

Vasculopatia livedoide: uma doença cutânea intrigante*

Livedoid vasculopathy: an intriguing cutaneous disease

Paulo Ricardo Criado¹
Mirian Nacagami Sotto³
Valeria Aoki⁵
Cidia Vasconcellos⁷

Evandro Ararigboia Rivitti²
Neusa Yuriko Sakai Valente⁴
Jozelio Freire de Carvalho⁶

Resumo: A vasculopatia livedoide é uma afecção cutânea oclusiva dos vasos sanguíneos da derme, de caráter pauci-inflamatório ou não-inflamatório. Caracteriza-se pela presença de lesões maculosas ou papulosas, eritemato-purpúricas, nas pernas, especialmente nos tornozelos e pés, as quais produzem ulcerações intensamente dolorosas, que originam cicatrizes atróficas esbranquiçadas, denominadas "atrofia branca". Nesta revisão, abordamos os estudos e relatos de caso da literatura médica referentes às associações etiopatogênicas da doença, particularmente as que se referem aos estados de trombofilia, seus achados histopatológicos e abordagens terapêuticas empregadas na difícil condução clínica destes casos.

Palavras-chave: Livedo reticular; Trombofilia; Trombose; Trombose venosa; Úlcera da perna

Abstract: Livedoid vasculopathy is a skin disease that occludes the blood vessels of the dermis. It has a pauciinflammatory or non-inflammatory nature. It is characterized by the presence of macular or papular, erythematous-purpuric lesions affecting the legs, especially the ankles and feet, and producing intensely painful ulcerations, which cause white atrophic scars called "atrophie blanche". This review includes studies and case reports found in the medical literature regarding the etiopathogenic associations of the disease, particularly those related to thrombophilia, their histopathological findings and the therapeutic approaches used in the difficult clinical management of these cases.

Keywords: Leg ulcer; Livedo reticularis; Thrombophilia; Thrombosis; Venous thrombosis

Recebido em 04.10.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 27.12.2010.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.
Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

¹ Doutor em Ciências (Dermatologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - Médico da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC – FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

² Professor-titular do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora livre-docente - Responsável pelo Laboratório de Dermatopatologia do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Doutora em Dermatologia - Médica dermatologista do Setor de Dermatopatologia do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Pós-doutorado – Professora-doutora do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Doutorado – Professor-assistente da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC – FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁷ Pós-doutorado - Professora do Programa de Pós-graduação do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A vasculopatia livedoide (VL) é uma dermatose, cujo manejo pode ser desafiador. Esta afecção tem vasta sinonímia: livedo vasculite, vasculite hialinizante segmentar, vasculite livedoide, livedo reticular com úlceras de verão, livedo reticular com úlceras de inverno, atrofia branca de Milian (*atropie blanche*) e PURPLE (*painful purpuric ulcers with reticular pattern of the lower extremities*).¹⁻⁴

Do ponto de vista clínico, caracteriza-se pela presença de lesões que se iniciam como máculas e/ou pápulas purpúreas, puntiformes ou lenticulares, dolorosas, nos membros inferiores, especialmente nos tornozelos e dorso dos pés, que, em seguida, geralmente, sofrem ulceração e, posteriormente, cicatrizam-se lentamente, ao longo de semanas ou meses, originando cicatrizes atróficas e nacaradas (atrofia branca), telangiectasias puntiformes, pigmentação acastanhada livedoide e acompanhadas, geralmente, de livedo racemoso.¹ A doença, habitualmente, instala-se bilateralmente nas pernas, provocando, frequentemente, edema no terço inferior dos membros.⁵ A prevalência estimada da VL na população geral norte-americana é em torno de 1 caso para 100.000 habitantes por ano, acometendo especialmente a faixa etária entre 15 e 50 anos de idade (média 32 anos) e o sexo feminino, em proporção de 2,4 a 3 mulheres para cada homem.⁶⁻⁹

A VL, originariamente, foi descrita como expressão clínica de uma vasculite; no entanto, na atualidade, o principal mecanismo fisiopatogênico considerado é um fenômeno vaso-oclusivo em decorrência de trombose intraluminal das vênulas da derme.¹ Papi et al fundamentaram este conceito com base na evolução clínica da doença, sua melhora sob terapia fibrinolítica e antiplaquetária e na detecção de níveis elevados do fibrinopeptídeo A.¹

QUADRO CLÍNICO

A VL demonstra curso crônico, com exacerbações periódicas e recorrentes. O exame físico pode revelar lesões em diferentes estágios evolutivos, geralmente associadas ao livedo racemoso.⁸ Durante sua evolução, formam-se pápulas e placas papulosas de cor eritemato-vinhosas e purpúricas, dolorosas à palpação, por vezes pruriginosas no início. Algumas lesões evoluem para vesículas de conteúdo hemorrágico.⁵ Em seguida, ocorrem as ulcerações, por vezes múltiplas, que, individualmente, medem em torno de 4 a 6 mm de diâmetro, podendo, porém, confluir em grandes úlceras de forma geográfica, as quais cicatrizam lentamente, em torno de 3 a 4 meses, com bordas “estreladas”, cor marfínica e centro atrófico, dando o aspecto morfológico da atrofia branca (Figuras 1 e 2).^{5,8} Surgem telangiectasias puntiformes periféricas e esfacelo em algumas áreas prestes a ulcerar.⁵ As lesões ocorrem de maneira geralmente simétrica, nas pernas e pés.

Durante sua evolução, observa-se o surgimento de cicatrizes pouco retráteis, inflexíveis, que originam uma fibrosclerose verdadeira, determinando rigidez na pele afetada.⁵ Estas cicatrizes (atrofia branca) não são patognomônicas da VL, uma vez que podem ocorrer em outras condições como a estase venosa ou em algumas doenças autoimunes do tecido conectivo (lúpus eritematoso e dermatomiosite).⁵

O livedo racemoso (definido pela presença de trama reticulada interrompida) é frequentemente, porém nem sempre, associado à VL. Geralmente, ocupa os membros inferiores, podendo, em alguns pacientes, acometer os membros superiores (Figura 3). A dor é uma característica constante nos doentes, que experimentam episódios que culminam em ulcerações, dificultando suas atividades diárias e causando sofrimento intenso, devido ao seu caráter isquêmico. Alguns pacientes apresentam quadro de parestesias ou hiperestesias, caracterizado como mononeurite múltipla.¹⁰ Possivelmente, o envolvimento do sistema nervoso periférico ocorre devido a áreas de isquemia multifocal decorrentes da deposição de fibrina e trombina nos *vasa nervorum*.¹⁰

A presença de veias varicosas nos doentes com VL varia entre 20 a 75%, podendo haver púrpura pigmentosa crônica em cerca de 20% dos doentes, especialmente no início da doença.⁵

ETIOPATOGENIA

A VL é a manifestação cutânea de diversas doen-

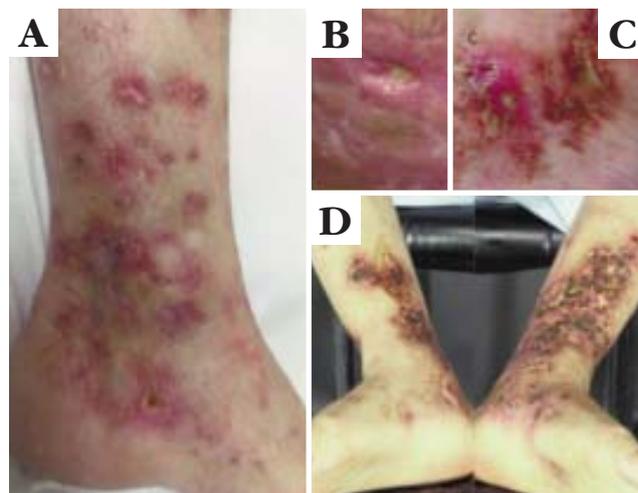


FIGURA 1: Vasculopatia livedoide - Lesões distribuídas nas pernas, especialmente nos tornozelos, e pés. Ulcerações puntiformes ou lenticulares (A, B, C e D) coexistem com ulcerações maiores por confluência das anteriores, circundadas por halo eritematoso e purpúrico, ora recobertas por crostas melicéricas (A, B e C), ora por crostas hemáticas e esfacelo (escara) necrótico (D). Observar lesões em diferentes estágios de evolução

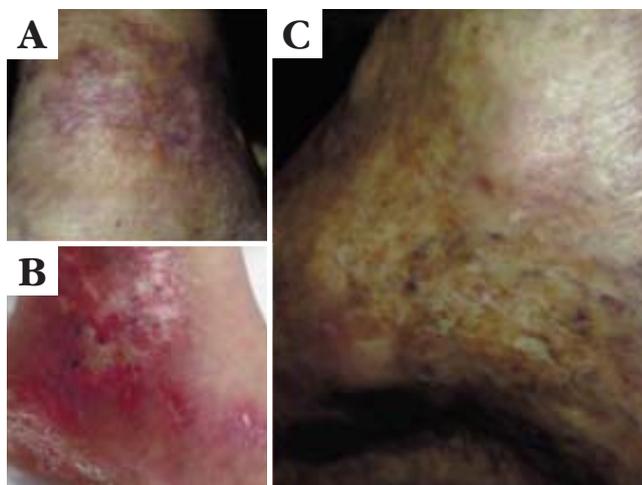


FIGURA 2: As ulcerações crônicas em úlceras que cicatrizam com aspecto esbranquiçado, estrelado ou reticulado (A, B e C), atrófico, resultando no aspecto clássico de “atrofia branca” (*atrophia blanche*). Muitas destas cicatrizes são circundadas por telangiectasias puntiformes e hemossiderose (tonalidade cúprica)

ças que levam à trombose não- inflamatória dos vasos dérmicos.⁹ Apesar de não ser consenso, a maioria dos autores que estuda esta doença, atualmente, considera esta trombose uma forma de tromboembolismo venoso localizado, ou seja, doença multigênica e multifatorial.⁹ No entanto, até o presente momento, a etiopatogênese não está completamente estabelecida, de forma que muitos casos permanecem idiopáticos. Distúrbios relacionados aos estados de hipercoagulabilidade (trombofilias) e/ou doenças autoimunes são as condições mais frequentemente associadas à VL.

