

PERFIL QUÍMICO-FARMACOLÓGICO DOS ALCALÓIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO ⁽¹⁾Fábio de Souza ⁽²⁾

RESUMO

O autor iniciou o trabalho fazendo uma rápida revisão dos alcalóides do Ergot. Descreve também a famosa descoberta da droga Dietilamida do Ácido Lisérgico (Lisergic Saure Diethylamide), assim como as etapas históricas da química do LSD.

Em seguida faz considerações químicas e farmacológicas dos alcalóides naturais e sintéticos.

Faz considerações terapêuticas interpretando estudos hemodinâmicos cerebrais.

Finalmente apresenta o perfil farmacológico dos alcalóides do ergot, de grande importância na clínica terapêutica atual.

1 — GENERALIDADES

A descoberta do L.S.D. — Dietilamida do Ácido Lisérgico — Lysergsaurediethylamid — foi algo notável, provocando alterações nos clássicos compêndios de psiquiatria.

Jamais na história da Medicina houve tantos comentários, tantas publicações, com as interpretações as mais variadas possíveis.

A descoberta do L.S.D. levou a um interesse maior por outras drogas, também psicotomiméticas, como a bufotenina, psilocina, psilocibina, mescalina, harmina e outras.

Com o L.S.D., criou-se paralelamente uma série de conflitos dentro da sociedade, envolvendo Governos, Policiais, Justiça, Igreja, Campanhas Antitóxicos, reestruturação de leis sobre substâncias que determinam de-

(1) Continuação do trabalho: "Histórica Evolução Farmacológica dos Alcalóides Ergóticos até o L.S.D." — publicado pelo autor, em A Folha Médica — 1973.

(2) Membro da Associação Brasileira de Escolas Médicas — Ex-Prof. da Faculdade Federal de Medicina — Departamento de Psiquiatria — Diretor Clínico do Hospital Psiquiátrico "Dr. Cesário Motta Filho — Piracicaba — São Paulo — Chefe de pesquisas clínicas do C.E.N.P.

pendência psíquica ou física, além de provocar discussões entre os médicos, psiquiatras, psicólogos, psicofarmacologistas e outros especialistas.

Considerando-se a origem do LSD (trabalhos de Hoffmann com os alcalóides do Ergot), resolvemos elaborar o presente trabalho, reportando, dentro de um simples perfil quimico-farmacológico, os tão famosos alcalóides do Esporão do Centeio.

No trabalho anterior, por nos publicado (Histórica Evolução Farmacológica dos Alcalóides Ergóticos até o LSD — “A Folha Médica”), vimos que o Esporão do Centeio contém uma infinidade de drogas, agrupadas em 3 grupos:

1.º) Grupo das Substâncias Orgânicas Inespecíficas:

- pigmentos
- glicídios
- aminoácidos
- aminas
- ácidos graxos
- esteróides.

2.º) Grupo das Substâncias Orgânicas Específicas:

- alcalóides do Ergot

3.º) Grupo das Substâncias Inorgânicas:

- alguns ácidos
- algumas bases

Entre os alcalóides naturais do “Ergot”, podem ser isoladas duas séries de 6 alcalóides cada uma, sob a forma de “pares” de isômeros ópticos.

Teremos, então, 6 alcalóides da série Levógira e 6 alcalóides da série Dextrógira.

Os isômeros Levo-rotatórios, designados pelo sufixo **ina**, são farmacologicamente ativos, enquanto que os isômeros Dextro-rotatórios, designados pelo sufixo **inina**, são farmacologicamente inativos.

Os alcalóides ergóticos (levógiros e dextrógiros) são englobados em 3 grupos, a saber:

1 — Grupo da Ergotamina,

compreendendo os alcalóides:

1.1 — Ergotamina e Ergotaminina

1.2 — Ergosina e Ergosinina.

2 — Grupo da Ergotoxina,

compreendendo:

2.1 — Ergocristina e Ergocristinina

2.2 — Ergocriptina e Ergocriptinina

2.3 — Ergocornina e Ergocorninina.

3 — Grupo da Ergobasina,

3.1 — Ergobasina e Ergobasinina.

No presente trabalho analisaremos o perfil químico-farmacológico desses alcalóides naturais e de alguns congêneres sintéticos ou semi-sintéticos.

Em seguida, referir-nos-emos sobre os alcalóides di-idroderivados do “ergot”, analisando seu perfil farmacológico, pois a preparação dos di-idroderivados do grupo da Ergotamina e os do grupo da Ergotoxina, levou à abolição quase total da ação uterotônica e vasoconstritora, além de determinar um aumento da ação adreno-simpaticolítica desses di-idroderivados.

Entre os derivados semi-sintéticos mais importantes, destacam-se a **Metisergida** e a **Metilergobasina**, no primeiro teremos sua potente ação anti-serotoninica e no segundo, sua potente ação uterotônica, mais prolongada que a do alcalóide natural **Ergonovina**, além de ser desprovida de atividade vasoconstritora e simpaticolítica.

Os alcalóides ergóticos constituem um valioso arsenal terapêutico dentro da medicina.

As aplicações terapêuticas desses ergóticos, naturais ou sintéticos, são múltiplas, como por exemplo:

1 — hipertensão essencial (neurógena)

2 — transtornos circulatórios periféricos:

2.1 — úlceras varicosas

2.2 — doença de Raynaud

2.3 — tromboflebites

2.4 — embolias arteriais

2.5 — arterioesclerose obliterante

2.6 — tromboangiíte obliterante

2.7 — outras.

- 3 — Transtornos circulatórios cerebrais de origem metabólica e vascular.
- 4 — Astenia neurocardiocirculatória (atividade bradicardizante e adreno-simpaticolítica).
- 5 — Ativadores do Metabolismo neuronal (di-idroergotoxina).
- 6 — Úteis como vasodilatadores (transtornos circulatórios periféricos e cerebrais).
- 7 — Antiembaçicosos.
- 8 — Uterotônicos:
 - 8.1 — Hemorragias ginecológicas
 - 8.2 — Hemorragias pós-parto
 - 8.3 — Subinvolução uterina
 - 8.4 — Certas cirurgias ginecológicas.

As atividades dos ergóticos seriam ainda maiores, se os mesmos fossem usados juntamente com outras drogas.

Finalmente, o ácido lisérgico com seus derivados:

- 1 — Ácido di-hidrolisérgico
- 2 — Monoetilamida do ácido D-Lisérgico (LAE-32)
- 3 — Dietilamida do ácido lisérgico (L.S.D.-25)
- 4 — Carbinolamida do ácido lisérgico
- 5 — Butanolamida do ácido 1-Metil-Lisérgico (UML-491)
- 6 — Pirrolidina do ácido D-Lisérgico (LPD-824)
- 7 — Dietilamida do ácido 2-Bromo-D-Lisérgico (OBL-148).

abriram, sem dúvida alguma, novos campos de estudos e novas indicações terapêuticas.

