

Manifestações cutâneas das trombofilias *

*Cutaneous manifestations of thrombophilia **

Paulo Ricardo Criado¹
Neusa Y. S. Valente⁴

Evandro A. Rivitti²
Jose Eduardo Costa Martins⁵

Cidia Vasconcellos³

Resumo: O escopo deste artigo é revisar os estados de hipercoagulabilidade sangüínea (trombofilias) mais provavelmente encontrados por dermatologista. Seus sinais cutâneos incluem o livedo reticular, necrose cutânea, ulcerações e isquemia digital, púrpura retiforme, além de úlceras nas pernas. Revisamos seu tratamento adequado, bem como ressaltamos as manifestações cutâneas que impõem pesquisa laboratorial de trombofilias e os exames indicados nessas situações.

Palavras-chave: Dermatopatias vasculares; Fator V; Púrpura; Trombofilia; Trombose; Úlcera da perna

Abstract: *The aim of this article is to review the hypercoagulable states (thrombophilia) most probably found by dermatologists; their cutaneous signs including livedo racemosa, skin necrosis, digital ischemia and ulcerations, retiform purpura and leg ulcers; their appropriate treatment; to describe the skin manifestations that require laboratory tests for thrombophilias and the tests indicated in these clinical conditions.*

Keywords: *Factor V; Leg ulcer; Purpura; Skin diseases, vascular; Thrombophilia; Thrombosis*

INTRODUÇÃO

Trombofilia é o termo atualmente utilizado para condições em que ocorrem fenômenos de hipercoagulabilidade sangüínea, determinando predisposição aumentada a eventos tromboembólicos.¹ Vários fatores de risco, genéticos ou adquiridos, compõem a patogênese da trombose, tanto no segmento arterial, como no venoso.^{1,2} Alguns desses indivíduos desenvolvem trombozes recorrentes apesar das medidas preventivas, ou desenvolvem trombozes em localizações incomuns.^{2,4} Esses doentes podem apresentar estado de hipercoagulabilidade oculto.² No quadro 1 encontram-se os fatores de risco genéticos e adquiridos relacionados a trombozes venosas.¹

Nos países ocidentais a incidência de trom-

boembolismo venoso (TEV) por ano é de cerca de um em cada 1.000 habitantes,^{5,6} ocasionando nos Estados Unidos cerca de 50.000 óbitos por ano.³ Vale ressaltar que fatores de risco para o TEV diferem daqueles da doença trombotica arterial (hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e diabetes melito, por exemplo, não aumentam o risco de TEV).³ Os fatores de risco adquiridos clássicos para o TEV incluem idade avançada, imobilização prolongada, cirurgia, fraturas, uso de anticoncepcionais hormonais, gestação, puerpério, neoplasias e síndrome antifosfolípide.³

O rastreamento de estados de hipercoagulabilidade na população geral é impraticável, tanto do ponto de vista clínico como econômico.² O escopo

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 31.10.2008.

* Trabalho realizado na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo, Brasil. Grupo de Estudos em Vasculites.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Dermatologista da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo Ambulatório do Grupo de Estudos em Vasculites da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Pesquisador do Laboratório de Investigação em Medicina 53 (LIM-53, Micologia Médica) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

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

³ Dermatologista, doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Vice-chefe do LIM-53 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Dermatologista, doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pesquisadora do LIM-53 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Dermatologista, professor titular do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe do LIM-53 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

deste artigo é revisar os estados de hipercoagulabilidade (trombofilias) possivelmente encontrados pelo dermatologista, descrever suas manifestações clínicas e dentre elas destacar as que necessitam pesquisa laboratorial e quais exames são indicados.

TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS

Um conjunto de anormalidades associadas à hiperatividade do sistema de coagulação e/ou à ocorrência de fenômenos trombóticos foi reconhecido a partir da década de 1950 e modificou a visão acerca do TEV.⁷ As deficiências herdadas da antitrombina (AT), proteína C (PC) e seu co-fator, a proteína S (PS), foram as primeiras causas identificadas de trombofilia.⁸ Na última década dois polimorfismos genéticos comuns foram reconhecidos como causas de hipercoagulabilidade: fator V mutante ou fator V G1691A (fator V Leiden)⁸ e a mutação do gene da protrombina (protrombina G20210A).⁹

O conceito de doença multigênica é aplicável ao tromboembolismo venoso (TEV).³ Dessa forma o TEV é agora reconhecido como modelo de doença multifatorial, sendo o evento trombótico o resultado de interações gene/gene e/ou gene/ambiente.

As deficiências dos inibidores naturais da coagulação (AT, PC e PS) são raras e detectadas em menos de 1% da população geral e em menos de 10% dos doentes com TEV (Tabela 1).⁸

Fator V de Leiden

O fator V de Leiden (FVL) – também conhecido como FVR⁵⁰⁶Q ou FV:Q⁵⁰⁶ – resulta em 95% dos casos de um único ponto de mutação na molécula do fator V da coagulação, na qual a arginina na posição aminoácido 506 é substituída pela glutamina.^{3,8} O ponto 506 é o sítio de clivagem em que a PC ativada atua na molécula do FVa.³ Essa pequena alteração na molécula torna o fator V ativado (FVa) extremamente resistente à atividade proteolítica da proteína C, o que é denominado fenótipo de resistência à proteína C (APC resistência ou APC-R).⁸ A heterozigose da mutação aumenta o risco de TEV em cerca de três a oito vezes e a homozigose em 50 a 100 vezes.³ O FVL é responsável por cerca de 14% a 25% dos casos de trombose familiar,^{8,9} contrastando com a raridade dos defeitos genéticos das proteínas do sistema de anticoagulação (a AT, PC e PS). O FVL é altamente prevalente em caucasianos, com frequências variáveis entre um a 15%, sendo o mais comum defeito genético nas trombofilias, encontrado em percentual que varia de 10% a 60% dos casos de TEV.¹⁰

Caso o doente com FVL apresente tromboes recorrentes, é requerida anticoagulação prolongada com varfarina, mantendo-se o RNI (*International Normalized Ratio*) entre dois e três.² A presença da mutação em um indivíduo assintomático não requer anticoagulação.²

QUADRO 1: Fatores de risco genéticos (hereditários) e adquiridos para eventos trombóticos

