



TRATAMENTO DE VASCULITE LIVEDOIDE SECUNDÁRIA A TROMBOFILIAS: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Ana Luiza Leal¹, Ellen Vilanova Alves Garcia¹, Paula Fernanda da Silva Souza¹,
Érica Patricio Nardino²

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A vasculite livedoide se manifesta exclusivamente nas extremidades inferiores e principalmente na região maleolar. Pode ser primária ou secundária. Quando secundária, a doença possui comum relação com a trombofilia e outras doenças do tecido conjuntivo.

Objetivo: O presente trabalho tem por objetivo investigar por meio de uma revisão integrativa de literatura o tratamento de vasculite livedoide secundária a trombofilias.

Métodos: Para o desenvolvimento desta pesquisa, foram utilizadas as bases de dados BVS, Scielo e PubMed. Para se realizar a pesquisas de artigos relevantes usados no desenvolvimento da revisão bibliográfica, utilizou-se os seguintes MESH terms: (livedoid vasculitis) AND (livedoid vasculitis treatment) OR (thrombophilia) AND (livedoid vasculitis secondary to thrombophilia). O período entre os anos de 2010 até 2022 foi um dos limitadores de critério para seleção dos artigos, podendo estes ser em idiomas português, espanhol ou inglês. Foram selecionados 21 artigos para análise desta pesquisa. **Resultados:** Entre os autores dos 21 artigos analisados, mostrou que o uso da heparina de baixo peso molecular e os anticoagulantes orais diretos foram as terapias mais prevalentes nos casos de vasculite livedoide, todavia isso não indica que as demais terapias sejam ineficazes. Visto que cada quadro clínico tem suas especificidades. **Conclusão:** As opções de tratamento para vasculite livedoide secundária são variadas, e o médico deve avaliar e individualizar o tratamento para cada paciente. Entre os tratamentos conhecidos e com relevância encontram-se: a terapia heparina de baixo peso molecular, terapia com anticoagulantes orais diretos, imunoglobulinas intravenosas, terapia com uso de fenprocumon e varfarina e oxigenoterapia hiperbárica. Novos estudos comparando os diferentes tratamentos para a vasculite livedoide secundária à trombofilia são necessários principalmente nos casos associados à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide.

Palavras-chave: Vasculite livedoide, Tratamento vasculite livedoide, Trombofilia, Vasculite livedoide secundária à trombofilia.

INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW: TREATMENT OF LIVEDOID VASCULITIS SECONDARY TO THROMBOPHILIAS

ABSTRACT

Introduction: Livedoid vasculitis manifests exclusively in the lower extremities and mainly in the malleolar region. It can be primary or secondary. When secondary, the disease has a common relationship with thrombophilia and other diseases of the connective tissue. **Objective:** The present work aims to investigate, through an integrative literature review, the treatment of livedoid vasculitis secondary to thrombophilia. **Methods:** For the development of this research, the BVS, Scielo and PubMed databases were used. To carry out searches of relevant articles used in the development of the literature review, the following MESH terms were used: (livedoid vasculitis) AND (livedoid vasculitis treatment) OR (thrombophilia) AND (livedoid vasculitis secondary to thrombophilia). The period between 2010 and 2022, was one of the limiting criteria for selecting articles, which could be in Portuguese, Spanish or English. Twenty one articles were selected for analysis of this research. **Results:** Among the authors of the 21 analyzed articles, it showed that the use of low molecular weight Heparin and Direct Oral Anticoagulants were the most prevalent therapies in cases of Livedoid Vasculitis, however this does not indicate that the other therapies are ineffective. Since each clinical picture has its specificities. **Conclusion:** The treatment options for secondary livedoid vasculitis are varied, and the physician must evaluate and individualize treatment for each patient. Among the known and relevant treatments are: therapy with low molecular weight heparin, therapy with direct oral anticoagulants, intravenous immunoglobulins, therapy with the use of Fenprocoumon and warfarin, and hyperbaric oxygen therapy. New studies comparing the different treatments for livedoid vasculitis secondary to thrombophilia are needed, especially in cases associated with Antiphospholipid Antibody Syndrome.

Keywords: Livedoid vasculitis, Livedoid vasculitis treatment, Thrombophilia Livedoid vasculitis secondary to thrombophilia.

Instituição afiliada – ¹ Graduanda em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista - Guarujá/ SP. ² Mestre pela Faculdade de Medicina do ABC. Professora Colaboradora da Disciplina de Angiologia e Cirurgia Vascular da Faculdade de Medicina do ABC. Atualmente é Coordenadora do Programa de Residência Médica na Área de Atuação em Ecografia Vascular com Doppler da Faculdade de Medicina do ABC.