No trabalho anterior sobre os alcalóides ergóticos, foram apresentadas algumas considerações da estrutura química do ácido Lisérgico, na sua forma ativa *levo-rotatória* e do ácido di-hidrolisérgico, isto é, um derivado levógiro em que se reduziu a dupla ligação entre os carbonos 9 e 10.

A história do Ácido Lisérgico começa em 1934, quando na América do Norte, Jacobs e Craig obtêm o referido ácido pela hidrólise alcalina enérgica dos alcalóides Ergóticos; aliás, o composto obtido era um derivado ácido do Indol, ao qual os mesmos autores denominaram de “Ácido Lisérgico”.

O Ácido Lisérgico funde-se a 238°C e possui um poder rotatório específico de $(\alpha)_D^{20} = + 27^\circ$.

A presença do radical NCH_3 , confere ao ácido lisérgico a capacidade de formar sais quando reagido com ácidos fortes.

Mediante a hidrogenação catalítica, se adiciona facilmente 2 átomos de hidrogênio, na dupla ligação dos carbonos 9 e 10, formando, assim, o ácido di-hidrolisérgico.

A resposta positiva a diferentes reações coloridas, próprias para os derivados do indol, inclusive a reação característica de Van Urk-Smith, indicaram a existência de um sistema indólico na molécula do ácido lisérgico. Segundo Hoffmann, pode-se demonstrar, igualmente, a presença do sistema indólico, por Espectroscopia, tendo o ácido di-hidrolisérgico o mesmo espectro de absorção (ultravioleta) que os outros derivados indólicos.

O ácido lisérgico constitui o mais importante de todos os alcalóides do Esporão de Centeio; daí nossa preocupação em elaborar essa simples revisão de caráter mais didático do que científico.

Entre os derivados semi-sintéticos: LAE-32, LSD-25, UML-491, LPD-824, BOL-148, carbinolamida do Ácido Lisérgico, o que mais ganhou popularidade e projeção científica foi, sem dúvida alguma, o famoso L.S.D.-25.

O LSD-25 ou **Delyside** é um psicofármaco psicodisléptico ou **Psicotomimético**, com algumas propriedades semelhantes aos alcalóides do Ergot.

Sobre conceituação de drogas psicodislépticas, o leitor poderá consultar: Atualização Farmacológica dos Psicotrópicos — “A Folha Médica” — Fábio de Souza — volume 2 — n.º 2 — Fevereiro de 1971.

O L.S.D. possui uma ação uterotônica inferior a da Ergobasina; é fracamente adrenolítico, sendo também ligeiramente constritivo sobre os vasos da orelha do coelho.

O Delyside ou L.S.D.-25 é um forte antagonista da **5-Hidroxitriptamina — 5 Ht.**

Verificou-se que a introdução de um átomo de bromo na molécula do Delyside-L.S.D. leva a um novo derivado: “dietilamida do ácido 2 — bromo — D — Lisérgico” — BOL-148, o qual possui um antagonismo, frente a **5-Hidroxitriptamina**, talvez superior ao do L.S.D.-25.

É útil lembrarmos que o BOL-148 não possui os efeitos psíquicos tão famosos do L.S.D.-25:

Os efeitos psíquicos no homem, do L.S.D.-25, são os mais curiosos na história da psicofarmacologia, pois a dose é extremamente pequena, cerca de 100.000 vezes menor da dose exigida para outro alucinógeno (Mescalina).

2 — POR QUE A SIGLA LSD-25?

L.S.D., da língua alemã: Lysergsaurediethylamid, ou **Lysergie Saure Diethylamide** (Dietilamida do Ácido Lisérgico); o número **25** é afirmado

por vários autores como a dosagem (25 microgramas) necessária à produção de alucinações.

Outros afirmam que o número 25 representa a dose ingerida pelo próprio Dr. Albert Hoffmann, que naquela época era químico e Vice-Diretor da Companhia Sandoz — Basileia — Suíça.

O autor em suas pesquisas bibliográficas afirma que ambas as interpretações estão erradas.



Fotografia do Prof. Albert Hoffmann, suas mãos vemos a estrutura química do núcleo lisérgico fundamental.

O número 25 foi colocado na sigla pelo próprio Hoffmann e seu assistente Dr. Arthur Stoll, porque o composto LSD resultou na vigésima quinta experiência com os alcalóides do Ergot.

Esclarecemos ainda que Hoffmann não estava pesquisando drogas alucinógenas e sim, compostos com a finalidade farmacológica de promo-

ver contrações uterinas, pois a Companhia Sandoz estava interessada em comercializar produtos nesta linha de pesquisa.

A outra afirmação da dose ingerida por Hoffmann também é incorreta, pois o químico ingeriu cautelosamente 250 microgramas de LSD e não 25 microgramas (um quarto do décimo da miligrama corresponde a meia ampola). A dosagem necessária à produção de alucinações é, sem dúvida, a de 25 microgramas.

Dr. Hoffmann ingeriu uma dose que é duas vezes e meia a quantidade considerada apropriada.

Enquanto em certas partes da Europa ocorria a terrível guerra mundial de Adolf Hitler, em um laboratório tranquilo, próximo da Basileia, numa tarde primaveril de 16 de abril de 1943, o Dr. Hoffmann, que vinha ao laboratório de bicicleta (pois durante a guerra, veículos na Europa era um problema...), ingeriu o LSD-25 e elaborou o primeiro relato de mais de 4.000 artigos, que procuraram, desde então, abordar todos os aspectos da experiência alucinógena.

O diário de Hoffmann foi o mais original, pois não havia sugestionalidade nem exageros na descrição, diferentes dos relatórios atuais.

O humilde e conceituado Dr. Albert Hoffmann, com 65 anos de idade, aposentou-se em janeiro de 1971. A ele nossas homenagens.

Lembramos aos leitores, que o ilustre cientista Professor Arthur Stoll, nascido em 1887, grande colaborador do Prof. Hoffmann, faleceu em 1971; dessa forma afastaram-se das pesquisas da Basileia dois pesquisadores dotados de grande prestígio internacional.

Em 1949, no Laboratório da Sandoz, na Suíça, Arthur Stoll, Albert Hoffmann e F. Troxler estabilizaram definitivamente a fórmula do Ácido Lisérgico, provando a existência do estereoisômero inativo: Ácido Isolisérgico; isto é devido à disposição espacial dos substituintes no C-8: no ácido Lisérgico, o grupo carboxila é CIS com relação ao hidrogênico em C-5, enquanto que no ácido Isolisérgico esses grupos estão em relação Trans. (Vide Fig. n.º 2 — publicada no trabalho anterior — “A Folha Médica”).

Nas etapas químicas que marcaram farmacologicamente o ácido Lisérgico, o autor cita as seguintes datas:

Em 1934, Jacobs e Craig obtêm o Ácido Lisérgico por degradação dos alcalóides do Ergot; os mesmos autores propõem uma estrutura química ao mesmo ácido, em 1938.