- | |
|---|
| <p>A. Causas de trombofilias hereditárias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deficiência de antitrombina 2. Deficiência da proteína C 3. Deficiência da proteína S 4. Mutação do fator V (Leiden) (resistência à proteína C ativada) 5. Mutação do fator II (protrombina) 6. Hiper-homocisteinemia 7. Níveis plasmáticos alterados dos fatores da coagulação <ol style="list-style-type: none"> a. Níveis elevados do fator VIII b. Níveis elevados do fibrinogênio c. Níveis elevados do fator IX d. Níveis elevados do fator XI 8. Mutação do fator XIII 9. Aumento do inibidor do ativador do plaminogênio tecidual 10. Diminuição do ativador do plaminogênio tecidual 11. Plasminogênio anormal 12. Disfibrinogenemia 13. Deficiência do co-fator II da heparina 14. Síndrome da plaqueta rígida <p>B. Causas de trombofilias adquiridas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome do anticorpo antifosfolípide 2. Hemoglobinúria paroxística noturna 3. Doenças mieloproliferativas 4. Gravidez e puerpério 5. Neoplasias 6. Síndrome nefrótica 7. Hiperviscosidade 8. Relacionada a drogas: <ul style="list-style-type: none"> • terapia de reposição hormonal • anticoncepcionais orais • tamoxifeno/raloxifeno • quimioterapia/talidomida • trombocitopenia-induzida pela heparina • necrose cutânea induzida por cumarínicos 9. Trauma e cirurgias 10. Imobilização prolongada 11. Policitemia vera 12. Vasculites 13. Cateter venoso central 14. Viagens prolongadas 15. Doença inflamatória intestinal 16. Hiper-homocisteinemia 17. Resistência à proteína C não relacionada ao fator V de Leiden |
|---|

Fonte adaptada: Garcia & Franco,¹ Johnson et al.,² Franco³ e Witlacth & Ortel.²⁷

Mutação G20210A do fator II (protrombina) da coagulação

Descrito há cerca de 10 anos, como a transição da guanossina para a adenosina, transição G → A no nucleotídeo 20210 na região não traduzida 3' do gene do fator II da coagulação.¹⁰ Essa mutação está associada à hiperprotrombinemia, aumento da formação de trombina e do risco de TEV.¹¹ A mutação ocor-

TABELA 1: Epidemiologia das trombofilias hereditárias e sua associação com tromboembolismo venoso

Herança de trombofilia	População geral caucasiana (% de portadores)	Doentes com TEV não selecionados (% de portadores)	Doentes com TEV selecionados (% de portadores)	Risco relativo de TEV (Estudos caso-controle)	Risco relativo de TEV (Estudos familiares)	Incidência anual de TEV (%)
Deficiência de AT	0,02 a 0,16	1,9	4,3	5	5 a 8	1 a 2
Deficiência de PC	0,2 a 0,4	3,7	4,8	6,5	5 a 8	1 a 2
Deficiência de PS	(-)	2,3	4,3	1,7	5 a 8	1 a 2
Fator V de Leiden	4,8	18,8	18	7 (heterozigotos) 40 a 80 (homozigotos)	2 a 4	0,19 a 0,67
Protrombina mutante (PT G20210A)	2,0	7,1	7,3	2 a 3	2	0,13
Fator V de Leiden + PTG20210A	0,01 (esperada)	(-)	2,2	20	6	0,57
Hiper-homo cisteinemia	5	13 a 25	10 a 25	2,5	(-)	(-)
MTHFR 677 TT	13,7	(-)	13,9	1	(-)	(-)

AT, antitrombina; PC, proteína C; PS, proteína S; MTHFR, metilenotetrahidrofolato-redutase; TVE, tromboembolismo venoso
 Fonte adaptada: De Stefano et al.⁸

re em cerca de um a 3% da população, e em percentual que varia entre seis e 18% dos doentes com TEV, sendo a segunda anormalidade genética mais comum.^{3,8} O diagnóstico é estabelecido por técnicas de análise gênica, de forma similar ao do FVL.³

Deficiência da antitrombina

A antitrombina (AT) ou antitrombina III é fator anticoagulante natural, que se liga ao heparan sulfato nas células endoteliais e inativa a trombina.² Inibe também o fator X ativado e, em menor intensidade, os fatores IX, XI e XII.¹³ A prevalência da deficiência herdada é de 1:5.000 habitantes.² Há dois tipos clínicos de deficiência da AT.^{2,3} No tipo I há redução funcional e quantitativa da AT.² No tipo II há produção relativamente normal com redução na função da AT.²

O risco de trombose aumenta quando a atividade funcional da AT se reduz para menos do que 80% do normal, com maior risco quando os níveis da AT são inferiores a 60% do normal.¹⁴ O nível da AT em heterozigotos é geralmente de 40% a 70% dos níveis normais.² A homozigose geralmente determina letali-

dade no embrião, a menos que não afete o sítio de ligação da heparina com a AT.² Na deficiência heterozigótica da AT o risco de TEV é cerca de 10 vezes.³ Manifesta-se clinicamente quando os níveis da AT são inferiores a 50% dos normais.²

O manejo dos doentes com tromboes pela deficiência da AT é realizado com o uso da heparina associada à AT exógena.² O objetivo é manter o TTPA entre uma vez e meia a duas dos valores normais.² O tratamento com varfarina, que pode aumentar os valores basais da AT, é recomendado aos doentes que sofreram evento trombótico.²

Deficiência das proteínas C e S

As proteínas C e S são anticoagulantes endógenos, vitamina K-dependentes, sintetizadas no fígado.^{2,15} A via correspondente à proteína C é a via anticoagulante endógena dominante.² A proteína C é ativada (PCa, proteína C ativada) *in vitro* pela clivagem de sua cadeia pesada pela trombina, durante a cascata de coagulação.² A PCa rapidamente inativa os fatores ativados V e VIII da coagulação.² A PCa também diminui

a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-I), aumentando o potencial fibrinolítico pela redução da inibição da conversão da plasmina em plasminogênio.²

A deficiência congênita da PC é transmitida como traço autossômico dominante, com prevalência de 1:200 a 1:300.² O gene que codifica a PC localiza-se no cromossomo 2 podendo ter mais de 150 mutações.¹² Níveis de PC < 2mg/L são prevalentes em 3,2% da população e se associam com risco de TEV ajustado para a idade, em torno de 3,4 vezes maior do que em doentes com níveis $\geq 2\text{mg/L}$.²

A proteína S (PS) é co-fator da PC que aumenta a atividade da PCa.² A PS, na presença de fosfolípidos, aumenta muito a taxa de inativação do FVa pela PCa, porém não tem atividade endógena anticoagulante ou fibrinolítica por si só.² A PS também tem uma atividade PCa-independente, reduzindo a degradação dos fatores II e X, através da ligação com os fatores V, VIII e X.¹⁶ A prevalência da deficiência da PS é estimada em 1:500.² É herdada com penetrância variável, e a homozigose se associa com a púrpura fulminante neonatal, caracterizada por trombose da microcirculação, com grave comprometimento cutâneo.¹⁷

As deficiências de PC e PS manifestam-se clinicamente quando seus níveis são < 50% do que os valores normais.^{12,18}

O diagnóstico das deficiências de AT, PC e PS é estabelecido por meio da dosagem das respectivas proteínas no plasma.³

Há pouca evidência que suporta os benefícios da anticoagulação profilática em doentes com deficiência da PC ou PS.² Entretanto, após um episódio trombótico, o tratamento com heparina deve ser instituído seguido pela introdução da varfarina, a qual deve ser ajustada a fim de se manter o RNI entre dois e três.²

