

Necrose de mama relacionada ao uso de warfarina

Warfarin-induced breast necrosis

Marcio Miyamoto¹, Ricardo César Rocha Moreira²,
Jeferson Freitas Toregeani³, Fabiano Luiz Erzinger³, Heitor Lagos⁴

Resumo

Necrose de pele e tecido subcutâneo induzida por warfarina é uma complicação rara da anticoagulação. Os autores relatam o caso de uma mulher obesa de 40 anos com deficiência de proteína S, que desenvolveu necrose bilateral das mamas durante o uso de warfarina para tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.

Palavras-chave: warfarina, necrose, trombose venosa.

Abstract

Warfarin-induced skin and subcutaneous fat necrosis is a rare complication of anticoagulant treatment. The authors report the case of a 40-year-old obese female with protein S deficiency, who developed bilateral breast necrosis during treatment with warfarin for deep venous thrombosis and pulmonary embolism.

Key words: warfarin, necrosis, venous thrombosis.

Os anticoagulantes orais foram introduzidos na prática clínica durante a década de 40¹ e desde então vêm sendo amplamente utilizados no manejo de problemas cardiovasculares. Segundo Chan et al., foi Verhagen, em 1954, que estabeleceu a relação entre necrose de pele e o uso de anticoagulantes, quando avaliou 13 casos². Aproximadamente 300 casos já foram relatados na literatura mundial. A necrose de pele e tecido celular subcutâneo ocorre em 0,01% a 0,1% dos casos, principalmente durante o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP)^{2,3}. Os autores relatam o caso de uma paciente com necrose de mama bilateral relacionada ao uso de anticoagulante oral.

Relato do caso

Paciente feminina, 40 anos, obesa, sedentária, tabagista, portadora de hipertensão arterial. Foi internada com trombose venosa profunda bilateral de membros inferiores, confirmada por ultra-sonografia Doppler. O tratamento inicial foi realizado com heparina não-fractionada a 25.000 U/dia em bomba infusora, sendo aumentada no segundo dia de tratamento para 35.000 U/dia, ajustada pelo tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA). Níveis satisfatórios de TTPA não foram atingidos, apesar de doses crescentes de heparina; então, foi iniciada heparina de baixo peso molecular (HBPM), 1 mg/kg de 12/12 horas, e feita investigação para trombofilia. No quarto dia de anticoagulação com HBPM, foi introduzida warfarina sódica na dose de 10 mg ao dia, sendo posteriormente aumentada para 12,5 mg para manter a razão normalizada internacional (RNI) entre 2 e 3. Confirmou-se, nesse momento, deficiência de proteína S, com atividade de 24%.

No 12º dia do início do cumarínico, a paciente apresentou dor, hiperemia e equimose extensa nas mamas, com aproximadamente 7 cm de diâmetro. A warfarina foi suspensa (RNI 3), e foi administrado plasma fresco e vitamina K e reintroduzida a HBPM.

1. Cirurgião vascular, Serviço de Cirurgia Vascular Prof. Dr. Elias Abrão, Curitiba, PR.

2. Mestre e Doutor em Clínica Cirúrgica pela Universidade Federal do Paraná. Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular Prof. Dr. Elias Abrão, Curitiba, PR.

3. Residente, Serviço de Cirurgia Vascular Prof. Dr. Elias Abrão, Curitiba, PR.

4. Clínico, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR.

Artigo submetido em 11.06.03, aceito em 18.11.03.

J Vasc Br 2004;3(1):52-4.

Copyright © 2004 by Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular.

Após 72 horas, as áreas de equimose aumentaram. Após 9 dias, a necrose mamária bilateral era bem evidente (Figura 1). A paciente foi submetida a vários debridamentos cirúrgicos (Figura 2). Teve alta no 28º dia, com plano de implante de prótese mamária no futuro.



Figura 1 - Necrose de mama bilateral.



Figura 2 - Pós-debridamento.

Discussão

A necrose tecidual associada ao uso de warfarina foi observada pela primeira vez por Food et al., em 1943. Na ocasião, porém, foi erroneamente diagnosticada como tromboflebite migratória. Somente no final da década de 50 é que se estabeleceu a relação de causa entre a necrose tecidual e o uso de anticoagulantes orais^{1,4}.

A prevalência da necrose tecidual induzida por warfarina é maior em mulheres obesas, com deficiência de proteína C (50%)³. A deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina III, fator V Leiden e anticorpo antifosfolípide também se relacionam com a síndrome^{4,5}. Embora os anticoagulantes orais sejam usados em várias situações, as lesões ocorrem com maior frequência em pacientes recebendo tratamento para TVP e TEP, com doses diárias de warfarina > 10 mg².