Em 1945 Uhle e Jacobs fazem uma síntese do ácido di-hidrolisérgico racêmico.

Stoll, Hoffmann e Troxler restabelecem, definitivamente, a estrutura química do ácido lisérgico, em 1949.

Em 1950 Stoll, Rutschmann e Schlientz realizam a primeira síntese total do Ácido D — Di-hidrolisérgico.

Em 1954, novamente Stoll, Rutschmann e Hoffmann estudaram os derivados do ácido Lisérgico, marcados com um átomo de C radioativo.

Em 1954 ainda, Kornfield, Kline, Mann, Fornfeld, Jones e Woodward realizaram a primeira síntese total do Ácido Lisérgico.

A química do Ácido Lisérgico abriu novos campos de estudos, dessa forma os pesquisadores como Hoffmann, Stoll, Rothlin e outros passaram rapidamente para as literaturas da **Psiquiatria**, principalmente na área da **Psicofarmacologia** dos derivados do Ácido Lisérgico, como é o caso do famoso L.S.D.; daí a nossa preocupação em elaborar esse presente trabalho de interesse também para psiquiatras.

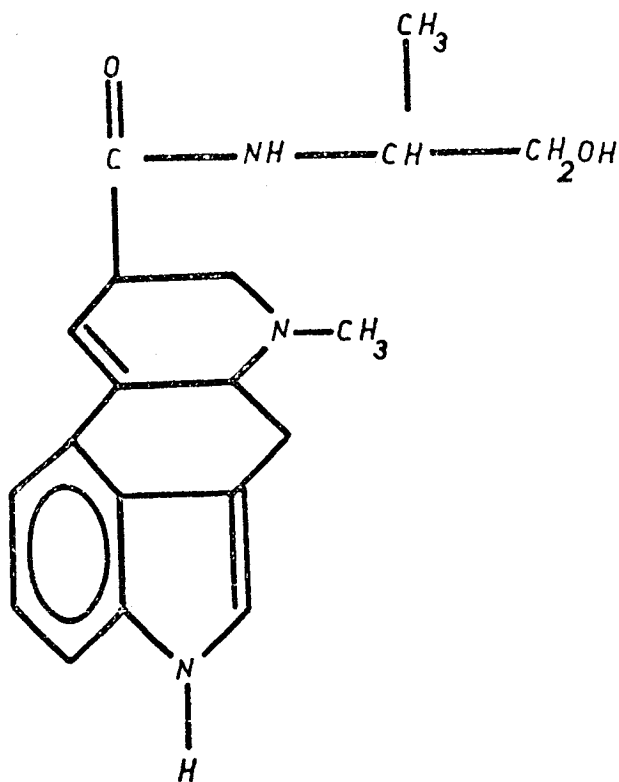


FIG. 3.

ESTRUTURA ERGOBASINA

3 — QUÍMICA DA ERGONOVINA OU ERGOBASINA

A Ergonovina, Ergobasina, Ergometrina, Ergotocina ou Ergotrat, é quimicamente a amida do Ácido Lisérgico com o d-2-amino-propanol. A

Fig. 3 representa a estrutura química deste alcalóide (vejam o núcleo fundamental do Ácido Lisérgico).

O notável pesquisador Arthur Stoll verificou que os produtos de degradação da Ergobasina são o **Ácido Lisérgico** e o **d-2-amino-propanol**.

Chamo a atenção dos leitores para o fato de que o grupo **2-amino-propanol** da Ergonovina (derivado do aminoácido alfa-alimina) está na forma **dextrógira**; pois isto representa uma configuração fora do comum, plagiando Flávio Cavalcanti da Televisão, diríamos: "é fora de série"; sabemos que as formas **dextrógiras** não são encontradas nos produtos naturais.

No seu comportamento químico, a **Ergonovina** se assemelha às proteínas, permitindo especulações a este respeito. Pergunto aos bioquímicos: A Ergobasina e os outros alcalóides se originam dos aminoácidos?

4 — QUÍMICA DA METILERGONOVINA (METERGIN)

A **Metilergonovina**, **Metilergobasina** ou **Metergin** é um derivado **syn-tético** da Ergobasina; contém um grupo **metílico** adicional na cadeia **alcoólica** lateral.

Quimicamente, o **Metergin** é a **Hidroxibutilamida** do **Ácido Lisérgico**. Ver estrutura química na Figura 4.

A **Metilergonovina** pouco difere da Ergonovina na sua atividade **motora** uterina, embora os ensaios demonstrem que a primeira é pouco mais potente e dotada de ação prolongada.

5 — CONSIDERAÇÕES FARMACOLÓGICAS DA METISSERGIDA

A **Metissergida** é um fármaco congênere da **Dietilamida** do **Ácido Lisérgico** — **LSD**.

Quimicamente, a **Metissergida** é a **Butanolamida** do **Ácido 1-Metil-D-Lisérgico** (veja numeração do núcleo lisérgico na Fig. 2-B, publicada no trabalho anterior).

A estrutura da **Metissergida** está representada na Fig. n.º 5.

Comparando-se as estruturas da Fig. 4 e 5 chega-se facilmente a conclusão que a **metilação** do **Nitrogênio** n.º 1 (ligado ao núcleo **indólico** do **Metergin**) fornece a **Metissergida**.

Apesar da **Metissergida** ser derivada dos alcalóides do **Ergot**, não possui as atividades típicas desses alcalóides, tendo atividade **Ocitócica** (do Grego: okys = rápido: takos = parto + sufixo ICA) e **vasoconstritora** **desprezíveis**.

Mesmo não possuindo atividade **vasoconstritora**, a **Metissergida** é um forte antagonista da **5-Hidroxitriptamina-5HT-** ou **Serotonina**.

Embora a Metissergida seja congênere do L.S.D., não possui ação apreciável sobre o sistema nervoso.

A Metissergida tem interesse satisfatório no tratamento profilático das cefaléias vasculares, inclusive a Síndrome de Horton, não sendo satisfatória para o tratamento dos ataques agudos de enxaqueca, aliás é até contra-indicada nos acessos agudos.

A Metissergida possui valor terapêutico mensurável em pacientes selecionados. Entretanto, deve-se levar em conta sua toxicidade ao se analisar sua utilidade clínica.