Dados da publicação: Artigo recebido em 08 de Maio, aceito para publicação em 29 de Maio e publicado em 14 de julho de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p1036-1051>

Autor correspondente: Ana Luiza Leal alaleal2018@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A vasculite livedoide (VL) é uma doença vascular que apresenta um curso crônico que afeta a qualidade de vida do doente, pois gera dor e desconforto nos membros afetados. Além de ser uma patologia rara que ainda não possui um tratamento estabelecido, conseqüentemente, o tratamento varia conforme o quadro clínico e comorbidades do paciente¹.

Essa vasculopatia pode ser primária ou secundária. A primária não está associada a patologias. A VL secundária pode ter relação com trombofilias e com doenças do tecido conjuntivo². A VL secundária tem uma causa conhecida, podendo estar relacionada a doenças autoimunes sistêmicas e estados de hipercoagulabilidade, dentre as principais estão o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a esclerose sistêmica, a artrite reumatoide, a síndrome de Sjögren e a síndrome antifosfolipídico (SAF)³.

A VL pode estar presente sem alterações laboratoriais, mas os pacientes geralmente relatam uma dor em queimação que ocorre durante todo o ano e é limitada ao local de manifestação. Apenas a extremidade inferior é afetada, principalmente a região do tornozelo. Além disso, deve-se levar em consideração a tríade clínica livedo racemosa, ulceração com dor intensa e atrofia branca. Dependendo do curso e de uma intervenção terapêutica precoce ou tardia, a tríade pode ser combinada ou isolada^{2,4}.

A VL ocasiona a oclusão vascular que progride à isquemia com subsequente ulceração da pele que proporciona um curso crônico e recidivante⁵. A doença se inicia com eclosão de placas eritematosas que são dolorosas e, possivelmente, pruriginosas e que corriqueiramente encontra-se bilateral nos membros inferiores em região periférica, na qual, cicatriza-se lentamente e, conseqüentemente, forma cicatrizes brancas estreladas atróficas residuais que são chamadas de atrofia branca⁶.

A VL tem uma prevalência aproximada de 1 em cada 100.000 na América do Norte e com uma proporção de 3:1 de mulheres para homens, ou seja, mais comumente em mulheres preferencialmente de meia-idade, mas não exclui todas as idades, inclusive na infância, além de um aumento da incidência durante os meses de verão e gravidez resultando, então, de forma significativa, prejuízos na qualidade de vida dos cidadãos^{7,8}.

Autores articulam inúmeras hipóteses para explicar a ocorrência de VL na



ausência de uma etiologia definitiva, lembrando que o diagnóstico é realizado por exclusão conforme história do paciente. Os estudos demonstram que pequenas artérias na parte inferior das pernas são suscetíveis à coagulação devido a uma variedade de fatores, ou seja, há um distúrbio vaso-oclusivo com trombose intraluminal de vasos dérmicos sem vasculite de hipersensibilidade de pequenos vasos; progredindo os trombos levam à necrose cutânea, ulceração e cicatrização extremamente retardada da pele subjacente. Mesmo que o mecanismo da VL seja desconhecido, há evidências que em 50% da população estudada há um diagnóstico de trombofilia subjacente com anormalidades da coagulação ou fibrinólise^{5,9}.

Dentro deste contexto, o presente trabalho tem por objetivo investigar por meio de uma revisão integrativa de literatura o tratamento de VL secundária a trombofilias.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta pesquisa, foram utilizadas as bases de dados BVS, Scielo e PubMed. Para se realizar as pesquisas de artigos relevantes usados no desenvolvimento da revisão bibliográfica, utilizou-se os seguintes MESH terms: (livedoid vasculitis) AND (livedoid vasculitis treatment) OR (thrombophilia) AND (livedoid vasculitis secondary to thrombophilia). O período entre os anos de 2010 até 2022 foi um dos limitadores de critério para seleção dos artigos, podendo estes ser em idiomas português, espanhol ou inglês. Foram selecionados 21 artigos para análise desta pesquisa.

Foi utilizada a análise categorial permitindo que as informações fossem mais precisas, uma vez que a análise é feita em cima de estudos e pesquisas que já foram realizados. A análise categorial vai combinar dados de estudos variados sobre o mesmo tema, permitindo que esses dados sejam diferenciados e classificados com um propósito específico².

Três pesquisadores independentes analisaram o título e o resumo dos artigos recuperados durante a busca nas bases de dados. Quando foram encontradas informações insuficientes no título e no resumo para a tomada de decisão quanto à elegibilidade, o texto completo foi lido.

