

ALCALÓIDES DA CRAVAGEM DE CENTEIO E COMPOSTOS
ANÁLOGOS: MECANISMOS DE ACÇÃO E PERSPECTIVAS
TERAPÊUTICAS

Walter Osswald

Laboratório de Farmacologia. Faculdade de Medicina do Porto. Porto.

*As hipóteses são andaimes indispen-
sáveis para a construção do edifício;
o operário porém, não poderá tomar
os andaimes pelo edifício.*

Goethe

RESUMO

Este artigo propõe-se analisar a acção complexa e plurivalente dos alcalóides da cravagem de centeio e de compostos com eles relacionados (*ergalóides*), quer no ponto de vista farmacológico, quer no das suas aplicações terapêuticas. Conclui-se que os ergalóides se revestem do maior interesse, tanto para o farmacologista como para o terapeuta, dependendo a vasta e aparentemente desconexa lista de indicações destes compostos apenas da sua acção agonista ou antagonista ao nível dos receptores (nomeadamente os receptores adrenérgicos alfa, dopaminérgicos e serotoninérgicos). Embora outros ergalóides sejam brevemente considerados, este artigo discute mais pormenorizadamente as aplicações terapêuticas da bromocriptina e da dihidroergotoxina. A bromocriptina constitui um excelente exemplo para ilustrar o impacto de um agente terapêutico nos trabalhos de pesquisa, demonstrando a inter-relação que existe entre as drogas utilizadas na terapêutica e a investigação farmacológica. Por outro lado, a dihidroergotoxina, um composto largamente empregue em várias situações de patologia cerebral inespecífica (por vezes com resultados duvidosos), ilustra, de uma maneira negativa, a excessiva permeabilidade da opinião médica à propaganda farmacêutica.

Não é frequente acontecer, em terapêutica, que um fármaco ou grupo de fármacos ocupe, durante longo tempo, as atenções médicas por manter manifesta utilidade. É o que acontece, principalmente, com os digitálicos, o ópio e seus alcalóides, a beladona e a cravagem de centeio. Ao interessado na história da terapêutica, a cravagem e seus alcalóides parecerão sempre peculiarmente fascinantes, com o seu longo cortejo de mutações, desde a descrição seiscentista de Lonicer¹ e a trágica experiência das epidemias de ergotismo gangrenoso ou convulsivo (fogo de Santo António) até ao fenómeno do uso em grande escala de derivados da cravagem, em situações aparentemente tão díspares como, por exemplo, a doença de Parkinson, a demência senil, a hiperprolactinemia com galactorreia, a prevenção da trombose venosa per e pós-operatória. De qualquer modo, estes princípios activos encontram-se em uso terapêutico (embora tenham conhecido períodos de maior ou menor favor) há 170 anos* e tão invulgar longevidade tera-

* Stearns² descreveu em 1808 a acção occitócica de extractos de cravagem (*pulvis parturiens*); o uso, em doses excessivas, de extractos não estandardizados ocasionou complicações fatais, que levaram os seus detractores a propor que o extracto fosse designado, não como *pulvis ad partum*, mas sim como *pulvis ad mortem*. Já então, eficácia e risco eram os parâmetros por que se avaliava do interesse de um medicamento.

pêutica merece, por si só, que nos detenhamos um pouco a analisar os mecanismos de acção implicados e as perspectivas terapêuticas que, curiosamente, se caracterizam por uma investigação extremamente activa e pela abertura de novas vias. Não admira que o interesse pela cravagem tenha conhecido novo surto de entusiasmo, de que são sinais marcantes e recentes a publicação de um grosso volume a ela dedicado, na prestigiosa série do Manual de Farmacologia Experimental de Heffter-Heubner³ e a realização, na Universidade de Nova Iorque, de um Simpósio Internacional sobre alcalóides da cravagem*. Este renovado interesse não poderia deixar indiferente quem trabalha no Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Medicina do Porto, em que se realizaram numerosas investigações sobre a farmacodinamia dos alcalóides da cravagem**.

Ergalóides: Alcalóides da cravagem de centeio e compostos análogos

A cravagem de centeio (*Claviceps purpurea*, fungo parasita do centeio e outras gramináceas) contém numerosos alcalóides (clavinas, ácidos lisérgicos, amidas do ácido lisérgico e peptídeos do ácido lisérgico) de bem diversa actividade biológica e importância terapêutica. Não surpreende, pois, que os químicos se tenham dedicado à manipulação molecular e preparado, por semi-síntese ou síntese integral, compostos análogos ou derivados. Desta forma, encontram-se hoje descritas algumas centenas de compostos pelo que a célebre frase de Moir,¹⁷ *a cravagem é uma espécie de arca de tesouro para o farmacologista* mantém toda a actualidade. Quimicamente, trata-se de compostos contendo um sistema tetracíclico, o ergoleno, que se pode considerar com uma indolquinolina parcialmente hidrogenada. Os aspectos estruturais, particularmente os estereoquímicos, de isomeria e de nomenclatura, vêm complicar apreciavelmente este capítulo e não serão considerados neste trabalho. Parece-nos todavia defensável, sem a pretensão de criar um neologismo e a utilização do termo de ergalóides para designar o grupo de alcalóides da cravagem, de derivados obtidos por modificação química da sua estrutura (p. ex. hidrogenação ou halogenação) ou por métodos sintéticos mais complexos, e é nesta acepção que passaremos a usar, para maior simplicidade, o termo de ergalóides.

