



ISQUEMIA E NECROSE DE EXTREMIDADES RELACIONADAS AO USO DE NORADRENALINA EM PACIENTES CRÍTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ISCHEMIA AND NECROSIS OF EXTREMITIES RELATED TO NOREPINEPHRINE USE IN CRITICALLY ILL PATIENTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Lorenzo Guerrero

Acadêmico de medicina - Uni Redentor / Afya

lorenzoquerrero321@gmail.com

Hugo Valinho Francisco

Médico Intensivista - Hospital Dos Plantadores De Cana

hvfrancisco@gmail.com

Resumo: A noradrenalina é o vasopressor de primeira linha no manejo do choque circulatório e séptico, fundamental para a manutenção da perfusão orgânica vital. Entretanto, seu uso prolongado ou em altas doses está associado ao risco de isquemia e necrose de extremidades, uma complicação de grave morbidade. Esta revisão integrativa da literatura foi conduzida na base de dados PubMed e diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign*, utilizando os descritores MeSH "Norepinephrine", "Ischemia", "Necrosis" e "Intensive Care Units", com foco em artigos publicados a partir de 2018. A isquemia é multifatorial, resultante da interação entre a vasoconstrição α 1-adrenérgica induzida pelo fármaco e a disfunção microvascular e coagulopática inerente ao choque. Doses cumulativas elevadas de noradrenalina são o principal fator de risco modificável, sendo o Índice de Perfusão Periférica um valioso indicador de monitoramento. O manejo e a prevenção são focados na titulação da menor dose eficaz, no monitoramento rigoroso da perfusão e na adoção precoce de estratégias *norepinephrine-sparing*, como por exemplo, o uso da vasopressina. Além do mais, é crucial a distinção entre necrose local por extravasamento e isquemia sistêmica. Conclui-se que a vigilância contínua e a implementação de protocolos de prevenção são essenciais para equilibrar as metas hemodinâmicas macroscópicas com a preservação da perfusão tecidual periférica.

Palavras-chave: Noradrenalina; Isquemia; Necrose.

Abstract: Norepinephrine is the first-line vasopressor in the management of circulatory and septic shock, being essential for maintaining vital organ perfusion. However, its prolonged use or administration at high doses is associated with the risk of extremity ischemia and necrosis, a complication of significant morbidity. This integrative literature review was conducted using the PubMed database and the Surviving Sepsis Campaign guidelines, employing the MeSH descriptors “Norepinephrine,” “Ischemia,” “Necrosis,” and “Intensive Care Units,” and focusing on articles published from 2018 onward. Ischemia is multifactorial, resulting from the interaction between α 1-adrenergic vasoconstriction induced by the drug and the microvascular and coagulopathic dysfunction inherent to shock. High cumulative norepinephrine doses represent the main modifiable risk factor, with the Peripheral Perfusion Index being a valuable monitoring indicator. Management and prevention strategies focus on titrating the lowest effective dose, rigorous perfusion monitoring, and the early adoption of norepinephrine-sparing approaches, such as vasopressin use. Moreover, distinguishing between local necrosis due to extravasation and systemic ischemia is essential. In conclusion, continuous vigilance and the implementation of preventive protocols are crucial to balance macrohemodynamic targets with the preservation of peripheral tissue perfusion.

Keywords: Norepinephrine; Ischemia; Necrosis.

Introdução

A terapia com drogas vasoativas constitui um dos pilares fundamentais no manejo de pacientes críticos, especialmente na presença de choque séptico. Após a reposição volêmica inicial, a administração de agentes vasopressores é indispensável para restaurar a perfusão tecidual e manter a pressão arterial média dentro de níveis adequados à perfusão orgânica. Dentre esses agentes, a noradrenalina se destaca como o fármaco de primeira escolha, devido à sua ação predominante sobre receptores α -adrenérgicos, promovendo eficaz vasoconstrição e, conseqüentemente, melhora hemodinâmica global (Russell et al., 2020).

