

Amputação de falanges como efeito adverso da injeção de penicilina benzatina

Amputation of phalanges as an adverse effect of benzathine penicillin injection



Alexandre Sacchetti Bezerra^{1,2,3*}

Thais Dante Correia Rocha²

Xu Xue Quing^{2,3}

Daniela dos Santos Ferreira⁴

João Antonio Correa²

Domenico Monetta Neto^{4,5}

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, Cirurgia Vascular - São Paulo - SP - Brasil.

² Faculdade de Medicina do ABC, Cirurgia Vascular - Santo André - SP - Brasil.

³ Rede D'Or, Cirurgia Vascular - São Paulo - SP - Brasil.

⁴ Faculdade de Medicina do ABC, Pediatria - Santo André - SP - Brasil.

⁵ Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Pediatria - São Paulo - SP - Brasil.



Submetido: 30 julho 2024

Aceito: 18 agosto 2024

Publicado: 10 outubro 2024

*Autor para correspondência:

Alexandre Sacchetti Bezerra

E-mail: alexandre.bezerra@einstein.br

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240844

RESUMO

A Síndrome de Nicolau é um efeito adverso raro proveniente do uso de algumas medicações intramusculares. Relatamos aqui a evolução de uma criança de 13 meses atendida em pronto socorro depois de ter sido medicada há menos de 24 horas com penicilina benzatina devido a uma faringite. A criança desenvolveu uma isquemia grave do membro inferior homolateral em relação à região glútea onde o medicamento foi aplicado e, apesar de uma fasciotomia precoce visando mitigar uma síndrome compartimental, evoluiu com mumificação e amputação espontânea de falanges. A síndrome de Nicolau desponta como uma complicação possível da administração de antibióticos por via intramuscular e, em virtude de sua elevada morbidade, deve ser diagnosticada e tratada precocemente.

Descritores: Síndrome de Nicolau; Penicilina G Benzatina; Amputados; Fasciotomia; Síndromes Compartimentais; Relato de caso.

ABSTRACT

Nicolau syndrome is a rare adverse effect of a few types of intramuscular medications. We report a case of a 13-month-old child treated at the emergency room who had been medicated with benzathine penicillin for pharyngitis less than 24 hours before. The child developed critical lower limb ischemia homolateral to the gluteal region where the drug was administered, and although fasciotomy aiming to mitigate the compartment syndrome was performed at an early stage, the child developed mummification and spontaneous amputation of the phalanges. Nicolau syndrome is a complication of intramuscular antibiotic administration, and owing to its high morbidity rate, should be diagnosed and treated early.

Headings: Nicolau Syndrome; Penicillin G Benzathine; Amputees; Fasciotomy; Compartment Syndromes; Case Report.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa medicamentosa como qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejado de um medicamento que ocorre em doses padrão usadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento¹.

A Síndrome de Nicolau (SN) ou “embolia cútis medicamentosa” foi descrita em 1925 como complicação da aplicação de sais de bismuto no tratamento da sífilis^{2,3}. Este diagnóstico foi posteriormente atribuído a inúmeros pacientes que apresentaram isquemia de membro inferior associada à Síndrome Compartimental (SC) provocada pela administração de medicamentos por via intramuscular, tais como glicocorticoides⁴, anti-inflamatórios^{3,5}, vacinas (como a tríplice para

sarampo, rubéola e caxumba)⁶, ácido hialurônico (utilizado para preenchimentos estéticos)⁷ e, sobretudo em crianças, a penicilina benzatina (PB)⁸.

Este relato de caso ilustra a evolução da síndrome numa criança medicada há menos de 24 horas com PB, a qual desenvolveu uma isquemia grave do membro inferior e consequente necrose com amputação espontânea de falanges.

