

INSUFICIÊNCIA ARTERIAL PERIFÉRICA E ISQUEMIA MIOCÁRDICA NO ERGOTISMO. RELATO DE CASO E REVISÃO DE TERAPÊUTICA

LUCIANA T. AMARAL, JOSÉ GASTÃO ROCHA DE CARVALHO, SÉRGIO GODOY MARKS, PLAUTO PIAZZA BRANCO, ADYR SOARES MULINARI, AUGUSTO LAFFITTE

Um caso de insuficiência vascular periférica e isquemia miocárdica precipitadas por doses excessivas de tartarato de ergotamina é apresentado, com breve revisão das características clínicas e terapêuticas de ergotismo. No caso apresentado, o tratamento agudo foi efetuado com nitroprussiato de sódio até que os pulsos periféricos fossem palpáveis. Recuperação completa foi obtida, ainda que neuropatia isquêmica transitória tivesse sido observada na evolução.

Ergotismo, definido como intoxicação aguda ou crônica por derivados de ergot *, é considerado complicação infreqüente da terapêutica com ergotamina, apesar de seu uso extensivo. A rara forma aguda usualmente resulta de tentativas abortígenas por derivados de ergot, com sintomas consistindo de vômitos, diarreia, sede, parestesias, pele fria, diminuição da amplitude dos pulsos periféricos, taquisfigmia, confusão mental e perda de consciência. Na prática clínica, as formas clínicas de ergotismo são relacionadas ao uso crônico, abusivo, de tartarato de ergotamina no tratamento de enxaqueca e de cefaléias tensionais, e, portanto, geralmente iatrogênico não mais se observando a forma endêmica, conhecida desde a Idade Média, em toda a Europa. Nessas circunstâncias, o ergotismo endêmico sempre foi relacionado à ingestão de centeio ou de outros cereais contaminados com o fungo *Claviceps purpurea*, que já era conhecido em 600 a.C., pelos assírios ¹.

A primeira referência ao ergotismo, data do século IX, quando se descreveu uma epidemia de gangrena “wherein a great plague of swollen blisters consumed the people by a lothesome rot so that their limbs were loosened and fell before death” ². A última epidemia ocorreu na França, em 1952 ².

Atualmente, o ergotismo clínico resulta quase que exclusivamente do uso inapropriado do tartarato de ergotamina no tratamento de enxaquecas e de cefaléias tensionais ², geralmente associado à cafeína, que aumenta a sua velocidade de absorção ¹, sem mencionar os vários antidistônicos que contém ergotamina em doses

menores. Nesse particular, o uso de ergot para o tratamento de enxaqueca foi recomendado primeiramente por Thompson ^{apud2}, em 1898, sendo que em 1920, com o isolamento da ergotamina, por Stool ^{apud2}, essa passou a ocupar o lugar principal no tratamento das cefaléias tensionais.

Em razão do uso freqüente de preparados contendo ergotamina e outros derivados do ergot (no Brasil, mais de 50 apresentações de antidistônicos contém ergotamina), utilizados numa variedade de situações clínicas, incluindo indicações obstétricas (metil-ergonovina e maleato de ergonovina), acreditamos ser a intoxicação mais comum do que o citado na literatura. O relato de caso que se segue alerta para a necessidade de dosagem adequada e de acompanhamento clínico rigoroso dos pacientes que fazem seu uso. Por outro lado, serve para uma apresentação objetiva dos recursos terapêuticos atuais, capazes de evitar algumas das complicações mais severas do ergotismo.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 27 anos, auxiliar de enfermagem, internada na Disciplina de Nefrologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, em seu Hospital de Clínicas, em agosto de 1983, por claudicação intermitente (2 metros), sensação de frieza em mãos e pés, desconforto precordial, além de náuseas e dor abdominal. Em abril de 1983, recebera o diagnóstico de “enxaqueca” com hemicrânia esquerda, pulsátil, recorrente e desencadeada por estresse, em crises com intervalos de 2 a 4 dias, sendo tratada desde aquela data com tar-

Trabalho realizado na Disciplina de Nefrologia do Setor de Ciência da Saúde e no Centro de Pesquisas de Nefrologia da Universidade Federal do Paraná.

