

Trombocitopenia induzida por heparina e necrose cutânea por varfarina - Relato de caso*

Heparin-induced thrombocytopenia and warfarin-induced skin necrosis - case report

Flávia Larissa Kaiber¹

Eloína do Rocio Valenga Baroni³

Hélcio Takeshi Akamatsu⁵

Tiago Osternack Malucelli²

Marcelo Derbly Schafranski⁴

Carolina Cecília Finkler Schmidt⁵

Resumo: É relatado um caso de trombocitopenia induzida por heparina complicada, com necrose cutânea induzida por varfarina em paciente de 74 anos, sexo feminino, internada com diagnóstico de fratura do colo do fêmur, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. A necrose cutânea induzida por varfarina é uma complicação rara da terapia anticoagulante, com alta morbidade e mortalidade, que pode estar associada à trombocitopenia induzida por heparina.

Palavras-chave: Heparina; Necrose; Trombocitopenia; Varfarina

Abstract: This paper describes a case of heparin-induced thrombocytopenia complicated by warfarin-induced skin necrosis in a 74-year old female patient hospitalized with diagnoses of a hip fracture, deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism. Warfarin-induced skin necrosis is a rare complication of anticoagulant therapy, with high morbidity and mortality that may be associated with heparin-induced thrombocytopenia.

Keywords: Heparin; Necrosis; Thrombocytopenia; Warfarin

INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes são utilizados em uma variedade de condições frequentes na prática clínica, entre elas: a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar. Também são indicados como prevenção primária e secundária, em situações de alto risco tromboembólico, tais como: fibrilação atrial crônica e trombofilias. Entretanto, seu uso pode causar complicações como a trombocitopenia induzida por heparina e a necrose cutânea por varfarina. A primeira é um evento adverso comum, com o uso da heparina não fracionada. Já a segunda é uma complicação mais rara, nem sempre facilmente reconhecida e está associada à elevada morbimortalidade.¹

RELATO DO CASO

U.S., sexo feminino, 74 anos, branca. Foi admitida na Unidade de Terapia Intensiva da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, no dia 13/09/2008, proveniente de outro serviço de emergência. No momento da admissão, relatava dor e aumento de volume do membro inferior direito, sem queixas respiratórias. Havia apresentado episódio de dispneia e cianose de extremidades, 2 dias antes da admissão. História de fratura de colo de fêmur direito, em tratamento conservador, com 30 dias de evolução. História pregressa de hipertensão arterial sistêmica.

Exame físico na admissão: obesa, em bom estado geral, acianótica, corada, hidratada, orientada em tempo e espaço e obedecendo aos comandos.

Recebido em 20.08.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 24.11.2009.

* Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (PR) – Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest:* None

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding:* None

¹ Graduação em Medicina pela PUCPR - Residente de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (PR) – Brasil.

² Residência em Clínica Médica - Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa - PR - Residente de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Curitiba (PR) - Brasil.

³ Residência Médica em Dermatologia - UFPR - Médica Dermatologista da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (PR) – Brasil.

⁴ PhD - Departamento de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (PR) – Brasil.

⁵ Graduação em Medicina pela UFPR - Residente de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (PR) – Brasil.

⁵ Graduação em Medicina pela UNISUL - Residente de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa (PR) – Brasil.