De maneira geral, os 3 principais fatores que predisõem à trombose são: lesão endotelial, alterações do fluxo sanguíneo e alterações sanguíneas levando à hipercoagulabilidade.¹¹ De fato, na literatura, encontraram-se relatos associando a atrofia branca de Milian (ABM) a diversas condições clínicas que, à primeira vista, podem não parecer ter conexão alguma entre si, mas, analisadas mais atentamente, estão relacionadas direta ou indiretamente ao risco aumentado de trombose.

Como doenças que geram *lesão endotelial* e já relacionadas como causa de ABM estão: hiper-homocisteinemia e doenças autoimunes como LES, esclerodermia, doença mista do tecido conectivo, poliarterite nodosa (PAN) e artrite reumatoide.^{9,12-16} As alterações do fluxo sanguíneo incluem não só insuficiência venosa, mas também doenças que levam à síndrome da hiperviscosidade, como leucemia mieloide crônica, crioglobulinemia, além da doença de cadeia pesada.^{9,17}

Os *estados de hipercoagulabilidade* são situações mais raras e ainda, em parte, desconhecidas. Atualmente são classificados em hereditários – os quais incluem defeitos genéticos da cascata da coagu-



FIGURA 3: Vasculopatia livedoide. Observar o livedo racemoso com tonalidade eritemato-violácea nas pernas

lação e da fibrinólise – e adquiridos. São exemplos de trombofilias hereditárias as deficiências dos anticoagulantes naturais (antitrombina, proteína C, proteína S e proteína Z), mutação da protrombina, mutação do fator V (Leiden), hiper-homocisteinemia (decorrente de defeito genético enzimático) e alterações dos níveis plasmáticos de fatores da coagulação (VIII, IX e XI), além de deficiências do sistema fibrinolítico (Figura 4).^{8,18} Outras associações relacionadas à etiopatogenia da VL são a presença de níveis elevados do inibidor tipo 1 do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) e o aumento nos níveis da lipoproteína (a).^{19,20} No quadro 1, sintetizamos as possíveis associações etiopatogênicas na VL.

Independentemente da etiologia envolvida na VL, as alterações patogênicas ocorrem na derme, em contraste com as hipodermites, nas quais o substrato patogênico situa-se no tecido celular subcutâneo.²¹

Na VL, não há sinais de vasculite verdadeira na forma de infiltrado leucocitário na parede vascular.²¹ No entanto, nestas áreas, a pressão parcial de oxigênio é grandemente reduzida e ulcerações dolorosas e resistentes à terapêutica medicamentosa desenvolvem-se rapidamente.^{21,22} Uma das possíveis causas da VL é a presença de uma atividade fibrinolítica reduzida no sangue destes doentes, com a menor liberação do ativador do plasminogênio tecidual da parede dos vasos (Figura 4).^{19,23-25} As plaquetas destes doentes também demonstram uma atividade de agregação maior.²¹ Os níveis do fibrinopeptídeo A, envolvidos na formação dos polímeros de fibrina em atividade, caracterizando um estado trombogênico, também podem estar

QUADRO 2: Publicações de vasculopatia livedoide associada a condições de hipercoagulabilidade (trombofilia), recuperadas da literatura indexada no Medline (Pubmed) entre 1980 e outubro de 2010

Autor	Ano	Número de casos	Trombofilia detectada
Goerge et al. ²⁰	2010	1	Elevação dos níveis da (apo)lipoproteína (a)
Tabata et al. ⁵⁸	2010	1	Anticorpos IgM anticomplexo fosfatidilserina-protrombina (anticorpo antifosfolípide)
Sopeña et al. ²⁹	2010	1	Síndrome antifosfolípide soronegativa em doente com LES
Di Giacomo et al. ⁸	2010	34	Estudo prospectivo. Dezoito doentes (52%) com alterações de trombofilia: anticorpos antifosfolípidos em 6 doentes (17,64%); mutação heterozigota do fator V (Leiden) em 6 doentes (17,64%); deficiência proteína C e/ou S em 3 doentes (8,82%); hiper-homocisteinemia em 2 doentes (5,88%), sendo um com mutação da MTHFR e outro associado à mutação do fator V (Leiden); mutação do gene da protrombina (G20210A) em 1 doente; elevação dos níveis de fibrinogênio em 1 doente e associação entre mutação do gene da protrombina (G20210A) e anticorpo anticardiolipina IgM.
Osada et al. ⁵⁷	2010	1	Anticorpos anticardiolipina IgM e IgG
Antunes et al. ⁵⁶	2010	1	Mutação do gene da protrombina (G20210A) e níveis elevados do ativador do inibidor do plasminogênio tecidual tipo 1 (PAI-1), decorrente de polimorfismo homozigoto do promoter 4G/4G do PAI-1.
Tsai et al. ⁵⁵	2009		Polimorfismo do gene da MTHFR
Kavala et al. ⁵⁴	2009	1	Mutação do fator V (Leiden)
Irani-Hakime et al. ⁵⁵	2008	1	Mutação do fator V (Leiden) associada à mutação do gene da protrombina (G20210A) e mutação homozigota da MTHFR (C677T) com hiper-homocisteinemia
Davis & Wysokinski ⁵²	2008	1	Mutação do fator V (Leiden) associada à mutação do gene da protrombina (G20210A)
Anavekar & Kelly ⁵¹	2007	1	Mutação heterozigota do gene da protrombina (G20210A)
Kawakami et al. ⁵⁰	2007	1	Crioglobulinemia essencial
Cardoso et al. ⁴⁹	2007	1	Mutação homozigota da MTHFR (C677T) sem hiper-homocisteinemia e Síndrome de Sjögren
Deng et al. ¹⁹	2006	1	Mutação do gene da protrombina (G20210A) e níveis elevados do ativador do inibidor do plasminogênio tecidual tipo 1 (PAI-1), decorrente de polimorfismo homozigoto do promoter 4G/4G do PAI-1.
Hairston et al. ³²	2006	45	Estudo retrospectivo. 21 doentes (46,6%) com alterações de trombofilia: mutação heterozigota do fator V (Leiden) em 2 de 9 doentes; deficiência da proteína C e/ou S em 2 de 15 doentes; mutação do gene da protrombina (G20210A) em 1 de 12 doentes; elevação da homocisteína em 3 de 21 doentes; anticorpos anticardiolipina em 8 de 28 doentes e anticoagulante lúpico em 5 de 28 doentes.
Rampf et al. ⁴⁷	2006	1	Mutação homozigota da MTHFR (C677T) sem hiper-homocisteinemia
Amato et al. ⁴⁶	2006	1	Elevação dos níveis de fibrinogênio
Meiss et al. ⁴⁵	2006	1	Hiper-homocisteinemia decorrente de insuficiência renal
Juan et al. ⁴⁴	2006	12	Três doentes com crioglobulinemia
Browning et al. ¹²	2006	1	Criofibrinogenemia e hiper-homocisteinemia
Lewerenz et al. ⁴³	2004	1	Mutação heterozigota do fator V (Leiden) e síndrome da plaqueta viscosa
Gotlib et al. ³³	2003	1	Gene da protrombina mutante
Hairston et al. ⁴²	2003	2	Um dos doentes com mutação do fator V (Leiden)
Hegemann et al. ³⁵	2002	2	Deficiência de antitrombina
Calamia et al. ⁴¹	2002	1	Mutação do fator V (Leiden)
Cocuroccia et al. ¹³	2002	2	Mutação do fator V (Leiden) (1) e hiper-homocisteinemia (1)
Magy et al. ⁴⁰	2002	1	Mutação heterozigota do Fator V (Leiden) e anticoagulante lúpico
Tran et al. ³⁶	2001	7	Anticorpos antifosfolípidos (3); hiperagregabilidade plaquetária (1); criofibrinogênio (1); diminuição de atividade de antitrombina (1); mutação fator V (Leiden) (1)
Boyyat et al. ²²	2000	1	Deficiência heterozigota da proteína C
Grasland et al. ²⁸	2000	1	Anticorpos anticardiolipina
Biedermann et al. ³¹	2000	1	Mutação do fator V (Leiden)
Acland et al. ³⁹	1999	4	Síndrome antifosfolípide
Gibson et al. ¹⁴	1999	*	Hiper-homocisteinemia
Wakelin et al. ³⁸	1998	1	Anticorpos anticardiolipina
Klein & Pittelkow ²³	1992	6	Anticorpos anticardiolipina, aumento nos níveis do inibidor do plasminogênio tecidual (PAI-1) e diminuição nos níveis do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA)

* Estudo tipo caso-controle

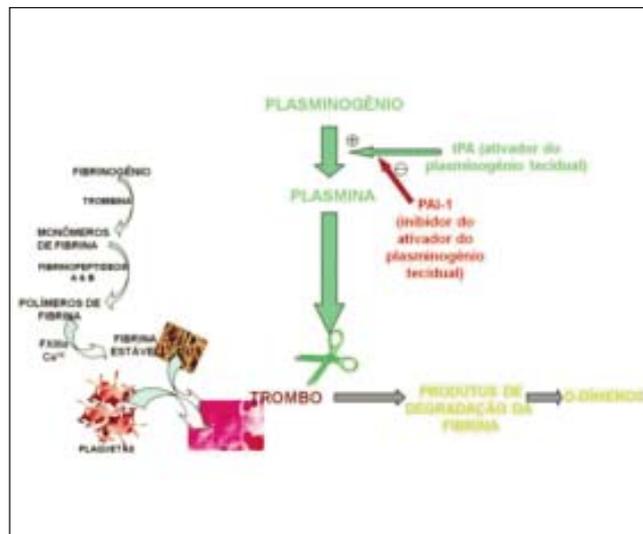


FIGURA 5: Via fibrinolítica. O ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) transforma o plasminogênio em plasmina, que cliva o coágulo (trombo, formado a partir da fibrina conjugada às plaquetas), gerando os produtos de degradação da fibrina (PDF) e d-dímeros. A fibrinólise pode ser inibida pela atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1)

estudo histopatológico para o diagnóstico da afecção e o ato da biópsia poderia originar ulceração de difícil cicatrização.¹⁷ No entanto, discordamos deste ponto de vista, em decorrência da vasta diagnose diferencial envolvida nesta doença, bem como pelo fato de que, em poucas ocasiões, a biópsia ocasionou ulcerações de difícil cicatrização entre os nossos doentes.^{8,9, 58}

O desafio inicial na diagnose histopatológica da VL é a obtenção de amostra de pele adequada, que represente desde a epiderme até a junção dermo-hipodérmica. Em essência, o acometimento vascular na VL ocorre na derme superficial e média e, por vezes, na derme profunda. No entanto, a representação da junção dermo-hipodérmica faz-se necessária, uma vez que há situações em que, clinicamente, as lesões apresentam-se como VL, porém, representam uma manifestação morfológica da poliarterite nodosa cutânea.