* Alcalóides, derivados de cereais contaminados com o fungo “*Claviceps Purpurea*”

trato de ergotamina, 6 comprimidos ao dia durante 20 dias, com dosagem diminuída a 3 ao dia durante uma semana e, posteriormente, 2 ao dia, até 6 dias antes do internamento*. Trinta dias antes do internamento começou a apresentar dor epigástrica, sensação de plenitude pós-prandial, seguindo-se dor nas panturrilhas ao deambular e câibras freqüentes. Procurou seu médico, sendo tratada com miorrelaxantes e metoclopramida. Com a persistência da dor no epigástrio, foi submetida à ecografia abdominal, que não mostrou alterações. Três dias antes do internamento, percebera frieza em mãos e pés, cianose labial, claudicação intermitente progressivamente piorada. Em 1981, recebeu tratamento para tuberculose pleural com rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Usara vários analgésicos nos últimos 4 anos, em razão de cefaléia episódica e, recentemente, acetaminofen, para dor em membros inferiores.

Sua freqüência cardíaca era de 64 bpm, temperatura axilar de 36°C, freqüência respiratória de 20 ipm, não sendo obtida a pressão arterial pela ausência de pulsos, mesmo à ausculta. Todavia, pressão sistólica, foi obtida por Doppler, e era de 70 mm Hg, repetidamente, antes de tratamento efetivo. Achados positivos incluíam ausência de pulsos radial, braquial, femoral, poplíteo, tibial posterior e pedioso, bilateralmente, com pulsos carotídeos diminuídos. As extremidades estavam frias e discretamente cianóticas com enchimento capilar bastante lento, com áreas de palidez acentuada, particularmente nos dedos e plantas dos pés.

Os exames de laboratório mostraram-se normais e o eletrocardiograma apresentava isquemia subendocárdica em parede inferior e isquemia subepicárdica em parede lateral alta (fig. 1). Foi tratada com expansão do volume intravascular, heparina 5.000 u.i. de 4/4 horas, por via venosa e nitroprussiato de sódio 85 µg/min até 150 µg/min com reaquecimento das extremidades após 24 horas de tratamento (porém, com pulsos ausentes). Nitroprussiato de sódio foi descontinuado após 60 horas, já com pulsos palpáveis e pressão arterial de 100/70 mm Hg, iniciando-se nifedipina, 15 mg/dia, com alta a seguir. Retornou 10 dias após alta, com queixa de dor em queimação na planta dos pés, interpretada como neurite isquêmica, recebendo prescrição de ácido acetilsalicílico. O exame físico revelou apenas hiperestesia em ambos os pés e o eletrocardiograma é apresentado na figura 2. Seu último retorno verificou-se 3 meses após o internamento, com queixas dolorosas nos pés, em menor intensidade. Os pulsos arteriais eram plenamente normais.

COMENTÁRIOS

O presente relato aplica-se a uma população de pacientes que faz uso rotineiro de medicação para

* É importante a observação que a paciente somente se referiu à ingestão de analgésicos após o diagnóstico clínico de sua condição negando, de início, uso de qualquer droga, exceto anavulatório oral.

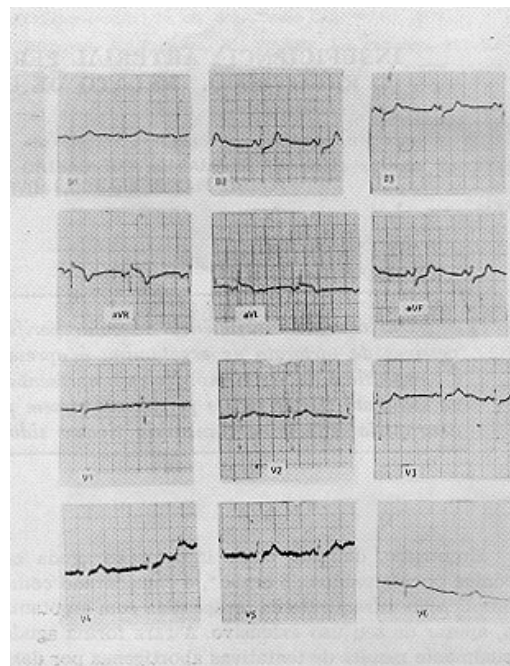


Fig. 1 - Eletrocardiograma com isquemia subepicárdica em face lateral alta e endocárdica em face diafragmática em paciente portador de ergotismo.