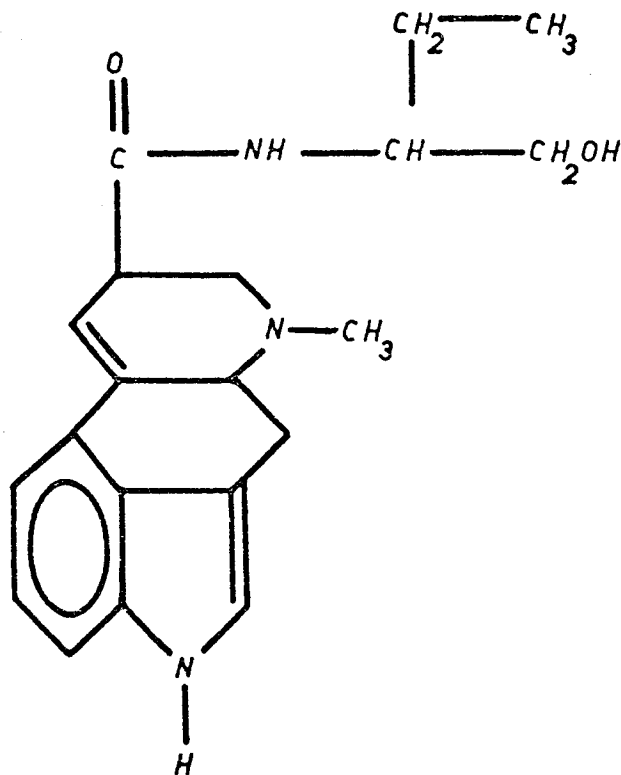


FIG. 4

METERGINA

Qualitativamente, a droga não difere muito da Ergotamina. Devido efeitos colaterais, cerca de 20% dos pacientes não toleram a Metissergida; essa proporção é bem menor em relação à Ergotamina.

Entre os efeitos colaterais mais comuns citam-se: náuseas, vômitos, cólicas abdominais (desconforto epigástrico), parestesias, extremidades frias

e claudicação. As últimas reações são devidas aos efeitos **Arterioespásticos**. Com a administração crônica pode também ocorrer edema, queda de pêlo e alterações mentais, como insônia ou sonolência, bradipsiquia e leves sensações de despersonalização.

As sensações de euforia que podem ocorrer na superdosagem, talvez sejam explicadas pela grande semelhança química estrutural entre a **Metissergida** e o **L.S.D.** — Dietilamida do Ácido Lisérgico.

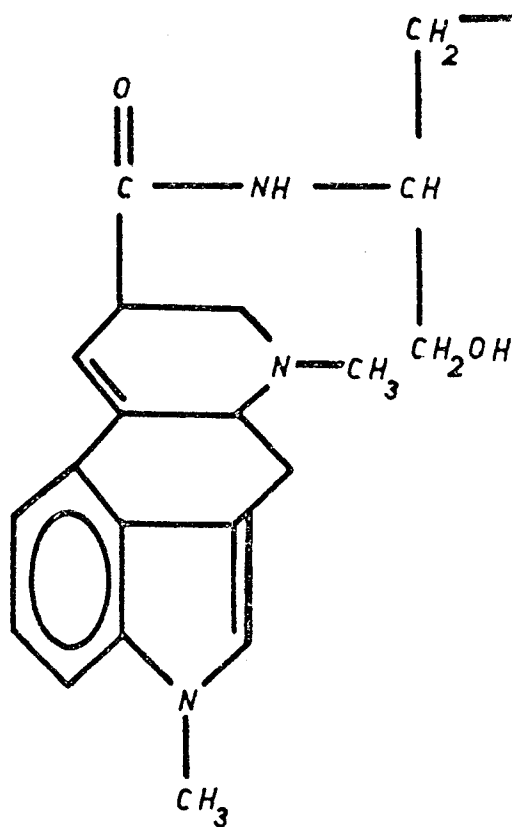


FIG. 5.

METISSERGIDA

A ação da Metissergida no controle das cefaléias vasculares, talvez esteja relacionada a uma perturbação das funções da **5-Hidroxitriptamina** na regulação da atividade autônoma, no hipotálamo.

No mercado farmacêutico brasileiro, o laboratório **Sandoz S/A** possui a Metissergida registrada com o nome de **Deserila**, apresentada em drágeas

(1mg da subst. ativa), de útil emprego preventivo das crises enxaquecosas, sendo naturalmente contra-indicada na gravidez.

Os médicos que receitam a Metisnergida devem, naturalmente, instruir seus pacientes, que utilizarem a droga por longo tempo (de 6 meses a alguns anos), esclarecendo:

- a) Realizarem anamnese médica e exame físico 3-5 vezes ao ano.
- b) Na possibilidade de apresentarem dor dorsal ou pleural ou disúria, procurar o médico.
- c) Suspender periodicamente (cada 5-6 meses) o uso da droga (o próprio laboratório fabricante recomenda, mas... os pacientes não obedecem).

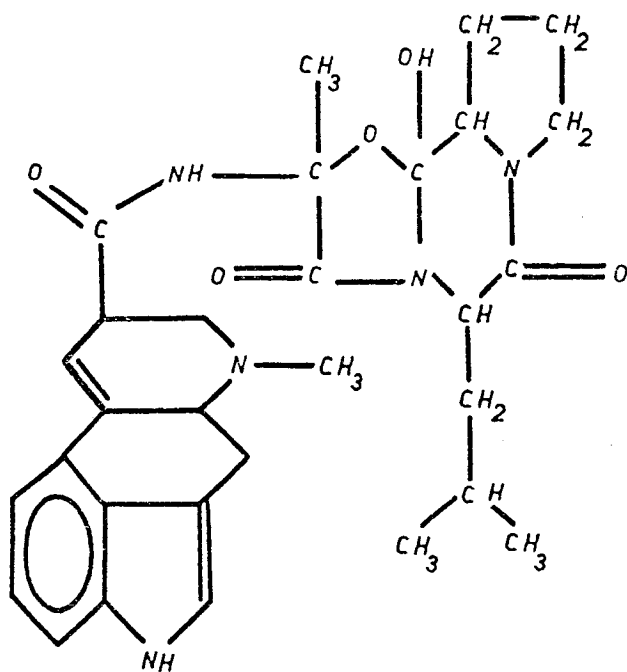
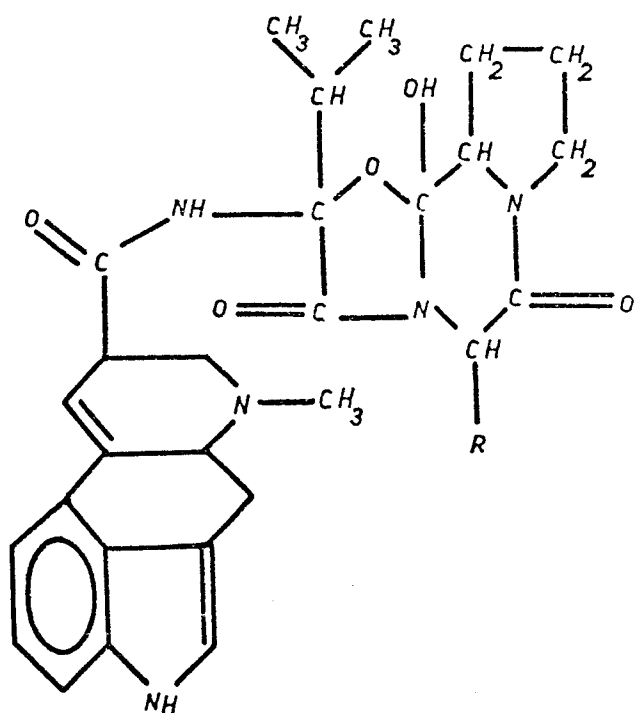


FIG. 6.