Mimouri et al relataram 29 casos diagnosticados como VL, porém, 6 deles representavam uma poliarterite nodosa cutânea subjacente, sendo que 4 destes tinham mononeurite múltipla.⁵⁹ Na reavaliação histopatológica de biópsias profundas, estes autores observaram a presença de vasculite necrotizante de vasos de médio calibre na derme reticular e hipoderme, enquanto na derme superficial havia apenas vasos trombosados, sem processo inflamatório, com características típicas de VL.

De forma geral, os achados histopatológicos da VL são caracterizados pela oclusão dos vasos da derme pela deposição de fibrina intravascular e trombose, hialinização segmentar e proliferação endotelial. Há

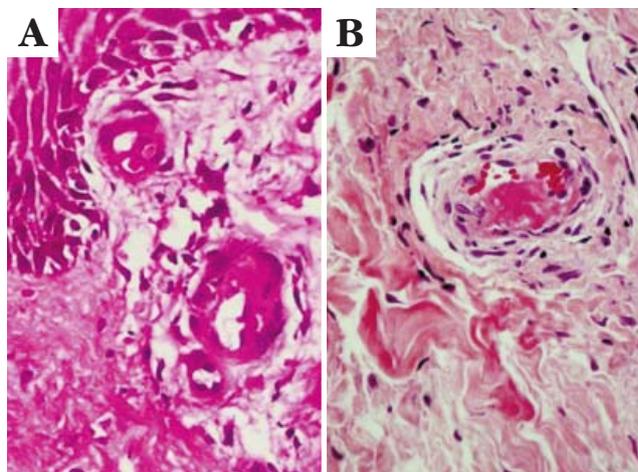


FIGURA 6: Em (A), observamos vasos da derme papilar ocluídos por trombos e parede hialinizada, além do edema perivascular (HE, 400x). Na imagem (B), o vaso ocluído demonstra fibrina e hemácias no trombo, havendo leve infiltrado linfomononuclear perivascular (HE, 400x)

infiltrado linfocitário perivascular, geralmente em grau mínimo.³⁴ Sendo assim, são achados histopatológicos cardinais da VL os seguintes aspectos: deposição de material fibrinoide na luz vascular, hialinização da parede do vaso, infartos teciduais e ausência de vasculite verdadeira (Figura 6).²¹ A imunofluorescência direta, geralmente, demonstra deposição de imunoglobulina, fibrina e componentes do complemento.³⁴ Khenifer et al sugerem que os achados na IFD não são específicos da VL.³⁴

Segundo Hesse & Kutzner, a histopatologia da VL pode ser observada em vários estágios evolutivos:²¹

(i) Estágio inicial. Nesta ocasião, forma-se trombo hialino na luz dos pequenos vasos da derme superficial e, por vezes, nos vasos do plexo da derme média.³⁷ Somente em casos esporádicos, os vasos do plexo vascular da derme profunda são envolvidos.^{60,61} Além da presença de trombo fibrinoide na luz vascular e, por vezes, também de fibrina na parede vascular, podemos, em alguns casos, observar este material fibrinoide depositado no estroma perivascular, o que resulta no quadro clássico de “trombo fibrinoide e anéis fibrinoides” na região do plexo vascular dérmico superficial.²¹ Este material fibrinoide pode ser claramente visualizado pela técnica histoquímica do PAS.²¹

Além destes achados angiocêntricos, a maioria dos casos apresenta-se com ulceração suprajacente (infarto de coagulação) da epiderme e derme superficial adjacente, mesmo nos estágios iniciais, às vezes acompanhada por paraqueratose e marcada atrofia da epiderme circunjacente.²¹ A única alteração inflamatória é representada pela presença de um discreto infiltrado linfocitário perivascular e ausência de sinais de vasculite leucocitoclástica.²¹ Os critérios para a diagno-

se de vasculite linfocitária não são preenchidos.^{21,62}

Neutrófilos são, ocasionalmente, encontrados na área da ulceração (infarto), aparentemente como expressão do processo ulcerativo necrótico (fenômeno secundário).²¹ O extravasamento de hemácias na derme superficial completa o quadro histopatológico da VL.²¹

(ii) Estágio intermediário. Esta fase é caracterizada pela presença de vasos de parede espessada e hialinizada na derme superficial e média, por vezes com proliferação endotelial secundária.²¹ Além disso, o material fibrinoide também está presente no lúmen e na parede vascular, o qual já era observado no estágio inicial da doença.²¹ Deve-se ressaltar que estes depósitos fibrinoides (luminal e mural) são significativos para a diagnose da VL e ocorrem em todos os estágios.²¹ Importante é notar também que estes depósitos fibrinoides não devem ser confundidos com o fenômeno secundário análogo que ocorre sob quase toda ulceração comum.²¹ Este detalhe ressalta a necessidade de se biopsiar lesões fora da área ulcerada, dando-se preferência às lesões papulosas ou maculosas eritemato-purpúricas, ainda não-ulceradas.

As úlceras de estase sem VL exibem capilares dilatados, alongados e retorcidos e apenas perda localizada e circunscrita de capilares.²¹ Nesta situação, os capilares ao redor da úlcera estão proliferados.²¹

A imunofluorescência direta, geralmente, demonstra deposição de imunoglobulina, fibrina e componentes do complemento.³⁴ Nos estágios iniciais, há depósitos de fibrina na parede dos vasos e, nas fases tardias, os depósitos de imunoglobulinas e complemento são detectados.^{1,58,63,64} No quadro 3, podemos observar a casuística da literatura, revisando série de casos de VL onde a IFD foi realizada.^{34,63-67} Maessen-Visch et al e Khenifer et al sugerem que os achados da VL observados na IFD não são específicos.^{17,34} Alguns autores têm interpretado o achado frequente da IgM nos estudos de IFD na VL como consequência do sequestro dos grandes complexos de imunoglobulina M, que tem peso molecular muito alto, pelos depósitos de fibrina nos vasos danificados.⁶⁵

Portanto, os achados histopatológicos na VL permitem melhor classificá-la como *vasculopatia* e não vasculite necrotizante mediada por imunocomplexos devido a: (i) ausência de leucócitos polimorfonucleares neutrófilos e fragmentação nuclear na vizinhança dos vasos dérmicos no início do processo; (ii) ausência de permeação da parede vascular por leucócitos; (iii) deposição de fibrina e hialinização da parede vascular; (iv) níveis séricos normais do complemento na maioria dos doentes e ausência de imunocomplexos circulantes detectáveis.²⁶

Entretanto, o termo “vasculopatia livedoide” ainda permanece, aparentemente, não completamente adequado, segundo alguns autores.⁶⁷ Winkelmann et

al, em 1974, e, posteriormente, Su & Winkelmann, em 1980, propuseram que a hemossiderose tecidual nos doentes com VL produziria a mancha descrita como “pseudolivedo”.^{7, 68} Desta forma, há doentes que se apresentam com hemossiderose e livedo racemoso e outros, não, tornando a porção “livedoide” da designação dada à afecção ainda objeto de controvérsia e discussão semântica.⁴⁵ No nosso ponto de vista, o termo livedoide faz alusão à semelhança com o livedo, o que o habilita a ser utilizado, uma vez que, em sua maioria, os casos de VL apresentam-se ou com livedo racemoso, ou com pigmentação residual similar ao livedo.

DIAGNOSE

O diagnóstico acurado da VL requer dados precisos da anamnese, exame físico, parâmetros laboratoriais e histopatologia.³² A diagnose diferencial é feita especialmente com a vasculite cutânea dos pequenos vasos (vasculite leucocitoclástica) e com a poliarterite nodosa cutânea (especialmente quando há quadro de mononeurite múltipla), além da síndrome antifosfolípide, estase venosa crônica, pioderma gangrenoso, dermatite factícia, pseudo-Kaposi e doença de Degos.⁹ Callen propôs que sejam excluídas todas as afecções que possam determinar ulcerações reticuladas, em saca-bocado e difíceis de cicatrizar nas pernas, as quais podem originar cicatrizes esbranquiçadas de aspecto estrelar (Quadro 4).⁶⁹

Devemos ressaltar que a presença de cicatrizes do tipo atrofia branca de Milian (*atrophie blanche*) não é exclusiva da fase final da VL, estando presentes em outras condições como no LES, esclerodermia, doença de Degos e, ainda mais frequentemente, na insuficiência venosa crônica (9% a 38% dos doentes), com ou sem ulceração, representando, assim, mera morfologia cicatricial resultante de vários tipos de injúria e não-indicativa de uma entidade nosológica.¹⁷

Uma vez que se afastaram as dermatoses cuja diagnose diferencial se impõe, e definiu-se a presença da VL, uma acurada avaliação laboratorial, direcionada à presença de alterações sugestivas de doenças autoimunes do tecido conectivo, trombofilias adquiridas e congênitas, paraproteinemia e sorologia para hepatite B e C, além do HIV, deve ser executada. Atenção particular deve ser dada à qualidade da biópsia cutânea, uma vez que a VL é definida em bases clínicas e histopatológicas.³² Deve-se evitar obter amostra tecidual da base da ulceração, preferindo-se as margens imediatas às bordas, uma vez que, não obedecendo a este preceito, pode-se representar apenas tecido de granulação e/ou processo inflamatório secundário à reparação tecidual.³² Dada a natureza focal e segmentar das alterações vasculares da VL, múltiplas biópsias podem ser necessárias para representá-la adequadamente.³² Os exames mais adequados na investigação diagnóstica da

QUADRO 3: Diferentes estudos abrangendo o emprego da imunofluorescência direta em casos de vasculopatia livedoide, recuperados da literatura indexada no Medline (Pubmed)

Ano da publicação	Autores	Achados na IFD	Pacientes (n)
2010	Hisao and Wu ⁴³	100% positiva; padrão homogêneo;	27
2006	Hairston et al. ³⁴	fibrinogênio > C3 > IgM > IgA > IgG	42
1991	Yang et al. ⁴⁴	86.1% positiva; C3 > IgM > IgA > IgG	10
1983	Schornik et al. ⁴²	80% positiva; IgM > C3 > IgA > IgG	12
		Lesões em fase inicial: fibrina;	
		Lesões tardias: IgM, IgG, C3 e fibrina dentro e na parede dos vasos	15
1975	Schroeter et al. ⁴¹	100% positiva; IgM > C3 > IgG > IgA	15

VL encontram-se sumarizados no quadro 5. Com a evolução contínua da propedêutica laboratorial das desordens da coagulação, parece-nos que as formas de VL, consideradas outrora “idiopáticas”, serão cada vez menos comuns.³²

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da VL é variada.²¹ Seu caráter recorrente dificulta até mesmo a avaliação da eficácia de determinado fármaco ou medida, uma vez que a melhora da condição pode ser resultante da história natural da doença. No entanto, um parâmetro que pode auxiliar na avaliação terapêutica destes doentes é o sintoma da dor.

