

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA AMÉLIA BEZERRA MILFONT E GIOVANNA RIVOLI SALLES

SÍNDROME VASCULAR ACRAL PARANEOPLÁSICA: UM RELATO DE CASO E RE-
VISÃO DA LITERATURA

RIO DE JANEIRO

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA AMÉLIA BEZERRA MILFONT E GIOVANNA RIVOLI SALLES

SÍNDROME VASCULAR ACRAL PARANEOPLÁSICA: UM RELATO DE CASO E RE-
VISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Orientador: Professor Adj Mestre Daniel Fernandes

RIO DE JANEIRO
2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA AMÉLIA BEZERRA MILFONT E GIOVANNA RIVOLI SALLES

SÍNDROME VASCULAR ACRAL PARANEOPLÁSICA: UM RELATO DE CASO E RE-
VISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO

2022

DEDICATÓRIA

Dedicamos o nosso trabalho para nossos familiares que nos deram suporte em todas as decisões, sem eles não estaríamos aqui.

Dedicamos, também, aos nossos amigos pelo apoio incondicional, pelos momentos bons e difíceis que passamos nesses anos e pelo carinho.

Ao nosso orientador Professor Adj Mestre Daniel Fernandes, por ter nos dado assistência, confiança e incentivo.

À nossa paciente MLS que permitiu vivermos um pedaço de sua história e possibilitou escrevermos um capítulo de nossa história acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao nosso familiares pela serenidade, pelo investimento e por todo amor que recebemos.

Ao nosso orientador Professor Adj Mestre Daniel Fernandes pela contribuição e confiança em nosso projeto.

Aos companheiros da graduação que atravessaram as diversas turbulências que enfrentamos durante esses anos, sempre ajudando uns aos outros.

Aos professores Dr. Luis Cesar Lopes e Dra Hedi Marinho por nos auxiliar na nossa produção acadêmica.

RESUMO

A síndrome vascular acral paraneoplásica é uma doença vascular rara e, na maioria dos casos, está associada a adenocarcinoma. Apresenta-se com manifestações de isquemia digital, incluindo fenômeno de Raynaud, acrocianose e gangrena digital. A patogênese é pouco compreendida e diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos. O objetivo deste estudo foi descrever o caso de uma paciente idosa com câncer de cólon ascendente que evoluiu com síndrome vascular acral paraneoplásica. A síndrome paraneoplásica refletiu no aumento de morbidade para paciente com progressão grave da doença e, posteriormente, foi o óbito.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome paraneoplásica; Síndrome vascular acral; Isquemia digital; Fenômeno de Raynaud; Câncer de cólon.

ABSTRACT

Paraneoplastic acral vascular syndrome is a rare vascular disease and, in most cases it is associated with adenocarcinoma. It shows up with manifestations of digital ischemia, Raynaud's phenomenon, acrocyanosis, and digital gangrene. Its pathogenesis is barely understood and several pathophysiological mechanisms have been proposed. The purpose of this study was to describe the case of an elderly patient with ascending colon cancer who developed paraneoplastic acral vascular syndrome. The paraneoplastic syndrome showed off causing morbidity to go up for patients with severe disease progression who later died.

KEYWORDS: Paraneoplastic syndrome; Acral vascular syndrome; Digital ischemia; Raynaud's phenomenon; Colon cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

CTI	Centro de Terapia Intensiva
INR	International Normalized Ratio
MMII	Membros Inferiores
PCR	Proteína C Reativa
PTTa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
RDW	Red Cell Distribution Width
SVAP	Síndrome Vascular Acral Paraneoplásica
TAP	Tempo de Protrombina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Necrose presente no segundo e no quarto quirodáctilo	16
Figura 2 - Cianose fixa de quirodáctilos.....	17
Figura 3 - Ecodoppler Arterial MMII	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultado dos exames laboratoriais ao longo da internação.	18
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Laudo dos exames de imagem ao longo da internação.	18
---	----

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	13
2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1 – DEFINIÇÃO	14
2.2 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	14
2.3 – ETIOPATOGENIA.....	15
2.4 – AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA	15
2.5 – TRATAMENTO	18
3 – MATERIAL E MÉTODOS.....	19
3.1 – DESENHO	19
3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	19
4 – RELATO DE CASO	19
5 – DISCUSSÃO	23
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1 – INTRODUÇÃO