enxaqueca e adverte para situações graves como insuficiência arterial aguda e isquemia miocárdica, que se não revertidas prontamente, podem evoluir para lesões graves, principalmente quando se considera o componente individual de sensibilidade à droga e o grande contingente de mulheres jovens que usam anovulatórios orais, concomitantemente.

Na verdade, a superdosagem de ergotamina é relativamente comum, afetando 10% dos pacientes com enxaqueca que a usam, para sintomas leves, tais como cefaléia, náuseas e vômitos, que levam o doente a ingeri-la mais seguidamente, acreditando que a enxaqueca não esteja controlada, iniciando, desta maneira, um círculo vicioso³.

Apesar do diagnóstico clínico ser incomum, a dosagem excessiva de ergotamina pode afetar até 10% dos pacientes³ e estudo feito em voluntários normais usando doses terapêuticas, demonstrou reações adversas (náuseas, vômitos, cefaléia) em 39% deles⁴, o que sugere que a real freqüência do diagnóstico seja subestimada, particularmente, levando-se em conta que o uso de derivados de ergot é múltiplo, inclusive em obstetrícia, no pós-parto imediato, onde doses próximas das tóxicas são utilizadas com certa freqüência.

A dose tóxica de ergotamina é extremamente variável desde 25 mg durante semanas (dose letal) até 5 mg em dose oral única, ou de 0,5 a 1,5 mg, por via parenteral^{1,5}. A tolerância, é, no entanto, extre-

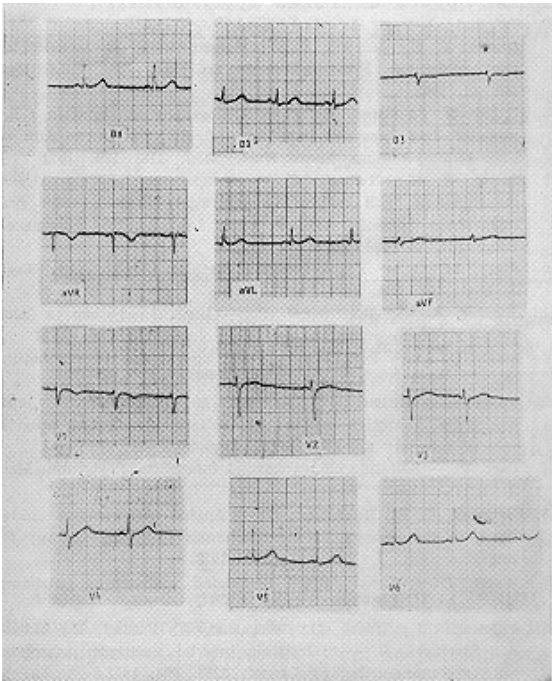


Fig. 2 - Eletrocardiograma de paciente com ergotismo após tratamento com nitroprussiato de sódio.

mamente variável, levando-se em conta a hipersensibilidade de alguns ⁶, sendo que há relato de gangrena e amputação de ambas as pernas com somente 7 mg, por via oral ⁶, e outros que a usaram por via parenteral, em doses até 18 mg e não apresentaram evidências de toxicidade ⁶.