Hiper-homocisteinemia

Elevadas concentrações da homocisteína (hiper-homocisteinemia, HHC) são relevantes ao estabelecimento de doença vascular precoce.² A HHC está presente em percentual que varia de 25% a 32% dos pacientes com doença arterial oclusiva periférica precoce, de forma significativamente maior do que na população geral.² A homocisteína é aminoácido sulfídrico derivado da conversão da metionina.⁸ A HHC moderada é fator de risco para oclusão arterial e venosa.⁸ Portadores homozigotos podem desenvolver HHC especialmente na presença de baixos níveis de folato.⁸ Entre caucasianos a prevalência do genótipo homozigoto (TT) é 13,7%, muito similar à encontrada entre os doentes com TEV, sugerindo que a pesquisa desse genótipo não apresenta utilidade clínica *per se*.⁸ O tratamento é realizado pela suplementação com folato (um a 3mg/dia) e vitaminas B6 e B12 se necessárias.²

Defeitos herdados combinados

O risco de um primeiro evento trombótico aumenta na presença de defeitos genéticos combinados.⁸ A combinação de moderada HHC com o FVL ou mutação do gene da protrombina produz aumento de 20 a 50 vezes no risco de TEV.⁸ A frequência de dupla heterozigose para o FVL e para a mutação do gene da protrombina é esperada na população geral em proporção de um caso para cada 1.000 indivíduos, conferindo risco 20 vezes maior para o TEV.⁸

TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS

Entre as causas adquiridas de trombose encontram-se a síndrome do anticorpo antifosfolípide, hemoglobinúria paroxística noturna, doenças mieloproliferativas, neoplasias, gestação e puerpério, síndrome nefrótica e hiperviscosidade.¹

Síndrome do anticorpo antifosfolípide

É caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF), desordens trombóticas e/ou perdas fetais recorrentes.²⁰ Os AAF são imunoglobulinas (Ig), especialmente IgG, IgM e IgA, que se ligam ao complexo formado por fosfolípidos aniônicos, principalmente a cardiolipina e proteínas plasmáticas.²⁰ Essas proteínas são basicamente a b-2-glicoproteína I (b2GP-I) e a protrombina, embora haja outros anticorpos contra a PC, PS, anexina e AT, por exemplo.²⁰

Os AAF podem ser detectados laboratorialmente: a) por interferir com os testes de coagulação *in vitro* dependentes de fosfolípidos, denominada fenômeno do anticoagulante lúpico (AL), ou b) pelo método do ensaio imunoenzimático (ELISA).²⁰ O segundo método detecta anticorpos contra o complexo proteína plasmática-fosfolípidos pelo uso de um fosfolípido como antígeno (especialmente a cardiolipina), os chamados anticorpos anticardiolipina (ACA), ou diretamente usando extratos purificados de proteína como antígeno (b2GP-I), denominados anticorpos antib2GP-I (Quadro 2).²⁰

Todas as faixas etárias são acometidas, com 70% das trombooses ocorrendo no território venoso e 30% no arterial.¹ Os acidentes cerebrovasculares são complicações frequentes.¹ As manifestações dermatológicas são amplas e classificadas em trombóticas e não trombóticas:²⁰⁻²³ (i) trombóticas (úlceras necróticas tipo vasculopatia livedóide ou tipo doença de Degos, úlceras necróticas extensas tipo pioderma gangrenoso, ulcerações periungueais, púrpura necrotizante, trombose venosa superficial tipo tromboflebite, gangrena digital, hemorragias subungueais lineares múltiplas, e necrose cutânea superficial disseminada ou púrpura retiforme) e (ii) não trombóticas (livedo reticular, livedo racemoso, acrocianose, anetodermia pri-

QUADRO 2: Anticorpos antifosfolípides

Anticoagulante lúpico

- constitui o melhor marcador de trombose e doença materna
- menos sensível, porém mais específico do que os ACA

Anticorpos anticardiolipina

- podem ser relevantes em títulos acima de 40; altos títulos são melhores marcadores de trombose
- IgG constitui melhor marcador de trombose que a IgM
- IgM, em baixos títulos, é comum em infecções, não se associando à trombose

Anticorpos antiβ2GP-I

- geralmente associados com outros anticorpos antifosfolípides (AAF)
 - bons marcadores de trombose e doença materna, especialmente se em altos títulos
 - títulos acima do percentil 99 da população saudável podem ser representativos
- Mais de um AAF em qualquer combinação constitui melhor marcador de trombose do que quando isolado; de forma conjunta os ACA e anti-β2GP-I são melhores marcadores do que ACA isolados
- Não se solicitam testes a menos que haja suspeita clínica de SAAF
- Os AAF podem estar presentes sem trombose em 5% a 10% da população geral saudável (a porcentagem aumenta com a idade); estados infecciosos (sífilis, hanseníase, tuberculose, parvovirose e adenovírus), drogas (hidantoína, clorpromazina, hidralazina, estreptomina, procainamida), doença neoplásica e paproproteinemias podem relacionar-se com a presença de AAF
- Os AAF são solicitados rotineiramente no lúpus eritematoso sistêmico; são positivos em cerca de 50% dos doentes, e cerca de 70% desenvolverão trombose após 20 anos de seguimento.

ACA, anticorpos anticardiolipina
 AAF, anticorpos antifosfolípides
 Fonte adaptada: García-García.²⁰

mária, síndrome dos dedos azuis, púrpura pigmentosa crônica e urticária crônica). O envolvimento cutâneo na SAAF é comum (Tabela 2 e Figura 1).^{20,24,25} O exame anatomopatológico pode revelar trombose de veias, arteríolas e artérias de pequeno a médio calibre na pele (derme e tecido subcutâneo), sem componente inflamatório na parede do vaso.²⁰ Esse tipo de achado é muito incomum no livedo reticular (com exceção do livedo reticular no contexto da síndrome antifosfolípide catastrófica, denominada síndrome de Asherson), e quando ele é evidente ocorre tanto no centro (área pálida) como na borda do livedo (área eritematosa violácea).²⁰

Os critérios para o diagnóstico da SAAF foram estabelecidos em 2004 (Quadro 3). Infelizmente os achados dermatológicos não são valorizados entre os critérios clínicos, talvez em parte pela ausência de representação da especialidade durante os congressos sobre o tema.²⁶

No tocante às manifestações dermatológicas, deve ser lembrado que elas podem auxiliar o diagnóstico, porém nem sempre têm tratamento efetivo.²⁰ O livedo reticular não melhora apesar do tratamento anticoagulante, e não há terapia satisfatória até o momento.²⁰ A necrose cutânea extensa e a gangrena digital requerem anticoagulação oral (varfarina) com a manutenção do RNI entre dois e três, como no caso de doentes com trombozes em outros órgãos.²⁰ As pseudovasculites (lesões de púrpura, pequenas pápulas,

