

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Um caso clínico de ergotismo agudo em doente sob terapêutica com inibidor da protease

A case report of acute ergotism in a patient on therapy with protease inhibitor

/ L. Alves¹ / R. Soares Ferreira² /
T. Martins³ / F. Maltez⁴

¹ Interna do Internato Complementar de Doenças Infeciosas, Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

² Interna do Internato Complementar de Angiologia e Cirurgia Vasculard, Serviço de Angiologia e Cirurgia Vasculard do Hospital de Santa Marta - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

³ Assistente Graduada de Medicina Interna, Especialista em Doenças Infeciosas, Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

⁴ Diretor de Serviço do Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Correspondência:

Liliana Alves

Serviço de Doenças Infeciosas, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua Beneficência 8, 1069-166 Lisboa.

Telefone: (+351) 969169345

Email: liliana_alves16@hotmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

23/12/2016

Artigo aceite para publicação em

05/01/2017

/ Resumo

As interações medicamentosas podem ter expressão clínica diversa e resultarem em consequências graves e irreversíveis para os doentes. O ergotismo, atualmente raro, pode estar associado à interação da ergotamina com fármacos que inibem o seu metabolismo hepático, como, por exemplo, os inibidores da protease usados em esquemas de terapêutica antirretrovírica.

Os autores descrevem um caso clínico de ergotismo agudo, após a ingestão de Migretil® (1 mg de tartarato de ergotamina, 500 mg de paracetamol, 100 mg de cafeína e 0,1mg de beladona), numa doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) sob terapêutica com lopinavir e ritonavir. Estes dois inibidores da protease aumentam a concentração sérica da ergotamina, pelo que se alerta para a anamnese exaustiva e para a suspeição deste diagnóstico, quando um doente polimedicado se apresenta com quadro de isquémia periférica (por vasospasmo e/ou trombose).

Palavras-chave: ergotismo, inibidores da protease, VIH

/ Abstract

Drug interactions may have diverse clinical expression and may result in serious and irreversible consequences for patients. Ergotism, currently rare, may be associated with the interaction of ergotamine with drugs that inhibit its hepatic metabolism, such as protease inhibitors used in antiretroviral therapy regimens. The authors describe a clinical case of acute ergotism after the ingestion of Migretil (1mg of ergotamine tartrate, 500mg of paracetamol, 100 mg of caffeine and 0.1mg of belladonna) in a patient with human immunodeficiency virus (HIV) on therapy with lopinavir and ritonavir. These two protease inhibitors increase the serum concentration of ergotamine; therefore, it is important an exhaustive anamnesis and the suspicion of this diagnosis when a heavily medicated patient present with peripheral ischemia (by vasospasm and / or thrombosis).

Keywords: ergotism, protease inhibitor e HIV

/ Introdução

O ergotismo está, classicamente, associado à intoxicação por ingestão de derivados de centeio, contaminados por alcalóides de ergotamina produzidos por fungos do gênero *Claviceps purpurea*¹⁻². Os derivados alcalóides de ergotamina têm efeitos simpaticolítico central, agonista α -adrenérgico, serotoninérgico periférico e de estimulação direta do músculo liso vascular, o que resulta em manifestações de vasospasmo periférico e trombose, mas também em sintomas neurológicos como cefaleia e, gastrointestinais como náuseas e diarreia. A angiografia revela vasospasmo generalizado, colateralidade arterial e, em alguns casos, trombose.²⁻⁵

Atualmente, embora raro, o ergotismo tem estado associado à ingestão prolongada ou em dose excessiva de tartarato de ergotamina, habitualmente usado no tratamento da enxaqueca ou, quando há interação medicamentosa, com fármacos que inibem o seu metabolismo hepático^{1,3-6}. Porque pode ter consequências graves, os autores alertam para a suspeição deste diagnóstico em doentes com sintomas de vasoconstrição periférica e história de uso concomitante de ergotamina e de inibidores de protease e, particularmente, para a importância da monitorização cuidadosa das interações medicamentosas com a terapêutica antirretrovírica em doentes polimedicados.

/ Caso Clínico

Mulher de 44 anos, com antecedentes pessoais de utilização de drogas endovenosas até há 10 anos, fumadora (30 UMA), com enxaqueca ocasional e infeção por VIH conhecida desde 1998 (linfócitos TCD4⁺ - 560 células/ μ l e carga vírica - 460 cópias/ml), medicada com abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg (Kivexa[®]) uma vez ao dia e lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg (Kaletra[®]) duas vezes ao dia, de acordo com o teste genotípico de resistências. De referir que tinha má adesão e abandonos da terapêutica, mas que, no entanto, cumpria regularmente a medicação nos últimos meses.