A síndrome paraneoplásica constitui no conjunto de sinais e sintomas com acometimento variado e sistematizado, não atribuíveis aos efeitos da compressão direta do tumor, invasão ou as metástases. Há mais de 100 anos foram observadas essas manifestações, porém apenas em 1940 que foi rotulada a definição desta patologia.¹ Estima-se que essa patologia representa uma taxa de 8 a 15% por ano nos pacientes com câncer.¹ Futuramente é esperado um aumento da prevalência, visto que há introdução de ferramentas diagnósticas avançadas e mais sensíveis associada ao aumento na expectativa de vida dos pacientes com neoplasia. Em algumas circunstâncias, a síndrome é capaz de se manifestar antes do diagnóstico de câncer. Dessa forma, sua detecção precoce pode favorecer na detecção de um tumor clinicamente oculto, podendo estar em um estágio inicial e com isso sendo capaz de ser tratado.^{1,2,3}

A síndrome vascular acral paraneoplásica (SVAP) é um fenômeno incomum, observado em pacientes com adenocarcinomas e outras neoplasias.^{2,3,4} Clinicamente, a doença pode envolver o fenômeno de Raynaud, gangrena e acrocianose. As manifestações inespecíficas como febre, anorexia, astenia, sudorese e perda ponderal também podem estar associadas. No entanto, a síndrome é caracterizada pela associação com malignidade e um curso rápido de evolução da doença.^{2,3,4} Geralmente, é observado a prevalência da doença em indivíduos do sexo masculino e com idades mais avançadas, sem distinção entre raças.^{3,5}

A fisiopatologia dessa condição ainda é muito incerta, mesmo após diversos trabalhos e pesquisas com esse tema, acredita-se em provável multifatorialidade, incluindo vasoespasmo, hiperprodução de fatores vasoconstritores, trombose intraluminal, vasculite, mecanismos imunológicos e outros.^{2,3,6}

Devido à raridade das síndromes paraneoplásicas, existem poucos estudos descritivos constando manifestações clínicas, etiopatogenia, diagnóstico e manejo da síndrome vascular acral.

Sendo assim, este estudo objetiva relatar o caso de uma paciente de 60 anos com recém diagnóstico de câncer de cólon ascendente, que evoluiu com complicações causadas pela síndrome vascular acral paraneoplásica, colocando em evidencia a necessidade da identificação das manifestações clínicas da doença, métodos diagnósticos e tratamento.

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 – DEFINIÇÃO

A síndrome vascular acral paraneoplásica é uma doença vascular rara e apresenta-se com manifestações de isquemia digital, incluindo fenômeno de Raynaud, acrocianose e gangrena digital, associado a neoplasias.^{2,3,4} O fenômeno de Raynaud caracteriza-se por episódios transitórios de vasoespasmos de extremidades, correlacionado a palidez, seguido por cianose e rubor de mãos e pés.⁷ Em 1884, foi realizada a primeira associação entre gangrena e fenômeno de Raynaud.² Desde então, diferentes tipos de síndrome vascular acral estão sendo relacionadas a uma ampla diversidade de malignidades: gangrena isolada e súbita, fenômeno de Raynaud com gangrena, fenômeno de Raynaud isolado e acrocianose.²

2.2 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A SVAP apresenta uma prevalência que varia de 2,2% a 8%.⁵ A síndrome é frequentemente observada em pacientes do sexo masculino.^{3,5} Em relação a faixa etária, acomete principalmente pessoas com idades mais avançadas e a média foi de 59 anos. O início da patologia ocorre em um curto período de tempo e aproximadamente a maioria dos pacientes desenvolvem progressivamente gangrena.⁵

De acordo com literatura, o tempo médio entre o diagnóstico de câncer e as alterações clínicas é de 2 meses, podendo apresentar a variação de 1 mês a 2 anos.^{2,5} Cerca de 50% dos casos ocorrem concomitante ao diagnóstico, em 45 % ocorre antes do diagnóstico do tumor e apenas 5% dos casos ocorre após a descoberta da malignidade.⁶ Cabe destacar ainda que não existe uma relação entre a severidade das manifestações clínicas e o tamanho do tumor primário.¹ O desenvolvimento da síndrome não está necessariamente correlacionado com o estadiamento que o tumor apresenta. ^{1,3,4}

A maioria das SVAP estão relacionadas ao adenocarcinoma, cerca de 60% dos casos, e envolvem principalmente pulmão, ovário, estômago, mama, testículo e tireoide ou neoplasias hematológicas, como linfoma ou leucemia. ^{3,5} Além dos adenocarcinomas, os tipos histológicos mais correlacionados são carcinoma espinocelular, melanoma e linfomas.^{2,5,6}