Principais actividades biológicas dos ergalóides

Desde que Dale¹⁸ descreveu, em 1906, o fenómeno da inversão vasomotora (transformação do efeito da adrenalina, usualmente hipertensor, em hipotensor) causado pela *crisotoxina* (extracto purificado de cravagem, que hoje sabemos ser constituído sobretudo pela mistura de ergocornina, ergocristina e ergocriptina), inúmeras acções farmacológicas foram descritas ou atribuídas aos ergalóides, e tem-se mesmo afirmado que poucos grupos de fármacos exibem tão vasto espectro de actividades. Tentaremos apontar, de modo resumido, algumas dessas acções, bem como os ergalóides que as possuem de forma mais saliente, já que há diferenças quantitativas importantes entre os diferentes membros da série.

* New York Post-Graduate School-International Symposium: Ergot Alkaloids in Neurologic, Neuropsychiatric and Endocrine Disorders, May 10-11, 1979.

** De 1956 a 1970, treze publicações,¹⁻¹⁰ entre as quais duas dissertações de doutoramento, traduzem o interesse dedicado pelos investigadores deste grupo aos problemas relacionados com a farmacodinamia dos alcalóides da cravagem.

Efeito bloqueador adrenérgico. Na senda das observações iniciais de Dale,²⁸ o efeito adrenolítico (ou simpaticolítico) foi considerado, durante muito tempo, como característico dos ergalóides e definidor da sua classificação farmacológica: ainda hoje (embora com muito discutível critério) são os ergalóides incluídos no capítulo dos bloqueadores adrenérgicos, na maioria dos livros de texto de Farmacologia. Esta acção, verificada quer *in vitro* quer *in vivo*, é sobretudo marcada para os ergalóides dihidrogenados do grupo da ergotoxina e para a dihidroergotamina, bem como para a bromocriptina; a ergonovina, o metisergide e a LSD são quase inactivos, neste aspecto.

Ação vasoconstrictora e hipertensora. A ergotamina é o ergalóide mais potente, seguindo-se-lhe o seu derivado dihidrogenado. A acção vasoconstrictora exerce-se predominantemente sobre os vasos de capacitância, e é acompanhada de um aumento do fluxo venoso e do volume de sangue circulante.

Efeito occitócico. Este efeito clássico observa-se sobretudo para a ergonovina e seu derivado metilado, mas a ergotamina e a LSD exibem ainda apreciável actividade uterotónica, enquanto os restantes ergalóides são praticamente desprovidos deste efeito.

Antagonismo da 5-hidroxitriptamina (5-HT). O metisergide é o antagonista mais potente da 5-HT (serotonina), mas a LSD e a metilergonovina têm ainda apreciável actividade. De resto, esta acção antagonónica observa-se, de modo mais ou menos discreto, também nos outros ergalóides estudados neste aspecto.

Inibição da secreção de prolactina. Embora os alcalóides polipeptídicos do grupo da ergotoxina sejam capazes de inibir esta secreção, o efeito máximo observa-se com a bromocriptina (derivado da alfa-ergocriptina com introdução de um átomo de bromo em posição 2).

Efeitos sobre a motilidade de tipo dopaminérgico. Nos testes mais vezes utilizados (comportamento estereotipado, movimentos circulares do rato com lesão estriada unilateral) a bromocriptina e a LSD são as mais eficazes; surpreendentemente, a metilergonovina apresenta ainda apreciável potência. Os restantes ergalóides são praticamente inactivos.

Perante esta variedade de acções (a que poderíamos ainda juntar algumas de menor relevo terapêutico, tais como o efeito pirético próprio da LSD, a capacidade alucinogénica da LSD e da bromocriptina, o efeito emético da ergotamina, da bromocriptina e da dihidroergotoxina, a inibição das colinesterases condicionada pela ergotamina e ergotoxina, etc.), parece pouco provável que se possa atribuir a um único mecanismo, a nível celular ou molecular, este vasto espectro de actividade. Todavia, todas ou quase todas as acções descritas podem ser explicadas, no contexto da teoria dos receptores, hoje de aceitação universal, pela interferência dos ergalóides a nível das estruturas receptivas especializadas de que depende a resposta celular às aminas biogénicas. Assim, as acções dos ergalóides poderiam ser totalmente interpretadas à luz da sua influência sobre os receptores das catecolaminas (receptores adrenérgicos e dopaminérgicos) e da 5-HT (receptores serotoninérgicos)*.

Ergalóides como agonistas e antagonistas a nível de receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos

O exame da fórmula estrutural do ergoleno, núcleo fundamental dos ergalóides, mostra-nos que não é difícil descobrir na sua estrutura, por assim dizer por decalque, as fórmulas, mais simples, da noradrenalina, da dopamina e da 5-HT (serotonina).