Os artigos pré-selecionados foram submetidos à análise de texto completo para

determinar a inclusão na revisão com base nos critérios de elegibilidade. Nos casos de divergência de opinião ou dúvida quanto à pertinência do artigo, caberia a um terceiro pesquisador analisar o texto em questão para chegar a um consenso.

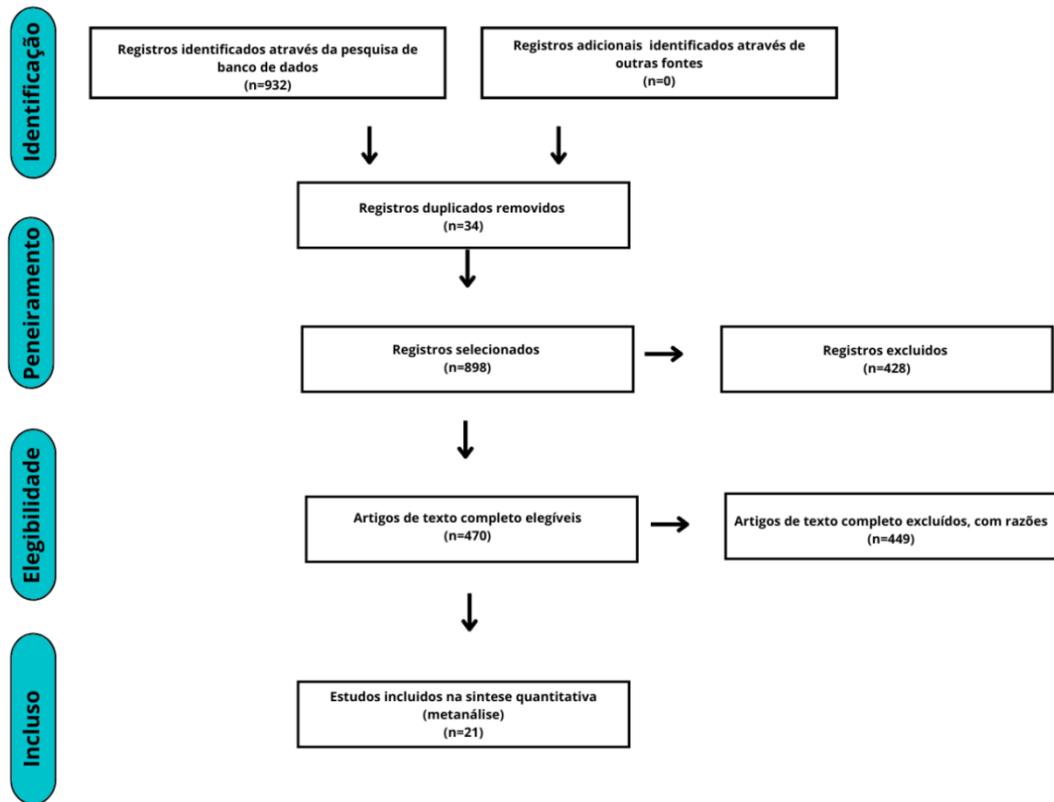
Os critérios de inclusão foram: ensaio clínico randomizado controlado, ensaio clínico controlado, estudo de corte e/ou séries de casos sendo artigos publicados em inglês, espanhol e português entre os anos de 2010 e 2022. Os critérios de exclusão foram estudo piloto e estudo protocolo.

O estudo dos dados foi realizado através da análise de conteúdo categorial, onde os elementos proporcionam meios para responder ao objetivo e descrever o fenômeno que estava em investigação, gerando um novo conhecimento¹⁰.

RESULTADOS

Foram pesquisados artigos em um período de 12 anos, sendo elegíveis artigos publicados nos respectivos bancos utilizados entre janeiro de 2010 e outubro de 2022. Em um primeiro momento, a busca resultou em 932 artigos. Na primeira análise foram removidos os artigos fora dos idiomas selecionados, sem a abordagem específica, artigos de métodos diferentes dos listados e com inconsistências, além de não contemplarem as respostas à questão norteadora. Pesquisa ampla sobre o assunto totalizou 932 artigos, no qual 34 artigos foram removidos, restando 898 artigos para uma análise mais profunda do conteúdo, nos quais foram avaliados os demais critérios de elegibilidade, chegando, assim, em 21 artigos selecionados. Os demais foram excluídos por não estarem em conformidade com as diretrizes de seleção anteriormente pontuadas. Todos os processos estão especificados no diagrama Prisma 2009, o qual retrata com exatidão os dados do filtro de artigos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma dos artigos selecionados.



