GANGRENA SIMÉTRICA PERIFÉRICA (GSP): RELATO DE CASO E REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

PERIPHERAL SYMMETRICAL GANGRENA (GSP): CASE REPORT AND NARRATIVE LITERATURE REVIEW

Gustavo Lopes Gomes de Siqueira¹; Ana Beatriz de Lima Borba¹; Nicolle Mabel de Almeida Vieira¹; Raquel Duarte Rolim¹.

RESUMO

Introdução: A gangrena simétrica periférica (GSP) é uma desordem microvascular caracterizada por isquemia e gangrena majoritariamente nos membros inferiores, sendo intimamente relacionada com quadros de coagulação intravascular disseminada (CIVD) e choque. Consiste numa síndrome rara, porém comumente confundida na prática médica com a má perfusão pelo uso de drogas vasoativas (DVA). **Relato do caso:** É feito o relato do caso de um paciente de 1 ano e 11 meses, sem antecedentes patológicos relevantes, acometido por metapneumovirose que evoluiu com choque séptico e CIVD. No segundo dia de internação, foi realizado o diagnóstico de GSP em membros inferiores e superiores. **Conclusão:** Discute-se o papel dos vasopressores na síndrome, sua fisiopatologia e as principais opções terapêuticas para esses casos.

Palavras-chave: Gangrena. Criança. Vasoconstritores.

ABSTRACT

Introduction: Peripheral symmetric gangrene (GSP) is a microvasculature disorder characterized by ischemia and gangrene mostly in the lower limbs and deeply related to disseminated intravascular coagulation (DIC) and shock. It is a rare syndrome but commonly confused with the poor perfusion caused by the use of vasoactive drugs (VAD). **Case report:** This case reports a patient aged 1 year and 11 months with no relevant pathological history affected by a metapneumovirus with septic shock and severe thrombocytopenia. On the second day of hospitalization he was diagnosed with GSP in the lower limbs. **Conclusion:** It is discussed the role of vasopressors agents in the syndrome, its pathophysiology and the main therapeutic options for these cases.

Keywords: Gangrene. Child. Vasoconstrictor Agents.

INTRODUÇÃO

A gangrena simétrica periférica (GSP) se caracteriza por isquemia/gangrena acral de dois ou mais membros, com ausência de obstrução macrovascular. A maioria dos casos reportados ocorre em pacientes com desordem inflamatória importante, condições críticas que levem à coagulação intravascular disseminada (CIVD) e desequilíbrio entre fatores pró e anticoagulantes, culminando em trombose de microvasculatura¹.

A metapneumovirose humana é causada por vírus de ácido ribonucleico (RNA), sendo descrito pela primeira vez em 2001. Estudos demonstraram que a virose apresenta sazonalidade e quadro clínico

mais grave em lactentes e na primeira idade de vida, com pico de hospitalização entre 6 e 12 meses. Sua prevalência em lactentes internados com infecção aguda respiratória é de 6,24% e estudos soropidemiológicos demonstram que até 100% dos adultos tiveram contato com o vírus^{2,3}.

O objetivo deste trabalho é descrever a experiência com caso único de GSP, em criança com síndrome do desconforto respiratório agudo por metapneumovirose, contribuindo para o melhor entendimento de uma patologia rara e comumente confundida com uso de drogas vasoativas ou outro tipos de trombose arterial, expandindo o conhecimento através de comparação e revisão da literatura.

¹Unifacisa - Faculdade de Ciências Médicas, Clínica Cirúrgica - Campina Grande - PB - Brasil

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 1 ano e 11 meses, com quadro de sintomas gripais típicos por 10 dias, evidenciando piora nos últimos 3 dias antes da internação, com aumento da frequência respiratória e febre. Apresentava história prévia médica sua e familiar irrelevante.