A dor na VL tem caráter isquêmico (por infarto cutâneo focal), conforme demonstrado por Hairston et al, por meio da aferição da tensão cutânea do oxigênio (TcPO₂), que se mostrou reduzida em seus doentes. Assim, a dor costuma estar presente em todos os indivíduos, afetando profundamente suas atividades sociais e laborais, afastando-os, por vezes, até do convívio familiar.³² Goerge et al utilizaram a escala visual de avaliação da dor em uma criança para quantificar de forma menos subjetiva a melhora da VL, sob tratamento de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular.²⁰ O método foi relevante e teve o curso paralelo à cicatrização das lesões.²⁰

Não é infrequente assistirmos doentes em que a VL apresenta-se refratária ao tratamento, especialmente em casos com ulcerações extensas e numerosas, intensamente dolorosas e de difícil cicatrização.⁴²

Várias modalidades terapêuticas têm sido empregadas, com variado grau de sucesso.¹⁷ O uso de corticosteroide tópico, sistêmico e intralesional é de pouca ou nenhuma eficácia.¹⁷ No entanto, todas as modalidades de tratamento propostas para a VL são embasadas no relato de casos isolados ou série de casos, estando, infelizmente, ausentes estudos clínicos de boa qualidade (prospectivos, randomizados e placebo-controlados), que preencham os critérios da

Cochrane.⁷⁰ Provavelmente, isto se deve em parte à relativa raridade da afecção, somado ao fato de ser doença debilitante e de grande morbidade, dificultando tais estudos do ponto de vista ético, especialmente o uso de placebo.

Uma vez que há um potencial envolvimento de mecanismos trombogênicos ou deficiência do processo fibrinolítico, as várias terapias objetivam modular ou interferir nos distúrbios hemostáticos microcirculatórios.^{17,21,32,42} Os principais grupos de drogas utilizadas na VL são:

(i) Drogas estimuladoras da atividade fibrinolítica endógena:

Inicialmente, utilizou-se a associação da fenformina (antidiabético) e etilestrenol, que aumentava a atividade fibrinolítica endógena pela ação no aumento da atividade das enzimas do plasminogênio.¹⁷ A fenformina foi retirada do mercado norte-americano pelos efeitos adversos e o etilestrenol é um esteroide anabolizante com alguma atividade progestágena e androgênica, cujo uso no Brasil é sujeito a controle especial.⁷¹ Ambas as drogas, quando utilizadas de forma isolada, não são efetivas. Outra droga esteroide androgênica, com atividade fibrinolítica utilizada na VL, é o danazol, 200mg, VO, ao dia.^{38,72-74}

O inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) é um importante inibidor do sistema fibrinolítico.¹⁹ Ele é constituído por uma glicoproteína de cadeia única, sintetizada no fígado, no tecido adiposo e nas células endoteliais.¹⁹ O PAI-1 é o inibidor primário tanto do t-PA quanto do ativador do plasminogênio tipo uroquinase.¹⁹ A síntese do PAI-1 é induzida sob a regulação de mediadores, como a endotoxina, IL-1, TNF- α , TGF-2 e lípidos.⁷² A descoberta de polimorfismos genéticos do promotor do PAI-1 esclareceu mais informações sobre sua função.¹⁹ O gene do PAI-1 tem vários loci polimórficos.¹⁹ O polimorfismo mais importante é a inserção-deleção 4G/5G dos pares de base 675 no início do promotor, o que afeta a ligação com proteínas

QUADRO 4: Diagnóstico diferencial das úlceras reticuladas das pernas

Doenças ou condição	Sugestões à diagnóstico
VASCULOPATIAS	
<i>Vasculite livedoide</i> Síndrome antifosfolípide	Anamnese, exame físico e histopatologia Anticorpos anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anticorpos anti- β 2glicoproteína I. Tromboses de repetição; história obstétrica de perdas fetais
<i>Paraproteinemia:</i> • Crioglobulinemia, • Crioglobulinas ao frio, • Criofibrinogenemia, • Macroglobulinemia, • Hiperglobulinemia	Dosagem das imunoglobulinas, cadeias kappa e lambda, crioglobulinas, aglutininas ao frio e criofibrinogênio
<i>Condições genéticas que predisõem à trombose (trombofilia hereditária):</i> • Mutação do fator V (Leiden)	Amplificação do gene, por PCR, seguido da análise do polimorfismo de tamanho do fragmento de restrição (PCR - RFLP) para mutação pontual R506Q do gene fator V
• Deficiência da proteína C e/ou S, proteína Z	Pesquisa de proteínas C e S livres e totais
• Hiper-homocisteinemia	Níveis plasmáticos de homocisteína e metabólitos relacionados estão elevados (acima de 13,9 micro mol por litro). Pesquisa por PCR das mutações A1298C e C677T da MTHFR
• Mutação do gene da protrombina	PCR-RFLP para mutação pontual G2021A do gene da protrombina (Fator F2)
• Mutação do promotor do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1)	Polimorfismo genético do inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) por PCR. O polimorfismo 4G/5G foi associado a concentrações plasmáticas do PAI-1. O alelo 4G associa-se a concentrações significativamente mais elevadas de PAI-1 do que o alelo 5G, principalmente na presença de valores elevados de triglicérides.
• Elevação da (apo)lipoproteína (a)	Dosagem sérica da (apo)lipoproteína(a)
VASCULITES	
<i>Poliarterite nodosa cutânea</i>	Livedo racemoso, nódulos subcutâneos nas pernas, mononeurite múltipla, úlceras
<i>Poliarterite nodosa sistêmica</i>	Idem + hipertensão arterial e insuficiência renal
<i>Poliangeíte microscópica</i>	Púrpura palpável, lesões tipo púrpura retiforme e úlceras reticuladas, mononeurite múltipla, pANCA positivo, doença pulmonar e renal
<i>Vasculites granulomatosas</i>	Púrpura palpável, lesões tipo púrpura retiforme e úlceras reticuladas, pANCA ou cANCA positivo, doença pulmonar e renal
<i>Vasculites dos pequenos vasos:</i> - Crioglobulinemia mista essencial - Doenças autoimunes do tecido conectivo	Púrpura palpável, crioglobulinas presentes Púrpura palpável, consumo do complemento sérico, FAN, anti-DNA positivo, alterações renais etc.
Insuficiência venosa crônica	Varizes, dermatite ocre, edema dos MMII, ultrassom doppler venoso alterado
Doença arterial periférica	Palidez cutânea, claudicação, úlceras dolorosas, ultrassom doppler arterial alterado
Úlceras pelo uso de hidroxiureia	Uso de hidroxiureia (ex: Policitemia Vera)

QUADRO 5: Exames para investigação diagnóstica da vasculopatia livedoide

Abordagem diagnóstica	Exames complementares
Doenças autoimunes do tecido conectivo	FAN, ANCA, anti-DNA dupla hélice, Anti-Ro, Anti-La, FR, C3, C4, CH50, hemograma completo, urina tipo I, além do exame físico.
Paraproteinemia	Dosagem das imunoglobulinas (IgM, IgG, IgA e IgE), eletroforese de proteínas, imunofixação, dosagem de cadeias kappa e lambda, além do exame físico.
Neoplasias	DHL, hemograma completo e anamnese dos diversos aparelhos, além do exame físico.
Doença vascular periférica	Palpação dos pulsos e estudo pelo ultrassom doppler arterial e venoso.
Trombofilias	<p>I. Adquiridas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticorpos anticardiolipina (IgM e IgG) • Anticoagulante lúpico • Anticorpos antiβ2glicoproteína I • Crioglobulinas, crioaglutininas, crio-fibrinogênio • Homocisteína (deficiência de ácido fólico, vitamina B12 e B6, insuficiência renal crônica, anemia perniciosa, uso de antagonistas do ácido fólico, antagonistas da vitamina B6, idade avançada) <p>II. Congênitas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutação do fator V (Leiden) • Mutação da protrombina • Mutação da MTHFR, hiper-homocisteinemia decorrente de defeito da cystathione-β-synthase e methionine-synthase • Polimorfismo do promotor do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) • Níveis séricos do ativador do plasminogênio tecidual (Pt-a) e do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) • Dosagem da lipoproteína (a) • Dosagem da antitrombina • Dosagem da proteína C e proteína S <p>III. De causa incerta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Níveis do fibrinopeptídeo A • Dosagem de d-dímeros • Atividade plaquetária

nucleares envolvidas na regulação da transcrição gênica.¹⁹ O alelo 4G parece ligar-se apenas ao estimulador; sendo assim, o genótipo 4G/4G determina uma maior síntese do PAI-1, enquanto o alelo 5G liga-se tanto ao estimulador quanto ao supressor, resultando em baixo nível de transcrição.¹⁹ A presença do genótipo 4G/4G do PAI-1 confere um aumento de cerca de 25% dos seus níveis séricos em relação ao genótipo 5G/5G, contribuindo, assim, para a redução da fibrinólise.¹⁹

