóides do Ergot.

Duas séries de 6 alcalóides cada uma podem ser isoladas do Esporão do Centeio; sob a forma de “pares” de isômeros ópticos.

Os isômeros levo-rotatórios (forma **l**) são farmacologicamente **ativos**, designados pelo sufixo **Ina**.

Os isômeros dextro-rotatórios (forma **d**) são farmacologicamente **inativos**, designados pelo sufixo **Inina**; tudo indica serem os primeiros os alcalóides naturais.

Tanto os alcalóides da forma **l** e os da forma **d** são classificados em 3 grupos, conforme o quadro abaixo:

ALCALÓIDES

GRUPO	Levo-rotatório	Dextro-rotatório
ERGOTAMINA	Ergotamina Ergosina	Ergotaminina Ergosinina
ERGOTOXINA	Ergocristina Ergocriptina Ergocornina	Ergocristinina Ergocriptinina Ergocorninina
ERGOBASINA	Ergobasina	Ergobasina

Como vimos anteriormente, o Ergot contém 6 alcalóides da série Levógiro e 6 da série Dextrógiro.

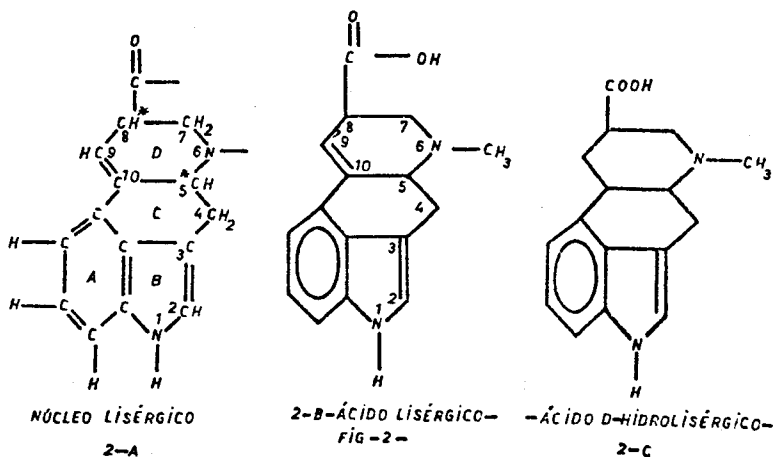
Embora Arthur Stoll (4) isolou em 1918 a **Ergotamina**, sua natureza química permaneceu complexa até 1934, quando Jacobs e Craig (6) esclareceram a estrutura química.

A constituição química dos alcalóides do Esporão do Centeio foi totalmente esclarecida pelos próprios Jacobs e Craig em 1934, no **Instituto Rockefeller de New York**.

O esqueleto fundamental dos alcalóides do Ergot é formado pelo **Ácido Lisérgico**, cuja estrutura foi esclarecida em 1938 também por Jacobs. A síntese total do ácido Lisérgico foi feita em 1956 por Kornfeld.

5 — Estrutura química do Ácido Lisérgico.

A fim de facilitar o conhecimento e a memorização do famoso **Ácido Lisérgico**, propomos a seguinte seqüência química:



Sabemos que o núcleo benzênico, representativo dos hidrocarbonetos aromáticos, pode ser esquematizado conforme figura 1-A, 1-B e 1-C, sendo a última a mais comum.

Quero lembrar aos colegas médicos, que o **Pirrol** é um composto heterocíclico com a fórmula química representada na **Figura 1-D**.

O núcleo pirrol associado ao núcleo benzênico fornece o núcleo **Indólico (Indol)** — ver figura 1-E.

A **Quinolina** é também um composto heterocíclico de estrutura representada na figura 1-F.

Imaginem agora os leitores a união do núcleo indólico da figura 1-E com o núcleo quinoléico da figura 1-F.

Agora estamos em condições de afirmar o seguinte: o núcleo Lisérgico (nome proposto pelo autor) é um composto tetracíclico formado pela condensação de um núcleo quinoléico, inteiramente hidrogenado, havendo apenas uma dupla ligação nas posições 9-10; contendo dois carbonos opticamente ativos nas posições 5 e 8 (marcados com asterisco na Fig. 2-A), explicando assim a isomeria óptica que ocorre. A Fig. 2 representa a estrutura química no núcleo Lisérgico (Fig. 2-A), do Ácido Lisérgico (Fig. 2-B) na sua forma ativa *levo-rotatória*, e do Ácido Di-hidrolisérgico (Fig. 2-C), isto é, um derivado levógiro em que se reduziu a dupla ligação entre os carbonos 9 e 10.

O ácido di-hidrolisérgico possui potente ação antiadrenérgica.

SUMMARY

The author to commence the immediate labor making one revision of the near every the literature over the antiquated evolution chemistry and pharmacology of the alkaloid the "Ergot" or spur of rye.