Apesar de sua reconhecida eficácia, o uso prolongado ou em doses elevadas de noradrenalina pode resultar em efeitos adversos relacionados à intensa vasoconstrição periférica. Essa resposta pode comprometer o fluxo sanguíneo distal e gerar quadros de isquemia e, em casos mais graves, necrose de extremidades, frequentemente descritos em pacientes submetidos a terapias prolongadas em unidades de terapia intensiva (Jesani et al., 2021; Landry et al., 2018). Em muitos desses casos, a associação com fatores predisponentes, como sepse grave, disfunção microcirculatória e comorbidades vasculares prévias, intensifica o risco de complicações isquêmicas periféricas.

Estudos recentes indicam que a incidência de isquemia periférica associada ao uso de vasopressores varia amplamente, refletindo diferenças entre populações e práticas assistenciais. Em uma análise multicêntrica prospectiva, observou-se que pacientes com choque séptico demonstraram risco significativo de ameaças às extremidades e amputações relacionadas à gravidade do choque e à dose cumulativa de noradrenalina (Reitz et al., 2022). De maneira semelhante, pesquisas experimentais e clínicas vêm demonstrando correlação

entre doses mais altas de noradrenalina, pior perfusão periférica e aumento da mortalidade (Wang et al., 2023).

Ainda que o benefício hemodinâmico da noradrenalina seja incontestável, torna-se evidente a necessidade de equilibrar seus efeitos pressóricos com a preservação da perfusão tecidual. Estratégias como o uso concomitante de vasopressores com mecanismos complementares, como por exemplo a vasopressina, ajustes individualizados de dose e vigilância rigorosa de perfusão periférica têm sido recomendadas para minimizar complicações (Lewis et al., 2017; Patel et al., 2022). Assim, compreender a farmacologia da noradrenalina, a fisiopatologia dessa complicação, seus fatores de risco e as estratégias de manejo é fundamental para a prática clínica na UTI. Esta revisão tem como objetivo consolidar a literatura recente sobre a isquemia e necrose de extremidades associadas ao uso de noradrenalina em pacientes críticos.

Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa, realizada por meio de busca na base de dados PubMed e consulta às diretrizes internacionais da Surviving Sepsis Campaign (2021). Foram utilizados os seguintes descritores MeSH: “Norepinephrine”, “Ischemia”, “Necrosis” e “Intensive Care Units”. A busca foi direcionada a artigos que abordassem a associação entre o uso de noradrenalina e o desenvolvimento de isquemia ou necrose de extremidades em pacientes críticos.

Adotaram-se os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados a partir de 2018, disponíveis nos idiomas português ou inglês, e que apresentassem conteúdo relevante para os objetivos da revisão após leitura exploratória e analítica dos títulos e resumos. Foram aplicados como critérios de exclusão: artigos com data de publicação anterior a 2018 (ou seja, com mais de 10 anos considerando um ponto de corte mais amplo, mas priorizando os últimos 5-6 anos conforme inclusão), textos incompletos ou indisponíveis na íntegra, artigos não científicos (como editoriais sem dados primários, cartas ao editor sem resposta a estudos) e publicações cujo tema central não se relacionava diretamente com a questão da pesquisa.

Os artigos selecionados, incluindo os estudos fornecidos como base (JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018; LEWIS et al., 2017; PANCARO et al., 2019; PATEL et al., 2022; REITZ et al., 2022; RUSSELL et al., 2020; WANG et al., 2023), foram analisados criticamente para a extração e síntese das informações relevantes, que foram então organizadas de acordo com os tópicos predefinidos para esta revisão.