ESTRUTURA QUÍMICA DA ERGOSINA

- d) Estabelecer posologia progressiva e com a melhora do quadro diminuir lentamente a dosagem até encontrar a dose de manutenção eficaz e que seja bem tolerada pelo paciente.

Essa observação médica adotada é devido à insuficiência arterial aguda, que a Metisnergida pode causar em sua superdosagem.



<i>R</i>	<i>R</i>
$ \begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $	$ \begin{array}{c} \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $
ERGOCRIPTINA	ERGOCORNINA

Fig. 7

6 — QUÍMICA DA ERGOSINA

A **Ergosina** é também um alcalóide natural do Esporão de Centeio, de peso molecular igual a 547 e fórmula bruta: $C_{30} H_{37} O_5 N_5$, cuja estrutura química está representada na Fig. 6.

A Ergosina também possui o Ácido Lisérgico como núcleo fundamental.

A forma estereoisômera da Ergosina é a **Ergosinina** dextro-rotatória, é completamente inativa.

Terapeuticamente, a **Ergosina** não é importante, não sendo usada na medicina atual.

7 — QUÍMICA DA ERGOCORNINA E ERGOCRIPTINA

A **Ergocornina** e a **Ergocriptina** são também alcalóides naturais do **Ergot**. A Ergocornina possui peso molecular igual a 561 e fórmula bruta: $C_{31} H_{39} O_5 N_5$.

Esses alcalóides entram também na composição da **Ergotoxina**.

A **Ergocriptina** possui peso molecular igual a 575 e fórmula bruta: $C_{32} H_{41} O_5 N_5$.

Ambos os alcalóides possuem fraca atividade motora sobre a musculatura uterina; entretanto, suas atividades vasoconstritoras são bastante apreciáveis.

Suas ações adreno-simpaticolíticas são razoáveis.

Quanto à **Toxicidade** desses alcalóides, a DL-50mg/kg está em torno de 40, sendo portanto, dotadas de alta toxicidade.

A estrutura química da Ergocornina e Ergocriptina são extremamente parecidas, havendo então, um núcleo comum representado na Fig. 7.

A saturação na ligação dupla dos carbonos 9 e 10, do núcleo lisérgico desses 2 alcalóides, fornece dois outros compostos **di-hidroergocornina** e **di-hidroergocriptina** dotados de excelentes propriedades farmacoterapêuticas.

As formas dextro-rotatórias dos isômeros da Ergocornina e Ergocriptina são inativas e denominadas **Ergocorninina** e **Ergocriptinina**, respectivamente.

8 — QUÍMICA DA ERGOCRISTINA

A **Ergocristina** é um alcalóide natural do Esporão do Centeio com propriedades farmacológicas principais, semelhantes às da Ergocornina e Ergocriptina.

A Ergocristina possui peso molecular igual a 609 e fórmula bruta: $C_{35} H_{39} O_5 N_5$, tendo seu isômero dextro-rotatório denominado **Ergocristinina**.

A estrutura química da **Ergocristina** possui núcleo representado na Fig. 7, sendo que o radical **R** assume um aspecto aromático de estrutura representada na Fig. 8, aliás, idêntico ao radical da **Ergotamina**.

A saturação ou hidrogenização nos carbonos 9 e 10 da **Ergocristina** fornece a **di-hidroergocristina** utilizada terapeuticamente no combate à insuficiência venosa e aos espasmos arteriais periféricos.

A Sandoz S. A. lançou, há pouco tempo, um produto antivaricoso (marca de registro: **Sandoven**) que possui 0,5mg por drágea, **de-hidroergo-**



FIG. 8.

cristina, além de rutina e esculina, com propriedades úteis na insuficiência venosa, isto é, impede a dilatação das veias superficiais, reduz a permeabilidade capilar, impedindo edemas, reduz as anastomoses arteriovenosas e suprime os espasmos arteriolares.

9 — QUÍMICA DA ERGOTAMINA

A **Ergotamina** é outro alcalóide natural do **Ergot**, isolada pela primeira vez em 1918, por Arthur Stoll (4). Seu isômero dextro-rotatório (**Ergotaminina**) é inativo. Sua estrutura química foi elucidada só em 1934 por Jacobs e Craig. Apresenta-se sob a forma de pó branco, cristalino ou de cristais incolores (Tartarato de **Ergotamina**).

Um gramo do composto se dissolve em 500ml de água; sendo sua solubilidade em álcool semelhante à da água.

A **Ergotamina** é um bloqueador adrenérgico de fórmula bruta: $C_{33}H_{35}O_5N_5$ e peso molecular igual a 581.

Do ponto de vista químico, é um alcalóide derivado do Ácido Lisérgico — vide Figura n.º 9.

Pela hidrólise a Ergotamina fornece:

- amônia
- ácido lisérgico
- d-prolina
- ácido pirúvico
- l-fenilalanina.

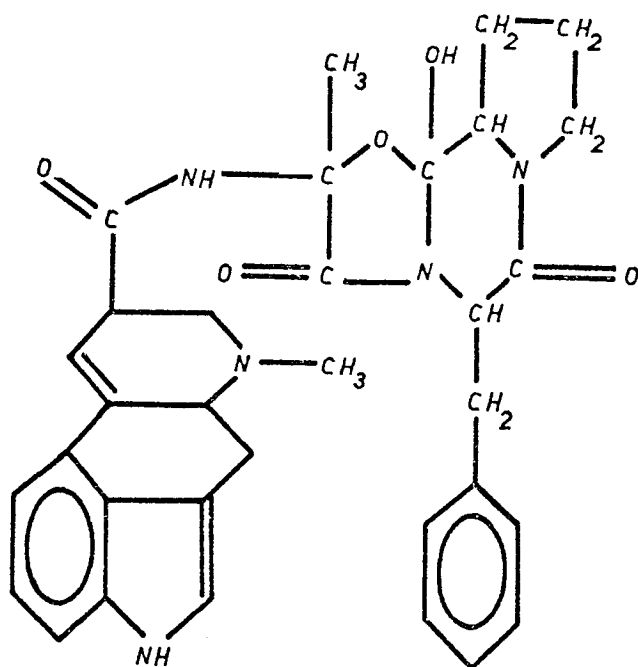


FIG. 9.

ESTRUTURA QUÍMICA DA ERGOTAMINA

A Ergotamina e os demais alcalóides naturais do Esporão do Centeio produzem um persistente bloqueio adrenérgico competitivo

Somente os receptores **alfa** que podem ser bloqueados por substâncias tipo Ergotamina; os receptores **beta** não podem ser bloqueados pelas mesmas, mas por substâncias diferentes: os beta-bloqueadores.