Os locais mais frequentemente acometidos são aqueles com abundante tecido celular subcutâneo, como as mamas, nádegas e coxas. Menos frequentemente, tronco, face e membros podem ser acometidos. Acometimento peniano é muito raro^{2,3,6-9}. O quadro habitualmente inicia com dor súbita bem localizada, edema e eritema delimitando a área afetada. Em 24 a 48 horas aparecem petéquias, lesões hemorrágicas e bolhosas, caracterizando a irreversibilidade da lesão². A necrose em geral aparece até 10 dias após o início do uso de cumarínico, com 90% dos casos entre o terceiro e sexto dia⁵.

O mecanismo da necrose tecidual causada pelos cumarínicos é desconhecida. As proteínas C e S têm sido implicadas, pelo fato dos cumarínicos bloquearem a síntese dessas proteínas pelo fígado, reduzindo rapidamente seus níveis^{2,4,5}.

Histologicamente, as lesões poupam as artérias, acometendo mais frequentemente os vasos pós-capilares, vênulas e, ocasionalmente, veias do tecido subcutâneo. Portanto, são infartos hemorrágicos da microcirculação da pele e tecido subcutâneo. Nalbandian reportou que a warfarina lesa os capilares, rompendo-os e ocasionando petéquias e equimoses. Posteriormente, haveria trombose das veias e vênulas pela estase local^{2,3,5,6,10}.

O tratamento na fase inicial pode prevenir a evolução do quadro. Recomenda-se a suspensão do anticoagulante oral e a infusão de plasma fresco e vitamina K. Essa medida visa repor as proteínas C e S e estimular sua produção pelo fígado^{2,3}. Na deficiência de proteína C, deve-se realizar a reposição com anticorpo monoclonal, se disponível. Depois de instalada a necrose, pouco pode ser feito para alterar o curso da complicação. Apesar do tratamento adequado, mais de 50% dos pacientes vão necessitar de tratamento cirúrgico por debridamento ou até amputação^{2,5,8,9}.

A necrose tecidual pelo uso de anticoagulantes orais é uma situação pouco frequente, porém catastrófica. A

melhor conduta nesses casos é a detecção precoce. A equipe médica deve estar atenta ao menor sinal ou fator de risco associados a essa síndrome. Embora geralmente não seja uma condição fatal, a maioria dos pacientes acaba carregando estigmas para o resto de suas vidas.

Referências

1. Food EP, Redish MH, Bociek SJ, Shapiro S. Thrombophlebitis migrans disseminate: report of a case in which gangrene of the breast occurred. Observations on the therapeutic use of dicumarol (3,3 methylenebis(4-hidroxicoumarin)). NY State J Med 1943;43:1121-4.
2. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. Br J Surg 2000;87:266-72.
3. Jillella AP, Lutcher CL. Reinstituating warfarin in patients who develop warfarin skin necrosis. Am J Hematology 1996;52: 117-9.
4. Ad-El DD, Meirovitz A, Weinberg A, et al. Warfarin skin necrosis: local and systemic factors. Br J Plast Surg 2000;53: 624-6.
5. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin skin necrosis: case report and review of the literature. Am J Hematology 1998;57:233-7.
6. Freeman BD, Schmiege RE, McGrath S, Buchman TG, Zehnbauser BA. Factor V Leiden mutation in a patient with warfarin-associated skin necrosis. Surgery 2000;127(5):595-6.
7. Haimovici H, Bergan JJ. Coumadin-induced skin necrosis versus venous gangrene of the extremities. J Vasc Surg 1987;5:655-6.
8. De Franzo AJ, Marasco P, Argenta LC. Warfarin-induced necrosis of the skin. Ann Plast Surgery 1995;34:203-8.
9. Sternberg ML, Pettyjohn FS. Warfarin sodium-induced skin necrosis. Ann Emerg Med 1995;26:94-7.
10. Nalbadian RM, Mader IJ, Barret JL, Pearce JF, Rupp EC. Petechiae, ecchymoses, and necrosis of skin induced by coumarin congeners. Rare, occasionally lethal complication of anticoagulant therapy. JAMA 1965;192:107-12.

Correspondência:

Marcio Miyamoto
Rua Padre Anchieta, 1995/2004
CEP 80730-000 - Curitiba - PR
Tel.: (41) 339.2312/244.8787
E-mail: miyamottomd@bol.com.br

O conteúdo do J Vasc Br está disponível em português e em inglês

no site do Jornal Vascular Brasileiro em

www.jvascbr.com.br