RELATO DE CASO

Trata-se de uma paciente com 13 meses de idade atendida em pronto atendimento hospitalar municipal com quadro de dor e cianose do membro inferior com o antecedente de ter recebido em outro serviço, há menos de 24 horas, uma injeção intramuscular de 600.000 U de PB na região glútea direita para tratamento empírico de uma faringite. No exame físico de entrada, a criança apresentava pulsos presentes e simétricos em membros inferiores, sem sinais clínicos de sepse ou rabdomiólise. Encaminhada para a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, recebeu corticosteroide endovenoso (succinato de metilprednisolona na dose de 2,5 mg/kg/dia) e tratamento anticoagulante (enoxaparina sódica na dose de 2 mg/kg/dia, fracionada de 12 em 12 horas, por via subcutânea). No segundo dia de internação, porém, os pulsos pedioso e tibial posterior do membro inferior direito deixaram de ser palpáveis; este achado associado à piora da dor com empastamento e edema definiu o diagnóstico clínico de SC. Embora clinicamente estável, os exames laboratoriais acusaram níveis séricos elevados de creatinafosfoquinase - CPK (32.911 u/L para uma referência laboratorial de normalidade entre 30 e 200 u/L) e desidrogenase láctica - DHL (3.006 u/L para um valor normal de até 230 u/L), sem alterações no leucograma e no binômio ureia / creatinina. Optou-se por indicar fasciotomia precoce (Figura 1), antibioticoterapia de amplo espectro (mantida por 21 dias) e sessões diárias de oxigenioterapia hiperbárica, com o devido consentimento e acompanhamento da mãe. A boa evolução clínica, a redução do edema e a melhora da perfusão na perna permitiram o fechamento das incisões cutâneas no 21º dia (Figura 2). A paciente recebeu alta hospitalar no 27º dia de internação para seguimento ambulatorial semanal, observando-se progressiva delimitação dos sítios de necrose distal (Figura 3). Procedeu-se também a sessões regulares de fisioterapia motora a nível ambulatorial com a finalidade de evitar anquilose do tornozelo. No 77º dia de pós-operatório da fasciotomia constatou-se resolução completa do quadro

necrótico com a amputação espontânea das falanges distais evidenciando o tecido cicatricial subjacente (Figura 4). Não houve sequelas motoras.

DISCUSSÃO

A PB é um antibiótico que consta da lista de medicamentos essenciais da OMS⁹ e ainda é largamente utilizada para o tratamento de amigdalites e celulites estreptocócicas, além de ser preconizada para a profilaxia da febre reumática e o tratamento da sífilis (exceto congênita e neurosífilis), dentre outros⁹. É classificada como um beta lactâmico de ação bactericida pela sua inibição enzimática na transpeptidação¹⁰, sendo ainda hoje um dos antibióticos mais usados no mundo. Quase um século depois da sua descoberta em 1928, a sociedade enfrenta problemas ambientais relacionados à dispensação universal da PB e ainda observa efeitos adversos graves relacionados ao seu uso clínico^{11,12}.

Disponibilizada em ampola com 4 ml (nas concentrações de 150.000 ou 300.000 U/ml) de solução injetável exclusivamente por via intramuscular, as reações adversas à PB não são infrequentes e incluem desde as conhecidas reações de hipersensibilidade (potencialmente graves) até alterações laboratoriais como proteinúria, anemia hemolítica etc.¹¹ Complicações como dor, edema e hematomas relacionados ao local da injeção também são comuns, sendo a SN um destes distúrbios locorregionais, todavia mais raro e desafiador^{2,8,11}. Preocupados com a gravidade da SN, assumimos a premissa que todos os pacientes com isquemia de membro após a administração de alguma medicação intramuscular devem ser considerados como SN.

O local anatômico errado da punção não pode ser considerado como a causa da SN, sendo que a maioria absoluta dos pacientes com esta reação adversa à PB receberam a injeção intramuscular em topografia ventroglútea e não anterolateral¹³. Uma possível punção inadvertida de vasos sanguíneos durante uma injeção intramuscular de medicamentos também não explica, por si só, o desenvolvimento da síndrome.

Apesar da sua fisiopatologia não ser totalmente bem esclarecida, a SN envolve reações de hipersensibilidade do tipo I na fase aguda (mediada por IgE) e de tipo IV (mediadas por células T) em fases mais tardias^{11,14}. Estes fenômenos justificam o uso de corticoides no tratamento inicial (tal como no caso relatado) com o objetivo de diminuir a inflamação do processo através da reversão do aumento da



Figura 1. Incisão cutânea em face lateral de perna direita (fasciotomia dos compartimentos lateral e anterior). Presença de flictena ocasionado pela isquemia.