Desenvolvimento

Farmacologia da Noradrenalina

A noradrenalina é uma catecolamina endógena que atua predominantemente como um potente agonista dos receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos e, em menor grau, dos receptores $\beta 1$ -adrenérgicos (RUSSELL et al., 2020; JESANI et al., 2021; PANCARO et al., 2019). A ativação dos receptores $\alpha 1$ localizados na musculatura lisa vascular resulta em vasoconstrição, aumentando a resistência vascular sistêmica (RVS) e, conseqüentemente, a pressão arterial (RUSSELL et al., 2020; JESANI et al., 2021; WANG et al., 2023). A estimulação $\beta 1$ -adrenérgica contribui para um efeito inotrópico positivo, aumentando a contratilidade miocárdica, o que pode ser mais pronunciado em doses mais elevadas (RUSSELL et al., 2020; WANG et al., 2023). Comparada a outros vasopressores como a dopamina ou a epinefrina, a noradrenalina tem menor propensão a causar taquicardia e arritmias, e seu efeito $\beta 2$ -adrenérgico é mínimo (RUSSELL et al., 2020).

Os efeitos hemodinâmicos primários da noradrenalina são o aumento da PAM e a manutenção da pressão de perfusão nos órgãos centrais (WANG et al., 2023; RUSSELL et al., 2020). No entanto, a relação dose-efeito é crucial, pois doses excessivas estão associadas a vasoconstrição extrema, que pode comprometer a perfusão tecidual periférica e até mesmo a de órgãos internos (RUSSELL et al., 2020; WANG et al., 2023; JESANI et al., 2021). A administração de noradrenalina visa contrabalancear a vasodilatação patológica do choque, mas doses elevadas podem exacerbar a hipoperfusão microvascular, um fator de risco independente para desfechos desfavoráveis (WANG et al., 2023; PATEL et al., 2022). A titulação da dose deve, portanto, objetivar a menor dose eficaz para atingir as metas hemodinâmicas, idealmente guiada por parâmetros de perfusão tecidual (RUSSELL et al., 2020; WANG et al., 2023).

Fisiopatologia da Isquemia e Necrose de Extremidades

A isquemia e necrose de extremidades associadas à noradrenalina resultam primariamente da vasoconstrição periférica excessiva mediada pela ativação $\alpha 1$ -adrenérgica (RUSSELL et al., 2020; JESANI et al., 2021; WANG et al., 2023). Em estados de choque, o organismo prioriza a perfusão de órgãos vitais (cérebro, coração), sacrificando o fluxo sanguíneo para leitos vasculares periféricos, como pele e extremidades (WANG et al., 2023). A noradrenalina intensifica essa resposta fisiológica, podendo reduzir drasticamente o fluxo sanguíneo digital (RUSSELL et al., 2020; LANDRY et al., 2018). Estudos demonstraram uma correlação negativa entre a dose de noradrenalina e índices de perfusão periférica, indicando que doses maiores estão associadas a pior fluxo distal (WANG et al., 2023).

O próprio estado de choque séptico e a condição crítica do paciente contribuem significativamente para a disfunção microvascular. A inflamação sistêmica, a ativação da coagulação (como na coagulação intravascular disseminada - CIVD), a disfunção endotelial e o aumento da permeabilidade vascular alteram a distribuição do fluxo sanguíneo e a oxigenação tecidual (REITZ et al., 2022; WANG et al., 2023; RUSSELL et al., 2020). A noradrenalina, ao tentar corrigir a hipotensão macro-hemodinâmica, pode não melhorar ou até piorar a perfusão na microcirculação em alguns pacientes, especialmente em doses elevadas (WANG et al., 2023; RUSSELL et al., 2020).

Em muitos casos de necrose de extremidades em sepse, a coagulação intravascular disseminada (CIVD) desempenha um papel crítico, especialmente na apresentação de púrpura fulminante (REITZ et al., 2022). A sepse ativa o sistema de coagulação através da exposição do fator tecidual (FT), levando à formação de microtrombos difusos nos leitos vasculares periféricos (REITZ et al., 2022). Essa microtrombose, combinada com a vasoconstrição induzida pela noradrenalina, cria um "duplo golpe" isquêmico que oclui o fluxo e resulta em gangrena simétrica e seca (JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018). Nesses casos, a isquemia é primariamente trombótica/inflamatória, sendo a noradrenalina um coadjuvante que compromete o fluxo colateral e de *washout*.