2.3 – ETIOPATOGENIA

Atualmente, sua patogênese ainda não está esclarecida. É geralmente aceito que a SVAP possa ter causa multifatorial.⁶ Admite-se que há uma substância vasoconstritora produzida pelas células tumorais provocando a isquemia. Há também mecanismo tromboembólico que justifica o fenômeno isquêmico com embolização por microfragmentos do tumor diretamente na corrente sanguínea. Sabe-se ainda que a compressão do plexo cervical pelo tumor ou pele linfonodo metastático pode provocar hiperestimulação do sistema nervoso simpático causando a vasoconstrição acral.^{2,6,8}

Além disso, é comum em diferentes neoplasias anormalidades adquiridas da coagulação trombogênica, como tempo de tromboplastina parcial prolongado, trombocitose ou níveis elevados de criofibrinogênio. As células cancerígenas também produzem moléculas fibrinogênicas e induzem hiperviscosidade, podendo favorecer o processo de isquemia. Em algumas neoplasias hematológicas, como o mieloma múltiplo, a elevação da viscosidade sanguínea secundária ou associada à crioglobulinemia provoca a isquemia. É possível que um processo vasculítico secundário à deposição de imunocomplexos seja outra causa responsável.^{2,6}

O mecanismo imunológico também é provável, uma vez que há casos associados da SVAP que ocorreram após o início de bloqueio de checkpoint imunológico usando ipilimumab e nivolumab.³ Há eventos vasculares, incluindo fenômeno de Raynaud e até gangrena, verificados em pacientes que se submeteram à imunoterapia com interferon alfa⁹. Foram observados em estudos com camundongos lesões microvasculares induzidas por interferon e danos às células endoteliais¹⁰.

O tabagismo também pode ser considerado um fator contribuinte, uma vez que gera inflamação e obstrução de vasos de pequeno a médio calibre, como na tromboangeíte obliterante. Porém, seu papel na isquemia neoplásica permanece desconhecido.¹¹

Na histopatologia, há evidencia de necrose fibrinóide de artérias e veias, e proliferação heterogênea nos infiltrados de células inflamatórias, sugerindo um quadro vasculítico secundário a deposição de imunocomplexos.^{2,13}

2.4 – AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A síndrome acral vascular apresenta início súbito e uma rápida progressão da isquemia. Seu diagnóstico é fundamentalmente clínico, baseado na anamnese e nos sinais e sinto-

mas do paciente apresenta. O achado clínico mais comum é a gangrena digital aguda (figura 1), que está presente em cerca de 60% dos casos, seguido de fenômeno de Raynaud, que pode ser encontrado em 50% dos pacientes. Já a acrocianose (figura 2) não é um achado muito predominante, aparecendo em apenas 25% dos casos. Os dedos são afetados na maior parte dos pacientes, cerca de 95%; os dedos das mãos e dos pés são afetados em 30% e o acometimento de apenas os dedos dos pés é pouco comum, em cerca de 5% dos casos. Também é possível ocorrer isquemia no nariz, além da ocorrência múltiplos infartos de órgãos internos.^{2,4}

Figura 1: Necrose presente no segundo e no quarto quirodáctilo



Fonte: Poszepczynska-Guigné E, Viguier M, Chosidow O, Orcel B, Emmerich J, Dubertret L. Paraneoplastic acral vascular syndrome: Epidemiologic features, clinical manifestations, and disease sequelae. *Journal of the American Academy of Dermatology*

Figura 2 - Cianose fixa de quirodáctilos



Fonte: Narciso J, Rua P, Maia, Guajiru, Rodrigues Melo L, Gomes Peixoto S, et al. Síndrome vascular acral secundária à neoplasia de pâncreas. Revista Brasileira de Clínica Médica

As manifestações clínicas incluem dor, branqueamento digital permanente ou cianose, descamação ou ulceração dos dedos. Em alguns casos, o paciente pode apresentar sintomas sistêmicos de câncer, incluindo febre, sudorese, anorexia, astenia, perda de peso ou sintomas associados à massa tumoral.^{2,4}

Para auxiliar o diagnóstico, é possível avaliar no exame laboratorial a queda da hemoglobina e hematócrito associado a trombocitose e aumento da proteína c reativa (PCR). Alterações da coagulação trombogênica também são comuns, como tempo de tromboplastina parcial prolongado, trombocitose ou níveis elevados de criofibrinogênio.^{5,6} É possível, em alguns casos, a detecção de anticorpos antinucleares.²

O doppler arterial ou angiografia por subtração digital do membro acometido pode evidenciar anormalidades, como oclusão arterial, trombose arterial, arterite digital, diminuição do fluxo sanguíneo ou vasoespasmo. Ambos os exames são utilizados complementares e podem auxiliar na confirmação do diagnóstico.^{3,4,5} A capilaroscopia periungueal também é útil para afastar diagnósticos diferenciais, como esclerose sistêmica.⁵

