

Ergotismo induzido por lopinavir/ritonavir

Ergotism induced by lopinavir/ritonavir

Duani, H¹; Rezende, GQM¹; Bacon, J¹; Carvalho, MN¹; Diniz, PC¹; Machado, DF¹; Mello, MP¹; Santana, JAR); Andrade, MVM²

RESUMO

O ergotismo é a rara condição de vasoespasm agudo, encontrado em pacientes em uso de alcalóides do *ergot*, para o tratamento de migrânea e de outros tipos de cefaléia. Os inibidores de protease, utilizados no tratamento de pacientes vivendo com HIV/AIDS, quando utilizados em associação com alcalóides do *ergot*, podem precipitar o aparecimento do ergotismo, devido à inibição do metabolismo hepático da ergotamina e, conseqüentemente, aumento dos seus níveis séricos. Este trabalho relata o caso de um homem, de 34 anos, HIV positivo, portador de cefaléia em salvas, que desenvolveu ergotismo em membros inferiores, em decorrência da interação de lopinavir/ritonavir e tartarato de ergotamina.

Palavras-chave: Ergotismo; Ergotamina; HIV; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Inibidores da Protease HIV, Alcalóides do Ergot

¹Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;
²Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais.

ABSTRACT

Ergotism is a rare condition of acute vasospasm found, in patients taking ergot alkaloid agents to treat migraine headache. Protease inhibitors (PI) are used to treat HIV positive patients and can interact with ergot alkaloid and predisposed to development of ergotism. The PI agents can alter ergot metabolism resulting in drug concentrations levels greater than normal. We report the case of a 34 year-old, man, with HIV and headache that was treated with lopinavir/ritonavir and ergotamine tartrate and developed an acute vasospasm in both legs.

Key words: Ergotism; Ergotamine; HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; HIV Protease Inhibitors; Ergot Alkaloids

INTRODUÇÃO

Os alcalóides do *ergot* (ergotamina e diidroergotamina) são amplamente utilizados no tratamento das cefaléias vasculares. Eles agem de forma a produzir vasoconstricção direta, ação simpaticolítica central e periférica, que são metabolizadas pelo fígado, através das isoenzimas CYP3A4 do citocromo P450.^{1,4} Os compostos metabolizados por esta via enzimática podem alterar o metabolismo das ergotaminas e aumentar, perigosamente, a sua concentração plasmática, elevando o risco de promoção de efeitos adversos. Os inibidores de protease (IP), como o ritonavir, usados como antiretrovirais (ARV) em pacientes vivendo com HIV/AIDS, são também metabolizados pelo citocromo P450 e são potentes

Endereço para correspondência:
hduani@yahoo.com.br

inibidores da isoenzima CYP3A4. As interações entre estas drogas com outras medicações administradas para comorbidades, encontradas na SIDA, representam um grande desafio terapêutico para a medicina atual.

Este trabalho relata o desenvolvimento de vasoconstrição arterial aguda, classe II B, de Rutherford, devido à interação medicamentosa entre lopinavir/ritonavir (Kaletra®) e Ormigrein® (tartarato de ergotamina 1mg, cafeína 100mg, atropina 12,5 µg; hioscinamina 87,5 mg e paracetamol 220 mg).

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 34 anos, tabagista (sete anos/maço), portador de HIV, em uso regular a 72 meses de ARV, nos últimos oito meses de Biovir® (Zidovudina/Lamivudina) e Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir). A contagem de linfócitos T CD4+ era maior que 200 células/mm³ e a carga viral indetectável (menor que 50 cópias/mm³). Apresentava hipertrigliceridemia e ausência de outras comorbidades. O paciente iniciou, há dez meses, tratamento para cefaléia em salvas, com uso de Cefaliv® (mesilato de diidroergotamina 1 mg; dipirona sódica 350 mg; cafeína 100 mg MID) e verapamil (160mg BID). Há um mês, substituiu o Cefaliv® por Ormigrein®. Após um mês de uso de ergotamina, apresentou dor em perna direita, que evoluiu após quatro dias para a outra perna e para a região dorsal dos pés, com parestesia, hipotermia, edema distal discreto em membros inferiores (MMII), cianose dos pés e artelhos, sudorese intensa e ausência de síndrome febril. Relatava pequena melhora da dor com os membros pendentes. Após sete dias do início dos sintomas, foi internado no Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG). Durante o exame físico, os pulsos tibiais posteriores e pediosos não eram palpáveis. No segundo dia de internação, foi realizado *doppler* de MMII, que revelou ausência de fluxo arterial em pernas direita e esquerda e diagnosticada oclusão arterial aguda classe IIB de Rutherford. Foi realizada tromboembolotomia, em caráter de urgência, quando se observou presença de vasoespasmo intenso, sem trombos evidentes. Evoluiu com sudorese fria, pele pegajosa, desidratado (++/4+), pulsos radiais de pequena amplitude, finos bilateral-