Comorbidades preexistentes desempenham um papel crucial na suscetibilidade à isquemia periférica. Pacientes com diabetes mellitus, doença arterial periférica (DAP), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou doença renal crônica apresentam maior risco devido a alterações vasculares e microcirculatórias prévias (REITZ et al., 2022; JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018). A hipotensão prolongada antes ou durante a terapia vasopressora também é um fator de risco, pois o baixo fluxo basal torna as extremidades mais vulneráveis aos efeitos vasoconstritores (JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018). A combinação da vasoconstrição induzida pela noradrenalina, disfunção microvascular do choque e vulnerabilidade vascular pré-existente cria um ambiente propício para o desenvolvimento de isquemia grave e necrose tecidual.

Incidência e Fatores de Risco

A incidência exata de isquemia e necrose de extremidades associada à noradrenalina é difícil de determinar devido à heterogeneidade dos estudos e das populações avaliadas, mas é considerada uma complicação relativamente incomum, embora potencialmente subnotificada (JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018). Um estudo de coorte multicêntrico recente em pacientes com sepse dependente de vasopressores estimou o risco de ameaça à extremidade (isquemia aguda) em cerca de 2%, com amputação ocorrendo em aproximadamente 2,2 por 1.000 pacientes (REITZ et al., 2022). Outro estudo retrospectivo em pacientes de UTI com isquemia digital encontrou que a progressão para amputação era

rara (5%) nesses pacientes, apesar da alta mortalidade geral associada (LANDRY et al., 2018). A maioria das amputações ocorre nas extremidades inferiores, com um tempo mediano de ocorrência cerca de 16 dias após o início da sepse (REITZ et al., 2022).

Diversos fatores de risco têm sido consistentemente associados a essa complicação. Doses cumulativas elevadas e a duração prolongada da infusão de noradrenalina são fatores proeminentes (RUSSELL et al., 2020; WANG et al., 2023; REITZ et al., 2022; LANDRY et al., 2018). O uso concomitante de múltiplos vasopressores (como vasopressina, epinefrina ou fenilefrina) também aumenta o risco, possivelmente por potencializar a vasoconstrição periférica (JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018; REITZ et al., 2022). Fatores relacionados ao paciente incluem idade avançada, comorbidades como DAP, ICC, diabetes mellitus, insuficiência renal e câncer (REITZ et al., 2022; LANDRY et al., 2018; JESANI et al., 2021). A gravidade da doença de base, refletida por escores como o SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), níveis elevados de lactato e a presença de bacteremia, também está associada a maior risco de ameaça à extremidade (REITZ et al., 2022; WANG et al., 2023). Além disso, a presença de cateteres arteriais (por exemplo, radiais) foi implicada como um fator contribuinte em alguns casos de isquemia de mão/dedos (LANDRY et al., 2018).

Diagnóstico e Monitoramento

O diagnóstico precoce da isquemia de extremidades é crucial para possibilitar intervenções que possam limitar o dano tecidual. Os sinais clínicos iniciais incluem palidez, pele fria ao toque, cianose distal, dor (embora possa estar ausente em pacientes sedados ou com neuropatia), parestesias e diminuição ou ausência de pulsos periféricos (JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018). Atraso no tempo de enchimento capilar também é um indicador importante de má perfusão periférica (JESANI et al., 2021). Com a progressão, podem surgir alterações de coloração mais escuras (aspecto marmóreo, livedo reticular), formação de bolhas e, eventualmente, gangrena seca ou úmida (JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018). A avaliação clínica seriada e atenta das extremidades é a base do monitoramento.