É importante descartar causas prováveis de isquemia digital, como congelamento, trauma vibracional, mordida de cobra, síndrome do martelo hipotenar, síndromes de hiperviscosidade e outros. Outro fator importante é excluir a tromboangeíte obliterante, principalmente no homem jovem tabagista crônico.^{5,11}

2.5 – TRATAMENTO

As síndromes paraneoplásicas geralmente causam morbidade considerável.¹ A terapêutica mais efetiva consiste na erradicação da neoplasia, quando possível. Ressalta-se que o tratamento da neoplasia está associado a melhora dos sintomas vasculares na maioria dos casos. A isquemia digital regride após o tratamento da neoplasia em cerca de 50% dos casos.⁴ Além disso, o tratamento adequado pode melhorar a qualidade de vida, aprimorar a entrega da terapia do câncer e prolongar a sobrevida do paciente.^{1,2,4}

A terapia anticoagulante com heparina pode ser indicada em casos de isquemia crítica persistente do membro ou suspeita de doença arterial oclusiva.^{2,4,13} Algumas terapias propostas são compostas por uso de glicocorticoide, antiagregantes, plasmafêrese e agentes vasodiladores como bloqueador de canais de cálcio ou buflomedil, mas são pouco eficazes, especialmente nas malignidades de alto grau.²

Na isquemia crítica do membro, a hipervolemia induzida associada a terapia com análogos de prostaciclina pode ser eficaz.^{2,5} Em alguns casos, principalmente quando não há possibilidade de tratamento da neoplasia, pode ser necessário a realização da amputação do membro acometido. Posteriormente, o paciente deve ser acompanhado por 6 meses para avaliar se há a recidiva da SVAP.²

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

O trabalho consiste no estudo descritivo do tipo relato de caso de uma paciente de 60 anos com recém diagnóstico de adenocarcinoma de cólon ascendente, que evoluiu com complicações causadas pela síndrome vascular acral paraneoplásica, hospitalizada no setor da clínica médica de um Hospital Federal, localizado no Rio de Janeiro. A coleta de dados foi realizada em prontuário arquivado na unidade hospitalar.

3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Foram consultados artigos das plataformas BVS, SciELO e PubMed, em português e inglês. Os critérios de inclusão foram trabalhos feitos entre o período de 2002 a 2022 e que atendias os seguintes critérios de busca: “Síndrome paraneoplásica”, “Paraneoplastic syndrome”, “Síndrome vascular acral”, “Acral vascular syndrome”, “Isquemia digital”, “Digital ischemia”, “Fenômeno de Raynaud”, “Raynaud's phenomenon”, “Câncer de cólon” e “Colon cancer”. Os critérios de exclusão foram artigos que não se encontravam nessas bases de dados, que não atendiam a faixa temporal referida ou que não eram encontrados utilizando-se os critérios de busca descritos acima.