Por consenso, foram incluídos os conteúdos dos 21 artigos, que apresentaram qualificação de acordo com os critérios de inclusão. O Quadro 1 apresenta os artigos selecionados para compor o presente estudo.

Quadro 1 - Artigos selecionados.

Autor(es)	Título	Ano	Objetivos
Araujo et al. ¹¹	Vasculite livedoide: relato de caso.	2019	Relata-se o caso de vasculite livedoide em paciente feminina de 41 anos com úlceras dolorosas em membros inferiores com desfecho favorável.
Santos et al. ²	Vasculopatia livedoide: uma revisão de 5 casos clínicos.	2018	Salientar por meio de um estudo e caso clínico a importância do Dermatologista no diagnóstico de uma patologia provavelmente subdiagnosticada, mas que condiciona morbidade significativa.
Santos et al. ³	Vasculopatia livedoide: desafio diagnóstico e evolução favorável	2020	Relatar um caso relativamente raro de vasculopatia livedoide, associado com neuropatia

	após 5 anos de tratamento com rivaroxabana.		periférica, discutindo sua apresentação clínica, seu diagnóstico laborioso e tratamento inovador.
Bertequini e Pozo ⁷	Mononeuropatia múltipla por vasculite livedoide: relato de caso.	2020	Relatar o caso de uma paciente portadora de uma patologia rara (vasculite livedoide) para auxiliar no reconhecimento dela, bem como no tratamento.
Abbade et al. ⁴	Consenso sobre diagnóstico e tratamento das úlceras crônicas de perna— Sociedade Brasileira de Dermatologia.	2020	Reunir a experiência de dermatologistas brasileiros com a revisão de literatura especializada para elaboração de recomendações para diagnóstico e tratamento dos principais tipos de úlceras crônicas de membros inferiores.
Bezerra et al. ⁵	Vasculopatia Livedoide: diagnóstico e tratamento em mulheres grávidas.	2020	Descrever o diagnóstico e tratamento em uma paciente jovem grávida, com excelente resposta clínica.
Espinel ⁶	Análise dos níveis séricos e expressão tecidual cutânea da lipoproteína (a) em doentes com vasculopatia livedoide.	2017	Avaliar a expressão sérica e tecidual da Lp(a) nos pacientes portadores de VL e comparar esses achados com amostras de pele aparentemente normal de voluntários sadios e com amostras de sangue de pacientes com outras dermatoses.
Goslan et al. ¹²	Profilaxia da trombose venosa profunda em cirurgia bariátrica: estudo comparativo com doses diferentes de heparina de baixo peso molecular.	2018	Comparar o uso de doses diferentes de heparina de baixo peso molecular (HBPM) na profilaxia da trombose venosa profunda (TVP) em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica em relação ao risco de TVP, alteração na dosagem do fator anti-Xa e sangramento pré ou pós-operatório.
Nobrega et al. ¹³	Tratamento do tromboembolismo venoso em neonatos e criança.	2020	Resumir informações acerca do uso terapêutico da heparina não fracionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM) e das vantagens no tratamento do TEV.
Fernandes et al. ¹⁴	Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso.	2016	Apresentar os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso.
Romero ¹⁵	Subanálise do Vascor-Score na predição de risco de complicações	2017	Realizar uma subanálise do Vascor-Score na predição de risco de complicações vasculares em



TRATAMENTO DE VASCULITE LIVEDOIDE SECUNDÁRIA A TROMBOFILIAS: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA.

Leal et al.

	vasculares em pacientes submetidos a procedimentos cardiológicos percutâneos em dois centros de referência.		pacientes submetidos a procedimentos cardiológicos percutâneos em dois centros de referência.
Ardila ¹⁶	Vasculitis livedoide.	2019	Enfocar a apresentação e abordagem terapêutica da vasculite livedoide, portanto, detecção precoce de suspeita de vasculite cutânea, exames clínicos, imagiológicos, procedimentais, de avaliação; e, a correta interpretação e diagnóstico desta dermatopatia pode melhorar a qualidade de vida dos doentes e salvar vidas, a avaliação garante a detecção atempada de complicações, dependendo da identificação da tipologia e das suas causas, do tratamento adequado e da eficácia de conformidade, monitoramento e reavaliação.
Morita et al. ¹⁷	Atualização em vasculites: visão geral e pontos relevantes dermatológicos para o diagnóstico clínico e histopatológico-Parte I.	2020	Esclarecer os conceitos recentes sobre a etiologia das vasculites, a classificação preconizada pela Conferência do Consenso de Chapel Hill e enfatizar as pistas que podem ajudar a sugerir um grupo específico de vasculites na prática clínica durante o exame físico e/ou histopatológico.
Criado et al. ¹⁸	Lipoproteína A e vasculopatia livedoide: um novo fator trombofílico?	2015	O estudo avalia o quadro da vasculite livedoide com alteração no sistema imunológico e processos autoimunes. Examina a possibilidade da associação da lipoproteína com a patogênese da vasculite livedoide com base em seus efeitos na trombogênese.
Kerk e Goerge ¹	Vasculopatia Livedoide: uma doença trombótica	2013	Explicação da patologia: vasculite livedoide assim como características e aspectos da mesma. Apresenta as estratégias terapêuticas modernas resultantes de suas associações etiopatogenéticas com estados pro-trombóticos.
Di Giacomo et al. ⁹	Frequência de fatores determinantes da trombofilia em	2010	Estudo com o intuito de avaliar prospectivamente a frequência de trombofilia e verificação da