Figura 2. Sutura cutânea em face medial de perna direita (acesso à fasciotomia de compartimento posterior).



Figura 3. Necrose distal em delimitação com cicatrização plena da incisão cutânea em perna direita.

permeabilidade capilar e supressão da migração de leucócitos polimorfonucleares¹¹. Mesmo sem consenso na literatura, o emprego de corticoides e a anticoagulação plena (salvo contraindicações) na SN são condutas padronizadas em nosso serviço.



Figura 4. Ausência de necrose em consulta ambulatorial no 77º dia pós operatório.



Figura 5. Delimitação cutânea vertical da cianose na linha média e horizontal junto à cicatriz umbilical de uma outra criança, recém-nascida, destacando-se o hemicorpo direito sem cianose. Fonte: arquivo pessoal do autor (ASB).

A observação clínica de que a SN segue uma certa padronização cutânea em crianças é outro conceito adotado pela nossa equipe: a Figura 5 exemplifica a delimitação vertical da cianose na linha média e horizontal junto à cicatriz umbilical de outra criança (recém-nascida) que também apresentou a SN após uso de PB, embora sem SC - tratada conservadoramente, naquele caso houve resolução completa da cianose sem necessidade de uma abordagem cirúrgica^{14,15}.

Sabe-se bem que a cianose manifestada na SN não obedece às históricas (e ainda atuais) Linhas de Langer baseadas na distribuição do colágeno e na tensão da pele^{16,17}. Mesmo com a ampliação das teorias de Blaschko e suas linhas cutâneas imaginárias e invisíveis seguindo a rota embrionária dos melanócitos^{18,19}, também não se pode afirmar que os redemoinhos e quimeras em meio à cianose sigam este padrão ou que estejam associados aos angiossomas ou dermatômos habituais.

Analogamente, sabemos que a SN não apresenta critérios diagnósticos e evolução compatíveis com as Vasculites Primárias (VP). A SN pode até ser considerada uma vasculopatia secundária ao uso da PB, mas sem relação com a fisiopatologia de outras entidades como a vasculopatia livedoide (VL). Apesar de possuir características semelhantes à VL como a trombose de vasos dérmicos, a SN apresenta livedo reticular (diferente do livedo racemoso) e acometimento de compartimentos profundos (além da pele), todavia sem relação com trombofilias^{6,20}.

A SC pode ser diagnosticada e monitorizada através de dispositivos como MY01 (NXTSENS, Montreal, Canada) ou Stryker 295-1 (Kalamazoo, Michigan, EUA). Na ausência destes recursos, porém, o diagnóstico pode e deve ser firmado através do exame físico. Neste contexto, a atuação multidisciplinar das equipes médicas mostra-se de suma importância para a definição diagnóstica da SN, a avaliação da SC e a indicação da fasciotomia precoce, prevenindo o paciente de apresentar complicações ainda maiores em decorrência de rabdomiólise e insuficiência renal^{2,11,15}.

Quanto à oxigenoterapia hiperbárica, é procedimento de reconhecido valor e impacto no tratamento de feridas crônicas como por exemplo em pés de pacientes diabéticos²¹. Assim como no nosso caso, outros relatos têm atestado seu papel complementar no tratamento da SN, contribuindo para bons resultados²². Vale lembrar que a logística necessária para o uso de câmaras hiperbáricas em crianças não é simples, pois depende da disponibilidade e participação ativa dos pais, além de sujeitá-los, como pessoas sadias, aos riscos e efeitos colaterais do ambiente hiperbárico^{21,22}.

CONCLUSÃO

Embora o desfecho clínico do nosso caso tenha sido favorável, a criança evoluiu com amputação de falanges, ressaltando a elevada morbidade e potencial gravidade da SN.

