

ALTERAÇÕES ELETRENEFALOGRAFICAS APÓS ADMINISTRAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS VASO-ATIVAS (HYDERGINE)

ROBERTO SERGIO PIRES DE OLIVEIRA *

Com as conquistas da Medicina está havendo progressivo aumento da sobrevida média do ser humano, do que resultam problemas geriátricos causados pelo mau funcionamento do aparelho circulatório cerebral. As queixas mais comuns dos pacientes idosos que apresentam quadro de insuficiência vascular cerebral são constituídas por alterações do sono, vertigens, cefaléias, hipomnésia para fatos recentes, alterações do caráter e do comportamento, astenia, desinteresse, falta de contacto com o meio ambiente. Com o propósito de recuperar esses indivíduos idosos, ainda física e socialmente aptos à produtividade, tem sido estimulada a pesquisa de drogas que influem, tanto em caráter curativo como preventivo, sobre a insuficiência circulatória cerebral.

Nosso propósito foi o de estudar a eventual correlação existente entre o eletrencefalograma e sintomas da insuficiência vascular cerebral passíveis de serem influenciados pela administração de Hydergine, como tem sido relatado em algumas publicações 6, 9, 12, 15, 19, 20, 21, 22, 28, 31, 36, 40.

Hydergine é a mistura em partes iguais dos metanossulfonatos dos alcalóides do grupo da ergotoxina obtidos após di-hidrogenação; é, portanto, a mistura dos derivados dihidroergocristina, dihidroergocornina e dihidroergocriptina. Abreviadamente utilizaremos a sigla DHET. As propriedades farmacológicas do DHET são relatadas em diversas publicações, dentre as quais os trabalhos de Taeschler e col³⁷⁻³⁸ e o estudo enzimo-histo-químico em cérebro isolado de gato de Emmenegger e Meier-Ruge⁷. Seus efeitos podem ser divididos, segundo Freitas¹⁰, em ordem de importância para nosso estudo, em ação no cérebro, ação central, ação periférica, ação no coração.

De acordo com recentes pesquisas microcirculatórias, os transtornos crônicos da irrigação cerebral se devem a uma redução da atividade metabólica da célula ganglionar, ao aumento da resistência vascular e à diminuição do volume circulatório. Emmenegger e Meier-Ruge⁷ usaram cérebro de gato

* Chefe do Serviço de Neurologia e Eletrencefalografia do Sanatório Luiz Sayão (Araras, SP) e do Departamento de Neurologia da Santa Casa de Misericórdia de Rio Claro, SP.

Nota do autor — Agradeço a colaboração do Dr. Adolpho Augusto Cesar Finatti, do Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo, pela análise estatística dos dados compilados neste trabalho.

perfundido e estudaram as alterações metabólicas quando era baixada a temperatura da solução para 29°C, concluindo que: a) A alteração metabólica produzida diminui o fluxo sanguíneo pois a unidade funcional constituída pelo capilar (aporte e eliminação de substâncias nutrientes e produtos de degradação), o astrocito (medidor do metabolismo) e a célula ganglionar (consumidor) se altera com o aporte insuficiente de nutrientes. Primeiramente há diminuição da atividade metabólica da célula ganglionar e as substâncias não absorvidas pela mesma acumulam-se no astrocito, aumentando sua atividade metabólica e promovendo o edema por osmose. Este edema intensifica a pressão dos prolongamentos do astrocito sobre o capilar, determinando aumento da resistência capilar e conseqüente diminuição do volume circulatório. Adicionando DHET à perfusão a atividade celular aumenta juntamente com o consumo de oxigênio; as substâncias acumuladas patologicamente no astrócito se degradam, levando à diminuição do edema, e a atividade enzimática se normaliza. A liberação dos capilares dá lugar a um aumento da circulação e, portanto, da circulação sanguínea cerebral. b) Experimentalmente, o medicamento produz os seguintes efeitos na circulação cerebral deficiente: aumento do fluxo sanguíneo cerebral em 10-14%; aumento do consumo do oxigênio em 10%; aumento da atividade no EEG. c) O DHET corrige as perturbações metabólicas cerebrais ativando o metabolismo reduzido da célula ganglionar (normalização da atividade da desidrogenase succínica e aumento da monoaminoxidase) e inibindo a tendência à formação de edema no tecido glial (diminuição da fosfatase alcalina).

O DHET diminui o tônus vascular por ação direta sobre os centros vasomotores. Esta propriedade foi observada nos vasos cerebrais de cães e gatos: sob o efeito de DHET, a diminuição da resistência vascular cerebral tende a melhorar a irrigação dos centros nervosos ou, pelo menos, a mantê-la intacta quando ocorre uma queda tensional. Esta ação é diretamente proporcional à intensidade da resistência vascular cerebral. Além disso o DHET inibe certos reflexos vasomotores oriundos dos pressoreceptores; esta inibição é de origem central e, portanto, independente de suas propriedades adrenolíticas. O DHET produz uma bradicardia de origem central, que é parcialmente inibida pela atropina e por vagotomia; esta bradicardia exerce um efeito favorável sobre a diástole ventricular, aumentando o rendimento cardíaco. Além disso o medicamento exerce um efeito sedativo central, reforçando a ação dos barbitúricos.

Em sua ação periférica o DHET exerce um efeito dilatador direto sobre os vasos, verificável mediante injeções intra-arteriais. Ao nível dos órgãos efetores, o DHET possui uma ação adreno-simpatolítica, que é normalmente latente, mas que se manifesta quando houver sobrecarga adrenalítica ou nor-adrenalínica. O DHET bloqueia eletivamente a ação vasoconstritora simpática (ação do frio, nicotina, emoções) mas não anula, em doses terapêuticas, os efeitos cardioestimulantes e o componente vasodilatador da adrenalina.

Sobre o coração, como já foi dito, o medicamento possui um efeito bradicárdico de origem central, tendo também propriedades antiarrítmicas sobre taquicardias ventriculares e distúrbios de ritmo provocados pela associação

ciclopropano-adrenalina ou por clorofórmio associado, ou não, à adrenalina. Também é ativo na fibrilação ventricular provocada por estimulação elétrica em cobaias. Além disso, tende a regularizar algumas anomalias funcionais do ECG (depressão do segmento ST e achatamento de onda T).