O Bloqueio alfa-adrenérgico da Ergotamina é mais breve do que o bloqueio produzido por uma haloalcoilamina.

Os efeitos simpaticolíticos da Ergotamina nos vasos são antagonizados pela ação musculotrópica que ela exerce na fibra lisa, resultando apre-

ciável contração. Quando a Ergotamina é injetada endovenosamente, pode ocorrer uma hipertensão que é logo substituída por um aumento gradual da pressão.

Todos os alcalóides do centeio espigado naturais causam elevação significativa da pressão arterial, como resultado da direta vasoconstricção periférica.

Embora a hidrogenação reduza a capacidade de estimular o músculo liso, a DHE (di-hidroergotamina) é ainda um vasoconstritor eficaz, não tendo a toxicidade da Ergotamina. No caso da di-hidroergotamina (DHE) o efeito vasoconstritor é equilibrado pela vasodilatação central (simpatolise) sendo então de utilidade nos casos de labilidade tensional.

10 — DADOS GERAIS FARMACOLÓGICOS E IMPORTÂNCIA TERAPÊUTICA DOS ALCALÓIDES DO ERGOT

A química dos alcalóides foi apresentada anteriormente, entretanto, alguns aspectos são significativos para a presente discussão.

Falávamos que os alcalóides naturais e di-hidrogenados produzem um persistente bloqueio alfa-adrenérgico; mas, os alcalóides do tipo **Ergonovina** ou **Ergobasina**, nos quais falta uma cadeia lateral polipeptídica (comparar as figuras 9 e 3), não têm atividade bloqueadora adrenérgica (13).

A Ergotamina tem uma estimulação direta sobre a musculatura vascular e, nas doses que provoca o efeito vasoconstritor agudo, é inativa sobre o útero (14). A vasoconstricção periférica determina hipertensão.

As propriedades simpaticolíticas da Ergotamina não podem ser utilizadas na terapêutica, por serem mascaradas pela sua ação direta, sobre o músculo liso. A Ergotamina tem duas ações sobre a musculatura lisa vascular:

- 1.º) Vasoconstricção por ação direta
- 2.º) Vasodilatação por ação simpaticolítica.

A hidrogenação do alcalóide natural diminui a capacidade de estimular o músculo liso, aumentando, então, a atividade bloqueadora adrenérgica; o efeito muscular cede ante a ação **simpaticolítica**.

Entretanto, a Di-hidroergotamina ainda é um vasoconstritor de utilidade terapêutica, apesar da hidrogenação reduzir sua ação sobre o músculo liso vascular; resta ainda sua ação constritora residual (14).

A ação vasoconstritora da **Metilergonovina** e da **Ergometrina** (ou **Ergobasina**) é muito mais fraca do que a Ergotamina, sendo praticamente desprezível, não modificando em doses terapêuticas a irrigação periférica. É assim utilizada em obstetrícia como uterotônico.

Quanto ao sucesso dos di-hidroalcalóides do Ergot (hidrogenação) na clínica médica, em substituição aos alcalóides naturais do centeio espigado, explica-se facilmente pela redução na **toxicidade** e aumento da atividade adrenérgica. A DHE (di-hidroergotamina), por exemplo, tem toxicidade igual a um décimo da Ergotamina (15).

Todos os alcalóides da **Ergotoxina (Ergocriptina, Ergocornina e Ergocristina)** são bloqueadores mais potentes do que a Ergotamina.

A hidrogenação da Ergotoxina formando a di-hidroergotoxina resulta em composto de maior potência, sem maiores alterações em suas atividades relativas.

O efeito da mistura: diidroergocornina, diidroergocriptina e diidroergocristina, formando a diidroergotoxina, não difere muito dos efeitos de cada um de seus alcalóides componentes.

A mistura em partes iguais dos metano-sulfonatos de:

- diidroergocornina
- diidroergocristina
- diidroergocriptina,

forma um produto que atua sobre o S.N.C., compensando a insuficiência metabólica da célula ganglionar. O laboratório Sandoz do Brasil possui esse produto de partes iguais de diidroderivados da **Ergotoxina**, com nome patenteado de **Hydergine**, apresentando-se sob forma injetável, gotas, comprimidos e cápsulas.

O Hydergine conduz a um decréscimo de resistência vascular, em consequência haverá uma melhoria no fluxo sanguíneo cerebral; isto é facilmente interpretado pelos estudos da hemodinâmica cerebral.

O estudo físico da equação abaixo esclarece a ação do Hydergine.

$$FSC = K \frac{PA}{RVC}$$

onde: FSC = fluxo sanguíneo cerebral
 PA = tensão arterial média
 K = constante de proporcionalidade
 RVC = resistência vascular cerebral.

No paciente geriátrico, por exemplo, portador de Arterioesclerose cerebral, existe queda do fluxo cerebral devido aumento da RVC, produzida pela própria arterioesclerose, e a diminuição da oxigenação cerebral será a grande responsável pelas manifestações neuropsíquicas.

O Hydergine tem sido uma medicação eficaz para o tratamento dos sintomas da insuficiência vascular cerebral (16), (28), (29), (33).

A Resistência Vascular Cerebral — RVC — é definida como a relação entre a queda da pressão e o volume da corrente sanguínea.

O valor da RVC pode ser obtido da fórmula anterior:

$$PA = K.FSC.RVC$$

ou

$$RVC = \frac{\text{Pressão arterial média em mmHg}}{\text{Volume circulatório cerebral em ml/min/100g de tecido.}}$$

Valores médios de indivíduos normais:

$$RVC = 1,6 \pm 0,4 \quad (\text{Kety e Schmidt})$$

$$RVC = 1,5 \pm 0,3 \quad (\text{Siemons e Bernsmeier})$$

Revisando os trabalhos de Hartwig Heyck que recebemos gentilmente da Sandoz, sobre circulação cerebral nas doenças vasculares do encéfalo, encontramos, de acordo com aquele autor:

$$RVC \pm 1,9 \pm 0,6$$

Aproveitando a oportunidade, queremos lembrar aos leitores, que a P.A., no nosso caso (pressão arterial média cerebral), representa a queda tensional arteriovenosa na circulação cerebral.

Naturalmente essa P. A. depende da idade. Os valores médios para indivíduos normais variam:

$$P.A. (\text{média}) = 83 \pm 8 \quad (\text{Scheinberg-Stead})$$

$$P.A. (\text{média}) = 95 \pm 11 \quad (\text{Siemons-Bernsmeier})$$

A influência hemodinâmica sobre o metabolismo cerebral é avaliada pela determinação do teor de oxigênio no sangue arterial e venoso.