* Este aspecto encontra-se particularmente bem desenvolvido por Berde e Schild.³

Por outras palavras, o químico discorre, com facilidade, que estas aminas biogénicas constituem como que fragmentos do núcleo ergolénico. Conhecidas as exigências estruturais e estereoquímicas dos receptores para os agonistas e antagonistas, não constitui pois surpresa que os ergalóides sejam capazes de se fixar aos receptores em questão e de exercer complexas acções, por os estimularem (agonismo) ou bloquearem o acesso, a essas estruturas, das respectivas agonistas (antagonismo). Do efeito antagónico exercido a nível dos receptores adrenérgicos depende, como é óbvio, a acção farmacológica clássica do bloqueio adrenérgico. Só muito mais recentemente, todavia, se descreveram acções de tipo agonístico, exercidas a nível dos mesmos receptores, bem como dos da dopamina e da 5-HT; e é dos nossos dias (e poderemos mesmo dizer que se encontra ainda em plena evolução) o conceito de que as acções terapêuticas dos ergalóides se devem precisamente à estimulação de receptores das aminas biogénicas, e não ao seu bloqueio.

Do conjunto de investigações até hoje realizadas, parece poder concluir-se que:

a) Os ergalóides reagem com os receptores das aminas biogénicas e podem comportar-se quer como agonistas (totais ou parciais), quer como antagonistas; os efeitos de tipo agonístico observam-se (quando presentes) para concentrações mais reduzidas que as necessárias para a obtenção de efeitos bloqueadores*.

b) A afinidade para os receptores é em geral muito elevada (expressa por valores de pD_2 de 8 a 9; isto significa que concentrações molares de 10^{-8} a 10^{-9} condicionam já metade da resposta máxima), embora a intensidade do efeito seja, em regra menor que a dos agonistas fisiológicos (noradrenalina, dopamina, 5-HT); de notar que concentrações desta ordem de grandeza, ou superiores, se obtêm no plasma e nos tecidos do Homem, após administração de doses terapêuticas.^{3, 24}

c) A fixação dos ergalóides aos receptores é caracterizada por grande avidéz, sendo difícil a dissociação do complexo fármaco-receptor; este facto explica, por um lado, a longa duração (terapeuticamente desejável) dos efeitos dos ergalóides e permite, por outro lado, o recurso a ergalóides marcados (com trítio) para tentativas de identificação e isolamento de receptores**.

Na impossibilidade de tentar verificar a aplicabilidade destes conceitos à interpretação da totalidade das acções farmacológicas, acima descritas, dos ergalóides, tomaremos como paradigma as acções que um deles, particularmente bem estudado neste aspecto, a ergotamina, exerce sobre o aparelho cardiovascular e o modo como altera as acções cardiovasculares, directas e neurogénicas, das catecolaminas. Trata-se de um capítulo clássico da farmacologia, que inclui o fenómeno da inversão vasomotora, e que continua a projectar interrogações e a merecer pesquisas e interpretações. Nem admira que assim seja: porque em Farmacologia, como em outras ciências biológicas, a eluci-

* Para documentação deste aspecto, de certa forma em oposição às concepções clássicas, ver, p. ex. Fernandes e Osswald,⁴ Fozar,¹⁹ Guimarães e Osswald,⁵ Müller-Schweinitzer,²⁰ Müller-Schweinitzer e Stürmer,²² Salzman.²³

** Na esteira dos trabalhos iniciais de Williams e Lefkowitz,²⁵ U'Prichard e Snyder²⁶ usaram a dihidroergocriptina-³H como ligando de receptores centrais e periféricos. Estudos deste tipo com o recurso a outros ligandos (apomorfina e clonidina marcadas) levaram Titeler²⁷ a concluir que os receptores pré-sinápticos adrenérgicos e dopaminérgicos são provavelmente idênticos, que os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos são os activados pelos fármacos antiparkinsonianos e neurolepticos; conduziram ainda à sugestão de que os ergalóides se fixam, no sistema nervoso central, a 6 tipos diferentes de receptores! Referem-se estes dados como exemplo das complexidades deste tipo de investigação e, sobretudo, como prova do interesse de que se reveste o uso destes ergalóides marcados.

dação dos mecanismos de acção segue com considerável atraso a exposição dos factos observados e está sujeita a frequentes revisões, tendentes a completar, reformular e até (mais raramente) negar as hipóteses interpretativas anteriormente apresentadas.

*Ações cardiovasculares da ergotamina e sua influência sobre as acções das catecolaminas **

A ergotamina exerce efeitos hipertensores, vasoconstrictores (mais marcados a nível dos vasos de capacitância do que dos de resistência), bradicardizantes e antiarrítmicos (sobretudo em relação às arritmias com participação de mecanismos adrenérgicos, tais como as provocadas pelos digitálicos ou pela associação de hidrocarbonetos com catecolaminas). Os reflexos baroreceptores e quimiorreceptores são ainda bloqueados pela ergotamina. Quando administrada por via intraventricular cerebral, todavia, a ergotamina provoca, para além da bradicardia e de redução das respostas aos estímulos que activam os mecanismos das zonas reflexogéneas, apenas redução da pressão arterial. Todo este complexo quadro se pode atribuir, fundamentalmente, à estimulação de receptores adrenérgicos alfa pós-sinápticos, à periferia, e de receptores adrenérgicos centrais de caracterização mais difícil. Tal como a clonidina (e provavelmente a alfa-metil-dopa) a ergotamina é capaz de estimular receptores adrenérgicos centrais frenadores do tráfego simpático dirigido para a periferia, condicionando assim uma redução do tono simpático e consequente baixa da pressão arterial; mas os seus efeitos periféricos, ainda devidos à estimulação de receptores adrenérgicos, são de sinal oposto, o que explica a falência das tentativas de utilização terapêutica de ergalóides como anti-hipertensores. De facto, a vasoconstricção e hipertensão devidas à ergotamina são muito reduzidas ou anuladas pela administração prévia de um bloqueador adrenérgico de síntese (beta-haloalquilamina, fentolamina, benzodioxano, etc.); a resposta residual, quando existente, é anulada por um antagonista da 5-HT.