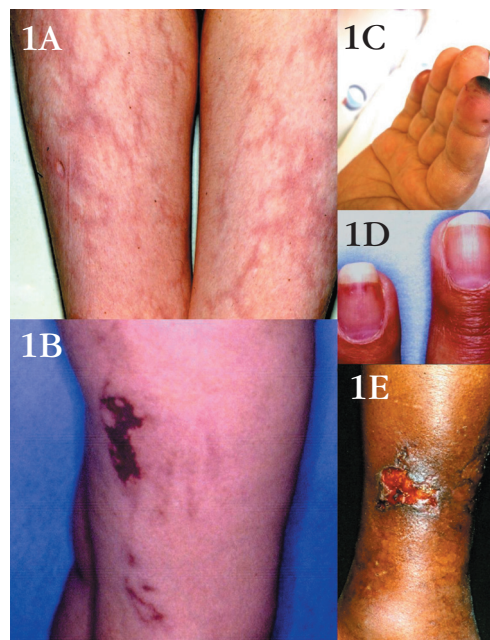


FIGURA 1. Manifestações cutâneas da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF). 1A, livedo racemosa (notar que a trama eritemato-violácea não se fecha completamente). 1B, púrpura necrotizante (também denominada de púrpura retiforme). 1C, necrose digital. 1D, hemorragias subungueais. 1E, úlcera de perna necrótica e dolorosa

nódulos violáceos e eritematosos, além de necrose cutânea focal) ou a vasculopatia livedoide-símile podem responder doses baixas de ácido acetilsalicílico (AAS, 100mg/dia VO) ou agentes antiplaquetários.²⁰ No entanto, frente a manifestações desse tipo graves ou

QUADRO 3: Critérios diagnósticos para síndrome do anticorpo antifosfolípide**Critérios clínicos****Trombose vascular**

Um ou mais episódios de trombozes venosa, arterial ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão (excluindo-se trombose venosa superficial). Esse evento deve ser confirmado por técnicas de imagem, ultra-sonografia Doppler, e/ou estudo histopatológico (a trombose não deve ser acompanhada por inflamação na parede do vaso).

Morbidade gestacional

- Uma ou mais perdas fetais sem explicação de fetos morfológicamente normais (confirmada por ultra-sonografia ou exame fetal direto) na 10ª semana de gestação ou após ou
- Um ou mais nascimentos prematuros de neonatos normais na 34ª semana, ou antes, devido à eclampsia, pré-eclampsia grave ou insuficiência placentária grave (essas situações devem ser definidas de acordo como o American College of Obstetricians and Gynecologists) ou
- Três ou mais abortos não explicáveis antes da 10ª semana, exceto devido a anormalidades anatômicas na mulher ou alterações cromossômicas paternas ou maternas.

Critérios laboratoriais

- Anticoagulante lúpico presente (de acordo com a padronização da International Society of Thrombosis and Hemostasis)
- Anticorpos anticardiolipina IgG e/ou IgM em títulos médios a altos > 40 GPL ou MPL, ou > percentil 99 da população saudável aferidos por técnica padronizada do ELISA.
- Anticorpos antiβ₂glicoproteína 1 (antiβ₂GPI) IgG e/ou IgM em títulos acima do percentil 99 da população saudável aferidos por técnica padronizada do ELISA.

Os doentes podem ser divididos em três categorias de acordo com seus critérios laboratoriais: I- mais de um critério presente em qualquer combinação; IIa- AL isolado; IIb- ACA isolada; IIc- antiβ₂GPI

A utilidade clínica dos ACA classe IgA ainda não se encontra estabelecida, e sua aferição não é rotineiramente recomendada.

O diagnóstico de SAAF definitiva é considerado se estão presentes pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial em duas ocasiões com intervalo de pelo menos de 12 semanas.

O diagnóstico de SAAF definitivo deve ser evitado quando o intervalo entre os AAF positivos e as manifestações clínicas for inferior a 12 semanas ou superior a cinco anos.

ACA, anticorpos anticardiolipina

AAF, anticorpos antifosfolípidos

AL, anticoagulante lúpico

Fonte adaptada: García-García.²⁰

recorrentes, a anticoagulação deve ser considerada.²⁰

Hemoglobinúria paroxística noturna

É doença clonal, adquirida com cerca de dois a seis casos por milhão de habitantes/ano, ocorrendo em qualquer idade, porém com pico médio aos 35 anos.¹ Manifesta-se clinicamente como hemólise intravascular, acompanhada de hemoglobinúria, pancitopenia e eventos trombóticos.¹ Púrpura extensa é achado freqüente.¹

Doenças mieloproliferativas

A mielofibrose (metaplasia mielóide agnôgena) progride para a falência da medula óssea (MO) ou transformação blástica, podendo ocorrer manifestação trombótica, principalmente no sistema porta, quando há trombocitose após esplenectomia.¹ A policitemia vera (PV) e a trombocitemia essencial (TE) têm a maioria dos eventos trombóticos ocorrendo na apresentação ou durante os dois anos que precedem seu diagnóstico.¹ A trombose arterial é comum, acometendo coronárias, sistema nervoso central (SNC) e vasos periféricos; já o segmento venoso mais envolvido é o das veias mesen-

téricas, porta, cava inferior e cerebrais.¹ A eritromelalgia caracteriza-se por eritema e dor nas extremidades, podendo evoluir para quadro isquêmico grave e até gangrena periférica.¹ A resposta ao AAS é excelente, aliviando e na maioria das vezes revertendo o quadro clínico.¹

Neoplasias malignas

Eventos tromboembólicos ocorrem em cerca de 10 a 15% dos doentes com malignidade.¹ Em achados de necropsia, a freqüência de trombose chega a 30%, sendo a segunda maior causa dos óbitos.¹ As neoplasias mais associadas são as do pulmão, pâncreas, estômago, intestino, ovários e próstata.¹

A incidência de neoplasia é maior em doentes com trombose venosa sem causa definida, especialmente no TEV recorrente.¹ Podem comprometer tanto o segmento arterial como o venoso, e deve ser feita pesquisa criteriosa de neoplasia nesses pacientes.¹

Doentes com neoplasia apresentam alto risco de TEV pós-operatório, estando indicada, na eventualidade de cirurgia, a profilaxia com heparina, mantida por intervalo de duas a quatro semanas no pós-operatório.¹

TABELA 2: Manifestações cutâneas na síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Achados dermatológicos	Porcentagens ^a	Porcentagens ^b
Livedo reticular / racemoso	24,1	25,5 (17,5 como primeira manifestação)
Tromboflebite superficial	11,7	5
Úlceras da perna	5,5	4,5
Pseudovasculite	3,9	3
Gangrena digital	3,3	7,5
Necrose cutânea	2,1	3,5 (localizada), 2 (extensa)
Hemorragias subungueais	0,7	5
Púrpura trombocitopênica	3,5	-
Anetodermia primária	2	-