Assim, atualmente, tem-se recorrido ao uso do fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) (Alteplase - ACTILYSE ©) em baixa dose.^{19,23} Klein & Pittelkow utilizaram o rt-PA na dose de 10mg, EV, a cada 4 horas, durante 14 dias.³⁷ Deng et al utilizaram o rt-PA na dose de 10mg, EV, ao dia, durante 2 semanas, porém, associado à heparina SC 5000 UI, a cada 12 horas, e AAS 81mg/dia.¹⁹

(ii) *Drogas inibidoras da formação do trombo (antiplaquetas):*

Drogas inibidoras da síntese de prostaglandinas, que modulam a agregação plaquetária, inibindo-a, são utilizadas no tratamento da VL: ácido acetilsalicílico, dipiridamol, cilostazol ou o grupo das tienopiridinas (clopidogrel, hidroclorato de ticlopidina, associados ou não ao AAS).¹⁷ Osada et al utilizaram o sarpogrelato (*Sarpogrelate hydrochloride*), uma droga antagonista do receptor 5-hidroxitriptamina_{2A} (5HT_{2A}) e, conseqüentemente, da serotonina.⁵⁶ O sarpogrelato tem ação antiplaquetária e antivasoconstritora, tendo sido usado na dose diária de 300mg, via oral. No entanto o doente apresentou neuropatia periférica durante o tratamento, que só regrediu com a introdução da varfarina.⁵⁶

(iii) *Drogas vasodilatadoras:*

A nifedipina, cilostazol (inibidor da fosfodiesterase III) e ácido nicotínico já foram empregados.¹⁷

(iv) *Drogas hemorreológicas:*

São medicamentos que têm como objetivo diminuir a viscosidade do sangue, aumentar a flexibilidade das hemácias e aumentar, assim, o aporte circulatório. São empregados com esta finalidade a pentoxifilina, 400mg, a cada 8 horas, via oral, e o cloridrato de buflomedil.⁷⁵ O buflomedil apresenta um efeito inibitório na agregação plaquetária e melhora a deformabilidade dos eritrócitos com fluibilidade anormal. Embora o mecanismo pelo qual o buflomedil induza a estes efeitos ainda não tenha sido definido, dados iniciais sugerem que estão envolvidos, em parte, fraco efeito antagonista não-específico do íon cálcio (somente *in vitro*) e efeito de bloqueio dos receptores alfa, não-específicos. A dose oral recomendada é de 150 mg, 3 a 4 vezes ao dia, ou 300 mg, 2 vezes ao dia.

(v) *Terapia moduladora da resposta linfocitária:*

A fototerapia sistêmica com PUVA (UVA+8-metoxipsoraleno oral) tem sido empregada por alguns autores.⁷⁶⁻⁷⁸ O PUVA foi iniciado com dose da UVA de 4J/cm², aplicado 2 a 3 vezes por semana, e com incrementos de 0,5 a 1J/cm² a cada tratamento, conforme tolerância.⁷⁷

(vi) *Terapias de mecanismos ainda pouco esclarecidos:*

Outros fármacos utilizados em relatos de casos foram imunoglobulina intravenosa, ciclosporina, oxigenioterapia hiperbárica e iloprost endovenoso.^{8,40,44,79-83}

A imunoglobulina endovenosa (IgEV) parece-nos uma alternativa terapêutica de exceção, dado o seu alto custo. Foi usada na dose de 0,5g/Kg/dia durante 3 dias consecutivos.⁸¹ Na Dermatologia, a IgEV tem sido usada em várias doenças autoimunes, predominantemente doenças bolhosas, como pênfigo vulgar e penfigoide bolhoso, e também nas colagenoses, como nas vasculites.^{81,84} O modo de ação não está completamente entendido. A IgEV é, geralmente, bem tolerada. Efeitos adversos, como cefaleia, calafrios, febre, náuseas, vômitos, dispneia e taquicardia, ocorrem em menos de 5% dos pacientes tratados.⁸¹ São raros os episódios de reação anafilática, falência renal e anemia hemolítica.⁸¹

A ciclosporina A (CsA) foi utilizada por Leclerc et al no tratamento da VL em 5 doentes, com bons resultados. O mecanismo de ação ainda é desconhecido.⁸² Sabe-se que a CsA atua como imunossupressora da atividade linfocitária. No entanto, parece, a princípio, que o linfócito não exerce papel relevante na fisiopatogenia da VL. O fator tecidual (FT) é um componente vital no desencadeamento da cascata de coa-

gulação; estudos demonstraram que a CsA inibe a expressão do FT em monócitos, por meio da inibição da transcrição gênica do FT, o que poderia contribuir para seu efeito benéfico na VL.⁸⁵⁻⁸⁷ Na Clínica Dermatológica do HC-FMUSP também se tem obtido bons resultados com o uso de CsA em doses similares àquelas utilizadas na psoríase (3 a 5mg/kg/dia). Entretanto, observa-se que, com a suspensão da droga, a recidiva da doença é frequente. A toxicidade renal e os efeitos imunossupressores da droga impedem o seu uso de forma contínua no tratamento da VL, prestando-se, porém, a tratamentos de resgate na falência de outras modalidades terapêuticas.

A oxigenioterapia hiperbárica (OTH) consiste na administração de uma fração inspirada de oxigênio próxima de 1 (oxigênio *puro* ou *a 100%*) em ambiente com uma pressão superior (geralmente 2 a 3 vezes) à pressão atmosférica ao nível do mar.⁸⁸ Este aumento de pressão irá resultar em um aumento da pressão arterial e tecidual de oxigênio muito significativo (perto de 2000 mmHg e 400 mmHg, respectivamente), o que fundamenta a maioria dos efeitos fisiológicos e terapêuticos do oxigênio hiperbárico.⁸⁸ Em consequência da lei de *Henry*, ao respirar oxigênio puro em meio hiperbárico verifica-se um aumento da pressão arterial de oxigênio que pode superar os 2000 mmHg a um valor ambiental de 3 atmosferas absolutas (ATA). O volume de oxigênio dissolvido e transportado pelo plasma, que é mínimo à pressão atmosférica, aumenta mais de 22 vezes.⁸⁸ Assim, se calcularmos o conteúdo plasmático de oxigênio (oxigênio dissolvido no plasma), verificamos que, ao nível do mar, a quantidade de oxigênio que o plasma transporta é em torno de 0,3 ml/dl enquanto a 3 ATA, o oxigênio dissolvido é aproximadamente 6 ml/dl.⁸⁸ Este último valor é suficiente para os consumos celulares em repouso, sem necessidade de qualquer contribuição do oxigênio ligado à hemoglobina.⁸⁸

Nos tecidos lesionados hipóxicos, a OHB, ao contribuir para a reversão desta hipóxia, estimula também a formação da matriz de colágeno, essencial para a angiogênese e cicatrização.⁸⁸ Sabe-se que a alternância hiperóxia/normóxia constitui um estímulo angiogênico significativo.⁸⁸ Outro dos efeitos já bem estabelecidos da OTH é o da melhoria da perfusão microvascular.⁸⁸ Este efeito estará, provavelmente, relacionado a um estímulo da síntese de Óxido Nítrico (NO) pelo oxigênio hiperbárico.⁸⁸ Em média, realizam-se sessões diárias de 90 a 120 minutos.

No HC-FMUSP, observamos 4 doentes portadores de VL para os quais se indicou a OTH (dados ainda não publicados). Estes doentes submeteram-se, durante o tratamento, entre 20 e 25 sessões até a cicatrização completa das lesões (Figura 7). A dor obteve alívio completo entre a 7^a e 12^a sessões. Atualmente,

no Brasil, a OTH teve sua cobertura pelos planos de saúde privados regulamentada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), por meio da Resolução Normativa 211 de 2010.⁸⁹ Entretanto, ainda são necessários estudos de boa qualidade científica para confirmar a eficácia da OTH na VL.

Tsutsui et al demonstraram marcada redução da expressão da trombomodulina (TM) nas células endoteliais de 4 doentes com VL.⁹⁰ Outro mecanismo que aumenta a agregação plaquetária é a expressão deficiente da trombomodulina, que também ativa a proteína C do sistema de anticoagulação. Sabendo-se que a prostaglandina I₂ (PGI₂) estimula a expressão da TM no endotélio, estes autores utilizaram o beraprost sódico, análogo da PGI₂, no tratamento da VL, na dose de 120 microgramas/dia, EV, inicialmente, e, posteriormente, na dose de 60 microgramas/dia, EV, associado ao AAS em baixa dose, como manutenção, obtendo melhora clínica nos 4 doentes.

(vii) Drogas anticoagulantes:

Devido aos mecanismos trombogênicos potencialmente envolvidos na VL, tratamentos baseados em medicamentos anticoagulantes têm sido frequentemente utilizados.^{8,42} Os anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K, especialmente a varfarina, têm sido empregados por vários autores.^{8,12,19,50,51,53,56,69} O INR (*International Normalized Ratio*), geralmente, é mantido entre 1,5 a 2,0.^{8,12} No entanto, o uso de anticoagulantes orais é, por vezes, de difícil manejo, dadas as interações medicamentosas frequentes e a interferência da dieta do paciente (oferta de vitamina K nos alimentos). Isto torna a manutenção dos níveis do INR trabalhosa, fazendo com que o uso destes agentes seja reservado a situações especiais, tais como

indivíduos com VL e episódios de trombose recorrentes, devido a mutações genéticas relacionadas a trombofilias ou síndrome antifosfolípide.

Quando opta pelo uso da varfarina, o clínico deve utilizar doses baixas no início do tratamento, não excedendo a 1 a 2mg ao dia, com incrementos diários lentos de 1 a 2mg até alcançar a dose necessária para atingir o INR desejado, ou associá-la, nos primeiros 3 a 5 dias, com heparina subcutânea.⁹¹ Esta prática tem sido utilizada para se evitar o consumo rápido das proteínas de anticoagulação vitamina K dependentes (proteína C, S e antitrombina), o que pode determinar o quadro de “necrose cutânea induzida por cumarínicos”, efeito adverso raro que ocorre em 0,01 a 1% dos doentes que utilizam estas drogas.⁹¹ A varfarina tem sido mantida pelo nosso grupo até cerca de 1 a 2 meses após a cicatrização das lesões, quando então é cessada e reintroduzida, se necessário, evitando-se, assim, os riscos de sangramento inerentes à anticoagulação prolongada.