Ferramentas diagnósticas podem auxiliar na avaliação da perfusão. O Doppler vascular pode ser usado para avaliar a presença e a qualidade dos fluxos arteriais distais (JESANI et al., 2021). A fotopletismografia (PPG) digital pode quantificar a perfusão e identificar formas de onda achatadas ou ausentes, indicativas de isquemia (LANDRY et al., 2018). O Índice de Perfusão Periférica (PI), obtido através de sensores de oximetria de pulso, reflete o fluxo sanguíneo pulsátil no local do sensor e demonstrou ser um indicador útil da perfusão tecidual, com valores mais baixos associados a pior prognóstico e maiores doses de noradrenalina (WANG et al., 2023). A monitorização contínua do PI pode oferecer uma avaliação dinâmica e não invasiva da perfusão periférica (WANG et al., 2023). A classificação da gravidade geralmente se baseia na extensão e profundidade do comprometimento

tecidual, variando desde alterações reversíveis de coloração e temperatura (leve) até necrose estabelecida com necessidade de amputação (grave) (REITZ et al., 2022; LANDRY et al., 2018).

Manejo e Prevenção

A prevenção é a estratégia mais importante e envolve a utilização criteriosa da noradrenalina. Isso inclui iniciar com a menor dose eficaz para atingir as metas hemodinâmicas (geralmente PAM $\geq$ 65 mmHg, mas individualizada), titular a dose baseando-se não apenas na PAM, mas também em indicadores de perfusão tecidual (clínicos, lactato, PI), e tentar desmamar o vasopressor assim que a estabilidade hemodinâmica permitir (RUSSELL et al., 2020; JESANI et al., 2021; WANG et al., 2023). A otimização prévia do volume intravascular é fundamental (RUSSELL et al., 2020). Em pacientes que necessitam de doses crescentes de noradrenalina, considerar a adição precoce de um segundo vasopressor com mecanismo de ação complementar pode permitir a redução da dose de noradrenalina e, potencialmente, mitigar a vasoconstrição periférica excessiva (RUSSELL et al., 2020; PATEL et al., 2022).

A vasopressina, um hormônio peptídico, atua principalmente nos receptores V1 (vasoconstrição) e V2 (reabsorção renal de água). Seu mecanismo de ação é distinto das catecolaminas: a vasoconstrição mediada pelos receptores V1 é independente da via adrenérgica, sendo particularmente eficaz no leito vascular esplâncnico e cutâneo (RUSSELL et al., 2020). O racional clínico para o uso adjuvante da vasopressina (em doses baixas, tipicamente 0,01 a 0,04 U/min) baseia-se em dois pontos: restaurar os níveis plasmáticos de vasopressina que podem estar depletados no choque refratário a catecolaminas (RUSSELL et al., 2020), e diminuir a necessidade total de noradrenalina.

Estudos indicam que a adição de vasopressina pode ser benéfica, pois permite a redução da dose de noradrenalina mantendo a PAM, e alguns ensaios sugerem potencial benefício renal, embora a redução da isquemia de extremidades com essa estratégia não seja conclusivamente demonstrada por grandes estudos randomizados (RUSSELL et al., 2020). No entanto, o seu perfil farmacológico, que difere da noradrenalina, a torna a escolha ideal para o efeito poupador de catecolaminas.

A Angiotensina II é outro agente vasoconstritor que atua nos receptores AT1 do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). É aprovada para uso em pacientes com choque séptico ou outro choque distributivo que permanecem hipotensos apesar da terapia com vasopressores convencionais (RUSSELL et al., 2020). O uso da Angiotensina II fornece um mecanismo vasoconstritor alternativo e potente, permitindo o descalonamento de altas doses de noradrenalina. Ao diversificar as vias de vasoconstrição, teoriza-se que o risco de toxicidade α 1-adrenérgica periférica pode ser diminuído. Contudo, assim como a

vasopressina, a eficácia direta da Angiotensina II na prevenção de isquemia de extremidades exige estudos específicos (RUSSELL et al., 2020).