No que concerne às acções cardiovasculares das catecolaminas, a ergotamina, consoante a dose usada e espécie animal, o tipo de anestesia, e outras condições experimentais, reforça, anula ou inverte o efeito pressor da noradrenalina e da adrenalina e é capaz de promover ainda a inversão do efeito depressor da isoprenalina, tornando esta amina em hipertensora. Estes *paradoxos e obscuridades farmacodinâmicas*²⁸ encontram-se hoje, julgamos nós, esclarecidos, e podem ser interpretados à luz do conceito de dualismo competitivo ou de agonismo parcial e antagonismo, conceito esse retirado da teoria dos receptores. De facto, investigações realizadas no nosso Laboratório e em outros centros demonstraram, *in vitro* e *in vivo*, que a ergotamina:

- a) Activa receptores adrenérgicos alfa vasculares, condicionando constricção (sobretudo da rede venosa), hipertensão e aumento do débito cardíaco;
- b) Antagoniza os efeitos dos agonistas desses receptores, particularmente da adrenalina e da noradrenalina;
- c) Não exerce efeitos bloqueadores a nível dos receptores beta, nem no coração, nem nos vasos, permitindo pois que sejam activados pelas catecolaminas; estas continuarão assim a exercer os efeitos cardiovasculares dependentes da activação daqueles receptores (efeito inotrópico e cronotrópico positivos, vasodilatação);

* Ver a revisão recente de Clark, Chu e Aelling, W. H. (in Berde e Schild³). Bem como: Guimarães,⁵⁻⁷ Guimarães e Osswald,⁸ Hazard,²⁸ Mellander e Nordenfelt,²⁹ Osswald,¹¹⁻¹⁴ Osswald e Guimarães,¹⁵ Osswald,¹⁶ Owen e Stürmer,³⁰ Wellens e Wauters,³¹⁻³² Buylaert.³³

d) Bloqueia as respostas compensadoras, de tipo homeostático, às catecolaminas pressoras (activação de bacoreceptores, vasodilatação neurogénica).

Explicam-se assim os efeitos aparentemente paradoxais da ergotamina sobre a acção cardiovascular das catecolaminas. O reforço do efeito hipertensor da noradrenalina e da adrenalina pela ergotamina deve-se ao agonismo a nível dos receptores alfa, ao aumento do débito cardíaco (por venoconstrição periférica), à manutenção ou reforço dos efeitos cardíacos, ao bloqueio das respostas compensadoras (especialmente da vasodilatação neurogénica) e, possivelmente, à inibição da captação neuronal. Quando a dose de ergotamina aumenta, o efeito antagónico, a nível dos receptores alfa, passa a predominar: e assiste-se então à redução dos efeitos pressores, até à sua anulação (para o caso da noradrenalina) ou inversão (para o caso da adrenalina, dotada de maior afinidade para os receptores beta arteriolares). A inversão da isoprenalina dever-se-ia à marcada venoconstrição condicionada pela ergotamina (estando assim prejudicada a intensa redução do retorno venoso usualmente devida à isoprenalina), com reforço do seu acentuado efeito estimulante cardíaco. De facto, o praxolol (bloqueador beta cardio-selectivo) transforma a hipertensão causada pela isoprenalina na presença de ergotamina em hipotensão; e o propranolol (bloqueador beta não selectivo) anula as acções da isoprenalina, nestas condições. De resto, e de acordo com as interpretações que acabamos de expor, a associação de ergotamina com propranolol anula todos os efeitos cardiovasculares da noradrenalina, da adrenalina e da isoprenalina.

*As áreas de aplicação terapêutica dos ergalóides **

A indicação clínica com que se iniciou o uso terapêutico da cravagem — *atonía uterina* — continua a ter validade actual, embora a occitocina e as prostaglandinas, de diferentes mecanismos de acção, tenham vindo enriquecer o arsenal terapêutico obstétrico. Os ergalóides mais adequados para este uso (a ergonovina ou ergometrina ou ergobasina ou ergostetrina e o seu derivado metilado) aumentam a frequência e a amplitude das contracções, bem como o tono uterino, sendo sobretudo utilizados no controlo de hemorragias pós-parto. A sua acção deve-se à estimulação de receptores adrenérgicos alfa e é pois anulada pelos bloqueadores simpaticolíticos.