^asérie de 1.000 doentes com síndrome do anticorpo antifosfolípide, Cervera *et al.*²⁴ ^bsérie de 200 doentes com síndrome do anticorpo antifosfolípide, Francès *et al.*²⁵
 Fonte adaptada: García-García.³⁰

Gravidez e puerpério

A gravidez confere risco cinco ou seis vezes maior de TEV, sendo maior ainda no puerpério (até seis semanas após o parto).^{1,27} O risco de trombose venosa profunda (TVP) aumenta durante a gravidez, com quase 50% dos eventos no terceiro trimestre.²⁷ O risco de TEV com a gravidez se multiplica quando há trombofilia co-existente.²⁷

Drogas relacionadas a risco de trombose

A terapia hormonal com anticoncepcionais hormonais (ACH), reposição hormonal ou tamoxifeno tem-se associado com o TEV, assim como com quimioterápicos e talidomida.²⁷ A incidência anual de TVP em mulheres utilizando ACH é de dois ou três casos em 100.000, comparados a 0,8 caso em 100.000 mulheres que não usam ACH.²⁷ O risco de TEV é maior com ACH de maior conteúdo de estrógenos e naqueles com progestágenos de terceira geração (desogestrel ou gestodene),²⁷ que diminuem a AT e a PS, além de aumentar fatores pró-coagulantes, reduzindo a atividade da PCa e determinando estado de hipercoagulabilidade.²⁶ O estudo Women’s Health Initiative (WHI) demonstrou que a terapia de reposição hormonal duplica o risco de TEV.²⁸ Mulheres com câncer da mama sob quimioterapia e uso de tamoxifeno apresentam efeito pró-coagulante adicional significativo.²⁹ Por sua vez, a talidomida administrada junto com corticosteróides ou combinada à quimioterapia para o mieloma múltiplo aumenta significativamente o risco do TEV, sendo a profilaxia para trombose indicada nesta última situação.³⁰

A trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) consiste em reação auto-imune à droga que ocorre em 5% dos doentes em uso de heparina não fracionada.²⁷ A HIT deve ser lembrada frente a doentes com complicações trombóticas durante o uso de heparina.²⁷ Raramente descrevem-se casos de necrose cutânea extensa associada ao uso de heparina de baixo peso molecular, como a enoxiparina, em doen-

tes que apresentam trombofilias herdadas (como FV L ou mutação do gene da protrombina).³¹

Síndrome nefrótica

Pacientes com essa afecção têm risco de trombose (arterial e venosa) estimado entre 10% e 40%.²⁷ A patogênese do TEV parece ser decorrente da perda urinária dos anticoagulantes naturais (AT, PC e PS).²⁷

Doença inflamatória intestinal

A doença de Crohn e a retocolite ulcerativa associam-se a aumento no risco do TEV.³² Em um estudo retrospectivo, o risco do TEV nesses doentes foi três vezes maior.³² No entanto, o assunto é ainda debatido, com poucos dados prospectivos confirmando essa associação.²⁷ Bernstein *et al.*³³ concluíram que os doentes com esse grupo de manifestações têm maior risco de doença tromboembólica arterial cerebral, independente da doença de base e do gênero. O tabagismo, aspectos protrombóticos da doença inflamatória sistêmica ou a predisposição genética podem contribuir para tal risco.³³

Resistência à proteína C ativada

Essa situação ocorre na ausência da mutação do fator VL sendo fator de risco independente para o TEV.³² Causas adquiridas incluem gravidez, uso de ACH, FVIII elevado, fator II elevado e anticorpos antifosfolípidos.³²

FATORES DE RISCO TRANSITÓRIOS

Trauma, cirurgia, viagens de longa duração, imobilização, instalação de cateter venoso central são fatores de risco transitórios.³¹ Qualquer tipo de viagem pode aumentar o risco de TEV, sendo a duração da viagem o fator-chave que determina o risco.³² Viagens por carro, trem, avião ou ônibus por quatro ou mais horas consecutivas, duplicam o risco de TEV, que persiste ao longo de várias semanas.³²

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS A TROMBOFILIAS

Em várias condições já citadas, alterações cutâneas podem constituir a primeira, ou a mais evidente manifestação do episódio de trombose. O fenômeno trombótico pode ser conseqüente a diversas trombofilias adquiridas ou congênitas, como as manifestações dermatológicas trombóticas da SAAF (tromboses superficiais, ulcerações, púrpura necrotizante, hemorragias subgungueais, gangrena digital, necrose cutânea extensa e púrpura retiforme),²¹⁻²³ a necrose cutânea pela varfarina,³⁴ as úlceras dos membros inferiores que não cicatrizam com tratamento apropriado,³⁵ as púrpuras retiformes,³⁶⁻³⁸ o livedo racemoso que evolui para necrose,³⁹ a vasculopatia livedóide associada com trombofilia,⁴⁰⁻⁴⁶ as ulcerações tipo doença de Degos.⁴⁷ A seguir serão discutidas algumas condições dermatológicas em particular.

Vasculopatia livedóide

Apesar de não ser consenso, atualmente a maioria dos autores considera a vasculopatia livedóide (VL) uma forma de tromboembolismo venoso localizado, ou seja, doença multigênica e multifatorial.⁴⁰⁻⁴⁶ De maneira geral, os três principais fatores que predis põem à trombose são: lesão endotelial, alterações do fluxo sanguíneo e alterações sanguíneas levando à hipercoagulabilidade.⁴⁰ De fato, na literatura encontram-se relatos associando a vasculopatia livedóide a diversas condições clínicas que, à primeira vista, podem parecer não ter nenhuma conexão entre si, mas analisadas mais atentamente, estarão relacionadas direta ou indiretamente ao risco aumentado de trombose.⁴⁰⁻⁴⁶ Jorge *et al.*⁴⁰, no Brasil (HC-FMUSP), estudaram a frequência de trombofilia de origem genética e adquirida entre doentes com VL, encontrando associação com tais anormalidades em 44% dos nove doentes da série de casos, casuística comparável a diversas séries da literatura.^{44,45} Hairston *et al.*⁴⁴, na Mayo Clinic (EUA), encontraram anormalidades de trombofilia em 44,1% dos 29 doentes com VL.