A diferença arteriovenosa de oxigênio no sangue cerebral representada por:

$$C (A-V). O_2,$$

é calculada pela diferença da tensão de oxigênio no sangue arterial e no sangue da jugular interna. Os valores médios normais são:

$$6,3 \pm 0,2 \text{ vol. \%} \quad (\text{Kety-Schmidt})$$

$$6,4 \pm 0,8 \text{ vol. \%} \quad (\text{Siemons-Bernsmeier})$$

O consumo cerebral de oxigênio é a quantidade de oxigênio retirada por 100g de tecido cerebral, em 60 segundos (1 minuto).

Analiticamente:

$$\text{Consumo O}_2 = \text{Irrigação Cerebral} \cdot \frac{C(A - V) \cdot \text{O}_2}{100}$$

É medido na unidade: ml.O₂/100g/min.

Os valores médios são:

3,3 ± 0,4 (Kety-Schmidt)

3,2 (H. Heyck)

Todos esses dados serviram como metodologia dos trabalhos de Hartwig Heyck (17) que utilizou como material 30 pacientes internados com sintomas de distúrbios circulatórios cerebrais.

11 — PERFIL FARMACOLÓGICO DOS ALCALÓIDES ERGÓTICOS

11.1 — Grupo da Ergobasina e Metilergobasina:

A Ergonovina ou Ergobasina exerce praticamente uma ação farmacológica útil, ou seja, a ação Uterotônica (aumento do ritmo das contrações, da amplitude ou do tônus).

Seu efeito simpaticolítico é nulo. Quanto ao efeito constritor sobre os músculos lisos dos vasos, podemos dizer que o mesmo é inconstante.

Farmacológica e qualitativamente a Metilergobasina é semelhante a Ergobasina, apesar de ser um alcalóide semi-sintético do Ergot.

Quantitativamente a Metilergobasina é mais potente que a Ergobasina, quanto a sua ação uterotônica; cerca de 50% a mais.

O efeito vasoconstrictor da metilergobasina é nulo.

Quanto ao início de ação, teremos:

	I. Venosa	I. Muscular	Via Oral
Metilergonovina	instantâneo	2 a 5 minutos	5 a 10 minutos
Ergonovina	instantâneo	3 a 7 minutos	8 a 12 minutos

A absorção via oral da metilergonovina é total, enquanto que no maleato de ergobasina, é parcial.

11.2 — Grupo da Ergotoxina:

Os alcalóides pertencentes ao grupo da Ergotoxina exercem ações farmacodinâmicas complexas, sendo 3 vezes mais tóxicos que a ergotamina, conforme a espécie animal.

Sendo a margem terapêutica bastante pequena, a Ergotoxina não tem utilidade na prática médica atual.

11.3 — Grupo de Ergotamina:

Os alcalóides desse grupo possuem, farmacologicamente, duas ações:

- uterotônica
- adreno-simpaticolítica

Os efeitos da ergotamina são bastante complexos; assim teremos:

- 1.º) retarda o ritmo cardíaco
- 2.º) inibe os reflexos do seio carotídeo
- 3.º) determina leve sedação
- 4.º) potencializa efeitos de drogas ansiolíticas e narcóticas.

Essas 4 ações são de origem central, por outro lado teremos também as seguintes ações, de origem periférica:

- 5.º) efeito uterotônico
- 6.º) ações adrenolíticas
- 7.º) ações simpaticolíticas
- 8.º) ação vasoconstritora

Queremos esclarecer, ainda, que o efeito vasoconstritor periférico da ergotamina mascara o efeito vasodilatador de origem central.

11.4 — Grupo dos alcalóides Di-hidroderivados:

Esse grupo compreende os seguintes alcalóides:

- DHE: di-idroergotamina (Dihydergot)
 - di-idroergocristina
 - di-idroergocornina
 - di-idroergocriptina
- } Hydergine

Os 3 últimos alcalóides hidrogenados formam a valiosa mistura denominada **di-hidroergotoxina** dotada de grande valor terapêutico, enquanto que a **Ergotoxina** não possui valor terapêutico.

A hidrogenação da Ergotoxina e da Ergotamina modificou profundamente as propriedades desses alcalóides. Faz-se então necessária a apresentação do perfil farmacológico dos di-idroderivados:

11.4.1 — Toxicidade:

A toxicidade tende a diminuir em grau tanto maior quanto mais tóxico for o alcalóide natural correspondente (23).

11.4.2 — Efeito Uterotônico

(Estimulação direta na musculatura lisa):

- Abolido para os di-idroderivados da Ergotoxina.
- Praticamente suprimido para a D.H.E. (24). Na Ergotamina essa atividade não é suprimida.

11.4.3 — Ação Central Sobre o Centro Vasomotor:

— Os di-idroderivados da Ergotexina provocam regularmente uma vasodilatação (redução da tonicidade dos vasos).

— Para a D.H.E. (di-idroergotamina) há competição entre o efeito central hipotenser (vasodilatação) e o efeito vasoconstrictor periférico.

Segundo o pesquisador Ernest Rothlin (23), o efeito periférico de vasoconstricção supera, geralmente, o efeito vasodilatador principalmente quando atinge vasos hipotônicos (no homem).

11.4.4 — Efeito Sedativo Central

O efeito sedativo central é um pouco mais acentuado que o dos alcalóides naturais (23).

Esse efeito traduz-se por uma potencialização dos hipnóticos barbitúricos.

11.4.5 — Metabolismo

Os di-idroderivados determinam um abaixamento da temperatura corporal. Os alcalóides naturais tendem a provocar hipertermia, quando em altas doses.

Os di-idroderivados podem baixar então o metabolismo basal, reduzir as necessidades de oxigênio e aumentar a resistência do organismo (segundo experiências de Kallenberger e Cerletti — citadas por Rothlin).

11.4.6 — Efeito Adreno-Simpaticolítico:

O efeito traduz-se por uma inibição aos impulsos vasoconstritores de origem adrenérgica e simpática. O reforço nesse efeito é pouco maior para os di-idroderivados da Ergotoxina do que para a D.H.E. (24).

11.4.7 — Ações Sobre o Sistema Cardiovascular:

11.4.7.1 — E C G:

Os di-idroderivados atenuam ou suprimem certas alterações funcionais do ECG (eletrocardiograma) do tipo anóxico (depressão de ST, achatamento de T) (25), (26).

11.4.7.2 — Sensibilidade Cardíaca:

O coração torna-se menos excitável, em relação às ações de agentes geradores de focos ectópicos de estímulos ou de fibrilação (exemplo: clorofórmio, adrenalina, etc).

11.4.7.3 — Centro Cardiorregulador:

(A atividade é traduzida por um efeito bradicardizante).

Sobre o centro cardiorregulador não houve alterações, tanto para os di-idroderivados da Ergotoxina como o da Ergotamina.

11.4.7.4 — Reflexos Barorreceptores

Ambos os di-idroderivados não agem sobre os reflexos barorreceptores do seio carotídeo.