Toxicidade — Trabalhos de Rothlin^{32, 33} demonstram que os alcalóides hidrogenados da ergotoxina são francamente menos tóxicos e melhor tolerados que os alcalóides naturais correspondentes. Esta tolerância também pode ser observada em ensaios prolongados em ratos: em doses repetidas, os dihidroalcalóides não provocaram gangrena da cauda nem distúrbios de crescimento. A margem terapêutica da associação dos alcalóides hidrogenados da ergotoxina é considerável, uma vez que a proporção entre a dose letal média e a dose eficaz mínima varia entre 100:1, segundo o teste utilizado.

Baseados nestas propriedades específicas da substância em questão, resolvemos proceder a este estudo, fármaco-clínico-eletrencefalográfico, na tentativa de averiguar os efeitos bioelétricos da administração do DHET por via parenteral, em pacientes que, pela sua sintomatologia e boas condições físicas e psíquicas seriam, em nosso ponto de vista, ideais para permitir correlacionar eventuais modificações no traçado eletrencefalográfico com a administração do medicamento.

M É T O D O

Foram escolhidos 39 pacientes apresentando quadro de insuficiência circulatória cerebral, mas sem qualquer sinal de lesão neurológica focal, tais como quadros piramidais, extra-piramidais e cerebelares, bem como nenhum sinal de alteração psiquiátrica de tipo demencial. Enquadrados na sintomatologia atribuível à insuficiência circulatória cerebral, foram submetidos a exame clínico, selecionados por suas boas condições físicas, submetidos a exame eletrencefalográfico (EEG) fazendo-se, então, nova escolha, com exclusão dos que não apresentavam ritmos alfa muito baixos e dos que apresentavam qualquer anormalidade eletrencefalográfica, como sejam alterações focais ou generalizadas, ou com ritmos lentos teta e delta. Nenhum dos pacientes utilizados para o trabalho estava fazendo uso de medicamentos hipotensores ou vasodilatadores, ou outro produto qualquer que pudesse influenciar o afluxo sanguíneo cerebral.

A prova constou da administração de DHET* e placebo, de forma duplamente cega, cada paciente funcionando como seu próprio controle. Os pacientes receberam um número correspondente à caixa na qual encontravam-se as preparações A e B (placebo e DHET), de acordo com a padronização prévia, realizada pelo Departamento de Assistência Clínica do Laboratório Sandoz Brasil S.A., no total de 39 caixas, contendo 3 ampolas de A e 3 ampolas de B, sendo distribuídas ao acaso.

Foram feitos EEG com duas provas de ativação pela hiperpnéia, sendo controladas a pressão arterial, o pulso e a temperatura, antes e logo após o término da administração e, ulteriormente, de hora em hora.

No primeiro dia as 3 ampolas A foram diluídas em 10 ml de soro fisiológico, sendo administradas lentamente por via intra-venosa. Logo depois foi feito novo EEG que foi repetido após 60, 120, 180, 240 e 300 minutos, isto é, após 1, 2, 3, 4 e 5 horas. No segundo dia o mesmo paciente seguiu a mesma rotina, sendo agora usadas 3 ampolas de B e mantida a mesma programação do primeiro dia.

* Hydergine — Laboratório Sandoz Brasil S.A.

A preparação A e a preparação B eram desconhecidas para o pesquisador e sua equipe, visto tratar-se de teste duplo-cego cruzado. A preparação A era evidentemente sempre diferente da preparação B; assim, quando um paciente recebia inicialmente a substância ativa (DHET) rotulada A, no segundo dia a preparação B ministrada seria forçosamente o placebo, e vice-versa.

Em cada ocasião em que era feito traçado EEG foi controlada a pressão arterial, o pulso e a temperatura.

MATERIAL E RESULTADOS

Nossos pacientes tinham idades compreendidas entre 42 e 79 anos (média 59,8 anos); 24 pertenciam ao sexo masculino e 15 ao feminino.

Como elementos para avaliação de possível melhora dos traçados EEG adotamos os seguintes itens: aumento de frequência alfa de base; diminuição da amplitude do ritmo alfa; estruturação e organização do traçado; diminuição das ondas beta; aparecimento de anormalidades paroxísticas. Foram catalogados os dados relativos às frequências alfa tomadas nas derivações parieto-occipitais, nas seguintes fases: exame de repouso; após ativação pela hiperpnéia; no repouso pós/hiperpnéia; logo após administração do DHET; meia hora após a administração; uma, duas, três, quatro e cinco horas após a administração do medicamento. Todos estes exames foram realizados desconhecendo-se a preparação que estava sendo administrada (estudo duplo-cego), sendo o código conservado em envelope fechado que só foi aberto ao final do estudo, após a avaliação eletrencefalográfica.

Nossos resultados mostraram que em 2 casos (5%) quando da administração de placebo, houve melhora do traçado EEG comparativamente à substância ativa. Em 10 casos (25%) não foi possível verificar qualquer diferença entre os EEG obtidos com a administração da substância ativa e do placebo. Em 27 casos (70%) constatamos diferença entre os traçados EEG obtidos com a substância ativa DHET e com o placebo, verificando-se nítido aumento da frequência alfa com diminuição da voltagem minutos após o término da administração, persistindo esse aumento até a segunda hora havendo, ulteriormente, o restabelecimento dos ritmos anteriores à administração. Nestes casos verificamos também uma diminuição dos ritmos beta e, de forma geral, uma melhora na estruturação e organização do traçado.

As figuras 1, 2, 3 e 4 exemplificam as alterações EEG verificadas pela ação do DHET.

No que diz respeito à pressão arterial podemos mencionar que em 2 pacientes, quando da administração da substância ativa (DHET), constatamos hipotensão acentuada, tendo sido necessário empregar medicações hipertensoras. Quando da administração de placebo, constatamos o mesmo fato em um paciente.

Análise estatística dos resultados — Na tabela 1 encontramos as médias das frequências alfa encontradas nos 39 pacientes submetidos a estudo, seja quando da administração de DHET, seja de placebo. Podem ser observadas também as variâncias, as diferenças e a significância dos dados obtidos.

Pela análise estatística resumida nessa tabela, nota-se que a diferença entre as médias das frequências alfa nos pacientes ao receberem a substância ativa DHET e ao receberem o placebo (em dias diferentes, de forma duplamente cega), tanto no ritmo de base inicial e após hiperpnéia como também antes da administração, é praticamente nula, não existindo, praticamente diferenças entre os dois conjuntos de dados; neste tipo de ensaio, tal fato seria de se esperar e foi confirmado, pois os próprios pacientes serviram como controle, recebendo em um dia uma preparação (A) e em dia diferente a outra preparação (B). Desta forma podemos considerar os dois grupos de dados (DHET e placebo) para um mesmo paciente, como estatisticamente homogêneos ($P > 20\%$).