The follow make consideration over the "Ergotismo" gangrenous and the convulsive.

But analysed as if mark the infestation of the rye and the morel.

Make consideration of the labor of research elementary over the alkaloid.

After establish the classification of the alkaloid and finally consideration, about the chemistry of the acid LISERGIC.

EXPLICAÇÕES DO AUTOR

Pretendemos realizar um ensaio clínico terapêutico de um produto de interesse neuropsiquiátrico.

Por considerações didáticas e extensão do trabalho, faremos a publicação por capítulos. O presente constitui a primeira parte; o próximo, a ser publicado por esta revista, analisará o "Perfil químico-farmacológico dos alcalóides do Esporão do Centeio".

Em seguida teremos um trabalho sobre "Considerações neurofisiológicas sobre a ação dos alcalóides do Ergot".

Finalmente então publicaremos o ensaio sobre a ação terapêutica de uma associação de alcalóides semi-sintéticos derivados do Ergot, fornecidos pela SANDOZ DO BRASIL, constituindo um trabalho pioneiro na sua forma de avaliação eletrobiogênica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARGER, G.; CARR, F. H. and DALE, H. — An Active Alkaloid from ergot. Br. Med. Jr., 1906. 2, 1792.
2. STOLL, A. and HOFMANN, A. — Alkaloids of the ergotoxine group. Helv. Chim. Acta 26, 1570. 1943.
3. DALE, H. H. — On some physiological actions of ergot. J. Physiol. 34, 163. 1906.

4. STOLL, A. — Zur Kenntnis der Mutterkornalkaloide. Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges., 1920, 101, 190-191. (obra não consultada, citada por interesse histórico).
5. STOLL, A. — Brevet Suisse 79879; Schweiz. med. Wschr., 51, 525 (1921).
6. JACOBS, W. A.; CRAIG, L. C. — J. biol. chemistry. 104, 547 (1934).
7. KRAFT, F. — Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. GES., 244, 336, 1906 — obra não consult.
8. MOIR, C. — The history and present-day use of ergot. Can. Med Assoc. J. 72, 727 — 1955.
9. MOIR, C. and DUDLEY, H. W. — Substance responsible for traditional clinical effect of ergot. Brit. Med. J. I. 520 — 1935.
10. STOLL, A. et BURCKHARDT, E. — L'ergobasine, un nouvel alcaloïde de l'ergot de seigle soluble dans l'eau. BULL. Sci. Pharmacol. 42, 257 — 1935.
11. KHARASH, M. S. and LEGAULT, R. R. — Ergotocin. Science 81, 388 — 1935.
12. THOMPSON, M. R. — Active constituents of ergot; pharmacological and chemical study. J. Am. Pharm. Assoc. 24, 24, 185 — 1935.
13. GOODMAN, L. S. e GILMAN, A. — "As Bases Farmacológicas da Terapêutica" — 3.ª Ed. Bras. — Ed. Koogan — 1967.
14. KUSCHINSKY, G. Y.; LULLMANN, H. — Manual de Farmacologia — Editorial Marin S. A. — España — 2.ª reimpressão 1969 — Tradução da 3.ª Edição em alemão: "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie".
15. KRANTZ, J. C. and CARR, C. J. — Pharmacological Principles in Medical Practice — The W. and Wilkins Company — 1954.
16. GERIN, J. — Current Therapeutic Research — vol. 11, n.º 9 — September 1969.
17. HEYCK, H. — Influência dos valores básicos iniciais em relação aos efeitos dos simpaticolíticos sobre a circulação cerebral nas doenças vasculares do Encéfalo, 1969 — Trabalho original gentilmente cedido ao autor pela SANDOZ.
18. MEIER-RUGE, W. — EMMENEGGER, H. — As ações de Hydergine no cérebro — Basileia — 1968 — Trabalho original cedido ao autor pela SANDOZ.
19. CORBETT, C. E. — Elementos de Farmacodinâmica — 2.ª Ed. — Artes Méd. — São Paulo — 1966.
20. LITTER, M. — Farmacologia — Ed. El Ateneo, 1961.
21. HOFFMANN, A. — La Estructura del Ácido Lisérgico — Madrid — 1954 — cedido ao autor pela SANDOZ S. A.
22. ROTHLIN, E. — "Pharmacology of Lysergic Acid diethylamide and some of its related compounds" — The Jour. of Pharm. and Pharmac., 1957, 9, — 569-578 — cedido ao autor pela SANDOZ — Basileia.
23. ROTHLIN, E. et FANCHAMPS, A. — Quelques développements récents de la pharmacologie de L'Ergot de Seigle — 1955 — Gentilmente enviado ao autor pelo "Laboratoire de Pharmacologie de SANDOZ S. A. — Bâle — Suisse".

Endereço do autor:

Prof. Dr. Fábio de Souza

Cx. Postal 246

Piracicaba — Estado São Paulo.