É conveniente ser enfatizado que a dose máxima recomendada (um máximo de 4-6 mg de ergotamina em 1 dia, e 10 mg em qualquer número de semanas) nunca deve ser excedida, mesmo em pacientes saudáveis, lembrando ainda a precaução em relação ao seu uso em pacientes com doença hepática, em razão de ser metabolizada no fígado ⁵. A razão pela qual algumas pessoas desenvolvem intoxicação importante com doses menores não é bem conhecida, porém, alguns fatores sensibilizantes são conhecidos: período pós-parto, estado infeccioso, existência prévia de insuficiência vascular periférica ou coronária, síndrome de Raynaud, tromboflebite, hipertensão arterial, tireotoxicose, desnutrição, insuficiência renal ou hepática ⁷, ou concomitância de drogas tipo trioleandomicina ⁷, eritromicina, doxacilina e tetraciclina. Adicionalmente, anticoncepcional pode ser considerado nessa lista, bem como o tabagismo ⁸.

A via de administração também é um importante determinante, lembrando que apenas 62% de ergotamina administrada via oral é absorvida. Além disso, existe diferença na potência do bloqueio alfa-adrenérgico que essas drogas causam ^{1,9}, sabendo-se

que o maleato de ergonovina exerce pouco ou nenhum bloqueio. O alcalóide que mais frequentemente causa intoxicação é o tartarato de ergotamina, seguido de metisergida, e, mais raramente, dos derivados de hidrogenados.

Todavia, é importante mencionar que esse bloqueio é exercido por doses bem maiores do que as usadas na prática clínica, ocorrendo, na verdade, estimulação, com doses menores ⁶. Isso permite caracterizá-las como agonistas parciais ou antagonistas, em relação a receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e triptaminérgicos, na dependência do tipo da droga, da dose, da espécie, do tecido e das condições experimentais ou fisiológicas ⁹.

Clinicamente, podemos identificar 3 formas de ergotismo: gastrointestinal, com dor abdominal, diarreia e vômitos; neurológica, com cefaléia, convulsões e coma, e circulatória, com isquemia por insuficiência arterial. Esta última é a forma mais comum, atingindo principalmente as artérias braquial, subclávia, femoral e, mais raramente, a circulação renal, coronária, carotídea e mesentérica ^{10,11}.

O efeito vasoconstritor é, provavelmente, devido à estimulação de receptores alfa-adrenérgicos em paredes vasculares, ainda que a estimulação direta da musculatura lisa vascular também ocorra ^{1,6}. A vasoconstrição mantida produz estase, com lesão da camada íntima endotelial, levando à formação de trombos, com gangrena, nos casos mais severos ⁷. A arteriografia, quando efetuada, demonstra espasmo arterial, porém uma história da ingestão da droga faz o diagnóstico, tornando-a um exame desnecessário ¹² e, potencialmente, com riscos indesejáveis.

Além da insuficiência arterial periférica, mais comum, há relatos de isquemia ⁹ e infarto do miocárdio ^{1,14}, angina de peito e morte súbita ¹⁵, pseudoinficiência renal por espasmo arterial ¹⁶, aneurisma iatrogênico ¹⁷, fibrose pulmonar ¹⁸, além de papilite devido à vasoconstrição ao redor do nervo óptico ¹⁹. No caso clínico apresentado, são notáveis as alterações vasculares periféricas, as alterações eletrocardiográficas, com isquemia subepicárdica e subendocárdica severas, mas reversíveis, além do desenvolvimento posterior de neuropatia isquêmica, temporária mas incapacitante.

Habitualmente, a conduta consiste em suspensão imediata da droga e tratamento ativo do vasoespasmo. Não há consenso na terapêutica, usando-se desde heparina "dextran" de baixo peso molecular, oxigênio hiperbárico ²⁰, simpatectomia ¹², nitroglicerina ^{21,22}, prazosin ²³ e infusão de estreptoquinase ²⁴. A utilização de heparina e "dextran" ⁷ parece indicada para evitar a formação de trombos nas zonas de lesão endotelial. A simpatectomia e anestesia epidural têm sido empregadas com resultados pobres, já que a ação da ergotamina não se produz por via simpática ⁷. Há relato de 2 casos de reversão da vasoconstrição com dilatação mecânica através do cateter de Fogarty ⁷, o que, por outro lado, poderia aumentar e lesão da íntima, facilitando ainda mais a formação de