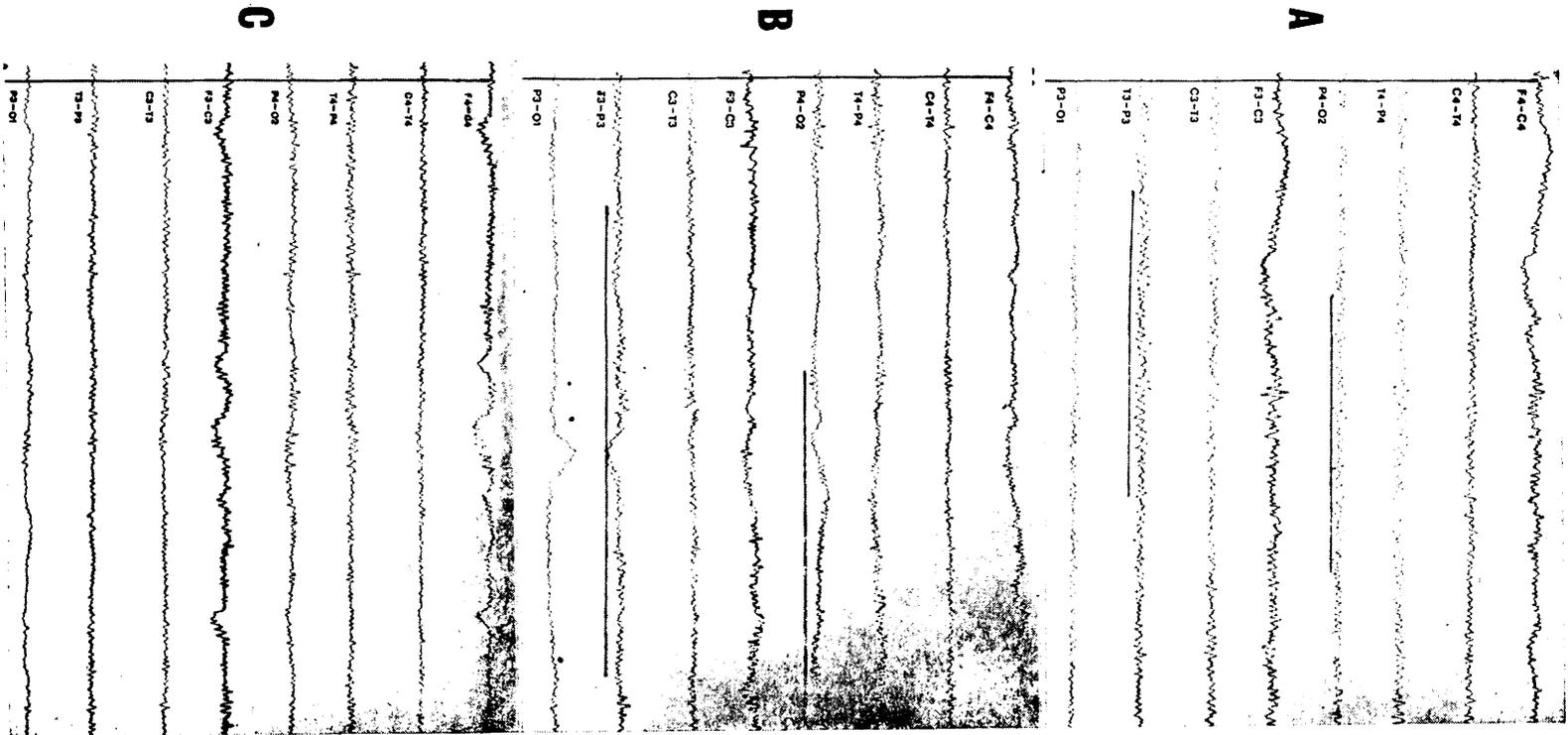


Fig. 1 — Caso 12. Em A, traçado EEG obtido antes da administração; em B, traçado obtido 15 minutos após a administração; em C, traçado obtido 1 hora após administração de Hydergine.