Necrose cutânea induzida por cumarínicos

A necrose cutânea associada ou induzida por cumarínicos consiste em efeito adverso raro e ocorrendo em 0,01 a 1% dos doentes que utilizam essas drogas.³⁴ A necrose pela varfarina é entidade bem estabelecida e com a qual todos os clínicos deveriam familiarizar-se.³⁴ A morbidade associada é alta, frequentemente necessitando de intervenções cirúrgicas com desbridamento local amplo, enxertia ou até mesmo amputação.³⁴ A incapacidade no reconhecimento precoce e no tratamento pode ocasionar o óbito.³⁴

A instalação do processo é precedida por parestesia ou sensação de pressão local, associada com eritema que geralmente tem bordas pouco definidas.³⁴ As

lesões se tornam dolorosas, bem localizadas e inicialmente revelam-se eritematosas ou hemorrágicas (purpúricas ou equimóticas).³⁴ O edema dérmico e subcutâneo produz aspecto de *peau d'orange* tornando as bordas geograficamente delimitadas, o que por vezes origina o aspecto de púrpura retiforme.³⁴ Nas primeiras 24 horas, surgem bolhas hemorrágicas dentro das lesões, sinal de dano cutâneo irreversível, e a necrose de toda espessura da epiderme é inevitável.³⁴ A escara eventualmente se desprende, revelando o defeito que se estende na profundidade, por vezes ao subcutâneo.³³ Essa condição geralmente ocorre em mulheres de meia-idade, frequentemente na perimenopausa, acometidas de obesidade e sob tratamento de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.³⁴ Os primeiros sintomas surgem entre um e 10 dias a partir do início do tratamento com varfarina, sendo a mama o local mais comum, seguido por nádegas e coxas.³⁴ Nos homens às vezes a pele peniana pode ser acometida.³⁴

A histopatologia revela dano da microvasculatura com trombos de fibrina nas vênulas pós-capilares e pequenas veias, necrose difusa de derme e subcutâneo.³⁴ Achados microscópicos idênticos têm sido observados na doença renal terminal com calcifilaxia,⁴⁸ na embolia por colesterol,⁴⁹ criofibrinogenemia,⁵⁰ necrose cutânea pela SAAF^{51,52} ou mesmo no pioderma gangrenoso.⁵³

Após o início da varfarina, tanto os níveis como a atividade da PC caem abruptamente, comparados aos níveis de outros fatores da coagulação vitamina K-dependentes, como os fatores IX e X, e a protrombina, levando a oclusões trombóticas e à necrose.³⁴

A prevenção dessa condição pode ser alcançada aumentando-se progressivamente as doses da varfarina ao longo de um período de tempo maior no início do tratamento, em doentes considerados de risco para esse evento (mulheres de meia-idade que iniciam tratamento para doença tromboembólica).³⁴ Grandes doses de varfarina devem ser evitadas.³⁴ A interrupção ou a continuidade do tratamento com varfarina não altera a cura ou a progressão da escara.³⁴ A fim de manter os níveis da PC durante o período crítico do início do uso da varfarina, dose inicial baixa, de um a 2mg por dia VO, deve ser usada com incrementos diários lentos de um a 2mg/dia, até alcançar o RNI desejado, em cerca de 10 dias.³⁴

Necrose cutânea pela heparina

O uso de heparina por via intravenosa ou subcutânea também pode originar necrose cutânea, clinicamente indistinguível da necrose pela varfarina.^{31,54} A necrose cutânea pela heparina surge entre o quinto e o 10º dia do tratamento.³⁴ Os achados histopatológicos são similares aos da varfarina e outras síndromes de oclusão microvascular.³⁴ As regiões mais acometidas são a parede abdominal, as extremidades superiores e inferiores, nariz e o dorso das mãos.³⁴

QUADRO 4: Recomendações de investigação de trombofilias herdadas

Trombose idiopática e/ou em idade igual ou inferior a 50 anos;*
 Histórico de trombozes recorrentes;
 Localização incomum de trombose (mesentérica, esplênica, portal, hepática, cerebral);
 Parentes de primeiro grau com trombose, particularmente de doentes acometidos pela trombose antes dos 50 anos de idade;
 Evento trombótico durante a gestação;
 Evento trombótico durante o uso de anticoncepcionais hormonais.

* Caso o paciente não tenha evidência de fator de risco adquirido e se tiver ≤ 50 anos quando apresentou trombose idiopática, recomenda-se a pesquisa de trombofilia herdada.

Fonte adaptada: Whitlacth.²⁷

Púrpura retiforme

A púrpura retiforme (PR) é forma incomum de púrpura em padrão livedóide, reticulado ou arciforme, com contornos geográficos, que morfológicamente reflete a oclusão da vasculatura dérmica e subcutânea.³⁸ O diagnóstico diferencial da PR inclui a calcifilaxia, a necrose cutânea induzida pela varfarina ou heparina e pelos anticorpos antifosfolípidos, além de variadas entidades clínicas decorrentes de vasculites, oclusão vascular, coagulação sangüínea alterada e alterações hematológicas como a crioglobulinemia.³⁸ A PR não palpável (não inflamatória) pode estar relacionada com tamponamento plaquetário da microvasculatura, embolização, oclusão por eritrócitos, microorganismos angioinvasivos, crioprecipitinas, trombofilias e alterações no controle da coagulação, como coagulação intravascular disseminada ou púrpura fulminante.^{38,55} Recentemente Blume & Miller⁵⁶ relataram o caso de doente com câncer prostático metastático, tratado durante quatro semanas com gefitinib, o qual desenvolveu extenso livedo reticular que evoluiu para PR com áreas de necrose, justificado pelo aumento na agregação plaquetária e nos níveis de tromboxano em doentes tratados com gefitinib.⁵⁷

Quem deve ser investigado para fatores de risco herdados ou adquiridos de trombofilia?

Ao se produzirem recomendações em relação a quais doentes devam ser investigados laboratorialmente, deve-se ressaltar que: (i) há diferentes indicações para a recomendação dos testes de trombofilias, havendo consenso limitado para essas indicações;²⁷ (ii) as recomendações de indicação dos exames infelizmente nunca levam os achados dermatológicos em consideração primária, talvez, em parte, pela escassez de estudos relevantes que envolvam a comunidade dermatológica.

Para as trombofilias herdadas alguns autores consideram as indicações listadas no quadro 4.^{27,58-60} Por outro lado, a avaliação para trombofilias adquiridas deve ser considerada em todo doente que não preencha os critérios do quadro 4 e tenha tido um primeiro episódio de trombose venosa profunda.²⁷ Outro aspecto a se considerar é se cabe submeter a exames os parentes do doente em que se descobriu trombofilia genética.²⁷ As trombofilias herdadas são transmitidas em herança autossômica dominante; entretanto, as mutações gênicas comuns às trombofilias são de expressividade clínica variável, de forma que nem todos os pacientes com trombofilia herdada irão desenvolver trombose.⁶¹ Em revisão de 723 parentes de primeiro e segundo grau de 150 doentes índices tanto com FVL e mutação do gene da protrombina, ou

QUADRO 5: Investigação laboratorial para doentes potencialmente portadores de trombofilia

Pesquisa da resistência à proteína C ativada (RPCA) com exame da coagulação que dilui o plasma do doente em plasma deficiente em fator V ou exame genético (reação em cadeia da polimerase, PCR) para o fator V de Leiden;
 Confirmação dos resultados positivos nos exames de coagulação para RPCA, com exames genéticos (PCR);
 Teste genético (PCR) para mutação da protrombina (G20210A);
 Teste funcional da antitrombina (co-fator da heparina);
 Teste funcional da proteína C;
 Teste funcional da proteína S conjuntamente com ensaio imunológico da proteína S total e livre;
 Testes de coagulação para pesquisa do anticoagulante lúpico e ELISA para anticorpos anticardiolipina (ACA) IgM/IgG e anti- β_2 -glicoproteína I;
 Medida em jejum dos níveis plasmáticos totais da homocisteína;
 Dosagem de crioprecipitinas (crioglobulinas, crioaglutininas e crio-fibrinogênio).