Outra modalidade de anticoagulação, à qual nós temos dado preferência, é o uso de heparina via subcutânea.⁸ Vários autores têm utilizado minidoses de heparina ou mesmo doses plenas de anticoagulação.^{8,19-21,32,43,45,48,67,92-95}

Tanto a heparina não-fractionada (UFH, *unfractionated heparin*) quanto as heparinas de baixo peso molecular (LMWHs, *low-molecular weight heparins*) têm emprego estabelecido na prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e como terapia adjuvante nas síndromes ateroembólicas.⁹⁶ As LMWHs estão substituindo as UFH na terapêutica anticoagulante devido a um grande número de vantagens, que incluem um perfil farmacocinético mais previsível e facilidade de uso.⁹⁶ Entre as LMWHs, há diferenças, uma vez que são compostos heterogêneos produzidos por processos distintos e, portanto, com propriedades bioquímicas e farmacológicas diferentes. Entre as LMWHs utilizadas mais frequentemente, encontram-se a enoxiparina e a dalteparina.

A enoxiparina apresenta peso molecular de 4.500 daltons, com bioavaliabilidade de 90-92% e meia-vida de eliminação de 4,5 horas.⁹⁶ As doses profiláticas preconizadas da enoxiparina variam de: (i) 30 mg, 2 vezes ao dia, via SC, ou 40mg ao dia, nos casos de cirurgia de quadril; (ii) 30 mg, 2 vezes ao dia, via SC, iniciando-se entre 12-42 horas após cirurgia de joelho; (iii) 40mg, 1 vez ao dia, via SC, nos doentes agudamente doentes, e (iv) 40mg, 1 vez ao dia, 2 horas antes de cirurgia abdominal.⁹⁶ Nos doentes ambulatoriais com trombose venosa profunda, com ou sem embolia pulmonar, a dose preconizada é de 1mg/kg, via SC, 2 vezes ao dia, com varfarina associada.⁹⁶

A dalteparina tem peso molecular de 6.000 dal-



FIGURA 7: Paciente com vasculopatia livedoide, tratada com oxigenioterapia hiperbárica antes (esquerda) e depois (direita) de 20 sessões

tons, com bioavaliabilidade de 87% e meia-vida de eliminação de 3 a 5 horas.^{96,97} As doses profiláticas preconizadas da dalteparina variam de: (i) 5.000UI, 1 vez ao dia, via SC, no pós-operatório, nos casos de cirurgia de quadril; (ii) 2.500UI ou 5.000UI, 1 vez ao dia, via SC, 1 a 2 horas antes de cirurgia abdominal e, (iii) 5.000UI, 1 vez ao dia, via SC, nos doentes agudamente doentes, e (iv) 200UI/kg (máx. de 18.000UI), 1 vez ao dia, via SC, por 1 mês, e, então, 150UI/Kg (máx. de 18.000UI), 1 vez ao dia, via SC, por 5 meses, para profilaxia secundária em doentes com câncer em tratamento.⁹⁶ Nos doentes ambulatoriais com trombose venosa profunda, com ou sem embolia pulmonar, a dose preconizada é de 1mg/kg, via SC, 2 vezes ao dia, com varfarina associada.^{96,97}

As doses indicadas das UFHs e das LWMHs mais adequadas ao tratamento da VL ainda não estão estabelecidas.^{8,42} Hairston et al utilizaram enoxiparina em 2 doentes na dose de 2mg/kg/dia, e, posteriormente, 1mg/kg/dia.⁴² Di Giacomo et al utilizaram doses de enoxiparina 40mg/dia (5 doentes), dalteparina (3 doentes) 5.000UI/dia e heparina não-fracionada (3 doentes) 5.000UI, a cada 12 horas (Figura 8).⁸ Em 1991, Yang et al trataram 27 pacientes portadores de atrofia branca de Milian, durante um estudo observacional de 7 anos, com heparina não-fracionada 5.000 UI ao dia, em 70% destes doentes.⁶⁶ Os autores observaram significativo alívio da dor nestes doentes.⁶⁶

Hesse & Kutzner, em 2008, relataram sua experiência no tratamento de 22 doentes com atrofia branca de Milian ulcerada: 16 doentes receberam dalteparina (2.500UI), 1 vez ao dia, durante 14 dias, e, então, a cada 2 dias até a cicatrização das ulcerações; 4 doentes foram tratados com nadroparina (2.850UI; 0,3ml), em esquema de dose similar à dalteparina; 2 casos receberam enoxiparina.²¹ Todas estas doses foram abaixo da dose para profilaxia de trombose.²¹ O tempo médio de uso das LWMHs neste estudo foi de cerca de 7 semanas, sendo que, após 3 meses, as úlceras de 19 dos 22 doentes tinham cicatrizado e eles estavam assintomáticos.²¹

Goerge et al descreveram um doente pediátrico portador de VL, em que a única condição predisponente à trombose era a presença de níveis elevados da lipoproteína (a) [Lp(a)].²¹ A criança foi tratada com LWMH (enoxiparina), tendo regressão do quadro ulceroso e algico. A Lp(a) compete com o plasminogênio por se ligar aos seus resíduos lisina e, assim, bloquear sua capacidade fibrinolítica e a proteólise pericelular. Assim, altas concentrações da Lp(a) no plasma podem representar uma fonte potencial de atividade antifibrinolítica.⁹⁸

As heparinas, especialmente as LMWHs, apresentam efeitos antitrombóticos: (i) via efeito anti-Fator Xa da cascata de coagulação; (ii) aumentando



FIGURA 8: Paciente feminina de 35 anos, portadora de mutação heterozigota do fator V (Leiden) e anticardiolipina IgM, que recebeu enoxiparina 40mg, a cada 12 horas, via SC, durante 5 meses (imagem à esquerda, antes, e à direita, depois do tratamento), apresentando regressão completa da dor após 3 semanas de tratamento e cicatrização das ulcerações após 3 meses do início do uso da enoxiparina

também a atividade fibrinolítica por elevar a atividade do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e (iii) liberar o inibidor da via do fator tecidual (TFPI).²¹ As LMWHs também demonstram efeito anti-inflamatório, que é detectado mesmo com níveis teciduais 12 a 50 vezes menores.^{21,98} A enoxiparina apresenta ação inibidora sobre a expressão da P-selectina (CD-62P), reduz a expressão do ICAM-1 nas células endoteliais, diminui de maneira dose-dependente a expressão de metaloproteínas da matriz, exercendo, assim, suas funções anti-inflamatórias.^{21,99,100}

Os efeitos adversos do uso da enoxiparina são similares àqueles das heparinas não-fracionadas.⁴³ Estes paraefeitos incluem episódios hemorrágicos de grau menor e maior (incluindo sangramento intracraniano ou retroperitoneal) e plaquetopenia.⁴³ A monitorização do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPA) com as LWMHs não é necessária.⁴³ Tampouco é necessária a monitorização do INR, como é preciso com a varfarina.⁴³ No entanto, os doentes devem ser orientados quanto à possibilidade de eventos hemorrágicos ao receber tratamento anticoagulante, bem como serem observadas rigidamente as contraindicações de anticoagulação antes de se iniciar o tratamento.⁴³ Além disso, o risco de osteoporose deve ser avaliado ao se utilizar o tratamento com heparina, em decorrência de este efeito ser a principal complicação do tratamento, orientando-se, assim, a suplementação da dieta com cálcio.⁴³

As recomendações do "The Thrombosis Task

Quadro 6: Dados da literatura referentes ao uso de terapias anticoagulantes empregadas na vasculopatia livedoide

Tratamento	Dose e posologia	Autores	Ano	N. de doentes	Presença de trombofilia		
Heparina	Heparina não-fracionada	Jetton & Lazarus ⁹⁵	1983	1	ND		
		Heine & Davis ⁹²	1986	1	ND		
		Yang et al ⁶⁶	1991	19	ND		
		Lewerenz et al ⁴³	2004	1	Síndrome da plaqueta viscosa e mutação do fator V (Leiden)		
		Deng et al ¹⁹	2006	1	Homozigose do promotor (4G/4G) do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1)		
	Heparinas de baixo peso molecular (LWMHs)	5.000UI, via SC, a cada 12 horas, após o uso de rtPA, 10mg/dia, EV, durante 2 semanas	Di Giacomo et al ⁸	2010	3	Ausente	
			Enoxiparina 30mg, via SC, a cada 12 horas	Hairston et al ⁴²	2003	1	Mutação do fator V (Leiden)
			Enoxiparina 1mg/kg, via SC, a cada 12 horas	Hairston et al ⁴²	2003	1	Ausente
		Enoxiparina 1mg/kg, via SC, a cada 12 horas	Francès & Barete ⁹³	2004	2	ND	
			Meiss et al ⁴⁵	2006	1	Hiper-homocisteinemia por insuficiência renal crônica	
		Dalteparina 2.500UI ao dia, via SC, 14 dias, e, depois, a cada 2 dias	Hesse & Kutzner ²¹	2008	16	ND	
		Nadroparina 2.850UI ao dia, via SC	Hesse & Kutzner ²¹	2008	4	ND	
		Enoxiparina	Hesse & Kutzner ²¹	2008	2	ND	
		Enoxiparina, 20mg/dia, via SC. Metilprednisolona 32mg/dia, VO.	Cardoso et al ⁴⁹	2007	1	Síndrome de Sjögren e mutação da MTHFR com níveis normais da homocisteína	
		Enoxiparina	Goerge et al ²⁰	2010	1	Elevação dos níveis lipoproteína (a)	
		Dalteparina	Di Giacomo et al ⁸	2010	3	1 doente com anticorpos anticardiolipina IgM e IgG	
		Enoxiparina, 40mg/dia, via SC	Di Giacomo et al ⁸	2010	5	1 doente com mutação do fator V (Leiden) e 1 doente com deficiência da proteína C e S	
		Varfarina		Deng et al ¹⁹	2006	1	Homozigose do promotor (4G/4G) do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1)
				Browning & Callen ¹²	2006	1	Criofibrinogenemia e hiper-homocisteinemia
				Anavekar & Kelly ⁵¹	2007	1	Mutação heterozigota do gene da protrombina
Davis & Wysokinski ⁵²	2008			1	Mutação heterozigota do fator V (Leiden)		
Kavala et al ⁵⁴	2008			1	Mutação do fator V (Leiden)		
Osada et al ⁵⁷	2010			1	Ausente		
Di Giacomo et al ⁸	2010			5	2 doentes com mutação do fator V (Leiden)		