Ao exame físico, apresentava taquipneia, mesmo em uso de oxigênio por máscara inalatória, com 32 ipm, e taquicardia, com 147 bpm. Iniciou-se, de forma empírica, ceftriaxona (100mg/kg/dia), oxacilina (300mg/kg/dia) e oseltamivir (30mg/kg/dose). Evoluiu com agitação e sinais de síndrome do desconforto respiratório agudo, assim como hipotensão (pressão arterial de 68 x 37mmHg). Realizou-se, então, intubação orotraqueal cerca de 12 horas após a admissão, com expansão volêmica (10ml/kg em 1 hora). Como não se obteve resposta satisfatória, iniciou-se adrenalina (0,15mcg/kg/min) e dobutamina (7,5mcg/kg/min) endovenosa. Os exames laboratoriais apresentavam, à entrada: leucograma de $21,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ com 5,0% de bastões, plaquetas de $168 \times 10^3/\text{mm}^3$; função renal e coagulograma normais; proteína C reativa (PCR) quantitativa de 96mg/dl. Realizou-se tomografia de tórax com imagem em vidro fosco bilateral e áreas com infiltrado parenquimatoso. A ultrassonografia abdominal total indicou nefropatia parequimatosa.

Diagnosticou-se choque séptico por síndrome do desconforto respiratório agudo e optou-se por trocar antibioticoterapia para cobertura de germes atípicos com tazocin (300mg/kg/dia) e vancomicina (60mg/kg/dia), mantendo o oseltamivir (30mg/dose).

No segundo dia de internação iniciou-se um quadro de cianose fixa acral em todos os pododáctilos e quirodáctilos, com área de cianose não fixa (zona de penumbra) em região metacarpiana e metatarsiana (Figura 1). Apresentava pulsos radiais normais associado a fluxo trifásico ao Ultrassom Color Doppler. Nos membros inferiores, o índice tornozelo-braço (ITB) apresentava-se dentro da normalidade. Como não havia sinais de infecção local, optou-se por aquecimento local e manutenção de suporte cardiovascular.

Figura 1: Quadro inicial: na parte superior segundo dia de internação com zona de penumbra extensa e área de necrose pequena distal. Na parte inferior no dia 17 de internação com delimitação parcial.

Os exames demonstraram plaquetopenia severa ($48 \times 10^3/\text{mm}^3$), atividade de protrombina reduzida (57,9%) e international normalized ratio (INR) levemente alargado (1,67). Os exames de função hepática estavam normais.

Fez-se uso de vasopressores nos dois primeiros dias, com adrenalina (0,15mcg/kg/min) e dobutamina (7,5mcg/kg/min). A partir do terceiro dia, utilizou-se somente dobutamina, com redução progressiva, por mais cinco dias.

O resultado do swab nasal para pesquisa viral foi positivo para metapneumovirose. A hemocultura foi negativa.

Evoluiu, nos dias seguintes, com sinais de disfunção renal aguda leve, apresentando pico de ureia (71mg/dl) e creatinina (1,5mg/dl) no quarto dia de internação. Com relação à CIVD, apresentou alargamento do INR (pico de 1,81, com atividade de protrombina de 20% no quarto dia de internação) e plaquetopenia (pico de $41 \times 10^3/\text{mm}^3$ no quarto dia de internação), sendo diagnóstico para CIVD tanto nos critérios da Sepsis-induced coagulopathy (SIC) quanto Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) score systems (maior ou igual a 4 pontos nos dois escores)⁴.

Com tratamento clínico de suporte hemodinâmico e antibioticoterapia, apresentou melhora dos parâmetros respiratórios e foi submetido à extubação orotraqueal no sétimo dia de internação hospitalar. No 11º dia de internação, apresentou pico febril (38°C). Como era paciente ainda em uso de máscara de oxigênio, aventou-se a hipótese de

pneumonia bacteriana e trocou-se o antibiótico por meropenem (120mg/kg/dia). Apresentou melhora evidente nos dias subsequentes, tendo alta da unidade de terapia intensiva (UTI) para enfermaria no 14º dia de internação hospitalar.

Com relação ao quadro de GSP, optou-se por observação clínica dos segmentos acometidos até a delimitação mais precisa das áreas de necrose (Figura 1). Sendo paciente submetido à amputação, no 29º dia de internação, de todos os pododáctilos e de falanges distais de quirodáctilos à direita, bem como amputação de falanges distais dos quirodáctilos esquerdos (exceto polegar, que não apresentava sinais de isquemia). Observou-se cicatrização completa e normal das feridas operatórias (Figuras 2 e 3).