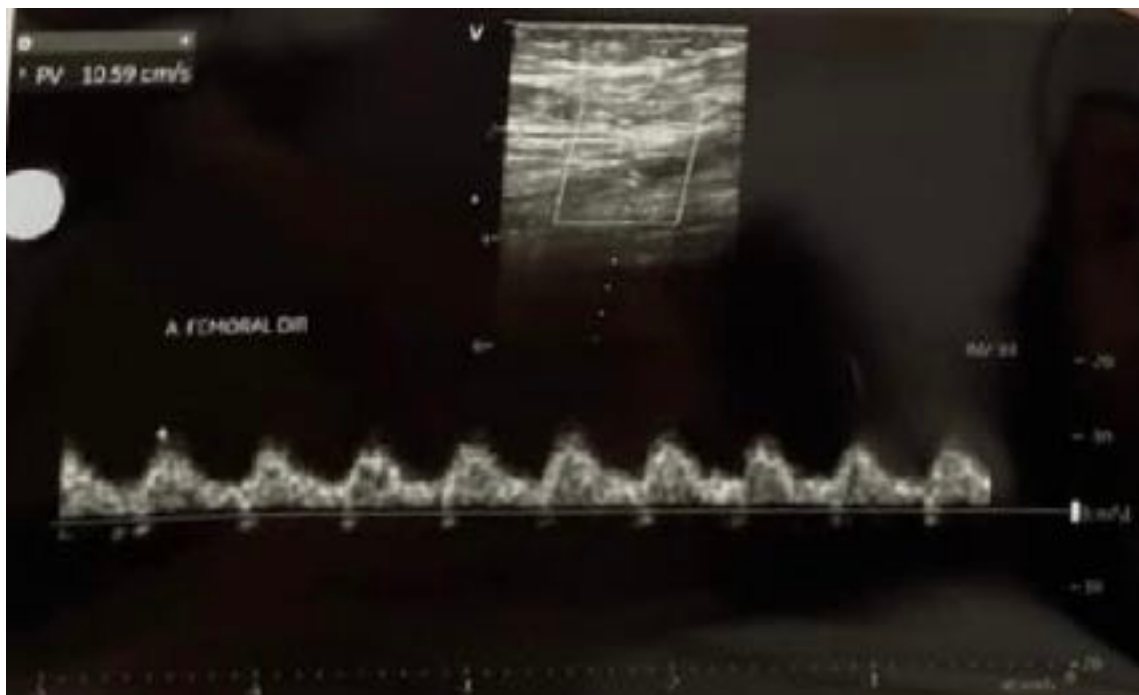
4 – RELATO DE CASO

MLS, 60 anos, sexo feminino, negra, casada, natural do Piauí, residente no Rio de Janeiro, apresentando como comorbidade, hipotireoidismo devido a Doença de Hashimoto. Por causa de mudanças no hábito intestinal, cansaço constante e relato de perda ponderal involuntária foi realizado colonoscopia com biópsia em outro serviço, no qual recebeu diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma invasivo moderadamente diferenciado de cólon ascendente, em agosto de 2021 e no qual ainda se encontrava sem tratamento. Tabagista com carga tabágica 16 maços/ ano, negava alergias assim como antecedentes cirúrgicos. No dia 07 de outubro de 2021, procura atendimento médico de emergência de um Hospital Federal, localizado no Rio de Janeiro, com queixa de dor e edema em membro inferior direito. Relatou quadro de dor intensa em membro inferior direito iniciada há 1 semana associado a edema e cianose plantar e de pododáctilos do mesmo membro.

Ao exame, em regular estado geral, lúcida e orientada no tempo e espaço, anictérica, acianótica, hipocorada +/4+, eupneica em ar ambiente, ausculta cardíaca e exame neurológico sem alterações. Em membro inferior direito, apresentava edema ++/4++, cianose de região plantar e pododáctilos, sem pulso pedioso palpável. Membro inferior esquerdo sem edema com panturrilha livre. Nega trauma em local e uso de fármacos vasoconstritores.

Foi realizada a internação hospitalar, analgesia e solicitado parecer da cirurgia vascular. No parecer, cirurgia vascular orienta anticoagulação plena com enoxaparina, aquecimento de membros inferiores e realização doppler colorido arterial de membros inferiores (MMII) (figura 3). Foi prescrito para a paciente ácido acetilsalicílico 100mg/dia, cilostazol 100mg/dia e Clexane 120mg/dia. No dia 09 do outubro, paciente desenvolve edema 2+/4+ bilateral infrapatelar associado a piora laboratorial, com queda de hemoglobina e hematócrito, elevação de reticulócitos e *red cell distribution width* (RDW). Foi realizado hemotransfusão de 2 concentrados de hemácias.

Figura 3: Ecodoppler Arterial MMII realizado dia 21/10/2021



Fonte: Prontuário médico do paciente

Em 15 de outubro, paciente encontrava-se desorientada e com taquicardia. Foi solicitado hemocultura, urinocultura e radiografia de tórax para investigar foco infeccioso e tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve para estadiamento. Resultado da hemocultura foi negativo; urinocultura evidenciou o crescimento de *Escherichia coli* multissensível. Radiografia de tórax constatou hérnia de hiato a esquerda.

Apresentou, evolutivamente, hipocalcemia, hipocalemia e anemia com hemoglobina menor que 6,5 mg/dl. Dia 18 de outubro foi suspenso anticoagulação, iniciado antibioticoterapia com amoxicilina + clavulanato de potássio e realizado hemotransfusão de 2 concentrados. Exames de imagem foram feitos durante a internação hospitalar e são observados no quadro 1.

Quadro 1 – Laudo dos exames de imagem ao longo da internação.