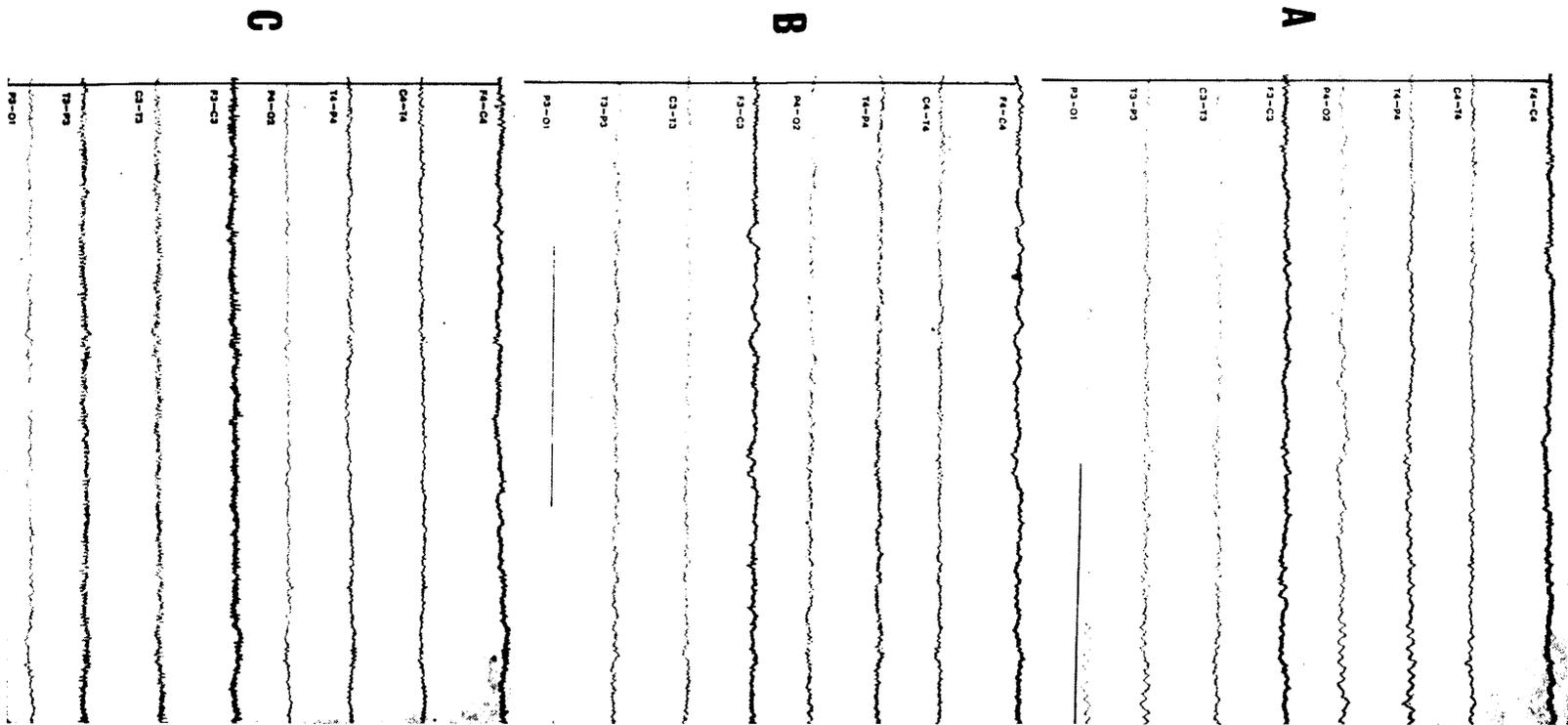


Fig. 2 — Caso 13. Em A, traçado EEG obtido antes da administração; em B, traçado obtido 15 minutos após a administração; em C, traçado obtido 1 hora após a administração de Hydergine.

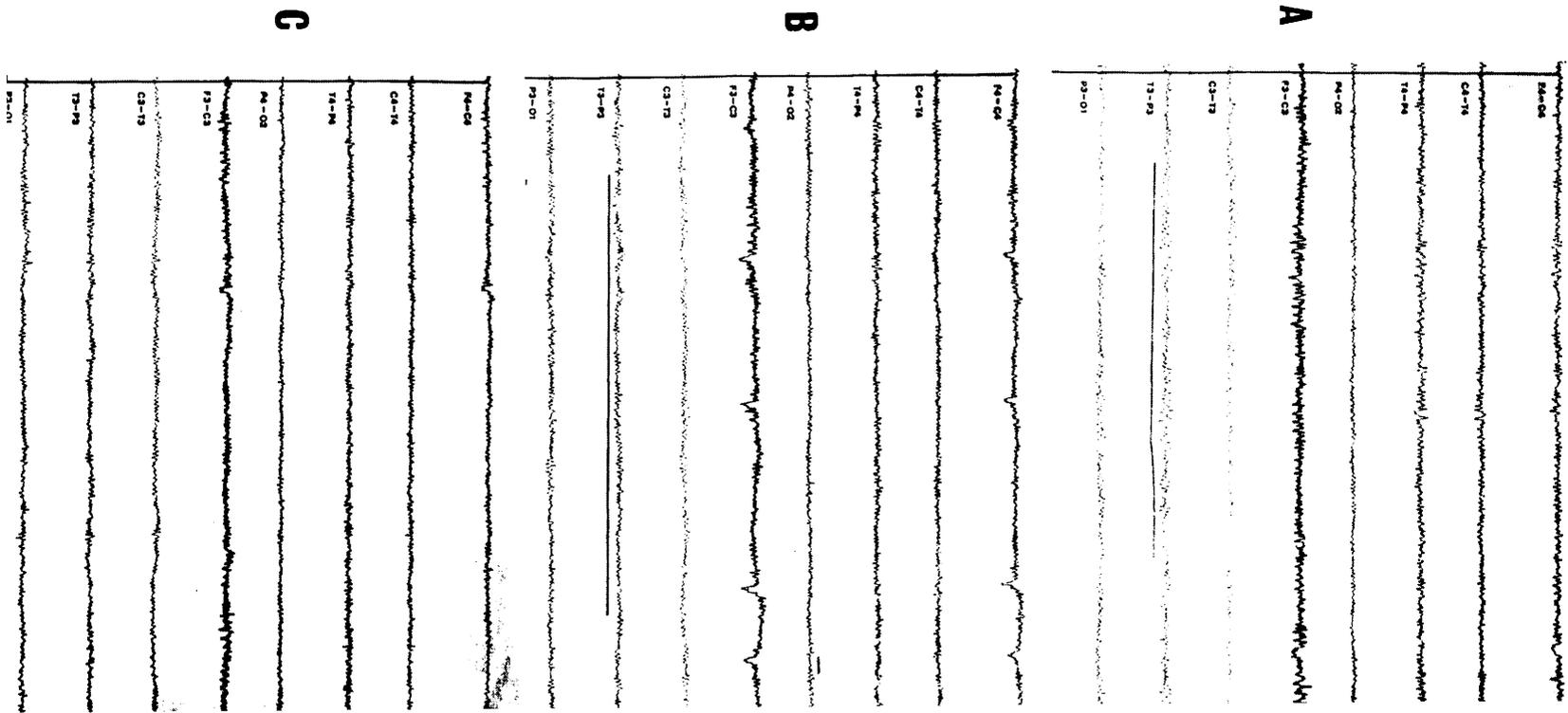


Fig. 3 — Caso 14. Em A, traçado EEG obtido antes da administração; em B, traçado obtido 15 minutos após a administração; em C, traçado obtido 1 hora após administração de Hydergine.