mente, frequência cardíaca de 100 bpm, pressão arterial inaudível, perfusão capilar menor que 3 segundos. Após uma hora, houve remissão destes sinais. No segundo dia de pós-operatório, relatou melhora da dor em MMII. Havia tensão na panturrilha esquerda, pulso pedioso palpável e não foi identificado pulso tibial posterior. A panturrilha direita estava menos tensa e o pulso tibial posterior e o pedioso não estavam palpáveis. Foi realizada fasciotomia nas duas pernas. Os exames laboratoriais mostravam hemoglobina de 5,1 g/dL e foi realizada hemotransfusão com 600 mL de concentrado de hemácias. Ao terceiro dia de pós-operatório, o paciente recebeu outra transfusão de 600 mL de concentrado de hemácias. Evoluiu com melhora progressiva da dor e sem sinais de má perfusão de membros inferiores.

DISCUSSÃO

O ergotismo pode apresentar sintomas diversos, como: vasoespasmo periférico e trombose; cefaléia e psicose; náuseas, vômitos e diarreia.¹ A toxicidade do *ergot*, embora esteja relacionada ao uso de doses excessivas, tem sido descrita, também, em dose terapêutica.^{1, 2, 4, 5} Desde a introdução do IP, em 1994, foram descritas, na literatura, 13 casos de ergotismo relacionados a esta classe de antiretrovirais. Destes relatos, pelo menos nove pacientes faziam uso de ritonavir, um de indinavir/ritonavir, um de indinavir e um de nelfinavir. A idade dos pacientes variou de 30 a 49 anos. Em cinco relatos, há a descrição de isquemia distal de membros inferiores. Alguns relatos apresentam desfechos graves, como isquemia cerebral, coma e morte.⁵ Há, também, a descrição de aparecimento de cefaléia secundária ao uso de ritonavir.⁵ A presença de cefaléia em pacientes em uso de IP representa alerta e contra-indica o uso de ergotamina.

O caso, aqui relatado, enfatiza o risco da associação de *ergot* com IP, como resultado da inibição do metabolismo primário do *ergot*, ou seja, da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Outras medicações comumente utilizadas que competem com esta via enzimática têm sido associadas ao ergotismo (Quadro 1). Nas recomendações brasileiras para terapia ARV, em adultos infectados pelo HIV³, é contra-indicado o uso de Indinavir e Lopinavir/Ritonavir com derivados do *ergot*.

Quadro 1 - Inibidores do da izoenzima CYP3A4 do Citocromo P450⁴

Classes farmacológicas	Medicamentos
Antibióticos Macrolídeos	Eritromicina, claritromicina, azitromicina
Inibidores de Protease	Ritonavir, indinavir, amprenavir, saquinavir, nelfinavir
Antifúngicos	Itraconazol, cetoconazol, fluconazol
Variadas	Diltiazem, ciclosporina, suco de toronja

As alternativas terapêuticas para o ergotismo incluem o uso de beta bloqueadores, heparina, prazosina oral, bloqueadores α -adrenérgicos, terapia vasodilatadora sistêmica com nitroprussiato, prostaciclina ou prostaglandina E₂ e o balão de dilatação intra-arterial. Estas terapias podem ser usadas isoladamente ou combinadas.

CONCLUSÃO

O uso cada vez mais intenso de associações medicamentosas exige cuidado de avaliação prévia dos riscos de interações entre várias classes farmacológicas e seus possíveis efeitos colaterais. Os ARV representam classe de medicamentos que requer atenção especial.

REFERÊNCIAS

1. Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg.* 2003; 37 (3): 676-8.
2. Tribble MA, Gregg CR, Margolis DM, Amirkhan R, Smith JW. Fatal ergotism induced by an HIV protease inhibitor. *Headache.* 2002; 42 (7): 694-5.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008. [Citado em 12 maio 2008]. Disponível em www.aids.gov.br.
4. Sagir A, Schmitt M, Dilger K, Haussinger D. Inhibition of cytochrome P450 3A: relevant drug interactions in gastroenterology. *Digestion.* 2003; 68 (1):41-8.
5. Spiegel M, Schmidauer C, Kampfl A, Sarcletti M, Poewe W. Cerebral ergotism under treatment with ergotamine and ritonavir. *Neurology.* 2001 Aug; 57(4):743-4.