Quando a isquemia é detectada, o manejo visa melhorar a perfusão distal e prevenir a progressão para necrose. Medidas conservadoras incluem aquecimento da extremidade e otimização hemodinâmica geral (LANDRY et al., 2018). A redução ou descontinuação da noradrenalina deve ser considerada se a condição clínica permitir, possivelmente substituindo-a ou complementando-a com outros agentes (RUSSELL et al., 2020; WANG et al., 2023). Em casos de necrose estabelecida ou isquemia crítica que não responde às medidas conservadoras, a avaliação por cirurgia vascular ou plástica é necessária para considerar desbridamento ou amputação (REITZ et al., 2022; LANDRY et al., 2018). Intervenções precoces ao primeiro sinal de comprometimento perfusional são essenciais (JESANI et al., 2021).

Segurança da Administração Periférica versus Isquemia Sistêmica

Uma das controvérsias mais persistentes na terapia intensiva está centrada na via de administração da noradrenalina, questionando a segurança do acesso venoso periférico (AVP) em comparação com o cateter venoso central (CVC) (PANCARO et al., 2019; LEWIS et al., 2017). Essa discussão adquire uma importância crítica, pois a necrose de extremidades pode ser manifestada por dois mecanismos etiológicos distintos, cada um exigindo uma abordagem de manejo singular e imediata.

O primeiro mecanismo, a necrose local por extravasamento, é um evento de natureza técnica. Ocorre quando a solução vasopressora vaza do lúmen venoso para o tecido subcutâneo circundante, tipicamente no local da punção periférica (LEWIS et al., 2017; PANCARO et al., 2019). A consequência é a alta concentração suprafisiológica do agonista α 1-adrenérgico na área, induzindo um vasoespasmo localizado, intenso e prolongado das vênulas e arteríolas do tecido (LEWIS et al., 2017). Esse vasoespasmo resulta em isquemia tecidual focal e necrose subsequente. A probabilidade desse evento é potencializada pela utilização de veias distais de pequeno calibre (como as veias das mãos ou dos pés), pela infusão de concentrações elevadas do fármaco e, crucialmente, pelo atraso na detecção do extravasamento (PANCARO et al., 2019). O manejo padrão-ouro para essa complicação é a reversão farmacológica imediata do vasoespasmo, utilizando a administração local e subcutânea de um antagonista α -adrenérgico, como a fentolamina, visando restabelecer a perfusão e salvar o tecido comprometido (LEWIS et al., 2017).

Paradoxalmente, estudos recentes têm mitigado a rigidez da recomendação de evitar o AVP em todas as circunstâncias. Uma análise retrospectiva de pacientes cirúrgicos encontrou uma incidência baixa de extravasamento de noradrenalina periférica, cerca de 1,4%, sem que nenhuma das complicações evoluísse para necrose que exigisse intervenção

cirúrgica ou resultasse em sequelas graves de longo prazo (PANCARO et al., 2019). De forma análoga, um estudo em UTI demonstrou uma taxa de extravasamento de 4%, onde todos os eventos foram gerenciados de forma conservadora e bem-sucedida, sem a necessidade de antídoto ou intervenção cirúrgica (LEWIS et al., 2017). Tais achados sustentam a segurança relativa do AVP em veias proximais e de bom calibre (por exemplo, na fossa antecubital ou braço), com o uso de concentrações baixas e acompanhado de monitoramento rigoroso. Essa via é considerada aceitável e crucialmente importante para o uso emergencial ou transitório, prevenindo atrasos na ressuscitação enquanto se estabelece um acesso venoso central (PANCARO et al., 2019; LEWIS et al., 2017).

Em contraste evidente com o mecanismo local, a isquemia digital sistêmica, que constitui o foco principal desta revisão, é uma consequência sistêmica da atividade α 1-adrenérgica exacerbada em todo o organismo (JESANI et al., 2021). Este é um evento intrinsecamente ligado à dose e à duração da infusão, refletindo a priorização patológica do fluxo sanguíneo para os órgãos centrais (coração e cérebro) em detrimento da perfusão periférica, agravada pela disfunção microvascular e trombótica subjacente ao choque (WANG et al., 2023). O mecanismo é sistêmico, e o padrão de necrose resultante tipicamente afeta múltiplas extremidades, frequentemente de maneira simétrica (JESANI et al., 2021; LANDRY et al., 2018).