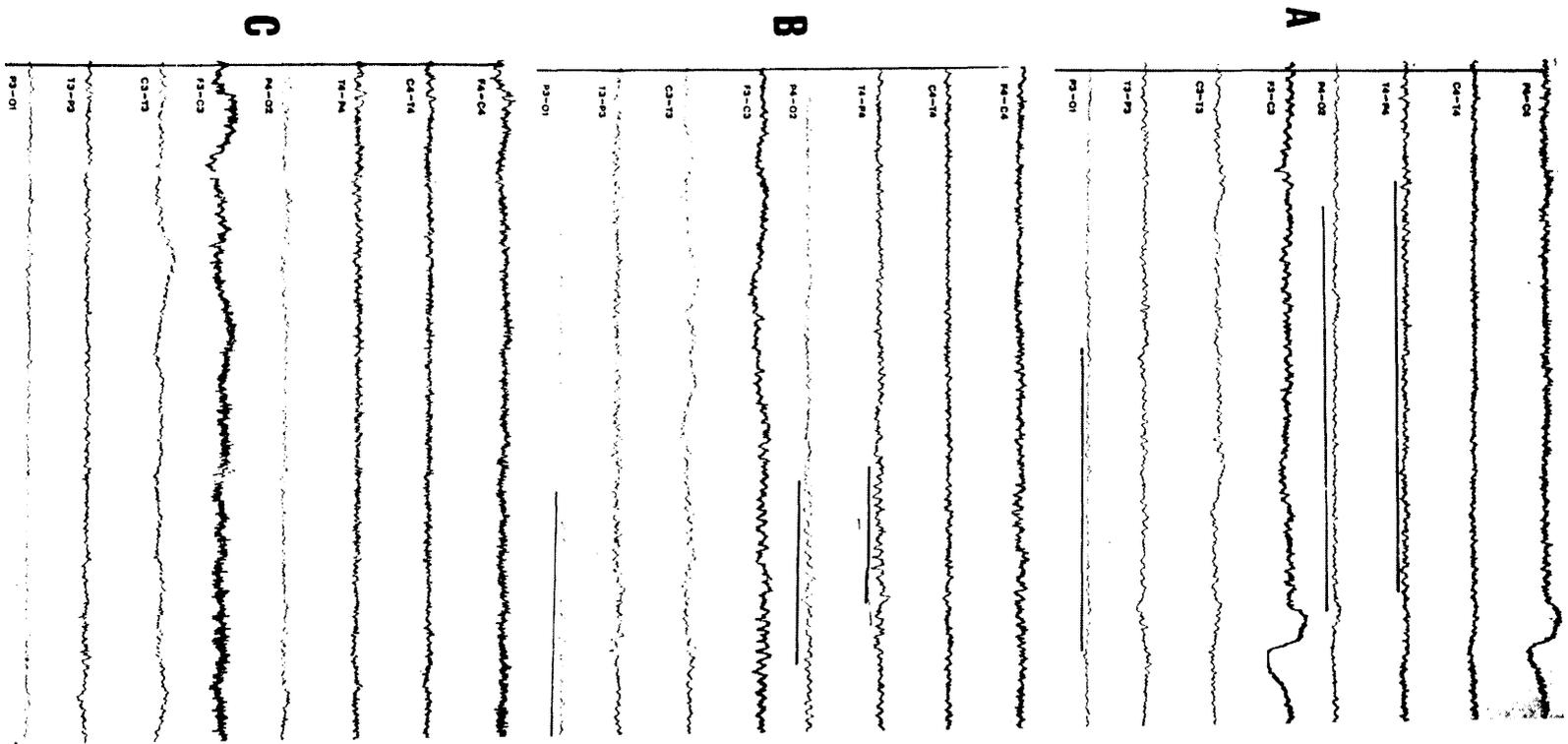


Fig. 4 — Caso 15. Em A, traçado EEG obtido antes da administração; em B, traçado obtido 15 minutos após a administração; em C, traçado obtido 1 hora após administração de Hydergine.

Parâmetros	Frequências alfa	Valores estatísticos	Ritmo de base	Hiperpnéia	Antes	Após a administração do DHET					
						1/2 hora	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas
DHET	\bar{x}_1	9,24	9,29	9,34	10,88	10,06	10,04	9,68	9,40	9,37	
	s1	1,31	1,34	1,31	2,30	1,86	1,82	1,59	1,41	1,40	
Placebo	\bar{x}_2	9,22	9,11	9,23	9,37	9,32	9,27	9,26	9,28	9,29	
	s2	1,27	1,32	1,28	1,36	1,29	1,30	1,29	1,31	1,29	
Diferenças entre \bar{x}_1 e \bar{x}_2	"d"	0,02	0,13	0,01	1,51	0,74	0,77	0,41	0,13	0,10	
Significância	"P"	P>20% não sig.	P>20% não sig.	P>20% não sig.	P<0,1% alt. sig.	P>0,1% alt. sig.	P>0,1% alt. sig.	5>P 1% sig.	P>20% não sig.	P>20% não sig.	

Tabela 1 — Resultados e dados estatísticos das frequências alfa obtidas antes e após a administração de DHET (Hydergine) e placebo em 39 pacientes: não sig = não significante; sig = significante; alt. sig. = altissimamente significante.

A partir do momento da administração das duas preparações A e B começou a verificar-se, para o grupo no qual foi empregada a substância ativa, um aumento que pode ser considerado grande no que diz respeito às médias das freqüências alfa (9,24 para 10,88), enquanto que, no grupo placebo, o aumento pode ser considerado pequeno (9,23 para 9,37). Este aumento das médias das freqüências alfa no grupo substância ativa foi se reduzindo progressivamente no decurso do tempo até retornar aos níveis basais ao final da 5.ª hora. No grupo placebo o aumento, insignificante a partir dos valores basais, se manteve próximo destes valores durante toda a experimentação eletrencefalográfica.

As médias das freqüências alfa nos pacientes em fase DHET, em comparação com a média destas freqüências nos pacientes em fase placebo, mostram que as primeiras sofreram nítido aumento por efeito de DHET enquanto que as últimas não se alteram por efeito do placebo. Estes dados eram esperados, porém consideramos que foram necessários e interessantes ao serem analisados por tornar o estudo controlado, obedecendo aos moldes rigorosos de experimentação fármaco-clínica.

Observa-se que os testes "t" de Student, realizados entre as médias, resultaram altissimamente significantes ($P < 0,1\%$) logo após a administração e durante a primeira hora passando a significantes na segunda hora, retornando a não significantes após a terceira hora até a quinta hora ($P > 20\%$).

Estes dados são importantes ao serem extrapolados para a clínica e para o metabolismo da substância DHET. Os dados obtidos podem ser observados no gráfico 1.

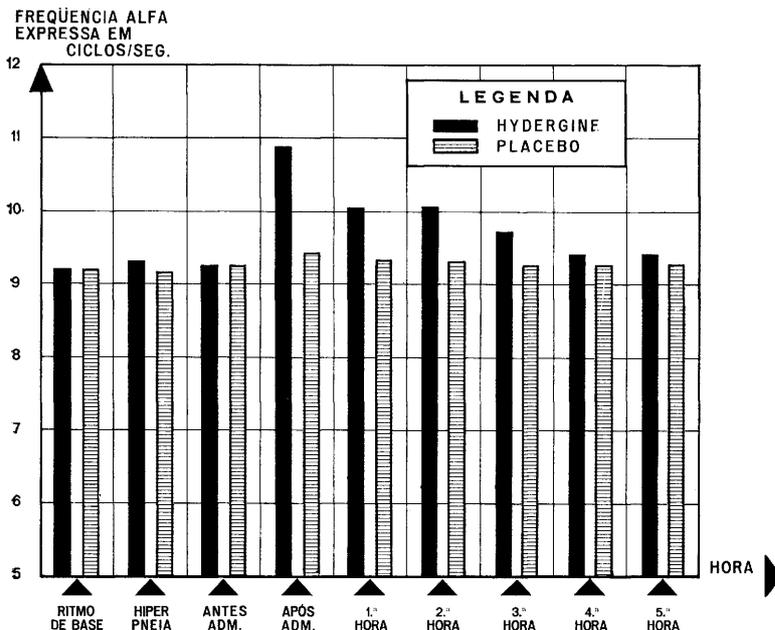


Gráfico 1 — Médias das freqüências alfa em c/s dos EEG dos 39 pacientes submetidos à administração intravenosa, em dias alternados, de Hydergine e placebo, durante a realização do estudo eletrencefalográfico.