Figura 2: Vigésimo nono dia de internação: área de necrose já delimitada no pré-operatório. Na parte inferior o pós-operatório imediato.

Figura 3: Na figura à direita a isquemia em fase aguda, com a linha roxa delimitando a zona de penumbra e a linha vermelha a zona de gangrena. Na figura à esquerda a fase delimitada com a linha vermelha a área de gangrena e a verde a zona de hiperemia (recuperação da isquemia).

DISCUSSÃO

A GSP é uma síndrome rara, definida por isquemia acral simétrica de dois ou mais segmentos, com evidente ausência de oclusão arterial da macrovasculatura (pulsos presentes distalmente). Sua

frequência é controversa na literatura, acometendo, aproximadamente, 2% dos pacientes críticos com choque refratário. Localiza-se, na grande maioria, nos membros inferiores, e é possível que ocorra o acometimento associado dos membros superiores. Como a fisiopatologia demanda trombose da microvasculatura, as lesões ocorrem principalmente na falange distal, e dependendo da gravidade, todo o dedo. A disfunção da coagulação se deve a um desequilíbrio por consumo de fatores anticoagulantes naturais e ativação inapropriada da trombina, com consequente trombose da microvasculatura. Três principais características estão sempre presentes: (1) choque circulatório, com microtrombose, poupando macrovasculatura; (2) CIVD; e (3) profundo consumo de anticoagulantes naturais. Grande parcela evolui com "choque hepático", mediante aumento das transaminases e depleção de fatores anticoagulantes de produção hepática (proteína C, principalmente). Uma descrição de série de 15 casos reportou elevação das transaminases em 14 pacientes, com depleção de proteínas C e S em 100% dos casos⁵.

O quadro clínico geralmente evidencia uma associação de estado geral grave com choque circulatório, sendo comum que emergencistas e intensivistas confundam sua fisiopatologia com o uso de drogas vasoativas (DVA). A isquemia inicia-se distalmente, sendo identificada por cianose fixa, bolhas hemorrágicas, e proximalmente por zonas de cianose não fixa (zona de penumbra). Posteriormente, com a melhora hemodinâmica, advém a área de hiperemia e redução, em geral, da zona de penumbra⁶.

O quadro laboratorial geralmente apresenta cenário de CIVD com trombocitopenia, aumento de fibrinogênio e d-dímero⁷.

Grande parte dos pacientes apresenta (90%) choque hepático, com hepatite isquêmica geralmente precedendo o quadro, em média, três dias, explicando o porquê de a síndrome ocorrer com depleção de anticoagulantes naturais^{5,8}. A histopatologia da GSP é corroborada por deposição trombótica de fibrina dos pequenos vasos, devido ao desequilíbrio entre fatores pró e anticoagulantes⁹.

No caso descrito, a criança deu entrada no hospital já em choque séptico refratário a volume, iniciando-se vasopressores. Já no primeiro dia, apresentou plaquetopenia ($108 \times 10^3/\text{mm}^3$), precedendo o quadro de isquemia periférica que se iniciou dois dias após a entrada. Embora não apresentava sinais de hepatite isquêmica, ao longo da internação apresentou disfunção de múltiplos órgãos (respiratório e renal), assim como plaquetopenia severa ($41 \times 10^3/\text{mm}^3$) e alteração da coagulação (INR de 1,81), sendo diagnóstico para CIVD⁴, com pico no quarto dia. Não existe nível de evidência forte e independente ligando o uso de vasopressores com a isquemia acral¹⁰.