O uso da ergotamina na *enxaqueca* e em algumas outras cefaleias de causa vascular pode igualmente considerar-se como clássico. Todavia, durante muito tempo a sua administração fez-se com base em dados empíricos, e na ignorância do mecanismo de acção subjacente, embora se reconhecesse a importância do efeito vasoconstrictor exercido a nível dos ramos da carótida externa. É curioso que foi a relativamente recente introdução de um ergalóide de síntese, o metisergide, que veio despertar, de novo, o interesse pelo mecanismo de acção da ergotamina. Ao contrário desta, o metisergide é um potente bloqueador dos receptores serotoninérgicos, e a sua eficácia como profiláctico de crises de enxaqueca foi inicialmente atribuída a esta acção bloqueadora. Todavia, as investigações mais recentes mostraram que o metisergide é também, em doses menores, um agonista dos receptores da 5-HT (nisto se parecendo com a ergotamina) e que as artérias extracranianas dispõem de receptores serotoninérgicos, chegando a 5-HT a ser um agonista muito mais potente que a noradrenalina. Parece, pois, extremamente

* Na impossibilidade de citar a vastíssima literatura, antiga e recente, sobre aplicação terapêutica dos ergalóides, remetemos o leitor para a obra de Berde e Schild,³ bem como para os *Proceedings* do Simpósio da Universidade de Nova Iorque.

provável que a ergotamina e o metisergide tenham o mesmo mecanismo de acção, activando os receptores da 5-HT e condicionando, assim, uma vasoconstricção prolongada da respectiva área vascular. Dadas as suas características toxicológicas (possibilidade de ergotismo, para a ergotamina, esclerose retroperitoneal, para o metisergide) parece recomendável restringir o emprego dos ergalóides, na enxaqueca, à administração de ergotamina (e apenas para a supressão da crise de enxaqueca).

O marcado efeito venoconstrictor de alguns ergalóides tem levado ao seu emprego no tratamento da *hipotensão ortostática* e da *insuficiência venosa crónica* (pré-varicosa ou varicosa), bem como na *profilaxia da trombose venosa pós-operatória* (em associação com a heparina). Embora exista uma sólida base farmacológica para estas indicações terapêuticas, a informação científica existente pode considerar-se como relativamente escassa e muitos dos ensaios clínicos realizados não correspondem às regras, hoje universalmente aceites, a que devem obedecer estas provas reais da eficácia terapêutica de fármacos. Por outro lado, o ergalóide que tem sido usado nestas indicações (a dihidroergotamina) poderá não ser o mais adequado para o fim em vista, pois é muito menos potente, como venoconstrictor, do que o alcalóide de que deriva (a ergotamina) e, por outro lado, tem efeitos bloqueadores alfa mais evidentes que a ergotamina, embora seja menos tóxico do que esta. A sua eventual maior selectividade para o sector venoso não compensa, a nosso ver, estas desvantagens; pelo que a selecção para este uso terapêutico parece não ter obedecido exclusivamente a critérios científicos. De qualquer modo, o uso de ergalóides nestas áreas tem dado resultados promissores, embora se deva considerar como estando ainda em fase de avaliação clínica.

A introdução, a partir de 1972-1975, da bromocriptina e do ergotril, dois derivados sintéticos, veio abrir interessantes e novas perspectivas na *supressão da lactação* e no tratamento de certos estados de *hiperprolactinemia* e do *parkinsonismo*. A bromocriptina, sobretudo, tem sido objecto de inúmeras investigações e o seu mecanismo de acção parece estar, hoje, razoavelmente conhecido. A bromocriptina não é um antagonista dos efeitos da prolactina, antes reduz a secreção da prolactina, não por interferir com a sua síntese, mas por bloquear a exocitose. Desta forma, a bromocriptina actua directamente sobre a célula produtora de prolactina. Como a secreção de prolactina pela adenohipófise se encontra sob inibição tónica oriunda do hipotálamo, estes factos levaram a investigações que permitiram atribuir à dopamina o principal (e talvez até exclusivo) papel como inibidor da secreção de prolactina. Ora, a bromocriptina é um potente agonista de receptores dopaminérgicos e assim se explica a sua eficácia em abaixar os níveis de prolactina circulantes. Para além da supressão da lactação, em que é altamente eficaz, a bromocriptina tem sido usada, com êxito, em situações de hiperprolactinemia de vária etiologia (iatrógena, devida ao emprego de bloqueadores dos receptores da dopamina, tais como os neurolépticos; do hipotiroidismo; da insuficiência renal; de certos tumores malignos; de perturbações hipotalâmicas e, sobretudo, dos tumores pituitários — micro e macro-adenomas, síndrome da sela túrcica vazia), quer na mulher, quer no homem. A bromocriptina reduz ou suprime a galactorreia que frequentemente acompanha, na mulher, a hiperprolactinemia, tende a normalizar os ciclos (especialmente quando existia amenorreia), suprime, em muitos casos, a esterilidade e melhora de modo geral, toda a sintomatologia (comportamental, bioquímica e endócrina) exibida por estes doentes. Não parece ter efeitos teratogênicos e alguns resultados sugerem que poderá facilitar a cirurgia hipofisária ou até torná-la dispensável (possível efeito frenador do desenvolvimento de microadenomas). Em doses mais elevadas, a bromocriptina revelou-se como útil no tratamento conservador da acromegalia, condicionando melhoria clínica, metabólica e bioquímica, para além da redução do tamanho do tumor, evidente em alguns casos. Esta área encontra-se em plena eferves-

cência investigacional e terapêutica, sendo evidente o impacto da introdução do fármaco na pesquisa dos problemas relacionados com a fertilidade, a lactação e o crescimento. De notar, p. ex., que o possível efeito antidopaminérgico dos estrogêneos e uma eventual relação entre o uso de anticoncepcionais orais e o aumento da frequência de adenomas hipofisários constituem importantes problemas da investigação e foram levantados por observações realizadas com o emprego da bromocriptina.