COMENTÁRIOS

As primeiras publicações sobre o EEG de pacientes idosos foram de Rubin³⁵ em 1939. Em 1941 Davis⁵ registrou, em indivíduos idosos, um enfraquecimento do ritmo alfa, com aumento das atividades lentas teta.

Ulteriormente, Obrist (1954)²⁵ assinalou a ocorrência de alterações eletrencefalográficas em indivíduos idosos, com QI dentro dos limites de normalidade, o que excluía, portanto, a deterioração senil patológica. Nesse trabalho, Obrist caracterizava o EEG dos indivíduos com insuficiência circulatória cerebral, pelo enfraquecimento do ritmo alfa e pela ocorrência de ritmos lentos, diminuindo progressivamente com a idade, com voltagem diminuída, além de irregularidades com mistura freqüente de ritmos rápidos e lentos. Em 1963 Obrist²⁶ mostrou significativamente maior atividade de 8c/seg nas pessoas idosas consideradas como sub-clínicas. Em 1970 Wang e col.⁴¹ afirmaram que a eletrencefalografia, por sua segurança, sensibilidade e facilidade, é adequada para a avaliação precisa da ação de uma droga vasoativa. Portanto, indiretamente, o EEG pode mensurar os efeitos terapêuticos de determinados medicamentos, desde que os mesmos influenciem o metabolismo cerebral, gerando de alguma forma alterações do quadro bioelétrico.

É importante assinalar a variação do EEG na velhice, período etário em que há limites de variância normal mais amplos do que os limites da idade adulta, tornando-se difícil a diferenciação entre o estado hígido e as alterações senis, sendo de difícil avaliação, às vezes, os variados sintomas das moléstias que atingem os velhos, particularmente os distúrbios causados pela deficiência do fluxo sanguíneo cerebral (Busse & Wang⁴). A referência de discretas alterações eletrencefalográficas focais, acompanhando a arteriosclerose cerebral já fora relatada por Gibbs e Gibbs¹³. Assim a interpretação das anormalidades eletrencefalográficas que podem estar dentro dos limites de normalidade ou já com uma significação patológica, dificulta muito a avaliação dos resultados obtidos em estudos terapêuticos.

Os primeiros estudos realizados com drogas atuantes sobre os sintomas da insuficiência vascular cerebral foram puramente clínicos. Assim também ocorreu com o DHET que foi estudado por diversos autores na década de 60, sendo verificada atenuação dos sintomas^{9-19, 20, 21, 28, 36}. Evidentemente despertaram maior interesse os estudos clínicos com DHET comparativamente a placebo, duplo-cegos em alguns dos quais^{6, 22, 31}, além de uma avaliação clínica foi incluída análise psicológica dos parâmetros relacionados à insuficiência vascular cerebral de origem arteriosclerótica, sendo verificada melhora estatisticamente significativa de algumas funções intelectuais e das atividades diárias⁶. Em outro estudo, a Hydergine demonstrou ação superior ao placebo, estatisticamente comprovada ($p < 0,05$) sobre diversos sintomas da esfera psíquica, e também sobre o estado mental. Em nosso meio, diversas publicações relatam os efeitos benéficos de DHET na prática neurológica^{1, 10, 24, 29, 30, 39}, mormente sobre os sintomas da insuficiência vascular dos pacientes idosos.

As primeiras correlações entre a atividade elétrica cerebral e o uso de DHET foram relatadas em 1967 por Kauchtschischwili e col.²³ os quais concluíram que o DHET influencia a atividade bioelétrica cerebral depois de um período curto ou prolongado de tratamento, no sentido de uma tendência para a sincronização e a normalização do traçado eletrencefalográfico, sem um constante paralelismo com a evolução do quadro clínico. Naquela ocasião estes autores consideraram que a influência favorável do fármaco sobre o traçado EEG constituiria uma trilha para novos estudos. Porém, pairava a dúvida sobre o verdadeiro mecanismo da ação desta substância; seria a ação baseada em simples vasodilatação e maior afluxo sanguíneo ou decorreria de uma modificação metabólica ao nível celular?

A propósito deste tema Geraud e col.¹¹, utilizando isótopos radioativos, observaram aumento de fluxo sanguíneo e maior consumo de oxigênio após a utilização dos alcalóides hidrogenados do esporão de centeio espigado (DHET). Em 1961, Heick¹⁴ demonstrou, após o uso do produto, aumento significativo do débito sanguíneo, aumento do consumo do oxigênio e diminuição da resistência vascular. No entanto, um dos trabalhos que parece melhor esclarecer o mecanismo de ação deve-se a Emmenegger e Meier-Ruge⁷ que, partindo de cérebros de gato perfundidos nos quais fora provocada diminuição da atividade metabólica por diminuição da temperatura do banho de perfusão, estudaram as alterações histoquímicas produzidas no metabolismo da célula ganglionar e sua normalização após a infusão de DHET. Observaram também estes autores que a esta melhora do metabolismo correspondiam modificações favoráveis do traçado eletrencefalográfico que se encontrava com anormalidades conseqüentes à alteração experimental. A conclusão destes autores é que o fluxo sanguíneo cerebral não é regulado por mecanismos neuro-circulatórios, porém pelo metabolismo das células ganglionares.

Estudos mais recentes de Betti e col.² (1970), utilizando isótopos gama-emissores para detectar modificações neuro-vasculares em áreas restritas, postulam a ação da Hydergine nos intermediários químicos da regulação nervosa em nível celular. Em 1972 Ferrito⁸, mediante a reoencefalografia, demonstrou resultados favoráveis com DHET comparativamente a outras substâncias, tanto em parâmetros clínicos como reoencefalográficos.

Borenstein e col.³ (1969), analisando o EEG de pacientes com variadas afecções admitem a ação celular do produto baseados no fato de haver registrado que "na primeira hora após a injeção intravenosa a queda tensional é constante, trazendo modificações paralelas do EEG. Este paralelismo continua até a segunda hora após a injeção, havendo, depois, um retorno às cifras tensionais e uma volta ao aspecto inicial do traçado EEG".