Vários autores não encontraram débito cardíaco baixo e resistência vascular elevada em demasia no uso de vasopressores na síndrome^{11,12}. Em revisão narrativa de casos de GSP com CIVD, nenhum estava usando vasopressor no momento do início do quadro isquêmico¹³. Uma revisão de estudos randomizados publicados pela Cochrane¹⁴ não encontrou indícios correlacionando eventos isquêmicos acrais e o uso dos seis vasopressores. Outro fator importante é que o quadro isquêmico acral na GSP, em série de casos estudados, só se desenvolveu, em média, três dias (dois a cinco dias) após o início do quadro de choque circulatório refratário e o uso de DVA, tempo demais para se estabelecer correlação direta^{3,5}. Em revisão sobre o papel dos vasopressores e a isquemia de membros, observaram-se somente oito estudos com bons critérios. A conclusão foi de que o aparecimento da GSP se devia mais ao quadro de sepse profundamente grave e coagulopatia, do que pelo uso dos vasopressores, citando que há uma inabilidade atual para referenciar a isquemia acral com o uso de drogas vasoativas¹⁰. Um estudo retrospectivo caso-controle sobre uso de DVA e GSP demonstrou que a duração do uso de DVA não influencia o aparecimento de gangrena, mas o pico da dose pode ter papel de relevância no surgimento de gangrena, principalmente para dopamina e noradrenalina¹⁴. Em trabalhos descritivos de casos de GSP na literatura, os pacientes nem chegaram a fazer uso de DVA para estabelecer correlação entre causa e efeito^{16,17}. Uma revisão sobre o assunto não

encontrou diferença das doses e a duração de uso de DVA entre pacientes sem e com GSP¹⁸. Esperar-se-ia que, se o papel das DVA na síndrome fosse predominante, os pacientes que evoluíssem com isquemia acral deveriam usar doses maiores, o que não aconteceu de fato. Diante de várias evidências; alguns pacientes descritos com GSP sequer usaram DVA; não foi encontrado aumento de resistência vascular periférica; a dose e duração de uso dos vasopressores não foi diferente; a literatura se torna clara quanto à falta de correlação entre o uso de DVA e o quadro de GSP. Isso não acontece com o quadro de coagulopatia e CIVD, estando sempre presente, aceitando-se, por isso, um desequilíbrio entre fatores pró e anticoagulantes como substrato fisiopatológico principal, com depleção de trombina em microcirculação, mantendo a macrovasculatura pérvia, com pulsos distais palpáveis. No caso descrito, a criança iniciou o uso de DVA com adrenalina ($0,15\text{mcg/kg/min}$) e dobutamina ($7,5\text{mcg/kg/min}$) nos dois primeiros dias, e do terceiro ao sétimo dia utilizou somente dobutamina. O início dos vasopressores precedeu o quadro de isquemia acral (GSP), em dois dias, estando de acordo com a literatura^{3,5}. O uso dos vasopressores não pareceu ter papel predominante no quadro descrito, pois, no início do quadro isquêmico, o paciente já estava em franca retirada da adrenalina (manteve somente a dobutamina), sem relação imediata de causa e efeito, diferentemente da CIVD, que teve papel evidente, com coincidência entre sua ascensão e piora do quadro de isquemia.

O manejo da GSP se relaciona muito com o manejo da sepse grave. O consenso sobre o manejo da sepse não indica utilização de heparinização plena para pacientes com CIVD^{19,20}, exceto aqueles com diagnóstico de trombose de médios e grandes vasos. O tratamento principal reside na remoção do fator causal, prevenção de infecção secundária e suporte hemodinâmico. Concentrados de antitrombina e de trombomodulina foram propostos no início do milênio, mas estudos subsequentes não mostraram melhora clínica²⁰⁻²².

É importante o manejo dos membros, com aquecimento frouxo e monitorização quanto ao aparecimento de

complicações, principalmente síndrome compartimental, que pode demandar cirurgia de emergência. Como a mortalidade na fase aguda dos pacientes com GSP pode chegar a 40%^{3,5,6,10}, não é fidedigno o índice de amputação, que só deve ser realizada na presença de infecção ou gangrena bem delimitada. Reportaram-se benefícios com o uso de antagonistas alfa-adrenérgicos (clorpromazina ou fentolamina) e de vasodilatadores mediante a inibição da fosfodiesterase, mas sem estudos prospectivos^{6,23}. Em média, deve-se esperar um longo tempo de observação, algumas séries de casos citaram meses^{5,6,10}, outras, em média, quatro semanas^{5,8} para a realização da retirada do tecido desvitalizado, podendo ou não levar à amputação. No caso descrito, a criança foi submetida a amputação de pododáctilos e quirodáctilos (Figura 2). No presente caso, evidenciou-se que a observação e espera da delimitação da área necrótica resultou em cirurgia de menor dano.