Legenda: ND, não detectada

Force”, do Comitê Britânico de Padronizações em Hematologia, são para que, ao se reintroduzir o uso de heparina dentro de um período de 100 dias, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada cuidadosamente no primeiro dia de uso.¹⁰¹ Embora o uso concomitante das heparinas com antiagregantes plaquetários (AAS) seja evitado, dada a possibilidade de maior risco de sangramento, a gravidade do quadro de VL pode indicar seu uso conjunto.⁴³

Em relação ao custo do tratamento com as heparinas, especialmente as LWMHs, ele geralmente é elevado, se comparado a outras abordagens como o uso do AAS combinado à pentoxifilina, varfarina, vasodilatadores, entre outros. No entanto, para doentes com doença resistente a outras abordagens, os benefícios do tratamento da VL com as LWMHs superam os custos por propiciar a possibilidade de um retorno às atividades sociais e laborais, diminuição da necessidade de internação ou cuidados de curativos e melhora na qualidade de vida.^{21,43} No entanto, trata-se de um tratamento de autorização comercial ainda não liberada e com ausência de estudos baseados em evidência.²¹ Pode ser, contudo, uma alternativa terapêutica viável no tratamento da VL, especialmente com a vantagem de tratar doentes com trombofilia documentada.⁴³

Os antagonistas da vitamina K (fenprocoumon, varfarina e acenocoumarol) são amplamente utilizados na prevenção de desordens tromboembólicas. Estes agentes determinam a inibição dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes (FII, FVII, FIX e FX).¹⁰² São administrados via oral, metabolizados por enzimas hepáticas do citocromo P450 (especialmente da subfamília CYP2C9) e excretados como metabóli-

tos inativos na bile. Apesar do custo relativamente baixo, têm desvantagens que incluem o início de ação mais lento, índice terapêutico estreito (complicações hemorrágicas), bem como numerosas interações com drogas e alimentos.¹⁰²

No quadro 6, podemos consultar as diferentes terapias anticoagulantes empregadas no tratamento da VL, que aparecem em artigos já publicados e indexados no Medline (PubMed).

CONCLUSÕES

A vasculopatia livedoide permanece como uma afecção ainda enigmática do ponto de vista de sua etiopatogenia, porém, cada vez mais, as formas outra designadas como idiopáticas têm se tornado aparentemente menos comuns. O caráter oclusivo da microcirculação cutânea está bem definido. A participação de condições trombofílicas congênitas e adquiridas, associadas aos casos de VL, quer como determinantes da trombose, quer como da deficiência da fibrinólise, ganha corpo a cada nova publicação referente a esta afecção. No futuro, a disponibilização de todo um perfil laboratorial de trombofilia provavelmente aumentará os achados desta associação.

O desafio permanece na condução clínica destes doentes, os quais, inequivocamente, sofrem com a dor, além da incapacidade laboral e afastamento social. Tal prejuízo da qualidade de vida destes indivíduos e o sofrimento físico e moral justificam, a nosso ver, várias das abordagens terapêuticas aqui referidas, mesmo que ainda não haja um corpo de evidências científicas estruturadas, segundo o conceito da Medicina baseada em evidências. □

REFERÊNCIAS

- Papi M, Didona B, De Pità O, Frezzolini A, Di Giulio S, De Matteis W, et al. Livedo Vasculopathy vs. Small Vessel Cutaneous Vasculitis. *Arch Dermatol*. 1998;134:447-52.
- Criado PR, Lavør IM, Landman G. Vasculopatia livedoide associada a anticorpos anticardiolipina. *Rev Bras Clin Terap*. 2001;27:195-8.
- Bard JW, Winkelmann RK. Livedo vasculitis: segmental hyalinizing vasculitis of the dermis. *Arch Dermatol*. 1967;96:489-99.
- Feldaker M, Hines EA, Kierland RR. Livedo reticularis with summer ulcerations. *Arch Dermatol*. 1955;72:31-42.
- Poletti ED, Muñoz Sandoval NR, Moreno González JL, Santacruz Torres A. Vasculopatia livedoide: significado actual. *Comunicación de dos casos. Dermatología Rev Mex*. 2008;52:175-81.
- Stevanovic DV. Atrophie blanche: a sign of dermal blood occlusion. *Arch Dermatol*. 1974;109:858-62.
- Winkelmann RK, Schroeter AL, Kierland RR, Ryan TM. Clinical studies of livedoid vasculitis (segmental hyalinizing vasculitis). *Mayo Clin Proc*. 1974;49: 746-50.
- Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, Criado PR. Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anti coagulant drugs - a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1340-6.
- Jorge AD, Fantini BC, Rivitti EA, Benabou JE, Vasconcellos C, Criado PR. Análise da frequência de trombofilia em pacientes com atrofia branca de Milian. *An Bras Dermatol*. 2007;82:25-33.
- Toth C, Trotter M, Clark A, Zochodne D. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. *Muscle Nerve*. 2003;28:634-9.
- Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. *Pathologic basis of disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co;1994. p.105-6.
- Browning CE, Callen JP. Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. *Arch Dermatol*. 2006;142:75-8.
- Cocuroccia B, Tonanzi T, Menagual G, Fazio M, Girolomoni G. Livedoid vasculopathy and skin ulcers in patients with inherited thrombophilia. *Eur J Dermatol*. 2002;12:360-3.
- Gibson GE, Li H, Pittelkow MR. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:279-81.
- Oh YB, Jun JB, Kim CK, Lee CW, Park CK, Kim TY, et al. Mixed connective tissue disease associated with skin defects of livedoid vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2000;19:381-4.
- Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*. 2002;147:905-13.
- Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyák K, Neumann HA. Atrophie blanche. *Int J Dermatol*. 1999;38:161-72.
- Franco RF. Trombofilias hereditarias. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2001;34:248-57.
- Deng A, Gocke CD, Hess J, Heyman M, Paltiel M, Gaspari A. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) treated successfully with tissue plasminogen activator. *Arch Dermatol*. 2006;142:1466-9.
- Goerge T, Weishaupt C, Metz D, Nowak-Göttl U, Sunderkötter C, Steinhoff M et al. Livedoid vasculopathy in a pediatric patient with elevated lipoprotein(a) levels: prompt response to continuous low-molecular-weight heparin. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):927-8.
- Hesse G, Kutzner H. Therapeutic use of low molecular weight heparin for capillaritis alba. *Phlebologie*. 2008;37:259-65.
- Boyvat A, Kundakçi N, Babikir MOA, Gürgey E. Livedoid vasculopathy associated with heterozygous protein C deficiency. *Br J Dermatol*. 2000;143:840-2.
- Klein KL, Pittelkow MR. Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:923-33.
- Peschen M, Rogers AA, Chen WY, Vanscheidt W. Modulation of urokinase-type and tissue-type plasminogen activator occurs at an early stage of progressing stages of chronic venous insufficiency. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:162-6.
- Pizzo SV, Murray JC, Gonias SL. Atrophie blanche. A disorder associated with defective release of tissue plasminogen activator. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110: 517-9.
- McCalmont CS, McCalmont TH, Jorizzo JL, White WL, Leshin B, Rothberger H. Livedo vasculitis: vasculitis or thrombotic vasculopathy? *Clin Exp Dermatol*. 1992;17:4-8.
- Serra S, Saavedra MJ, Salvador MJ, Reis JP, Malcata A. Livedoid Vasculitis in a patient with Antiphospholipid syndrome. *Acta Reumatol Port*. 2010;35:249-53.
- Grasland A, Crickx B, Blanc M, Pouchot J, Vinceneux P. Livedoid vasculopathy (white atrophy) associated with anticardiolipin antibodies. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000;151:408-10.
- Sopeña B, Pérez-Rodríguez MT, Rivera A, Ortiz-Rey JA, Lamas J, Freire-Dapena MC. Livedoid vasculopathy and recurrent thrombosis in a patient with lupus: seronegative antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2010;19:1340-3.
- Boyvat A, Kundakçi N, Babikir MOA, Gürgey E. Livedoid vasculopathy associated with heterozygous protein C deficiency. *Br J Dermatol*. 2000;143:840-2.
- Biedermann T, Flaig MJ, Sander CA. Livedoid vasculopathy in a patient with factor V mutation (Leiden). *J Cutan Pathol*. 2000;27:410-2.
- Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol*. 2006;142:1413-8.
- Gotlib J, Kohler S, Reicherter P, Oro AE, Zehnder JL. Heterozygous prothrombin G20210A gene mutation in a patient with livedoid vasculitis. *Arch Dermatol*. 2003;139:1081-3.
- Khenifer S, Thomas L, Balme B, Dalle S. Livedoid vasculitis associated with a double heterozygous Factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutations. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e811-3.
- Hegemann B, Helmbold P, Marsch WC. Livedoid vasculitis with ulcerations: the role of antithrombin III deficiency and its therapeutic consequences. *Arch Dermatol*. 2002;138:841-2.
- Tran MD, Bécherel PA, Cordel N, Piette JC, Francès C. "Idiopathic" white atrophy. *Ann Dermatol Venereol*. 2000;128:1003-7.
- Klein KL, Pittelkow MR. Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:923-33.
- Wakelin SH, Ellis JP, Black MM. Livedoid vasculitis with anticardiolipin antibodies: improvement with danazol. *Br J Dermatol*. 1998;139:935-7.
- Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome? *Br J Dermatol*. 1999;140:131-5.
- Magy N, Algrós MP, Racadot E, Gil H, Kantelip B, Dupond JL. [Livedoid vasculopathy with combined thrombophilia: efficacy of iloprost]. *Rev Med Interne*. 2002;23:554-7.
- Calamia KT, Balabanova M, Pernicario C, Walsh JS. Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V Leiden mutation: additional evidence for abnormal coagulation. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:133-7.
- Hairston BR, Davis MD, Gibson LE, Drage LA. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: report of 2 cases. *Arch Dermatol*. 2003;139:987-90.
- Lewerenz V, Burchardt T, Büchau A, Ruzicka T, Megahed M. Livedoid vasculopathy associated with heterozygous factor V Leiden mutation and sticky platelet syndrome. *Hautarzt*. 2004;55:379-81.
- Juan WH, Chan YS, Lee JC, Yang LC, Hong HS, Yang CH. Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. *Br J Dermatol*. 2006;154:251-5.
- Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoid vasculopathy. The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. *Eur J Dermatol*. 2006;16:159-62.
- Amato L, Chiarini C, Berti S, Massi D, Fabbri P. Idiopathic atrophie blanche. *Skinmed*. 2006;5:151-4.
- Rampf J, Sunderkötter C, Hirschfeld G, Scharfetter-Kochanek K, Weiss JM. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism associated with moderate hyperhomocysteinemia in a patient with livedo vasculopathy: treatment with vitamin supplementation and low molecular weight heparin. *Br J Dermatol*. 2006;155:850-2.
- Mimouni D, Ng PP, Rencic A, Nikolskaia OV, Bernstein BD, Nousari HC. Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol*. 2003;148:789-94.
- Cardoso R, Gonçalo M, Tellechea O, Maia R, Borges C, Silva JA, et al. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol*. 2007;46:431-4.
- Kawakami T, Kawasaki K, Mizoguchi M, Soma Y. Therapeutic effect of lipoprostaglandin E1 on livedoid vasculitis associated with essential cryoglobulinemia. *Br J Dermatol*. 2007;157:1051-3.
- Anavekar NS, Kelly R. Heterozygous prothrombin gene mutation associated with livedoid vasculopathy. *Australas J Dermatol*. 2007;48:120-3.
- Davis MD, Wysokinski WE. Ulcerations caused by livedoid vasculopathy associated with a prothrombotic state: Response to warfarin. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:512-5.
- Irani-Hakime NA, Stephan F, Kreidy R, Jureidini I, Almawi WY. Livedoid vasculopathy associated with combined prothrombin G20210A and factor V (Leiden) heterozygosity and MTHFR C677T homozygosity. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26:31-4.
- Kavala M, Kocaturk E, Zindanci I, Turkoglu Z, Altintas S. A case of livedoid vasculopathy associated with factor V Leiden mutation: successful treatment with oral warfarin. *J Dermatolog Treat*. 2008;19:121-3.