Contudo foram Roubicek e col.³⁴ (1972) que, em estudo comparativo, demonstraram, após administração de DHET, a ocorrência de modificações favoráveis na atividade elétrica cerebral, assim como no comportamento e estado físico-psicológico em pacientes tratados com esse derivado ergótico, concluindo que as alterações no EEG falam a favor da teoria do mecanismo de ação da DHET proposta por Emmenegger e Meier-Ruge⁷.

Trabalhos mais recentes de Herzfeld e col.^{16, 17, 18} demonstraram, pelo método radiocirculográfico e utilizando tecnécio marcado, redução de 24% no tempo de circulação cerebral após tratamento de 6 semanas com DHET, comparativamente a uma redução de apenas 0,7% nos pacientes que receberam placebo. Segundo estes trabalhos nos quais, além da avaliação do tempo de circulação cerebral, foi estudada a correlação com o eletrencefalograma, verifica-se uma ação determinante comum do DHET, levando à conclusão de que estes achados resultariam de uma estimulação do metabolismo cerebral. Estes autores comprovaram a suposição de que "existem relações seguras entre as alterações dos achados no radiocirculograma e no quadro elétrico cerebral, de um lado, e os achados psicológicos experimentais clínicos, do outro. O significado destas alterações sublinha a relação de causa e efeito que existe entre os critérios objetivos da esclerose vascular cerebral".

Neste estudo no qual comparamos os EEG dos mesmos pacientes após injeção intravenosa de DHET e de placebo, evidenciando uma predominância significativa (75%) de alterações no EEG com a substância ativa, permite afirmar que o DHET tem nítida ação sobre a atividade bio-elétrica cerebral.

Por via intravenosa, a rapidez de ação do produto ativo se verifica, no EEG, logo após a injeção, persistindo as alterações até a terceira hora, a partir da qual a atividade elétrica cerebral retorna às condições anteriores. Estes dados concordam com os resultados de estudos farmacológicos⁷ e clínicos^{30, 31} relativos à Hydergine.

As melhoras verificadas em nossos casos referem-se ao aumento do ritmo alfa, geralmente mais lento nas pessoas idosas com arteriosclerose cerebral^{25, 26, 27}. Verificamos também modificações sobre o ritmo beta, ausência de aparecimento de alterações patológicas no EEG quando da administração do produto e melhor estruturação do traçado.

Não sendo possível até o presente momento atribuir a ação do DHET a mecanismo vascular ou metabólico puro, parece-nos ser lícito admitir que o produto atua por um mecanismo misto, vascular e metabólico, que permite interpretar os resultados obtidos nesta pesquisa.

É nossa intenção, a partir deste estudo preliminar observar o comportamento do EEG e sua eventual correlação com os parâmetros clínico-psicológicos em pacientes tratados a médio prazo com Hydergine, a fim de procurar associar estes dados àqueles da casuística mundial, especialmente aos resultados obtidos por Herzfeld e col.^{16, 17, 18}, no que diz respeito à diminuição do tempo de circulação cerebral após o emprego de Hydergine em pacientes com insuficiência vascular cerebral.

RESUMO

Mediante estudo duplo-cego cruzado são analisadas as alterações eletrencefalográficas em 39 pacientes submetidos à administração de terapêutica parenteral com uma substância de atividade metabólica cerebral (Hydergine)

e administração de placebo. Os pacientes foram selecionados a partir de critérios rígidos: todos apresentavam síndrome de insuficiência vascular cerebral, porém estavam em boas condições físicas, sem sinais neurológicos focais e sem distúrbios psicóticos senis. Não foi feito uso de terapêutica que pudessem influir sobre os resultados eletrencefalográficos. Foram assinaladas as seguintes alterações do EEG: aumento estatisticamente significativo do ritmo alfa de base, melhor estruturação e organização do traçado e diminuição dos ritmos beta, em 70% dos pacientes quando receberam a substância ativa, em 5% dos pacientes quando da administração do placebo; não foram assinaladas diferenças mensuráveis em 20% dos casos. A relação entre a ação da Hydergine a atividade bioelétrica cerebral é analisada e discutida.

SUMMARY

Alterations of electroencephalographic patterns after intravenous administration of Hydergine

The electroencephalographic results of a trial with an ergot alkaloid preparation (Hydergine) and placebo in 39 patients presenting cerebrovascular insufficiency, selected by rigid criteria and presenting good physical conditions, no past history of cerebro-vascular accident, Parkinson's disease and without psychotic senile disturbances are reported. Apart from slight changes in blood pressure, no significant clinical effects were observed. The 39 patients (average age 59,8 yearss) received Hydergine and placebo by intravenous injection in alternating days according to a randomization schedule in double-blind cross-over conditions. Statistically significant improvements were noted in the EEG alterations in this group of senile patients during the first and second hours after the administration of the active drug against the administration of the placebo. The correlation between the action of Hydergine and the cerebral bioelectrical activity is discussed.

REFERÊNCIAS

1. AVENA, G. — Tratamento de pacientes portadores de arteriosclerose cerebral e difusa com Hydergine. O Hospital (Rio de Janeiro) 78:901, 1970.
2. BETTI, O. O.; MENDIETA, R. N.; BOTTO, J. C. & SOLER, I. R. — Evaluación del efecto de fármacos de acción circulatória cerebral utilizando radioisótopos. Pren. Med. Argent. 57:84, 1970.
3. BORENSTEIN, P.; CUJO, Ph. & BAHON, L. — Contribution à l'étude électro-encéphalographique et clinique de l'action des dérivés hydrogenés de l'ergotoxine. Ann. méd. psychol. 127:410, 1969.
4. BUSSE, E. W. & WANG, H. S. — The value of electroencephalography in Geriatrics. Geriat. 20:906, 1965.
5. DAVIS, P. A. — The electroencephalogram in old age. Dis. Nerv. Syst. 2:77, 1941.
6. DITCH, M.; KELYY, F. J. & RESNICK, O. — Treatment of manifestations of cerebral vascular disorder in the geriatric patient. A doubleblind investigation. J. Amer. Ger. Soc. 19:209, 1971.