Doppler arterial de membro inferior direito 21/10/2021	Doença ateromatosa difusa grave, mais acentuado infrapatelar com fluxo distal inadequado, artérias de finos calibre difusamente, sinais de doença microvascular distal. Edema +3/+4 de tecido subcutâneo difuso, infra patelar mais acentuado.
Doppler venoso de MMII 21/10/2021	Sem sinais de trombose venosa profunda.
TC de abdome 21/10/2021	Esteatose hepática.
TC de tórax 21/10/2021	Atelectasia dos segmentos basais do lobo inferior direito. Pequeno derrame bilateral com atelectasia compressiva do parênquima pulmonar adjacente.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Observa-se melhora dos eletrólitos e da anemia no dia 22 de outubro, sendo reiniciado anticoagulação plena. Porém, paciente progride com derrame pleural bilateral e dessaturação,

estabilizada com cateter nasal de oxigênio. Novo parecer da cirurgia vascular sugere amputação do membro cianótico após estabilização do quadro da paciente e manter anticoagulação plena até realização de procedimento. Verifica-se melhor a curva evolutiva de hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas e proteína c reativa na tabela 1 ao longo da internação, além alterações no tempo de protrombina (TAP), *international normalized ratio* (INR) e tempo de tromboplastina parcial ativado (PTTa).

Tabela 1 – Resultado dos exames laboratoriais ao longo da internação.

	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos	Plaquetas	PCR
07/10	6,2 g/dL	22,2 %	14.700 /mm ³	504.000 /mm ³	9,86 mg/dL
09/10	5,4 g/ dL	19,6 %	10.800 /mm ³	520.000 /mm ³	9,40 mg/dL
14/10	8,6 g/ dL	29,5 %	15.800 /mm ³	595.000 /mm ³	10,37 mg/dL
18/10	6,5 g/ dL	21,9 %	13.700 /mm ³	491.000 /mm ³	15,90 mg/dL
25/10	6,4 g/ dL	21,4 %	8.400 /mm ³	375.000 /mm ³	10,05 mg/dL
27/10	8,4 g/ dL	26,0 %	7.700 /mm ³	409.000 /mm ³	14,64 mg/dL
29/10	6,5 g/ dL	20,9 %	8.600 /mm ³	415.000 /mm ³	12,36 mg/dL
	PTTa		INR		TAP
10/10	50, 80 segundos		1,50 segundos		56
11/10	56,10 segundos		1,55 segundos		54
13/10	41,10 segundos		1,74 segundos		46

Fonte: Elaborado pelo autor.

No dia 26 de outubro, surge lesão bolhosa em membro inferior direito com aumento da área cianótica, evidenciando quadro de gangrena associado a episódios frequentes de hipoglicemia, taquipnéia e dessaturação, mantendo taquicardia. Após 23 dias de hospitalização, em 29 de outubro, a paciente progride com insuficiência respiratória aguda grave, com piora da dessaturação, mesmo em uso de máscara reservatório, e instabilidade hemodinâmica. Foi transferida para o centro de terapia intensiva (CTI), local onde fez uso de amina vasoativa para estabilidade do quadro, não reagiu as drogas, foi realizada intubação orotraqueal. Porém, paciente evolui com parada cardiorrespiratória, sem sucesso nas manobras de ressuscitação, e foi a óbito.

5 – DISCUSSÃO

A síndrome vascular acral paraneoplásica é caracterizada pela associação entre o fenômeno de Raynaud, gangrena ou acrocianose, observada em pacientes com neoplasia. É uma entidade clínica incomum que pode acometer tanto os membros superiores quanto inferiores.⁴ Comumente, apresenta um curso rápido de evolução de sintomas, sendo mais prevalente em indivíduos do sexo masculino e com idades mais avançadas.⁵ A patogênese da não é clara, mas diversos mecanismos potenciais tem sido discutido, como invasão tumoral de nervos simpáticos, hiperviscosidade, hipercoagulabilidade, substâncias vasoativas secretadas pelo tumor e mecanismos imunológicos.^{2,12}

O diagnóstico precoce é indispensável, uma vez que a síndrome paraneoplásica é capaz de se manifestar antes mesmo do diagnóstico de câncer.^{1,2,3} Dessa forma, favoreceria na detecção de um tumor clinicamente oculto, objetivando o manejo adequado a fim de evitar progressão da doença. Para estabelecer qualquer diagnóstico confirmado, o paciente deve ser submetido a uma avaliação clínica e epidemiológica, levando em consideração os sinais e sintomas da SVAP.²

Devido às características clínicas e epidemiológicas, foi possível realizar o diagnóstico de síndrome vascular acral paraneoplásica na paciente do relato. Ao analisar o caso, a mesma se encontra na faixa etária de prevalência da doença por ter 60 anos, mas não se adequa ao gênero.^{3,4} Apresenta como fator contribuinte para desenvolvimento da síndrome o tabagismo.¹¹ Além disso, é diagnosticada com o principal tipo histológico de neoplasia associada a síndrome, adenocarcinoma. Entre os pacientes com SVAP, as malignidades subjacentes mais citadas são carcinomas de pulmão, trato gastrointestinal e mama.^{3,5}