Fonte adaptada: Bauer.⁵⁸

deficiência de antitrombina, PC ou PS, os parentes com deficiência de PS tinham risco relativo (RR) de 8,5 para ter trombose ao longo da vida e parentes com FVL tinham RR menor, de 2,2 porém maior que o dos controles.⁶² A utilidade desses testes em parentes assintomáticos é ainda controversa, porém alguns autores entendem que tais exames possam beneficiar indivíduos adultos selecionados, uma vez que isso pode interferir em decisões a respeito do uso de anti-coagulação profilática, em situações sabidamente de risco para TEV, incluindo viagens, uso de anticoncepcionais hormonais ou cirurgia.²⁷

Que situações dermatológicas devem levar à suspeita de trombofilia?

Deve-se pensar na possibilidade de evento trombótico da vasculatura cutânea diante de:

- úlceras dolorosas que não cicatrizam;^{35,63-66}
- vasculopatia livedóide refratária ao tratamento;^{40,41}
- presença de vasculite e seus diagnósticos diferenciais;⁶⁷
- lesões com diagnóstico de pioderma gangrenoso que não curam, apesar do tratamento adequado;⁵⁴
- presença de púrpura retiforme;³⁸
- necrose cutânea extensa;^{68,69}
- lesões cutâneas de caráter clínico isquêmico (livedo racemoso, acrocianose, síndrome dos dedos azuis, hemorragias cutâneas) associadas a acometimento visceral múltiplo (Figura 2).^{20-23,70}

Diante dessas condições, quando doenças adquiridas de caráter trombofílico (SAAF, crioglobulinemia e/ou doença mieloproliferativa, síndrome nefrótica, anemia falciforme, drogas relacionadas à trombose) foram excluídas e a etiologia permanece idiopática, parece racional proceder à pesquisa de trombofilias genéticas, especialmente se há história pessoal ou familiar de trombose.

Que exames solicitar?

Aos pacientes considerados de alta probabilidade em apresentar trombofilia devem-se solicitar os exames constantes no quadro 5.⁵⁸

Quando anticoagular o paciente?

Até o presente momento manifestações dermatológicas infelizmente não se encontram entre os critérios formais de indicações de anticoagulação. Apenas diante de vasculopatia livedóide associada ou não à trombofilia detectável há séries de casos a que se aplica o uso de anticoagulação (grau C de recomendação pela medicina baseada em evidências).



FIGURA 2: 2A, doente com lesões de púrpura retiforme decorrentes de *purpura fulminans*. 2B, púrpura acral e necrose no mesmo doente. 2C, doente com úlceras na perna e nos pés, portador de homozigose do Fator V de Leiden. 2D, púrpura retiforme em criança com dois anos de idade com deficiência congênita da proteína C. 2E, exame histopatológico da pele biopsiada do doente da figura 2D, demonstrando trombose de vasos da derme não inflamatória (HE, 400x).

A anticoagulação por tempo indefinido, com objetivo de manter o RNI* entre dois e três é recomendada apenas em doentes de alto risco,^{58,71} como aqueles que apresentaram:

1. duas ou mais trombozes;
2. uma trombose espontânea no caso de deficiência da antitrombina ou de SAAF;
3. uma trombose espontânea com risco fatal (em geral, tromboembolia pulmonar grave, cerebral, mesentérica ou portal);
4. um episódio de trombose espontânea em local incomum (em geral, veia mesentérica ou cerebral);
5. uma trombose espontânea na presença de mais de defeito genético único que predisponha ao evento tromboembólico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As trombofilias constituem realidade que pode apresentar-se ao dermatologista. Dado o potencial grau de morbiletalidade que envolve essas condições, a perspicácia clínica frente aos achados cutâneos pode significar a oportunidade ao diagnóstico e tratamento adequado desses doentes. □

* RNI (*International Normalized Ratio*): mede o tempo de coagulação do sangue do doente em relação a um controle normal. Desta forma, quanto mais elevado seu valor, maior o tempo de formação do coágulo. Na maioria dos laboratórios o tempo de protrombina (TP) tem sido ajustado em valores de RNI. O RNI é definido pela equação: $RNI = (TP \text{ do doente} / TP \text{ normal})^{ISI}$, sendo o ISI (Índice de Sensibilidade Internacional) próprio de cada fabricante do teste.

REFERÊNCIAS

1. Garcia AA, Franco RF. Trombofilias adquiridas. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2001;34:258-68.
2. Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovasc Surg.* 2005;39:123-33.
3. Franco RF. Trombofilias hereditárias. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2001;34:248-57.
4. Kuhle S, Male C, Mitchell L. Developmental hemostasis: pro-and anticoagulant systems during childhood. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:329-38.
5. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933-8.
6. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232:155-60.
7. Jordan FL, Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand.* 1956; 156: 267-75.
8. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica.* 2002; 87: 1095-108.
9. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood.* 1996;87:3531-44.
10. Franco RF, Trip MD, ten Cate H, van den Ende A, Prins MH, Kastelein JJ, et al. The 20210 G-->A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol.* 1999;104:50-4.
11. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698-703.
12. Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med.* 2000;51:169-85.
13. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost.* 1996;76:651-62.
14. Sagar S, Nairn D, Stamatakis JD, Maffei FH, Higgins AF, Thomas DP, et al. Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive deep-vein thrombosis in patients undergoing total-hip replacement. *Lancet.* 1976;1:1151-4.
15. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med.* 1986;314:1298-304.
16. van Wijnen M, Stam JG, van't Veer C, Meijers JC, Reitsma PH, Bertina RM, et al. The interaction of protein S with the phospholipid surface is essential for the activated protein C-independent activity of protein S. *Thromb Haemost.* 1996;76:397-403.
17. Gómez E, Ledford MR, Pegelow CH, Reitsma PH, Bertina RM. Homozygous protein S deficiency due to a one base pair deletion that leads to a stop codon in exon III of the protein S gene. *Thromb Haemost.* 1994;71:723-6.
18. Almeida JI, Coats R, Liem TK, Silver D. Reduced morbidity and mortality rates of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Vasc Surg.* 1998; 27: 309-14.
19. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369:64-7.
20. García-García C. Anticuerpos antifosfolípido y síndrome antifosfolípido: actitudes diagnósticas y terapéuticas. *Actas Dermosifilogr.* 2007;98:16-23.
21. Gantcheva M. Dermatologic aspects of antiphospholipid syndrome. *Int J Dermatol* 1998;37:173-80.
22. Santamaría JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. *An Bras Dermatol.* 2005;80:225-39.
23. Diógenes MJ, Diógenes PC, de Moraes Carneiro RM, Neto CC, Duarte FB, Holanda RR. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol.* 2004;43:632-7.
24. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1019-27.
25. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1785-93.
26. Kriseman YL, Nash JW, Hsu S. Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:112-5.
27. Whitlatch NL, Ortel TL. Thrombophilias: when should we test and how does it help? *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:25-39.
28. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573-80.
29. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9:286-94.
30. Rajkumar SV. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1549-51.
31. Nadir Y, Mazor Y, Reuven B, Sarig G, Brenner B, Krivoy N. A fatal case of enoxaparin induced skin necrosis and thrombophilia. *Eur J Haematol.* 2006;77:166-8.
32. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001;85:430-4.
33. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:41-5.
34. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg.* 2000;87:266-72.