TRATAMENTO DE VASCULITE LIVEDOIDE SECUNDÁRIA A TROMBOFILIAS: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA.

Leal et al.

	pacientes com vasculopatia livedoide e tratamento com Drogas anticoagulantes - um estudo prospectivo		eficiência do anticoagulante. Trinta e quatro pacientes foram analisados, sendo que 52% apresentaram alterações laboratoriais das condições pró-coagulantes.
Mieli e Alavi ⁸	Tratamento para Vasculopatia Livedoide: uma revisão sistemática.	2018	O estudo realizou uma revisão de 29 relatos de séries de casos com o intuito de investigar e sistematizar os tratamentos realizados para vasculite livedoide. A população estudada tem um total de 339 participantes e tratamento com anticoagulantes, antiplaquetários, esteroides anabolizantes, trombolíticos, oxigênio hiperbárico, imunoglobulinas intravenosas, luz UV e combinações favoráveis.
Aldehaim e Alarfaj ¹⁹	Vasculite livedoide em paciente com Síndrome de Sjögren tratada com sucesso com Metotrexate.	2022	É um relato de caso de síndrome de Sjögren primária com Vasculite cutânea de membros inferiores resistente a hidroxicloroquina, azatioprina e rituximabe. Mas com grande sucesso quando tratada com metotrexato.
Herrera-Sánchez et al. ²⁰	Oxigenioterapia Hiperbárica de pressão média para vasculopatia livedoide.	2022	Relata as características da Vasculite Livedoide, assim como tratamentos usados e com diferencial da oxigenoterapia hiperbárica (OHB).
Ramphall et al. ²¹	Eficácia comparativa da terapia com Rivaroxabana e imunoglobulina no tratamento da vasculopatia livedoide: uma revisão sistemática.	2022	Essa revisão sistemática tem como objetivo comparar a eficácia da terapia com rivaroxabana e imunoglobulina intravenosa (IGIV) no tratamento da vasculopatia livedoide. Tanto a rivaroxabana quanto a IGIV demonstraram ser opções de tratamento eficazes com tempos de resposta de tratamento semelhantes.

Fonte: Autoria Própria, 2023.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de VL pode ser feito com base no quadro clínico e histológico e os valores laboratoriais podem ser usados além do diagnóstico¹⁶. Paralelamente, a detecção de parâmetros pró-trombóticos só tem relevância diagnóstica em conjunto com histologia e sinais clínicos, e a detecção por si só não é suficiente para o diagnóstico⁵.

A lesão tecidual pode ser prevenida pelo início rápido da terapia, pois seu prognóstico normalmente é grave. O autor destaca o uso associado de vasodilatadores (não relata os medicamentos usados) e ácido acetilsalicílico para a melhora das lesões da paciente onde, após 90 dias, a paciente apresentou melhora da hiperalgesia. Durante os períodos de internações da paciente, os medicamentos de escolha foram o alprostadil (Prostvasin®) com ciclofosfamida, prednisona e pentoxifilina. Posteriormente, foi introduzido o metotrexato e, por fim, a azatioprina responsável por uma melhora significativa das lesões, sendo este o fármaco de escolha⁷. Em contraposição, o uso de prednisona, azatioprina, micofenolato de mofetil, micofenolato de sódio e pentoxifilina não apresentou remissão das úlceras²¹.