Ao analisar o quadro, os sintomas da síndrome paraneoplásica se iniciaram 2 meses após o diagnóstico do câncer, se enquadrando no tempo médio do surgimento da SVAP. A paciente apresentou dor e cianose de região plantar e pododáctilos no membro direito, que evoluiu com aumento da área cianótica e lesão bolhosa. Visto isso, a paciente iniciou a síndrome com acrocianose, que não costuma ser frequente e ocorre em 25% dos casos.⁴ Posteriormente, a paciente evoluiu com gangrena, que geralmente é a primeira e principal manifestação clínica que caracteriza a doença.^{2,4} De acordo com a literatura, os membros mais afetados são os superiores, preferencialmente as mãos, em contraste do que apresenta a paciente do caso, que acomete apenas o membro inferior direito.²

A forma de manifestação da síndrome é rápida e progressiva, semelhante ao ocorrido com a paciente do caso, que evoluiu de forma grave e foi a óbito aproximadamente 1 mês após o início do quadro.³

Os exames laboratoriais realizados na paciente revelaram anemia persistente, com pouca resposta a realização de hemotransfusão, e PCR elevada. Alterações da coagulação trombogênica também foram encontradas na paciente, como trombocitose e tempo de tromboplastina parcial prolongado. Essas anormalidades laboratoriais costumam estar presentes nas síndromes paraneoplásicas. No entanto, a ausência delas não é critério de exclusão diagnóstica.^{2,5} No doppler arterial do membro acometido, foi evidenciado sinais de doença microvascular distal, sendo possível considerar uma etiologia paraneoplásica.^{13,14}

No histopatológico da doença ocorre necrose fibrinóide de artérias e veias.^{2,4} Porém neste caso, não foi realizada a biopsia da lesão, uma vez que o quadro clínico em conjunto com a história da paciente é compatível com diagnóstico de SVAP.^{2,4,12} Apresentação clínica, a história do paciente e a investigação complementar excluíram os diagnósticos diferenciais de SVAP mencionados durante o trabalho.

Como as síndromes paraneoplásicas geralmente resultam em morbidade considerável, o tratamento adequado pode melhorar a qualidade de vida, melhorar a entrega de tratamentos contra o câncer e prolongar a sobrevivência do paciente.^{1,2,5} A abordagem mais eficaz da síndrome paraneoplásica envolve no tratamento do tumor.²

A paciente do caso, em virtude da evolução do quadro e instabilidade, não apresentou condições para realizar a terapêutica adequada. Para tanto, foi iniciada antiagregação com cילותazol e ácido acetilsalicílico na tentativa de alívio dos sintomas, conforme preconiza a literatura.^{2,4,13} A anticoagulação plena com enoxeparina também foi realizada durante a internação, porém precisou ser cessada algumas vezes devido ao quadro de anemia e possibilidade de sangramento.

Outra terapêutica que tem demonstrado eficácia na sintomatologia da SVAP, mas que não foi prescrita para a paciente do caso é a prostaciclina. Os análogos da prostaciclina são utilizados para isquemia crítica do membro em associação com a hipervolemia induzida, mas também demonstram acelerar a cicatrização e previnem úlceras digitais.^{2,5,15}

Ao verificar o caso da paciente, a amputação do membro acometido também foi intitulada, mas não foi possível sua realização.^{2,5} A paciente não apresentava condições clínicas

para submissão cirúrgica, apresentando anemia persistente, distúrbios de coagulabilidade associado a episódios frequentes de taquicardia e hipoglicemia. A síndrome vascular acral paraneoplásica refletiu em aumento de morbidade para paciente, que evoluiu de forma grave e, posteriormente, foi a óbito.^{1,2,5}

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome vascular acral paraneoplásica é uma patologia pouco frequente na prática médica com dados escassos na literatura, que implica no aumento da morbidade para o paciente. O diagnóstico é eminentemente clínico, em alguns casos, pode ser auxiliado com exame laboratorial e de imagem. Há algumas terapias propostas que aliviam os sintomas, porém a mais efetiva é a erradicação da neoplasia. A síndrome pode se manifestar antes mesmo do diagnóstico do câncer. Portanto, sua identificação oportuna pode levar à detecção de tumores clinicamente ocultos em estágio precoce e possivelmente tratáveis.