35. Clivati Brandt HR, de Lorenzo Messina MC, Belda Júnior W, Costa Martins JE, Criado PR. Leg ulcers associated with factor V Leiden and prothrombin G20210A and methyltetrahydrofolate reductase mutations: successful treatment with warfarin. *Int J Dermatol.* 2007;46:1319-20.
36. Criado PR, Bernardelli IM, Rivitti EA, Sotto MN, Vilella MA, Valente NY, et al. Childhood-onset skin necrosis resulting from protein C deficiency. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:537-9.
37. Lipsker D, Kara F. Images in clinical medicine. Retiform purpura. *N Engl J Med.* 2008;358:e1.
38. Jones A, Walling H. Retiform purpura in plaques: a morphological approach to diagnosis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:596-602.
39. Kalajian AH, Turpen KB, Donovan KO, Malone JC, Callen JP. Phenylephrine-induced microvascular occlusion syndrome in a patient with a heterozygous factor V Leiden mutation. *Arch Dermatol.* 2007;143:1314-7.
40. 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.
41. 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.
42. Anavekar NS, Kelly R. Heterozygous prothrombin gene mutation associated with livedoid vasculopathy. *Australas J Dermatol.* 2007;48:120-3.
43. Callen JP. Livedoid vasculopathy: what it is and how the patient should be evaluated and treated. *Arch Dermatol.* 2006;142:1481-2.
44. Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol.* 2006;142:1413-8.
45. Cocuroccia B, Tonanzi T, Menaguale G, Fazio M, Girolomoni G. Livedoid vasculopathy and skin ulcers in patients with inherited thrombophilia. *Eur J Dermatol.* 2002;12:360-3.
46. Biedermann T, Flaig MJ, Sander CA. Livedoid vasculopathy in a patient with factor V mutation (Leiden). *J Cutan Pathol.* 2000;27:410-2.
47. Gilaberte Y, Coscojuela C, Lezaún A, Marigil MA. Degos disease associated with protein S deficiency. *Br J Dermatol.* 2005;153:666-7.
48. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KP, Sellers A, et al. Calciphylaxis in man. A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 1976;136:1273-80.
49. Matsumura T, Matsumoto A, Ohno M, Suzuki S, Ohta M, Suzuki E, et al. A case of cholesterol embolism confirmed by skin biopsy and successfully treated with statins and steroids. *Am J Med Sci.* 2006;331:280-3.
50. Rachmilewitz EA, Sacks MI, Zlotnick A. Essential cryofibrinogenemia. Clinical, pathological and immunological studies. *Isr J Med Sci.* 1970;6:32-43.
51. Dodd HJ, Sarkany I, O'Shaughnessy D. Widespread cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. *Clin Exp Dermatol.* 1985;10:581-6.
52. Rossini J, Roverano S, Graf C, Paira S. Widespread cutaneous necrosis associated with antiphospholipid antibodies: report of four cases. *J Clin Rheumatol.* 2002;8:326-31.
53. Barrio VR, Sanfilippo AM, Malone JC, Callen JP. Nonhealing ulcer secondary to factor V Leiden mutation and cryofibrinogenemia. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:S194-6. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:1040.
54. Prasad HK, Govindarajan R. Heparin-induced skin necrosis associated with thrombocytopenia and acquired protein C and protein S deficiency. *Am J Hematol.* 2007;82:1116-7.
55. Silveira MT, Criado PR, Valente NYS, Vasconcellos C. Púrpura fulminante em paciente HIV positivo. *An Bras Dermatol* 2004;79(Suppl 2): S291-99.
56. Blume JE, Miller CC. Livedo reticularis with retiform purpura associated with gefitinib (Iressa®). *Int J Dermatol* 2007;46:1307-8.
57. Kanazawa S, Yamaguchi K, Kinoshita Y, Muramatsu M, Komiyama Y, Nomura S. Gefitinib affects functions of platelets and blood vessels via changes in prostanoids balance. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005;11:429-34.
58. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med.* 2001;135:367-73.
59. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med.* 2003;24:153-70.
60. Moll S. Thrombophilias--practical implications and testing caveats. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21:7-15.
61. Lochhead P, Miedzybrodzka Z. The essential role of genetic counseling in inherited thrombophilia. *Semin Hematol.* 2007;44:126-9.
62. Simioni P, Tormene D, Prandoni P, Zerbinati P, Gavasso S, Cefalo P, et al. Incidence of venous thromboembolism in asymptomatic family members who are carriers of factor V Leiden: a prospective cohort study. *Blood.* 2002;99:1938-42.
63. Mavragani CP, Pikazis D, Aroni K, Paikos S, Voulgarelis M. Cutaneous ulcers: An unusual manifestation of inherited thrombophilia. *Am J Hematol.* 2004;76:139-42.
64. Renner R, Simon JC. Current therapeutic options of chronic leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:389-401.
65. Bradbury AW, MacKenzie RK, Burns P, Fegan C. Thrombophilia and chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24:97-104.
66. Brandt HR, de Lorenzo Messina MC, Hirayama JT, Belda W Jr, Benabou JE, Criado PR. Prevalence of thrombophilia associated with leg ulcers. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):202-3.
67. Handel DW, Roenigk HH Jr, Shainoff J, Deodhar S. Necrotizing vasculitis. Etiologic aspects of immunology and coagulopathy. *Arch Dermatol.* 1975;111:847-52.
68. Bednarek N, Morville P, Delebarre G, Akhavi A, Sommer C. Necrotic skin lesions and cerebral infarction in the newborn: two case reports. *J Child Neurol.*

- 2007;22:354-7.
69. Agras PI, Ozdemir H, Baskin E, Ozbek N. Recurrent vasculopathic skin lesions associated with homozygous protein C deficiency. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:57-60.
 70. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2006;33:2379-82.
 71. Bauer KA. Management of thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1429-34.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Paulo Ricardo Criado
Rua Carneiro Leão 33, Vila Scarpelli.
09050 430 Santo André - SP
E-mail: prcriado@usp.br