A partir do momento em que se reconheceu que no parkinsonismo existe um déficit, absoluto ou relativo, da dopamina como mediador do sistema nigro-estriado e se propôs, com o êxito de todos conhecido, a utilização terapêutica da L-dopa, amino-ácido precursor da dopamina, a investigação dos mecanismos subjacentes experimentou um notável incremento, que ainda se observa. Era lógico tentar o recurso a outros agonistas dos receptores dopaminérgicos centrais, e assim se fez, lançando mão dos ergalóides, ergotrilóides e bromocriptina. Embora a experiência clínica não seja ainda vasta, a bromocriptina, nomeadamente, provou já ter interesse terapêutico e constituir uma importante alternativa para a L-dopa (em geral associada à carbidopa ou à benzerazida, inibidores da dopadecarboxilase periférica). Em relação à L-dopa, as características vantajosas da bromocriptina são a sua longa duração de acção e a menor incidência de discinésias e de náusea; por outro lado, o seu inconveniente maior reside na apreciável frequência (10 a 20 % dos casos) com que suscita o aparecimento de estados psicóticos ou, pelo menos, de alucinações (notar a semelhança estrutural com a LSD). A bromocriptina tem como principais indicações as falências terapêuticas secundárias à L-dopa (deterioração do efeito terapêutico durante o tratamento crónico, atribuído por alguns investigadores a uma progressiva redução da capacidade descarboxilante do tecido cerebral), os casos de intolerância gastrointestinal à L-dopa ou de discinésia, bem como aqueles em que doses toleradas máximas de L-dopa não surtem resultados satisfatórios (neste caso, em associação com a L-dopa). Para além dos aspectos pragmáticos, a introdução da bromocriptina trouxe consigo um acervo de observações experimentais e clínicas que permitem avançar hipóteses de enorme importância para o esclarecimento dos processos fisiopatológicos em causa. Assim, aceita-se hoje, geralmente, que a doença de Parkinson se caracteriza por um comprometimento da transmissão dopaminérgica e alterações da sensibilidade (e talvez do número) dos receptores pré- e pós-sinápticos da dopamina. No parkinsonismo pouco marcado, predominaria o sistema colinérgico estriado e haveria sobretudo baixa da sensibilidade dos receptores pré-sinápticos: a terapêutica adequada consistiria no uso de anticolinérgicos centrais e de amantadina. À medida que se agrava o quadro clínico, assistir-se-ia como que a uma desnervação, com desaparecimento dos receptores pré-sinápticos e supersensibilidade dos receptores pós-sinápticos (desnervados). Seriam estes os casos indicados para a L-dopa (com inibidores da descarboxilase periférica) e para a bromocriptina. O número de receptores pós-sinápticos, aumentado no doente não tratado, baixaria durante a terapêutica com agonistas dopaminérgicos. Por isso se propôs também o uso de L-dopa e benzerazida nos casos de discinésia tardia causada pelos neurolépticos, já que a administração do agonista, em si ineficaz, conduziria a uma dessensibilização dos receptores. Referem-se estas noções, muitas delas de natureza especulativa, para lembrar que o circuito de hipóteses e de sugestões de trabalho se não faz apenas a partir dos dados experimentais para o ensaio clínico, mas também em sentido inverso, uma vez mais se provando a unidade conceptual da medicina como ciência biológica.

Finalmente, uma breve análise de outra indicação terapêutica tão apaixonadamente advogada como rejeitada: a *insuficiência cerebral senil*. A controvérsia existente é facilmente compreensível: é evidente que o envelhecimento é acompanhado de modificações do comportamento, do sono, da acuidade mental, do processo de pensamento,

da disposição e da actividade motora. Ao mesmo tempo (embora as provas sejam limitadas e, até certo ponto, contraditórias) parece haver uma baixa progressiva dos mediadores e da maquinaria enzimática que regula a sua formação e metabolização. Serão estes processos fisiológicos? Poderão ser detidos (ou pelo menos ralentados na sua evolução) por medicamentos? O que entender por insuficiência cerebral senil ou, mais vagamente, por alterações geriátricas do comportamento? Enquanto não houver respostas concludentes a estas perguntas, será sempre difícil estabelecer correlações entre efeitos bioquímicos, electro-encefalográficos ou vasculares de medicamentos (efeitos esses experimentalmente objectiváveis) e benefício terapêutico que legitimamente se possa esperar do seu emprego em indivíduos idosos. É o que acontece com a dihidroergotoxina (mistura de alcalóides dihidrogenados do grupo da *ergotoxina*) e a nicergolina, que tradicionalmente (e sem convincente critério) se seleccionam, de entre os ergalóides, para o uso em geriatria. De facto, estes ergalóides inibem, em concentrações baixas, a activação da adenilciclase cerebral pela noradrenalina, aumentam a resistência do tecido cerebral à anoxia e aceleram a recuperação do EEG, após um período de isquemia. Estes factos experimentais sugerem que os ergalóides sejam capazes de exercer um efeito frenador sobre o metabolismo cerebral, diminuindo as suas necessidades em oxigénio (teriam assim um mecanismo semelhante ao dos antianginosos). Todavia, o significado clínico destes dados permanece obscuro: dos ensaios clínicos realizados (e seleccionando apenas a pequena parte que se pode considerar como obedecendo às regras mínimas da farmacologia clínica) apenas cerca de metade conclui pela eficácia terapêutica dos ergalóides (melhoria da acuidade, da confusão e da orientação).