Dessa forma, é de extrema importância um maior reconhecimento das possíveis manifestações clínicas da SVAP pelos profissionais de saúde, tendo em vista o aumento das informações sobre a síndrome, aumentando a possibilidade de um diagnóstico e tratamento precoce, visando a diminuição de complicações e impacto na qualidade de vida do paciente, além de maior elucidação sobre a epidemiologia da doença.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Apr 5];85(9):838–54. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)60214-0/fulltext#bib3](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)60214-0/fulltext#bib3)
2. Poszepczynska-Guigné E, Viguier M, Chosidow O, Orcel B, Emmerich J, Dubertret L. Paraneoplastic acral vascular syndrome: Epidemiologic features, clinical manifestations, and disease sequelae. Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]. 2002 Jul [cited 2022 Apr 1];47(1):47–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12077580/>
3. Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, Susok L. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade. BMC Cancer [Internet]. 2017 May 12 [cited 2022 Mar 18];17(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429577/#CR2>
4. Narciso J, Rua P, Maia, Guajiru, Rodrigues Melo L, Gomes Peixoto S, et al. Síndrome vascular acral secundária à neoplasia de pâncreas. Revista Brasileira de Clínica Médica [Internet]. 2017 Jul [cited 2022 Mar 8]. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875534/sbcm_153_194-198.pdf#:~:text=S%C3%ADndrome%20vascular%20acral%20paraneopl%C3%A1sica
5. Le Besnerais M, Miranda S, Cailleux N, Girszyn N, Marie I, Lévesque H, et al. Digital Ischemia Associated With Cancer. Medicine [Internet]. 2014 Aug [cited 2022 Apr 1];93(10):e47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616330/#R8>
6. Momen Majumder MS, Ahmed S, Haque T, Haq SA, Chakravarty S, Shahin MdA, et al. Digital Gangrene: An Unusual Manifestation of Non-Hodgkin Lymphoma. Nakajima H, editor. Case Reports in Vascular Medicine [Internet]. 2022 Mar 2 [cited 2022 Mar 10];2022:1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8906966/>
7. Kayser C, Corrêa MJU, Andrade LEC. Fenômeno de Raynaud. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Mar 6];49(1):48–63. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/CvrqjZCBhHnyJSNyVb5cX3s/?lang=pt>
8. Woei-A-Jin FJSH, Tamsma JT, Khoe LV, den Hartog WCE, Gerritsen JJ, Brand A. Lymphoma-associated paraneoplastic digital ischemia. Annals of Hematology [Internet]. 2013 Jun 10 [cited 2022 Apr 1];93(2):355–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23748881/>
9. Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD, Messner HA, Lipton JH. Vascular Events Associated with Alpha Interferon Therapy. Leukemia & Lymphoma [Internet]. 2003 Jan [cited 2022 Apr 1];44(3):471–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12688317/>
10. Dvorak HF, Gresser I. Microvascular Injury in Pathogenesis of Interferon-Induced Necrosis of Subcutaneous Tumors in Mice. JNCI Journal of the National Cancer Institute [Internet]. [cited 2022 Apr 1];81(7):497–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2921774/>

11. Tromboangeíte obliterante: diagnóstico, manejo e tratamento - Revista RBAC [Internet]. Revista RBAC. 2013 [cited 2022 Apr 1]. Available from: <http://www.rbac.org.br/artigos/tromboangeite-obliterante-diagnostico-manejo-e-tratamento/>
12. Jud P, Raggam RB, Hafner F. Paraneoplastic acral vascular syndrome. Canadian Medical Association Journal [Internet]. 2020 Nov 15 [cited 2022 Apr 10];192(46):E1470–0. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/192/46/E1470.long>
13. Rodríguez Martín AM, Guirao Arrabal E, Jiménez Puya R, Vélez García-Nieto A. Paraneoplastic Acral Vascular Syndrome. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition) [Internet]. 2015 Sep [cited 2022 Apr 1];106(7):601–2. Available from: <https://www.actasdermo.org/en-paraneoplastic-acral-vascular-syndrome-articulo-S1578219015001869>
14. Alcântara VQM de, Souza GGC de, Borges RDB de S, Milhomem PSA, Sales WS, Brandão ML, et al. Oclusão arterial aguda de membros inferiores por êmbolo tumoral em paciente com neoplasia de pulmão. Jornal Vascular Brasileiro [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 18];11(4):334–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/hMJkbYzXxvBjxdYcJDmyCLk/?lang=pt>
15. Cappelli. [Critical ischemia in elderly patients. Evaluation of the effect of two different methods of Iloprost therapy on the efficacy, tolerance, modification of quality of life and self-sufficiency]. Minerva cardioangiologica [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 1];47(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389449/>