Frequência respiratória = 26 respirações por minuto, frequência cardíaca = 90 batimentos por minuto, pressão arterial = 120/70 mmHg, saturação de oxigênio = 97% em ar ambiente. Bulhas cardíacas rítmicas, normofonéticas, sem sopros. Campos pleuro-pulmonares: murmúrio vesicular presente e simétrico, sem ruídos adventícios. Abdome flácido, indolor, sem visceromegalias. Edema bilateral de membros inferiores, mais acentuado à direita (3+/4). Tomografia axial computadorizada de tórax, realizada em outro serviço, mostrava discreto derrame pleural bilateral. Diagnosticado o quadro de trombose venosa profunda através de ultrassonografia com doppler de membros inferiores e tromboembolismo pulmonar, confirmado com angiotomografia de tórax. Anticoagulação com heparina não fracionada, em dose plena, já havia sido iniciada no serviço de origem, 2 dias antes da admissão. A anticoagulação com heparina não fracionada foi mantida e realizado o controle com tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e ajuste da dose até o 3º dia de internação, quando foi suspensa por apresentar plaquetopenia (80.000, 52.000 e 76.000, nos 3 primeiros dias de internação, respectivamente), sendo iniciado varfarina na dose de 15mg no primeiro dia, 10mg no segundo dia e 5 mg no terceiro dia. No 6º dia de internação, apresentou erupções cutâneas difusas, principalmente em áreas de pressão, com áreas de pele profundamente edemaciada (edema duro) e lesões eritematosas e necróticas, em região perineal e membros inferiores (Figura 1). No 7º dia, surgiram áreas de necrose com contornos nítidos e presença de descolamento cutâneo, expondo pele exsudativa (Figura 2) e evoluindo para lesão extensa com necrose acentuada em face lateral da coxa direita (Figura 3). A varfarina foi suspensa, iniciado vitamina K, reiniciada anticoagulação com heparina não fracionada e iniciado prednisona na dose de 60mg/dia. No 8º dia de internação, foi observada a melhora do aspecto das lesões. No 11º dia de internação, apresentou quadro de choque séptico e insuficiência renal aguda e foi iniciada antibioticoterapia de amplo espectro, ventilação mecânica e drogas vasoativas. No 17º dia, evoluiu com falência de múltiplos órgãos, parada cardiorrespiratória em atividade elétrica sem pulso e óbito.

DISCUSSÃO

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é uma síndrome comum com o uso de heparina não fracionada, frequentemente catastrófica, que produz um estado de hipercoagulabilidade, com complicações trombóticas em 30-75% dos pacientes. A frequência varia entre 0,2-5% dos pacientes expostos à heparina por mais de 4 dias e tem relação com o uso da heparina não fracionada, sexo feminino e cirurgias.¹ Pode ser de 2 tipos. A TIH tipo I é a forma mais bran-



FIGURA 1: Região perineal e membro inferior direito, com edema duro e lesões eritematosas e necróticas

da, com menor grau de plaquetopenia. A TIH tipo II representa a forma mais grave, com formação de anticorpos contra o complexo fator 4 heparina-plaqueta.

O diagnóstico é sugerido por aparecimento de trombocitopenia, sem outra causa aparente, trombose associada com trombocitopenia, redução na contagem de plaquetas maior que 50% ou mais mesmo sem trombocitopenia absoluta e lesões cutâneas necróticas, no local de injeção da heparina.¹ A terapia com varfarina, em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, pode causar progressão da trombose venosa profunda para gangrena dos membros e a necrose cutânea induzida por varfarina.²

A necrose cutânea induzida por varfarina é uma complicação rara, porém grave, da terapia anticoagulante oral, com prevalência que varia entre 0,01-0,1%. Ocorre tipicamente em mulheres com idade média de 50 anos, na perimenopausa e obesas, que estão sendo tratadas com varfarina para doença tromboembólica. É habitualmente associada com a administração de altas doses do medicamento e se desenvolve entre 1-10 dias, após início da terapia, sendo que a maioria ocorre entre 3-6 dias. Os pacientes mais suscetíveis a esta complicação são os portadores de anticoagulante lúpico, hipersensibilidade à heparina, deficiências das proteínas C e S, da antitrombina edo fator VII.^{3,4}