A distinção clínica e fisiopatológica entre esses dois tipos de lesão é de vital importância. A necrose por extravasamento é um dano local e técnico, com tratamento específico (antagonista α local), enquanto a isquemia sistêmica é uma complicação farmacodinâmica e fisiopatológica do tratamento do choque.

Discussão

A presente revisão corrobora o consenso estabelecido pelas diretrizes da Surviving Sepsis Campaign (EVANS et al., 2021) de que a noradrenalina é o pilar do tratamento do choque séptico, sendo indispensável para restaurar a pressão de perfusão. No entanto, os estudos de coorte e séries de casos analisados (REITZ et al., 2022; LANDRY et al., 2018) trazem à luz a relevância clínica de sua complicação mais temida: a isquemia periférica. Enquanto a literatura clássica historicamente focava no mecanismo farmacológico α -adrenérgico (RUSSELL et al., 2020), os dados epidemiológicos recentes de Reitz et al. (2022) e os achados fisiopatológicos em Wang et al. (2023) e Jesani et al. (2021) reforçam um conceito mais complexo. A patogênese parece ser um "duplo golpe": a vasoconstrição farmacológica dose-dependente da noradrenalina é sobreposta a um estado pró-trombótico e de disfunção microvascular inerente à sepse grave e à CIVD (REITZ et al., 2022; JESANI et al., 2021). Doses elevadas de noradrenalina emergem consistentemente como o principal

Uma observação de particular relevância clínica, destacada nos estudos de Landry et al. (2018) e Reitz et al. (2022), é que, embora a isquemia digital seja um marcador de prognóstico sombrio, a progressão para amputação em pacientes de UTI parece ser relativamente rara, com incidências reportadas variando de 2,2 por 1.000 pacientes a 5% dos casos de isquemia digital. Isso sugere que muitos dos eventos isquêmicos podem ser vasoespásticos e reversíveis, e que a isquemia em si é um forte indicador de gravidade sistêmica e hipoperfusão generalizada, e não apenas uma complicação iatrogênica isolada.

As evidências que sustentam esta revisão, embora recentes, apresentam limitações metodológicas inerentes que devem ser consideradas. A base de análise desta revisão foi composta por nove publicações principais. Destas, a maioria possui um desenho retrospectivo, incluindo quatro estudos de coorte (REITZ et al., 2022; PANCARO et al., 2019; LANDRY et al., 2018; LEWIS et al., 2017) e um estudo retrospectivo focado em parâmetros hemodinâmicos (WANG et al., 2023). Esta base é complementada por um relato de caso (JESANI et al., 2021), um estudo experimental pré-clínico em modelo animal (PATEL et al., 2022), uma revisão narrativa especializada (RUSSELL et al., 2020) e as diretrizes da Surviving Sepsis Campaign (EVANS et al., 2021).

A predominância de estudos observacionais (REITZ et al., 2022; LANDRY et al., 2018; WANG et al., 2023) impede o estabelecimento de causalidade direta, sendo altamente suscetível ao "confundimento por indicação" – ou seja, pacientes que receberam doses mais altas de noradrenalina e desenvolveram isquemia eram, intrinsecamente, mais graves e tinham maior disfunção microvascular basal (WANG et al., 2023). A heterogeneidade nas definições de isquemia e a dificuldade em distinguir claramente a isquemia causada puramente pela noradrenalina daquela resultante da síndrome de baixo fluxo ou da microtrombose da CIVD (REITZ et al., 2022) permanecem desafios metodológicos significativos.