Outrossim, se a terapia não for iniciada o quanto antes, ocorrem danos irreversíveis na pele e necrose. Por outro lado, o mesmo autor discorre sobre as estratégias terapêuticas de forma diferenciada. A população estudada foi composta por cinco pacientes onde todos fizeram uso de pentoxifilina, e quatro deles fizeram o uso de antiplaquetários (ácido acetilsalicílico e dipiridamol) e os venotrópicos (bioflavonóides, diosmina e vaccinium myrtillus). Outras terapias associadas foram usadas apenas em dois pacientes, a imunoglobulina endovenosa (IgEV), bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina) e imunossupressores: prednisolona, metotrexato e azatioprina. Apenas em um doente foram usados anticoagulantes (varfarina e heparina de baixo peso molecular), sulfona, danazol e suplementos vitamínicos (ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6). A única situação em que possa ocorrer que um fator seja procoagulante e possa influenciar a decisão terapêutica é no caso da hiperhomocisteinemia. Nessa situação, a VL parece ter bom resultado ao tratamento com ácido fólico e vitaminas do complexo B². Nessa classe encontra-se a pentoxifilina 400mg em 8/8hrs por via oral e o Cloreto de buflomedil 150mg 3 a 4 vezes por dia ou 300mg 2 vezes ao dia, pois a



pentoxifilina não tem bons resultados em seu uso isolado, mas tem um bom perfil de tolerância e com poucos efeitos colaterais⁶.

Os autores relatam um caso de síndrome Sjögren primária com VL com resistência ao uso de hidroxicloroquina, azatioprina e rituximabe, porém apresentando resultado satisfatório com uso de metotrexato. A hidroxicloroquina foi administrada na dose diária de 400mg, e a azatioprina de 100mg por 3 meses, mas, como já dito, não houve sucesso na remissão das lesões. Logo, iniciou o tratamento com rituximabe 1g por via intravenosa (IV) com próxima dose após 15 dias, quando apresentou resposta parcial. Os autores mantiveram o uso desse medicamento por 6 meses, porém novas úlceras se desenvolveram, e, dessa forma, suspenderam o uso tanto do rituximabe quanto da azatioprina. Iniciaram com metotrexato 10mg junto com ácido fólico 10mg, semanalmente por via oral (VO), observando melhora do quadro e cicatrização das úlceras sem o surgimento de novas lesões¹⁹.

O uso de glicocorticoides (prednisona via oral na dose de 0,5mg/Kg/dia), ácido acetilsalicílico (100mg/dia) e ciclosporina via oral (3mg/Kg/dia), sem resultados positivamente satisfatórios após 90 dias de uso. Logo, foi iniciado tratamento contínuo com rivaroxabana na dose de 15mg/ dia e posteriormente duloxetina, 60mg/dia e a melhora foi observada nos meses seguintes³.

A terapêutica de escolha foi composta por pentoxifilina 400mg ao dia e ácido acetilsalicílico (AAS) 325mg, 2x/ dia. Após duas semanas, as lesões iniciaram o processo de cicatrização, porém com surgimento de novas lesões e a hiperalgesia presente. Por esse fato, foi aumentada a dose de pentoxifilina (dobrado a dose), manteve-se o AAS e adicionado na prescrição tramadol 50mg de 8/8 horas para a dor¹¹.

Por mais que a VL seja comum em uma faixa etária de meia-idade, é possível até mesmo em crianças, logo há estudos sobre a terapia para essa faixa. A terapia HBPM é possível em crianças. Esta é uma terapia off-label. A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) pode ocorrer como efeito colateral da terapia com HBPM. Além disso, a dose deve ser reduzida em caso de insuficiência renal grave. Recomendam-se verificações laboratoriais regulares durante a terapia¹³. Essa mesma terapia é defendida para uso em adultos, a qual deve ser usada como terapia de primeira linha, pois apresentam um número grande de vantagens, incluindo um perfil farmacocinético mais previsível, além do seu fácil manuseio e uso. O autor destaca como as mais utilizadas, a



enoxaparina (30mg 12/12hrs via subcutânea (SC) e a dalteparina (2,500 UI a 5,000 UI, uma vez ao dia), onde ambas as drogas podem ser associadas à varfarina, mas sendo usada 1mg/kg, via SC⁶.

Contudo, a terapia anticoagulante da HBPM deve ser realizada na dose terapêutica total: 1mg/kg, via SC, mas o autor não descreve associação com a varfarina. Após o início da terapia, geralmente há uma resposta rápida com melhora da dor em 2 a 4 dias. Se os sintomas melhorarem e as ulcerações cicatrizarem, a dose deve ser reduzida para terapia de manutenção em metade da dose terapêutica¹².