55. Tsai TF, Yang CH, Chu CY, Liou YH, Hsiao WC, Lin CT, et al. Polymorphisms of MTHFR gene associated with livedoid vasculopathy in Taiwanese population. *J Dermatol Sci*. 2009;54:214-6.
56. Antunes J, Filipe P, André M, Fraga A, Miltenyi G, Marques Gomes M. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) and prothrombin G20210A heterozygosity: response to t-PA therapy. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:91-2.
57. Osada S, Kimura Y, Kawana S. Case of livedoid vasculopathy with peripheral neuropathy successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol*. 2010;37:98-101.
58. Tabata N, Onami K, Ishibashi M, Yamazaki M. Livedo vasculopathy associated with IgM anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibody. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:313-4.
59. Milstone LM, Braverman IM, Lucky P, Fleckman P. Classification and therapy of atrophie blanche. *Arch Dermatol*. 1983;119:963-9.
60. Gray HR, Graham JH, Johnson W, Burgoon CF. Atrophie blanche: periodic painful ulcers of lower extremities. *Arch Dermatol*. 1966;93:187-93.
61. Milstone LM, Braverman IM. PURPLE (oops! atrophie blanche) revisited. *Arch Dermatol* 1998;134:1634.
62. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: neutrophilic muscular vessels and eosinophilic, granulomatous, and lymphocytic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2007;29:32-43.
63. Schroeter AL, Diaz-Perez JL, Winkelmann RK, Jordon RE. Livedo vasculitis (the vasculitis of atrophie blanche). Immunohistopathologic study. *Arch Dermatol*. 1975;111:188-93.
64. Shornick JK, Nicholas BK, Bergstresser PR, Gilliam JN. Idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:792-8.
65. Hisao PF, Wu YH. Distinct pattern of direct immunofluorescence in livedoid vasculopathy. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:240-3.
66. Yang LJ, Chan HL, Chen SY, Kuan YZ, Chen MJ, Wang CN, et al. Atrophie blanche: a clinicopathological study of 27 patients. *Chang Gung Med J*. 1991;14:237-45.
67. Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it? *Arch Dermatol*. 1998;134:491-3.
68. Su WPD, Winkelmann RK. Livedoid vasculitis. In: *Vasculitis*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1980. p. 297-306.
69. Callen JP. Livedoid vasculopathy: what it is and how the patient should be evaluated and treated. *Arch Dermatol*. 2006;142:1481-2.
70. Mulrow CD, Oxman AD, editors. Locating and Selecting Studies. *Cochrane Collaboration Handbook* [updated 9 December 1996]; Section 5. Available in *The Cochrane Library* [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 4. Oxford: Update Software; 1997.
71. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n.º98, de 20 de novembro de 2000. [Internet]. [acesso 30 Out. 2010]. Disponível em: www.mps.gov.br/anexos/centros_apoio/arquivos/14_2111156453182006_Resolu%C3%A7%C3%A3o%20da%20Diretoria%20Colegiada%20n%C2%BA%2098.doc
72. Samad F, Uysal KT, Wiesbrock SM, Pandey M, Hotamisligil GS, Loskutoff DJ. Tumor necrosis factor- α is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:6902-7.
73. Hsiao GH, Chiu HC. Livedoid vasculitis. Response to low-dose danazol. *Arch Dermatol*. 1996;132:749-51.
74. Hsiao GH, Chiu HC. Low-dose danazol in the treatment of livedoid vasculitis. *Dermatology*. 1997;194:251-5.
75. Drucker CR, Duncan WC. Antiplatelet therapy in atrophie blanche and livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:359-63.
76. Choi HJ, Hann SK. Livedo reticularis and livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:204-7.
77. Lee JH, Choi HJ, Kim SM, Hann SK, Park YK. Livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *Int J Dermatol*. 2001;40:153-7.
78. Tuchinda C, Leenutaphong V, Sudtim S, Lim HW. Refractory livedoid vasculitis responding to PUVA: a report of four cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:154-6.
79. Ravat FE, Evans AV, Russell-Jones R. Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2002;147:166-9.
80. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Bechara FG, Rotterdam S, Stücker M, et al. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:574-9.
81. Sobral Filho JF, Valdek MCO, Rodrigues LTD. Tratamento de vasculopatia liveoide com imunoglobulina intravenosa. *An Bras Dermatol*. 2008;83:372-4.
82. Leclerc A, Braeken C, Marot L, Tennstedt D, Lachapelle M. La vasculite liveoide. Traitement par ciclosporine: A propos de cinq cas. *Lés Nouvelles Dermatologiques*. 2000;19:356-60.
83. Yang CH, Ho HC, Chan YS, Liou LB, Hong HS, Yang LC. Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen. *Br J Dermatol*. 2003;149:647-52.
84. Rivitti E. Da Hemoterapia dessensibilizante do passado à Terapia imunomoduladora atual por Imunoglobulina Endovenosa em altas doses. *An Bras Dermatol*. 2005;80:643-50.
85. Hölschermann H, Kohl O, Maus U, Dürfeld F, Bierhaus A, Nawroth PP, et al. Cyclosporin A inhibits monocyte tissue factor activation in cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1997;96:4232-8.
86. Hölschermann H, Dürfeld F, Maus U, Bierhaus A, Heidinger K, Lohmeyer J, et al. Cyclosporine a inhibits tissue factor expression in monocytes/macrophages. *Blood*. 1996;88:3837-45.
87. Schabbauer G, Schweighofer B, Mechtcheriakova D, Lucerna M, Binder BR, Hofer E. Nuclear factor of activated T cells and early growth response-1 cooperate to mediate tissue factor gene induction by vascular endothelial growth factor in endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2007;97:988-97.
88. Fernandes TD. Hyperbaric medicine. *Acta Med Port*. 2009;22:323-34.
89. Ans.gov [Internet]. Oxigenoterapia hiperbárica. [acesso 22 Out. 2010]. Disponível em: www.ans.gov.br/portal/site/legislacao/legislacao_integra.asp?id=1974&id_original=0.
90. Tsutsui K, Shirasaki F, Takata M, Takehara K. Successful treatment of livedo vasculitis with beraprost sodium: a possible mechanism of thrombomodulin upregulation. *Dermatology*. 1996;192:120-4.
91. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg*. 2000;87:266-72.
92. Criado PR, Rivitti EA, Vasconcellos C, Valente NYS, Costa Martins JE. Manifestações Cutâneas das Trombofilias. *An Bras Dermatol* 2008;83:491-506.
93. Francês C, Barete S. Difficult management of livedoid vasculopathy. *Arch Dermatol*. 2004;140:1011.
94. Heine KG, Davis GW. Idiopathic atrophie blanche: treatment with low-dose heparin. *Arch Dermatol*. 1986;122: 855-6.
95. Jetton RL, Lazarus GS. Minidose heparin therapy for vasculitis of atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:23-6.
96. Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: implications for prescribing practice and therapeutic interchange. *P T*. 2010;35:95-105.
97. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):141S-59S.
98. Anglés-Cano E, de la Peña Díaz A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:261-75.
99. Peplow PV. Glycosaminoglycan: a candidate to stimulate the repair of chronic wounds. *Thromb Haemost*. 2005;94: 4-16.
100. Stevenson JL, Choi SH, Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins - correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7003-11.
101. Keeling D, Davidson S, Watson H; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2006;133:259-69.
102. Traumatam A, Seitz CS. The Complex clinical picture of side effects to anticoagulation. *Med Clin N Am*. 2010;94:821-34.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Paulo Ricardo Criado
Rua Carneiro Leão – 33 - Vila Scarpelli
CEP: 09.050-430, Santo André – SP
E-mail: prcriado@uol.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, Valente NYS, Aoki V, Carvalho JF, Vasconcellos C. Vasculopatia livedoide: uma doença cutânea intrigante. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):961-77.