12 — QUADRO — I

Para finalizar o tão complexo assunto sobre ações farmacodinâmicas dos Ergóticos, elaboramos o **Quadro I**, muito útil para evidenciar as diferenças entre esses alcalóides.

ERGOTA (I) = ERGOTAMINA

ERGOTO (II) = ERGOTOXINA — mistura de 3 alcalóides

METHLARGO (III) = METHLARGOBASINA

ERGOBA (IV) = ERGOBASINA

DHE (V) = DI-HIDROERGOTAMINA

DHEX (VI) = DI-HIDROERGOTOXINA — Mistura de 3 di-idroalcalóides.

QUADRO I — FARMACOLOGIA DOS ALCALÓIDES ERGÓTICOS
(E. ROTHLIN et A. FANCHAMPS — MODIFICADO POR FÁBIO DE SOUZA)

**PROPRIEDADES
FARMACOLÓGICAS**

A L C A L Ó I D E S

TOXICIDADE	ERGOTA	ERGOTO	METILERG	ERGOBA	DI-DRODERIVADOS DHE	DHEX
INJEÇÃO INTRAVENOSA NO RATO	I	II	III	IV	V	VI
DL — 50 mg/kg	70	40	80	(126)	118	174
RELATIVA	100%	175%	87%	56%	59%	40%
ERGOTAMINA = 100%						
A Ç Õ E S						
ADRENOLÍTICA SIMPATOLÍTICA	Regular ++	Regular ++	Nula 0	Nula 0	Forte +++	Fortíssima ++++
ORIGEM	+	Forte +++	Nula 0	Nula 0	Regular* ++	Fortíssima ++++
CENTRAL	Regular ++	Regular ++	Nula 0	Nula 0	Regular ++	Regular +++
DIRETA SOBRE VASOCONSTRITORA	Forte +++	Forte +++	Fraca-Nula +	Fraca +	Regular* ++	Fraca-Nula +
MUSCULATURA LISA	Forte +++	Fraca +	Fortíssima ++++	Forte +++	Fraca-Nula +	Fraca-Nula +

* = segundo estado funcional do vaso.

13 — EXPLICAÇÕES DO AUTOR

Pretendemos publicar um ensaio clínicoterapêutico, acompanhado de uma avaliação bioeletrogênica, com um produto de interesse neuropsiquiátrico (associação de alcalóides semi-sintéticos derivados do Ergot).

Por motivos de ordem didática e extensão do trabalho, publicamos em *A Folha Médica*, anteriormente, a primeira parte sobre considerações históricas dos ergóticos.

O presente trabalho constitui a segunda parte; em seguida ainda publicaremos um trabalho sobre considerações neurofisiológicas, sobre a ação dos di-idroderivados da ergotoxina, para finalmente apresentarmos os resultados clínico-terapêuticos do ensaio.

14 — SUMMARY

The author to commence the labour presents a brief review of the ergot alkaloids. It is described also the famous discovery of the drug lysergic saure diethylamide with its chemical historical development.

Following, many some chemical and pharmacological consideration about the natural and synthetic alkaloids and therapeutic interpreting studies theory mechanics of the circulation of the blood in the cerebrum.

Finally, the author presents the pharmacological outline of the ergol alkaloids which present great importance in the modern therapeutic clinic.

15 — REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARGER, G.; CARR, F. H. and DALE, H. — An Active Alkaloid from ergot — *Br. Med. J.*, 1906, 2, 1792.
2. STOLL, A. and HOFFMANN, 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. mde. 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 alcalóide 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.
13. GOODMAN, L. S. e GILMAN, A. — "As bases Farmacológicas da Terapêutica" — 3.º Ed. Bras. — Ed. Koogan — 1967.
14. KUSCHINSKY, G. Y. LULLMANN, H. — Manual de Farmacologia — Editorial Marin S. A. — España — 2.ª reimpresión 1969 — Traducción da 3.ª Edición en alemán: "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. — Curr. Ther. Res. — 11, n.º 9 — 1969.
17. HEYCK, H. — Influência dos valores básicos iniciais em relação aos efeitos dos simpaticolíticos sobre a circulação cerebral nas doenças vasculares do Encefalo. — Arzneimittel Forsch. 15: 243, 1961.
18. MEIER-RUGE, W.; EMMENEGGER, H. — As ações de Hydergine no cérebro — Basileia — Pharmacology 1, 65, 1968.
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, — 569-587 — cedido ao autor pela Sandoz — Basileia.
23. ROTHLIN, E. et FANCHAMPS, A. — Quelques développements récents de la pharmacologie de L'Ergot de Seigle — (Gentilmente enviado ao autor pelo "Laboratoire de Pharmacologie de Sandoz S. A. — Bâle — Suisse") (Revue de "Pathologie Générale et Comparée. n.º 673, p. 1427 à 1443, 1955.
24. GUIA SOBRE ERGÓTICOS — Departamento Médico da Sandoz do Brasil.
25. ROTHLIN, E.; CERLETTI, A. — Helv. Physiol. Acta 10, 319 — 1952.
26. ROTHLIN, E.; CERLETTI, A. — Zschr. Exper. Med. 122, 335 — 1953.
27. DE SOUZA, F. — "Histórica Evolução Farmacológica dos Alcalóides Ergóticos até o L.S.D." — Aguarda Publicação em A Folha Médica — 1973.
28. LIPKE, P. R. — "Estudos sobre um vasodilatador simpaticolítico nos distúrbios circulatórios cerebrais" — O Hospital — 291-299 — vol. 73 — n.º 6 — 1969.
29. DICH, M.; KELLY, F.; and RESNICK, O. — "An Ergot Preparation in the Treatment of cerebrovascular Disorders in the Geriatric Patient: Double — blind Study — Journ. Am. Ger. Society 19, 208, 1971.
30. BERDE, M. and AELLIG, W. H. — Studies of the effect of natural and synthetic polypeptide type ergot compounds on a peripheral vascular bed — Br. J. Pharmac. (1969), 36, 561 — 570 — (Enviado ao autor pela Sandoz — Basileia).

31. DE SOUZA, F. — Atualização Farmacológica dos Psicotrópicos — Psicofarmacologia clínica — A Folha Médica — Rio 62 (2): 187-209 — Fev. 1971.
32. DE SOUZA, F. — Importância dos Ensaios Psicofarmacológicos na Terapêutica Psiquiátrica — Psicofarmacocinética — Atualização — A Folha Médica — 64 (3): 643, 675 — 1972.
33. JENNINGS, W. G. — An Ergot Alkaloid Preparation (Hydergine) Versus Placebo for treatment of Symptoms of Cerebrovascular Insufficiency: Double — blind Study. J. Amer. Geriat. Soc. 20, 407-412 (1972).

Endereço do autor:

PROF. FÁBIO DE SOUZA

Cx. Postal 246

Piracicaba — Est. São Paulo