Deve-se destacar também, a terapia com anticoagulantes orais diretos (DOAC), a qual, pode ser usada como terapia de primeira linha^{14,21}. Os DOAC incluem os inibidores do fator Xa (rivaroxabana (Xarelto[®]), apixabana (Eliquis[®]), edoxaban (Lixiana[®]) e o inibidor da trombina dabigatrana (Pradaxa[®]). A rivaroxabana pode ser usada na dose de 10mg duas vezes ao dia para exacerbação ou recaída e 10mg uma vez ao dia para terapia de manutenção¹⁴. O uso da rivaroxabana destacou uma melhora significativa da algia e das úlceras cutâneas no uso de 10mg/dia num período de 4 semanas, além da eficácia na prevenção de dor e novas úlceras, na qual, demonstrou uma resposta rápida e contínua. Esse fármaco demonstrou ser seguro e com ação anti-hemorrágica e ser bem tolerado pelos pacientes com VL, principalmente por melhorar a qualidade de vida e sem quaisquer efeitos adversos notáveis. Inclusive, o estudo expõe melhor sobre a adesão dos pacientes à rivaroxabana, que é uma escolha em casos de pacientes que apresentam resistência à heparina por se tratar de um fármaco de aplicação cutânea. Possui adicional benefício de não requerer injeções diárias ou um monitoramento laboratorial, o que proporciona uma adesão melhor à terapia para os pacientes. Além de demonstrar, em alguns estudos, uma melhora significativa da algia e úlceras cutâneas com o uso deste medicamento².

Em pacientes com anticorpos antifosfolípidos (SAF), há um risco aumentado de eventos trombóticos recorrentes durante a terapia com DOAC. Portanto, há uma contraindicação a princípio para pacientes com alto risco, ou seja, aquelas que apresentam os três testes antifosfolípidos positivos: anticoagulante lúpico (LAC), anticorpos anticardiolipina (aCL) e anticorpos antibeta2 glicoproteína1 (B2GP1). Logo, em pacientes com SAF há uma preferência em fazer o uso de medicamentos antagonistas de vitamina K⁴.

Além de HBPM e DOAC, imunoglobulinas intravenosas (IgIV) são recomendadas como terapia de primeira linha. Essa terapia não tem uma ação totalmente esclarecida, mas provavelmente age a partir da neutralização de anticorpos circulantes e imunocomplexos depositados nos tecidos. A IgIV teve um resultado positivo em casos de VL na dose de 0,5g/kg/dia. Devido aos altos custos, a terapia com IgIV deve ser usada principalmente em casos refratários à terapia de escolha inicial. Em última análise, porém, a indicação é de responsabilidade do médico⁶. A associação de rivaroxabana e IgIV, onde a IgIV atuou na cura em grande parte das úlceras da VL em torno de 2-3 meses, porém apresentou pouca melhora da algia, enquanto a rivaroxabana apresentou melhora significativa tanto da algia quanto das úlceras com tempo médio de resposta de 2-4 meses do início do tratamento²¹.

Seguindo, deve-se discutir as terapias de segunda linha. Fenprocumon e varfarina podem ser usados como terapia de segunda linha. Inibem os fatores de coagulação dependentes da vitamina K e as proteínas anticoagulantes C e S, relevantes para a microcirculação, devendo ser utilizados apenas em casos excepcionais¹⁵. Sob o mesmo ponto de vista, há relatos sobre as drogas antagonistas da vitamina K que tem como principal medicamento a varfarina que melhor representa essa categoria de fármacos¹⁴. Essa droga interfere na conversão cíclica da vitamina K e do seu 2,3-epóxido bloqueando a síntese de fatores de coagulação dela dependentes, sendo os fatores II, VII, IX e X. Logo, o seu efeito não acontece até que os fatores já presentes na circulação sejam metabolizados; tal processo leva tipicamente de 1 a 3 dias.

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) não foi usada como primeira linha, sendo realizada em um paciente do estudo em associação com danazol, resultando em remissão da VL⁸. Similarmente, há relato que um efeito garantido da OHB é a melhoria da perfusão microvascular, onde provavelmente está relacionado com um estímulo da síntese de óxido nítrico pelo oxigênio hiperbárico⁶. A OHB de baixa pressão como terapia adjuvante em uma paciente do sexo feminino com uma sessão de 60 min ÷ 100% O₂ a 1,45 Atmosfera Absoluta (ATA), sendo, nas duas primeiras semanas, o tratamento feito 3 vezes por semana e, após, 2 vezes por semanas. Após 12 semanas, houve uma redução significativa da dor e cicatrização completa das lesões. O estudo relata, ainda, que não houve recidiva das lesões nos 16 meses seguintes ao tratamento²⁰.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

As opções de tratamento para VL secundária são variadas e o médico deve avaliar e individualizar o tratamento para cada paciente. Entre os tratamentos conhecidos e com relevância encontram-se: a terapia HBPM, terapia com DOAC, imunoglobulinas intravenosas (IgIV), terapia com uso de fenprocumon e varfarina e OHB.