trombos. Dos múltiplos vasodilatadores utilizados com resultados variáveis, o mais consistente, por sua possante ação direta, é o nitroprussiato de sódio, que foi utilizado no caso relatado, pois o processo isquêmico passa a ser de maior gravidade e deve ser revertido o mais breve possível^{7,25-30}. Mais recentemente, o uso de nitroglicerina injetável tem sido descrito como preferível pela sua eficiência vasodilatadora aliada à baixa toxicidade, na dose de 50 mg (10 ml de nitrato de glicerina a 0,5% em etanol), diluída em 500 ml de glicose a 5,0%, em infusão contínua²².

O uso de nifedipina, ainda que aceitável, pelas suas propriedades vasodilatadoras diretas, teve seu efeito negado no ergotismo experimental³¹, de tal modo que, ainda que utilizado em nosso paciente, após o aparecimento de pulsos periféricos e redução progressiva da infusão de nitroprussiato de sódio, não deve ser considerada na abordagem aguda do problema.

Similarmente, há relato de que outro bloqueador de cálcio, verapamil, não ofereceu efeito protetor contra infarto agudo do miocárdio, por ergotamina, em um paciente previamente anginoso¹³.

Em conclusão, o presente relato ilustra alguns aspectos peculiares de intoxicação por ergotamina, cujo diagnóstico deve ser pensado mesmo com história negativa para ingestão da droga em pacientes que tenham alterações vasculares severas, como as descritas, com ou sem alterações mentais notáveis, mesmo que associadas a outras drogas.

Mais ainda, sugere a possibilidade de que a frequência dessa situação seja subestimada em relação à realidade em múltiplas situações.

Estes comentários reforçam a necessidade de tratamento precoce, visando a evitar complicações graves e potencialmente fatais, com agentes terapêuticos efetivos.

SUMMARY

Ergotamine tartrate, widely used in the treatment of migraine, may cause severe generalized peripheral vascular ischemia. A case of peripheral vascular insufficiency and myocardial ischemia precipitate by excessive oral ergotamine administration is presented. Emergency treatment involved i.v. sodium nitroprusside infusion until peripheral pulses were palpable. Except for the ischemic neuropathy, treatment was followed by complete recovery. The patient is presented with a brief review of the clinical features and treatment of ergotamine-induced ergotism.

REFERÊNCIAS

1. Goodman, I. S.; Gilman, A. - The pharmacological basis of therapeutics. 6 ed. McMillan, New York, 1980. p. 945.
2. Hokkanen, E.; Waltimo, O.; Kallaranta, T. - Toxic effects of ergotamine used for migraine. *Headache*, 18: 95, 1978.
3. Blau, J. N.; Critchley, M.; Gilliat, R. W.; Greene, R.; Hanington, E.; Hay, K. M.; Marshall, J.; Rose, F. C.; Turner, J. W.; Wilkinson, M. - Ergotamine tartrate overdose. *Br. Med. J.* 6158: 265, 1979.
4. Orton, D. A.; Richardson, R. J. - Ergotamine absorption and toxicity. *Postgrad. Med. J.* 58: 6, 1982.