A aplicação da PB como fator desencadeante da SN não deve ser foco de recriminação, mas serve como um alerta para que não menosprezemos as possíveis complicações relacionadas à prescrição deste antibiótico e de outras substâncias pela via intramuscular.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. Med Clin (Barc). 2020;154(5):178-84. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.08.007
2. Kim SK, Kim TH, Lee KC. Nicolau syndrome after intramuscular injection: 3 cases. Arch Plast Surg. 2012;39(3):249-52. DOI: 10.5999/aps.2012.39.3.249
3. Corazza M, Capozzi O, Virgili A. Five cases of livedo-like dermatitis (Nicolau's syndrome) due to bismuth salts and various other non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(6):585-8. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2001.00320.x
4. Cherasse A, Kahn MF, Mistrih R, Maillard H, Strauss J, Tavernier C. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. Joint Bone Spine. 2003;70(5):390-2. DOI: 10.1016/s1297-319x(03)00137-4
5. Lardelli PF, Jermini LMM, Milani GP, Peeters GGAM, Ramelli GP, Zraggen L, et al. Nicolau syndrome caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic literature review. Int J Clin Pract. 2020;74(10):e13567. DOI: 10.1111/ijcp.13567
6. Nagore E, Torrelo A, González-Mediero I, Zambrano A. Livedoid skin necrosis (Nicolau syndrome) due to triple vaccine (DTP) injection. Br J Dermatol. 1997;137(6):1030-1. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1997.tb01585.x

7. Andre P, Haneke E. Nicolau syndrome due to hyaluronic acid injections. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(4):239-44. DOI: 10.3109/14764172.2016.1157260
8. Faucher L, Marcoux D. What syndrome is this? Nicolau syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1995;12(2):187-90. DOI: 10.1111/j.1525-1470.1995.tb00151.x
9. World Health Organization. World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2018; [cited 2024 Aug 14] Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/325771>
10. Kirby WM, Bulger RJ. The new penicillins and cephalosporins. *Annu Rev Med.* 1964;15:393-412. DOI: 10.1146/annurev.me.15.020164.002141
11. Green EA, Fogarty K, Ishmael FT. Penicillin Allergy: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Prim Care.* 2023;50(2):221-235. DOI: 10.1016/j.pop.2022.11.002
12. Haque MA, Nath ND, Johnston TV, Haruna S, Ahn J, Ovissipour R, et al. Harnessing biotechnology for penicillin production: Opportunities and environmental considerations. *Sci Total Environ.* 2024;946:174236. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.174236
13. Atay S, Yilmaz Kurt F, Akkaya G, Karatağ G, İlhan Demir Ş, Çalıdağ U. Investigation of suitability of ventrogluteal site for intramuscular injections in children aged 36 months and under. *J Spec Pediatr Nurs.* 2017;22(4). DOI: 10.1111/jspn.12187
14. Chow TG, Ramsey AC. Penicillin Direct Challenges: Kids in the Lead, Adults Catching Up. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(2):458-9. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.11.012
15. Yeniocak A, Kelahmetoğlu O, Özkan M, Temel M, Güneren E. A Basic Algorithmic Surgical Approach for Nicolau Syndrome. *J Cutan Aesthet Surg.* 2020;13(2):154-9. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_139_19
16. Gibson T. Karl Langer (1819-1887) and his lines. *Br J Plast Surg.* 1978;31(1):1-2. DOI: 10.1016/0007-1226(78)90002-4
17. Yazdani-Abyaneh MA, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Famous lines in history: Langer lines. *JAMA Dermatol.* 2014;150(10):1087. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.659
18. Molho-Pessach V, Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol.* 2011;29(2):205-25. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.09.012
19. Wu V 2nd, Tchanque-Fossuo CN, Stepenaskie S, Holguin T. Curvilinear violaceous plaques along Blaschko lines. *JAAD Case Rep.* 2021;12:29-31. DOI: 10.1016/j.jdc.2021.04.004
20. Bezerra AS, Andrade AAAJ, Polimanti AC, Fürst RVC, Criado PR, Corrêa JA. Livedoid Vasculopathy: diagnosis and treatment in pregnant women. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20190093. DOI: 10.1590/1677-5449.190093
21. Lopes JRA, D'Agostino Dias M, Correa JA, Batalha MAB, Guerra LKD. Randomized controlled clinical trial evaluating the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in facilitating the healing of chronic foot ulcers in diabetic patients: the study protocol. *Trials.* 2020;21(1):816. DOI: 10.1186/s13063-020-04757-6
22. Lopes L, Filipe P, Alves A, Guerreiro F, Pires S. Nicolau syndrome after benzathine penicillin treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):e103-6. DOI: 10.1111/ijd.12751