Estes compostos estariam primariamente indicados em doentes com síndrome orgânica cerebral, associada à demência senil (doença de Alzheimer) ou a doença vascular cerebral. Nestas condições, a dihidroergotoxina parece ter alguma eficácia, reduzindo o grau do déficite cognitivo e afectivo que as caracteriza. Parece legítimo concluir que o uso generalizado dos ergalóides em indivíduos idosos com sintomatologia vaga (diminuição da memória e da atenção, alterações do sono, perturbações liminares do comportamento, etc.) constitui um abuso grosseiro das eventuais indicações terapêuticas destes fármacos e atesta, por si só, a falta de capacidade crítica do terapeuta e a eficácia de uma agressiva, poderosa e bem montada promoção comercial. Só assim se explica o consumo fenomenal de dihidroergotoxina em vários países (entre os quais o nosso), consumo esse que acarreta enorme dispêndio e constitui gravame social altamente reprovável; poucas vezes tão pouca e tão deficiente informação terapêutica terá originado tanto consumo e tanta despesa! Note-se que não pretendemos relegar a dihidroergotoxina para o grupo dos placebos; os ergalóides são substâncias farmacologicamente muito activas. Chamamos apenas a atenção para o uso destes fármacos em condições para as quais não estão indicados ou são de duvidosa ou nula utilidade, afastando-se assim das regras da terapêutica racional.

Considerações finais

A cravagem do centeio, os seus princípios activos e derivados (ergalóides) continuam a constituir uma *arca do tesouro* para o farmacologista e o terapeuta. As suas diversificadas aplicações terapêuticas, que vão desde a indicação clássica como occitócico em obstetrícia até ao tratamento da crise de enxaqueca, ao uso no parkinsonismo, à prevenção da trombose pós-operatória e à correcção de estados de hiperprolactinemia, podem ser realizadas com um mínimo de acções laterais ou tóxicas, graças à selecção do ergalóide mais adequado para o fim em vista e à adopção de uma posologia

correcta. O amplo espectro das suas acções farmacológicas e a vasta gama de indicações terapêuticas, aparentemente díspares, podem ser explicados à luz da teoria dos receptores; todas as acções farmacológicas e terapêuticas de alguma relevância são interpretáveis, tendo em conta a afinidade dos ergalóides para os receptores da noradrenalina, da dopamina e da serotonina, e a sua capacidade de estimular e/ou bloquear estes receptores.

O justificado interesse por alguns destes ergalóides (ex.: bromocriptina) está na base de novas e importantes investigações sobre o papel fisiológico de mediadores centrais, particularmente da dopamina, e constitui um exemplo paradigmático da benéfica influência exercida pelo progresso terapêutico sobre a investigação fundamental. O uso exagerado, e sem base racional, de alguns ergalóides em situações de mal definido conteúdo clínico (insuficiência cerebral senil) constitui um exemplo, também paradigmático, mas de sinal negativo, da permeabilidade da opinião médica à promoção de medicamentos.

SUMMARY

RYE ERGOT ALKALOIDS AND SIMILAR COMPOUNDS: MECHANISMS OF ACTION AND THERAPEUTICAL OUTLOOK

Pharmacological and therapeutic aspects of ergot alkaloids and related substances (*ergaloids*) are discussed in this review, which aims at an understanding of the complex and manifold aspects of the actions exerted by ergaloids. It is concluded that ergaloids still are a *treasure chest* both for the pharmacologist and the therapeutician and that the vast and apparently non interrelated list of indications depends only on the agonistic and antagonistic activities of ergaloids at the level of receptors (namely alpha-adrenergic, dopaminergic and serotonergic receptors).

Although other ergaloids are briefly discussed, the therapeutic use of bromocryptine and of *dihydroergotoxine* is considered in some detail. Bromocryptine represents an example of the tremendous impact of a therapeutic agent on fundamental research, thus illustrating the feedback existing between clinically useful drugs and research conducted in basic pharmacology. On the other hand, *dihydroergotoxine*, a preparation widely used in a number of ill defined cerebral pathologic situations (in some of which it may be of marginal benefit) illustrates, in a negative way, the marked permeability of medical opinion to pharmaceutical promotion.

BIBLIOGRAFIA

1. LONICER A: KREUTERBUCH, Nürnberg, 1582.
2. STEARNS J: Account of the pulvis parturiens, a remedy for quickening child-birth. *Repository New York* 1808; 5: 308.
3. BERDE B, SCHILD HO (Eds.): Ergot Alkaloids and Related Compounds, Hdbch Exper Pharmacol, vol. 49, XVIII+ 1003 pag., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
4. FERNANDES MG, OSSWALD W: Einfluss von Ergotamin und Pentobarbital auf die Blutdruck- und Nickhautwirkungen von Noradrenalin und Tyramin. *Med Pharmacol Exp* 1967; 17: 65-71.
5. GUIMARÃES S: Reversal by pronethalol of dibenamine blockade: a study on the seminal vesicle of the guinea-pig. *Brit J Pharmacol* 1969; 26: 594-601
6. GUIMARÃES S: Receptores adrenérgicos. Tese. Porto. 1969.
7. GUIMARÃES S: Alpha excitatory, alpha inhibitory and beta inhibitory adrenergic receptors in the guinea-pig stomach. *Arch int pharmacodyn* 1969: 179: 188-201.