Para a prática da UTI, os achados reforçam a necessidade de um equilíbrio delicado entre atingir as metas de perfusão central (PAM) e minimizar o risco de hipoperfusão periférica (RUSSELL et al., 2020). Isso implica a monitorização rigorosa e frequente das extremidades (JESANI et al., 2021; LEWIS et al., 2017). É interessante notar a comparação entre os achados de Pancaro et al. (2019) e Lewis et al. (2017) sobre a segurança do acesso periférico: embora o *extravasamento* local (um evento técnico) tenha baixo risco de complicação grave quando manejado adequadamente, a isquemia sistêmica (um evento farmacodinâmico, foco desta revisão) permanece um risco dose-dependente, independentemente da via de acesso (WANG et al., 2023). A titulação cuidadosa da noradrenalina e a consideração precoce de estratégias poupadoras de catecolaminas, como a vasopressina (RUSSELL et al., 2020), ou

mesmo abordagens experimentais como o EPACC (PATEL et al., 2022), são as implicações clínicas mais diretas. A incorporação de ferramentas como o PI para avaliar a perfusão distal (WANG et al., 2023) representa uma evolução no monitoramento para além da simples PAM.

Pesquisas futuras são necessárias para elucidar melhor a incidência real e os preditores de isquemia grave. Estudos prospectivos multicêntricos são necessários para avaliar a eficácia de diferentes estratégias de monitoramento (como o PI contínuo) e de protocolos de prevenção (WANG et al., 2023; PATEL et al., 2022). Ensaios clínicos randomizados comparando diferentes limiares de PAM ou estratégias de combinação de vasopressores com foco em desfechos de perfusão periférica seriam valiosos. Além disso, a investigação de biomarcadores (RUSSELL et al., 2020) que possam identificar pacientes com maior risco de desenvolver essa complicação poderia permitir intervenções mais direcionadas.

Conclusão

A isquemia e necrose de extremidades é uma complicação grave, embora relativamente infrequente, do uso de noradrenalina em pacientes críticos, resultante da interação entre vasoconstrição induzida pelo fármaco, disfunção microvascular do choque e fatores de risco individuais. Doses elevadas, duração prolongada da infusão e comorbidades vasculares preexistentes são os principais fatores associados. A prevenção, através da titulação cuidadosa da dose, monitoramento vigilante da perfusão periférica (clínica e instrumental) e desmame precoce, é fundamental. O manejo da isquemia estabelecida envolve medidas para otimizar a perfusão, a consideração da redução da dose de noradrenalina e, em casos graves, intervenção cirúrgica. Dada a gravidade potencial dessa complicação, a conscientização contínua e a implementação de estratégias de monitoramento e prevenção são essenciais na prática da terapia intensiva.

Referências

EVANS, Laura et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. **Critical care medicine**, v. 49, n. 11, p. e1063-e1143, 2021.

JESANI, S. et al. Vasopressor-Induced Digital Ischemia. **Cureus**, v. 13, n. 7, e16595, 2021.

LANDRY, G. J. et al. Causes and outcomes of finger ischemia in hospitalized patients in the intensive care unit. **Journal of Vascular Surgery**, v. 68, n. 5, p. 1499-1504, 2018.

LEWIS, T. et al. Safety of the Peripheral Administration of Vasopressor Agents. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 1, p. 26-33, 2019..

PANCARO, C. et al. Risk of Major Complications After Perioperative Norepinephrine Infusion Through Peripheral Intravenous Lines in a Multicenter Study. **Anesthesia & Analgesia**, v. 130, n. 2, p. 418-423, 2020.

PATEL, N. T. P. et al. Endovascular Perfusion Augmentation for Critical Care Decreases Vasopressor Requirements While Maintaining Renal Perfusion. **Shock**, v. 57, n. 5, p. 740-748, 2022.

REITZ, K. M. et al. The Epidemiology of Extremity Threat and Amputation after Vasopressor-Dependent Sepsis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 19, n. 4, p. 625-632, 2022.

RUSSELL, J. A. et al. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 41, n. 5, p. 649-667, 2020.

WANG, C. et al. Effect of Norepinephrine on Peripheral Perfusion Index and Its Association With the Prognosis of Patients With Sepsis. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 39, n. 1, p. 21-27, 2024.