5. Snell, N. J. C.; Russell-Smith, C.; Coysh, H. L. - Myocardial ischaemia in migraine suffers taking ergotamine. *Postgrad. Med. J.* 54: 37, 1978.
6. Curry, R. W.; Rajasekhara, R. Y. - Recurrent ergotism; a case report. *J. Fam. Pract.* 6: 769, 1978.
7. Fernandez-Sedano, L.; Letona, J. M. L.; Vazquez, C. M.; Garcia, E. E.; Moreno, P. F.; Maestu, R. P. - Intoxicacion por ergotamina. Presentación de un caso. *Rev. Clin. Esp.* 165: 61, 1982.
8. Bagby, R. J.; Coper, R. D. - Angiography in ergotism. Report of two cases and review of the literature. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 116: 179, 1972.
9. Aellig, W. H.; Nwusch, E. - Comparative pharmacokinetic investigations with tritium-labelled ergot alkaloids after oral intravenous administration in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 15: 106, 1977.
10. Perry, M. O. - Ergot induced vascular insufficiency. *West. J. Med.* 127: 246, 1977.
11. Richter, A. M.; Bonkey, U. P. - Carotid ergotism, a complication of migraine therapy. *Radiology*, 106: 339, 1970.
12. Attah, C. A. - Peripheral vascular spasm due to ergotamine tartrate. *New York State J. Med.* 77: 2257, 1977.
13. Yasue, H.; Umote, S.; Tazikawa, A.; Nagao, M. - Acute myocardial infarction induced by ergotamine tartrate: possible role of coronary arterial spasm. *Angiology*, 32: 414, 1981.
14. Carr, P. - Self-induced myocardial infarction. *Postgrad. Med. J.* 57: 654, 1981.
15. Benedict, C. R.; Robertson, D. - Angina pectoris and sudden death in the absence of atherosclerosis following therapy for migraine. *Am. J. Med.* 67: 177, 1979.
16. Webb, J. - Renal failure associated with ergot poisoning. *Br. Med. J.* 6098: 1355, 1977.
17. Pajewski, M.; Modai, D.; Wisgarten, J.; Freund, E.; Manor, A.; Starinski, R. - Iatrogenic arterial aneurysm associated with ergotamine therapy. *Lancet*, 8252: 934, 1981.
18. Taal, B. G.; Spierings, E. L. N.; Hilvering, C. - Pleuropulmonary fibrosis associated with chronic and excessive intake of ergotamine. *Thorax*, 38: 396, 1983.
19. Gupta, D.; Sinbos, R. - Bilateral papilitis associated with cafergot therapy. *Neurology*, 22: 793, 1972.
20. Merrick, J.; Gufler, J.; Jacobsen, E. - Ergotism treated with hyperbaric oxygen and continuous epidural analgesia. *Acta Anesth. Scand.* 67: 87, 1978.
21. Sauder, P. H.; Perrin, B.; Jaeger, A.; Mantz, J. M. - Ergotisme aigu traité par trinitrine injectable. Étude hémodynamique. *Nouv. Presse Med.* 41: 3099, 1980.
22. Husum, B.; Metz, P.; Rasmussen, J. P. - Nitroglycerin infusion for ergotism. *Lancet*, 8146, 794, 1979.
23. Coughlin, D. S. - Prazosin treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *JAMA*, 244: 1360, 1980.
24. Brismar, B.; Somell, A.; Lockner, D. - Arterial insufficiency caused by ergotism. *Acta Chir. Scand.* 143: 319, 1977.
25. Desjars, P.; Meignier, M.; Pinavo, M.; Tasseau, F.; Nicolas, F. - Place du nitroprussiate de sodium dans les accidents ischémiques de l'érgotisme aigu. *Nouv. Presse. Med.* 36: 2959, 1981.
26. Whitsett, T. L.; Myers, W. S.; Hartsuck, J. M. - Nitroprusside reversal of ergotamine-induced ischemia. *Am. Heart. J.* 96: 700, 1978.
27. Carliner, N. H.; Denune, D. P.; Finch, C. S.; Goldberg, L. I. - Sodium nitroprusside treatment of ergotamine induced peripheral ischemia. *JAMA*, 227: 308, 1974.
28. Andersen, P. K.; Christensen, K. N.; Hole, P.; Juhl, B.; Rosendall, T.; Stokke, D. B. - Sodium nitroprusside and epidural blockade in the treatment of ergotism. *N. Engl. J. Med.* 296: 1271, 1977.
29. Eurin, B.; Smaii, K.; Rouby, J.; Glaser, P. - Ergot and sodium nitroprusside. *N. Engl. J. Med.* 298: 632, 1978.
30. Palmer, R. F.; Lasseter, K. C. - Sodium nitroprusside. *N. Engl. J. Med.* 292: 294, 1975.
31. Tfel-Hansen, P. et alii. - Absence of effect of nifedipine (Adalat) in experimental ergotism. *Ugeskr. Laeger.* 143: 3226, 1981.