8. GUIMARÃES S, OSSWALD W: Adrenergic receptors in the vein of the dog. *Eur J Pharmacol* 1969; 5: 133-140.
9. MALAFAYA-BAPTISTA A, GARRETT J, OSSWALD W: Aferição biológica de preparações galénicas da cravagem de centeio. *Port Med* 1956; 40: 13-21.
10. MALAFAYA-BAPTISTA A, GUIMARÃES JA, GARRETT J, OSSWALD W: Aspects de la physiopharmacologie de la motilité gastrique. *Arch int Pharmacodyn* 1957; 111: 191-214.
11. OSSWALD W: Inversão Vasomotora, Tese, Porto, 1958.
12. OSSWALD W: Reversal of Adrenergic Vasodepression. *Arch int Pharmacodyn* 1960; 126: 346-358.
13. OSSWALD W: Adrenalin-Umkehr beim Meerschweinchen. *Arzneim Forsch* 1960; 10: 487.
14. OSSWALD W: Über die durch Sympaticomimetica ausgelöste neurogene Vasodilatation. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak* 1969; 265: 67-70.
15. OSSWALD W, GUIMARÃES S: Über den Mechanismus der Isoprenalinumkehe. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmak* 1962; 243: 1-15.
16. OSSWALD W, GUIMARÃES S, GARRETT J: Influence of propranolol and ICI 50.172 on the cardiovascular actions of catecholamines as modified by ergotamine. *J Pharmacol Exp Therap* 1970; 174: 315-322.
17. MOIR C: The action of ergot preparations on the puerperal uterus. *Brit Med J* 1932; 1: 119-1122.
18. DALE HH: On some physiological actions of ergot. *J Physiol (Lond.)* 1906; 34: 163-206.
19. FOZARD JR: Comparative effects of four migraine prophylactic drugs on an isolated extracranial artery. *Eur J Pharmacol* 1976; 36: 127-139.
20. MÜLLER-SCHWEINITZER E: Evidence for stimulation of 5-HT receptors in canine saphenous arteries by ergotamine. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1976; 295: 41-44.
21. MÜLLER-SCHWEINITZER E, STÜRMER E: Investigations on the mode of action of ergotamine in the isolated femoral vein of the dog. *Brit J Pharmacol* 1974; 51: 441-446.
22. MÜLLER-SCHWEINITZER E, STÜRMER E: Studies on the mechanism of the vasoconstrictor activity of ergotamine on isolated canine saphenous veins. *Blood Vessels* 1974; 11: 183-190.
23. SALZMANN R, PACHA W, TAESCHLER M, WEIDMANN H: The effect of ergotamine on humoral and neuronal actions in the nictitating membrane and the spleen of the cat. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1968; 261: 360-378.
24. MEIER J, SCHREIER E: Human plasma levels of some anti-migraine drugs. *Headache*, 1976; 16: 96-104.
25. WILLIAMS LT, LEFKOWITZ RJ: Alpha-adrenergic receptor identification by (³H)-dihydroergocryptine binding. *Science* 1976; 192: 791-793.
26. U'PRICHARD DC, SNYDER SH: Distinct α -noradrenergic receptors differentiated by binding and physiological relationships. *Life Science* 1979; 24: 79.
27. TITELER M, TEDESCO JL, SEEMAN PV: Selective labeling of pre-synaptic receptors by ³H-dopamine, ³H-apomorphine and ³H-clonidine; labeling of post-synaptic sites by ³H-neuroleptics. *Life Science* 1978; 23: 587.
28. HAZARD R, BEAUVALLET M, GIUDICELLI R, MOUILLÉ P, RENIER-CORNEC A: Modifications apportées par divers adrénalinotoniques et adrénalinoverseurs aux effets tensionnels de l'isoprénaline (Alendrine) chez le chat. *Arch int. pharmacodyn* 1963; 143: 331-336.
29. MELLANDER S, NORDENFELT I: Comparative effects of dihydroergotamine and noradrenaline on resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation. *Clin Sc* 1970; 39: 183-201.
30. OWEN DAA, STÜRMER E: The effects of ergotamine and dihydroergotamine on skin and skeletal muscle vasculature. *Experientia* 1972; 28: 743.
31. WELLENS D, WAUTERS E: Norepinephrine-induced reflex vasodilatation and vascular effects of serotonin. *Arch int Pharmacodyn* 1966; 164: 140-149.
32. WELLENS D, WAUTERS E: Modifications of the haemodynamic effects of isoproterenol by ergotamine. *Arch int Pharmacodyn* 1968; 171: 246-250.
33. BUYLAERT WA, WILLEMS JL, BOGAERT MG: The receptor mediating the apomorphine vasodilatation in the hindleg of the dog. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30: 113-115.

Pedido de separatas: *Walter Osswald*
Laboratório de Farmacologia
Faculdade de Medicina
Porto