A doente foi admitida no Serviço de Doenças Infeciosas por um quadro clínico caracterizado por dor, arrefecimento, eritrocianose e parestesias nas mãos e nos pés, associado a náuseas, vômitos e mal-estar geral com cinco dias de evolução. Referia ter-se automedicado com um comprimido de Migretil[®] para a enxaqueca antes do início dos sintomas e haver agravamento progressivo dos mesmos. Negava consumos de outros fármacos, de drogas ilícitas ou episódios prévios semelhantes com as tomas anteriores de tartarato de ergotamina. À observação havia diminuição da temperatura, eritrocianose e atraso do preenchimento capilar nas mãos e nos pés, com ausência de pulsos palpáveis (nomeadamente do popliteu, tibial posterior e anterior, bem como do umeral, radial e cubital). A tensão arterial medida na artéria radial esquerda era de 108/62mmHg e não havia alterações no exame neurológico. A ultrassonografia arterial revelou, nos membros superiores, bilateralmente, fluxos trifásicos na artéria umeral, monofásicos débeis na radial e, ausência de fluxos na artéria cubital e na arcada

palmar. Nos membros inferiores constatou-se permeabilidade das artérias, bilateralmente, mas com fluxos monofásicos na poplítea, tibial anterior e posterior. Foi admitida isquémia aguda consequente a ergotismo por interação entre o tartarato de ergotamina e o lopinavir/ritonavir que foram ambos suspensos e iniciada anticoagulação com enoxaparina de baixo peso molecular por via subcutânea, nifedipina oral e analgesia. Na avaliação analítica o hemograma, a velocidade de sedimentação, a proteína C reactiva, o tempo de protrombina e de tromboplastina parcial ativado eram normais, assim como o perfil lipídico, o estudo auto-imune, a função tireoideia, hepática e renal. Houve uma boa evolução clínica, tendo tido alta ao fim de uma semana de internamento apresentando pulsos distais palpáveis. Tendo em conta a rápida resposta às medidas terapêuticas realizadas e a evolução clínica favorável foi protelada a realização da angiografia diagnóstica. A terapêutica com prostaglandinas também foi ponderada mas, dada a boa evolução, não foi necessário iniciá-la.

A terapêutica antirretrovírica foi alterada com suspensão definitiva do lopinavir/ritonavir e substituição por raltegravir (Isentress[®]) na dose de 400 mg duas vezes ao dia, mantendo Kivexa[®] (após repetição do teste genotípico de resistência).

A doente continua a ser acompanhada em consulta de cirurgia vascular, mantendo a boa evolução e pulsos distais palpáveis, referindo apenas discretas parestesias nos dedos pelo que foi prescrita pregabalina.

/ Conclusão

A ergotamina usada no tratamento da enxaqueca, apesar de ter baixa biodisponibilidade por má absorção no trato gastrointestinal e de ter extensa metabolização hepática pelo citocromo P450 (CYP3A4), quando usada concomitantemente com inibidores potentes do citocromo P450, como os inibidores da protease, pode causar quadros clínicos de ergotismo.^{1,3-5} O lopinavir e o ritonavir são potentes inibidores das enzimas hepáticas do citocromo P450, que alteram o metabolismo da ergotamina, aumentando a sua concentração sérica para níveis tóxicos e podendo causar ergotismo, mesmo quando esta é usada em baixa dosagem^{4,6}. Esta eventualidade tem sido reportada com incidência crescente em indivíduos com infeção por VIH sob terapêutica antirretrovírica com inibidores da protease⁶⁻⁷. Apesar de mais frequentemente descrita com os inibidores da protease mais antigos, outros, mais recentes, como o atazanavir (Reyataz[®]) e o darunavir (Prezista[®]) também são referidos na literatura como podendo estar associados a ergotismo. O cobicistato (Tybost[®]), um outro potenciador farmacocinético com capacidade de inibição seletiva do CYP3A4, está pelo mesmo motivo contra-indicado em pacientes medicados com derivados de alcalóides¹. Este caso clínico chama a atenção para a necessidade da monitorização cuidadosa das interações medicamentosas em doentes infetados por VIH sob terapêutica antirretrovírica, não esquecendo as que podem ocorrer com fármacos de venda livre de prescrição médica.

/ Bibliografia

1. Avihingsanon A, Ramautarsing R A, Suwanpimolkul G, *et al.* Ergotism in Thailand caused by increased access to antiretroviral drugs: a global warning. *Top Antivir Med* 2014;21(5):165-8.
2. Ruano-Calderón LA, F. Zermeño-Pohls F. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2005;40 (7):412-6.
3. Marine L, Castro P, Enriquez A, Greig D, Sanhueza L M, Mertens R, *et al.* Four limb acute ischemia induced by ergotamine in an AIDS patient treated with protease inhibitors. *Circulation* 2011;124:1395-7.
4. Almeida Ferry F, Almeida Rosa da Silva G, Motta R, Carvalho R, Morais de Sá C. Use of lopinavir/ritonavir associated with ergotamine resulting in foot amputation: brief communication. *Rev Inst Med Trop* 2014; 56(3):265-6.
5. Baldwin Z K, Ceraldi C C. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg* 2003; 37:676-8.
6. Zavaleta E G, Fernandez B B, Grove M K, Kaye M MD. St. Anthony's fire (ergotamine induced leg ischemia): a case report and review of the literature. *Angiology* 2001; 52:349-6.
7. Ayarragaray J. Ergotism: a change of perspective. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(1):265