7. EMMENEGGER, H. & MEIER-RUGE, W. — The actions of Hydergine on the brain: a histochemical, circulatory and neurophysiological study. *Pharmacol. (Basle)* 1:65, 1968.
8. FERRITTO, A. J. — Valoración reoencefalográfica de una droga vasoactiva y aplicación de un "test-pronóstico" de su efectividad clínica. *Pren. med. argent.* 59:1069, 1972.
9. FORSTER, W.; SCHULTZ, S. & HENERSON, A. L. — Combined hydrogenated alkaloids of ergot in senile and arteriosclerotic psychoses. *Geriat.* 1:1, 1955.
10. FREITAS, J. B. — Emprego de Hydergine em doenças vasculares. *Rev. Bras. Clin. Terap.* 1:97, 1972.
11. GERAUD, J.; BESS, A.; RASCOL, A.; DELPLA, M. & MARC-VERGNES — Mesure du débit sanguin cérébral au Krypton 85. *Rev. Neurol. (Paris)* 108:542, 1963.
12. GERIN, J. — Symptomatic treatment of cerebrovascular insufficiency with hydergine. *Curr. Ther. Res.* 11:539, 1969.
13. GIBBS, F. F. & GIBBS, E. L. — Atlas of Electroencephalography. Bd. I: Methodology and controls. Addison Wesley Press, Cambridge, Mass., 1950.
14. HEICK, H. — Der Einfluss der Ausgangslage auf sympathikolytische Effekte am Hirnkreislauf bei zerebrovaskulären Erkrankungen. *Arztl. Forsch.* 15:243, 1961.
15. HEISS, R.; SEUS, R. & FAHRENBERG, J. — Eine Studie zur Pruefung der psychodynamischen Wirkung von Dyhydroergotoxin. *Arztl. Forsch.* 21:797, 1971.
16. HERZFELD, U.; CHRISTIAN, W.; OSWALD, W. D.; RONGE, J. & WITTGEN, M. — Zur wirkungsanalyse von Hydergin im Langzeitversuch. *Med. Klin.* 67:1118, 1972.
17. HERZFELD, U.; CHRISTIAN, W.; RONGE, J. & WITTGEN, M. — Richtgrossen für die Beurteilung der Hirnfunktion nach Langzeittherapie mit Hydergin. *Aerztl. Forsch.* 26:215, 1972.
18. HERZFELD, U. & WITGEN, M. — Veränderung der zerebralen zirkulationszeit unter dem Einfluss von Hydergin. *Aerztl. Forsch.* 25:224, 1971.
19. HOFFMEISTER, K. — Klinische Aspekte zur Therapie der Zerebralsklerose. *Med. Klin.* 62:810, 1967.
20. HOFSTATTER, L. — Pharmaceutical treatment of patients with senile brain changes. *Arch. Neurol. (Chicago)* 75:316, 1956.
21. HOLLISTER, L. E. — Combined hydrogenated alkaloids of ergot in mental and nervous disorders associated with old age. *Dis. Nerv. Syst.* 16:9, 1955.
22. JENNINGS, W. C. — An ergot alkaloid preparation (Hydergine) versus placebo for the treatment of symptoms of cerebrovascular insufficiency: double-blind study. *J. Amer. Geriat. Soc.* 20:407, 1972.
23. KAUCHTSCHISCHWILI, G. M.; PONTIGGIA, M. & ZERBI, F. — Reperti elettroencefalografici in corso di vasculopatie cerebrali in persone anziane e loro modificazioni sotto l'influenza di una terapia simpaticolitica (Hydergina). *Riv. Neurol.* 37:231, 1967.
24. LIPKE, P. R. C. — Estudo sobre um vasodilatador simpaticolitico nos distúrbios circulatórios cerebrais. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 76:2159, 1969.
25. OBRIST, W. D. — The electroencephalogram of normal aged adults. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 6:235, 1954.
26. OBRIST, W. D. — The electroencephalogram of healthy aged males. *In Human aging — Birren, J. E., et al. (eds.) Publ. Health Service Publ. no. 989, Washington, 1963.*
27. OBRIST, W. D. & BUSSE, E. W. — The electroencephalogram in old age. *In W. P. WILSON — Applications of Electroencephalograph in Psychiatry. Duke University Press, Durham, N.C. 1965.*
28. ORTH, H. — Zur Therapie der Zerebralsklerose in der taeglichen Praxis. *Med. Klin.* 60:266, 1965.
29. PACHECO E SILVA, A. C. — Estudo sobre a ação de Hydergine nas insuficiências vasculares cerebrais em pacientes hipertensos. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 78:50, 1970.

30. PEDONE, E. L. & MURATORE, J. G. — Utilização de um fármaco de mecanismo de ação cerebral na prática neurológica. Rev. Bras. Clin. Ter. 1:147, 1972.
31. RAO, D. B. & NORRIS, J. R. — A double-blind investigation of Hydergine in the treatment of cerebrovascular insufficiency in the elderly. Johns Hopkins Med. J. 130:317, 1972.
32. ROTHLIN, E. — Zur Pharmakologie der hydrierten natürlichen Mutterkorn alkaloid. Helv. Physiol. Acta 2:48, 1944.
33. ROTHLIN, E. — Ueber die adrenergischen Funktion am Herz und an Gefassen. Bull. Acad. Suisse Sc. Med. 1:194, 1945.
34. ROUBICEK, J. & GEIGER, Ch. — An ergot alkaloid preparations (Hydergine) in geriatric therapy. Amer. Geriat. Soc. 20:222, 1972.
35. RUBIN, M. A. — Electroencephalographic localization of atrophía in the cerebral cortex of man. Proc. Soc. Biol. 40:153, 1939.
36. SCHNELL, R. & OSWALD, W. D. — Geriatrische Pharmakotherapie des neu-rasthenischen Syndroms. Aerztl. Forschung. 21:464, 1967.
37. TAESCHLER, M. — Pharmacologie classique de l'Hydergine. Ann. Anesth. Franç. 6:97, 1965.
38. TAESCHLER, M.; CERLETTI, A. & ROTHLIN, E. — Zur frage Hydergin-Wirkung auf die Gehirnzirkulation. Helvet. physiol-pharmacol. Acta 10:120, 1952.
39. TEIXEIRA, C. J. — Hydergine no tratamento sintomático da insuficiência vascular cerebral. O Hospital (Rio de Janeiro) 77:1907, 1970.
40. TRIBOLETTI, F. & FERRI, R. — Hydergine for treatment of symptoms of cerebrovascular insufficiency. Curr. Ther. Res. 11:609, 1969.
41. WANG, H. S.; OBRIST, W. D. & BUSSE, E. W. — Neurophysiological correlates of the intellectual function of elderly persons living in the community. Amer. J. Psychiat. 126:1205, 1970.

Serviço de Neurologia — Santa Casa de Misericórdia — 13500 Rio Claro, SP — Brasil.