REFERÊNCIAS

1. Warkentin TE. Microvascular Thrombosis and Ischaemic Limb Losses in Critically Ill Patients. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):6-19. doi: 10.1055/s-0038-1676823.
2. Ravindranath TM, Gomez A, Harwayne-Gidansky I, Connors TJ, Neill N, Levin B, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome associated with human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(7):929-35. doi: 10.1002/ppul.24044.
3. Lefebvre A, Manoha C, Bour JB, Abbas R, Fournel I, Tiv M, et al. Human metapneumovirus in patients hospitalized with acute respiratory infections: A metaanalysis. *J Clin Virol*. 2016;81:68-77. doi: 10.1016/j.jcv.2016.05.015.
4. Iba T, Umemura Y, Watanabe E, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg*. 2019;6(3):223-32. doi: 10.1002/ams2.411.
5. Warkentin TE. Ischemic limb gangrene with pulses. *N Engl J Med*. 2015;373(7):642-55. doi: 10.1056/NEJMra1316259.
6. Shenoy R, Agarwal N, Goneppanavar U, Shenoy A, Sharma A. Symmetrical peripheral gangrene-a case report and brief review. *Indian J Surg*. 2013;75(Suppl 1):163-5. doi: 10.1007/s12262-012-0576-7.
7. Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A. Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):35-42. doi: 10.1055/s-0034-1398379.
8. Warkentin TE. Anticoagulant failure in coagulopathic patients: PTT confounding and other pitfalls. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(01):25-43. doi: 10.1517/14740338.2013.823946.
9. Moake JL. Disseminated Intravascular coagulation (DIC) (Consumption Coagulopathy; Defibrination Syndrome). *MSD Manual Professional Version*. 2020.
10. Levy JH, Ghadimi K, Faraoni D, van Diepen S, Levy B, Hotchkiss R, et al. Ischemic limb necrosis in septic shock: What is the role of high-dose vasopressor therapy. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1973-8. doi: 10.1111/jth.14566.
11. Hayes MA, Yau EHS, Hinds CJ, Watson JD. Symmetrical peripheral gangrene: association with noradrenaline administration. *Intensive Care Med*. 1992;18(7):433-6. doi: 10.1007/BF01694349.
12. Joynt G, Doedens L, Lipman J, Bothma P. High-dose adrenaline with low systemic vascular resistance and symmetrical peripheral gangrene. *S Afr J Surg*. 1996;34(2):99-101.
13. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Ghosh A. Symmetrical peripheral gangrene: a prospective study of 14 consecutive cases in a tertiary-care hospital in eastern India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(2):214-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03329.x.
14. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD003709. doi: 10.1002/14651858.CD003709.pub4.

15. Kwon JW, Hong MK, Park BY. Risk Factors of Vasopressor-Induced Symmetrical Peripheral Gangrene. *Ann Plast Surg*. 2018;80(6):622-7. doi: 10.1097/SAP.0000000000001314.
16. Agrawal A, Rastogi A, Tiwari D. Symmetric peripheral gangrene with mixed malaria. *Indian J Pediatr*. 2007 Jun;74(6):587-8. doi: 10.1007/s12098-007-0100-4.
17. Kurup V, Simpson RS. Sepsis-induced digital ischaemia in a professional pianist, in the absence of vasopressors. *BMJ Case Rep*. 2019;12(10):e229659. doi: 10.1136/bcr2019-229659.
18. Warkentin TE, Ning S. Symmetrical peripheral gangrene in critical illness. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(2):103094. doi: 10.1016/j.transci.2021.103094.
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
20. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, Kumar A, Houston DS, et al. Canadian Critical Care Trials Group. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015;43(3):511-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000000763.
21. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD005370. doi: 10.1002/14651858.CD005370.pub3.
22. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055-64. doi: 10.1056/NEJMoa1202290.
23. Kaul S, Sarela AI, Supe AN, Karnard DR. Gangrene complicating dopamine therapy. *J R Soc Med*. 1997;90(2):80. doi: 10.1177/014107689709000207.

Fonte de financiamento: Não

Conflito de interesses: Não

Data de Submissão: 11 Maio 2021

Decisão final: 22 Novembro 2021

Autor de Correspondência:

Gustavo Lopes Gomes de Siqueira

E-mail: gustavomed@yahoo.com