A patogênese é explicada pelos efeitos pró-coagulantes que a varfarina pode apresentar nos primeiros dias de uso. Este fenômeno ocorre porque a proteína C, anticoagulante natural dependente da vitamina K, tem meia-vida mais curta (5 horas) do que a maior parte dos fatores pró-coagulantes (fatores II, IX e X) e tem uma queda rápida, após início da varfarina. Este desequilíbrio transitório pró-coagulante/anticoagulante é exacerbado na deficiência de proteína C,



FIGURA 2: Áreas de necrose, com contornos nítidos e presença de descolamento cutâneo, expondo pele exsudativa em região proximal da coxa

levando ao estado de hipercoagulabilidade, com oclusão trombótica da microvasculatura. Clinicamente, as primeiras queixas do paciente são: parestesia, erupções eritematosas ou apenas desconforto no local da lesão. As lesões são bem delimitadas, dolorosas, inicialmente eritematosas ou hemorrágicas, com formação de bolhas hemorrágicas, necrose cutânea e escaras.^{5,6} Acredita-se que o uso de doses menores de varfarina diminui o risco de desenvolvimento do estado de hipercoagulabilidade, causado pela redução dos níveis de proteína C durante as primeiras 36 horas da terapia anticoagulante.⁷ São sugeridos esquemas terapêuticos para manter os níveis da proteína C, durante o período crítico do início do uso da varfarina, com dose inicial baixa (1 a 2mg por dia) e incrementos diários de 1 a 2mg/dia até alcançar o RNI desejado em cerca de 10 dias.⁸ Também é descrito que a interrupção ou a continuidade do tratamento com varfarina não



FIGURA 3: Lesão extensa com necrose acentuada em face lateral da coxa

altera a cura ou a progressão da escara.⁸

A paciente do caso descrito apresentava fatores de risco para TIH e necrose cutânea induzida por varfarina: sexo feminino, idade avançada e obesidade. O uso de doses altas de cumarínicos também foi um fator predisponente para a necrose cutânea pela varfarina. Não foram realizados testes para pesquisa de anticorpos antifosfolipídeos nem para deficiência das proteínas C e S. Diante da frequência do uso de terapia, anticoagulante em pacientes com eventos trombóticos, enfatizamos a importância do reconhecimento precoce e prevenção destas complicações, assim como a pesquisa de trombofilias hereditárias ou adquiridas nestes pacientes. □

REFERÊNCIAS

1. Harenberg J, Hoffmann U, Huhle G, Winkler M, Bayerl C. Cutaneous reactions to anticoagulants: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:69-75.
2. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:311S.
3. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, Perna LL, Thompson JE, et al. Warfarin-Induced Skin Necrosis and Venous Limb Gangrene in the Setting of Heparin Induced Thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2004;164:66-70.
4. Ad-El DD, Meirovitz A, Weinberg A, Kogan L, Arieli D, Neuman A, et al. Warfarin skin necrosis: local and systemic factors. *Br J Plast Surg.* 2000;53:624-6.
5. Comp PC, Elrod JP, Karzenski S. Warfarin-induced skin necrosis. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16:293.
6. Santos FC, Maffei FHA, Carvalho LR, Tomazini-Santos IA, Gianini M, Sobreira MA, et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. *J Vas Bras.* 2006;5:194-202.
7. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5mg and 10mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Méd.* 1997;126:133-136.
8. Criado PR, Rivitti EA, Vasconcelos C, Valente NYS, Martins JEC. Manifestações cutâneas das trombofilias. *An Bras Dermatol.* 2008;83:491-506.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Flávia Larissa Kaiber

*Rua Professor Ivon Zardo - 209, Jardim América
84 050 390, Ponta Grossa - PR, Brasil*

Celular: 42 9972 2085

flavia_kaiber@yahoo.com.br

Como citar este artigo/*How to cite this article*: Kaiber FL, Malucelli TO, Baroni ERV, Schafranski MD, Akamatsu HT, Schmidt CCF. Trombocitopenia induzida por heparina e necrose cutânea por varfarina - Relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2010;85(6):915-8.