Entre todos os autores analisados, o uso de HBPM anticoagulantes orais diretos e IgIV foram as terapias mais indicadas. Todavia, isso não indica que as demais terapias sejam ineficazes. Visto que cada quadro clínico tem suas especificidades, são consideradas associações ou não desses medicamentos, levando em consideração as comorbidades e resistências de cada paciente.

Em suma, terapias como HBPM e DOAC são conhecidas por alcançarem bons resultados rapidamente, sendo que a primeira é de via subcutânea e a segunda de via oral. O único malefício da terapia por IgIV é o seu alto custo. Todavia, todas elas exigem constante acompanhamento ao paciente para que possíveis complicações e/ou efeitos adversos que envolvam trombose não ocorram e sejam devidamente monitoradas.

Novos estudos comparando os diferentes tratamentos para a VL secundária à trombofilia são necessários principalmente nos casos associados à Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide.

REFERÊNCIAS

1. Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy: a thrombotic disease. *Vasa*. 2013;42(5):317-22.
2. Santos RP, Ferreira O, Brito C. Vasculopatia livedóide: uma revisão de 5 casos clínicos. *J Port Soc Dermatol Venereol*. 2018;76(3):287-94.
3. Santos LML, Albuquerque CB, Castañon MCMN, Bonfante HLM, Bonfante HL. Vasculopatia livedoide: desafio diagnóstico e evolução favorável após 5 anos de tratamento com rivaroxabana. *Rev Med Minas Gerais*. 2020;30:e-E0027.
4. Abbade LPF, Frade MAC, Pegas JRP, Dadalti-Granja P, Garcia LC, Bueno Filho R, et al. Consenso sobre diagnóstico e tratamento das úlceras crônicas de perna - Sociedade



- Brasileira de Dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2020;95(S1):1-18.
5. Bezerra AS, Andrade AAAJ, Polimanti AC, Fürst RVC, Criado PR, Corrêa JA. Livedoid vasculopathy: diagnosis and treatment in pregnant women. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20190093.
 6. Espinel DPGS. Análise dos níveis séricos e expressão tecidual cutânea da lipoproteína (a) em doentes com vasculopatia livedoide [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.
 7. Bertequini C, Pozo MM. Mononeuropatia múltipla por vasculite livedoide: relato de caso. *Rev Corpus Hippocrat.* 2020;2(1).
 8. Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: a systematic review. *JAMA dermatology.* 2018;154(2):193-202.
 9. Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, Criado PR. Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(11):1340-6.
 10. Bardin L. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70; 2011. 229p.
 11. Araujo RS, Magnagnagno OA, Campagnolo OA. Vasculite livedoide: relato de caso. *Fag J Health.* 2019;1(4):119-23.
 12. Goslan CJ, Baretta GAP, Souza HGP, Orsi BZ, Zanoni ECA, Lopes MAG, et al. Profilaxia da trombose venosa profunda em cirurgia bariátrica: estudo comparativo com doses diferentes de heparina de baixo peso molecular. *J Vasc Bras.* 2018;17(1):26-33.
 13. Nobrega CMM, Palitot JMG, Albuquerque EMA, Costa MASF, Domingues RB. Tratamento do tromboembolismo venoso em neonatos e crianças. *R Multidiscip Saúde.* 2020;1(3):82.
 14. Fernandes CJCS, Alves Júnior JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):146-54.
 15. Romero PS. Subanálise do Vascor-Score na predição de risco de complicações vasculares em pacientes submetidos a procedimentos cardiológicos percutâneos em dois centros de referência [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017.



16. Ardila JPM. Vasculitis livedoide [dissertação]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2019.
17. Morita TCAB, Três GFS, Criado RFJ, Sotto MN, Criado PR. Atualização em vasculites: visão geral e pontos relevantes dermatológicos para o diagnóstico clínico e histopatológico - Parte I. *An Bras Dermatol.* 2020;95(3):355-71.
18. Criado PR, Espinell DPS, Barreto P, Di Giacomo THB, Sotto MN. Lipoprotein (a) and livedoid vasculopathy: a new thrombophilic factor? *Med Hypotheses.* 2015;85(5):670-4.
19. Aldehaim AY, Alarfaj AS. Livedoid vasculitis in a patient with sjogren syndrome successfully treated with methotrexate. *Clin Med Insights Case Rep.* 2022;15:11795476221088489.
20. Herrera-Sánchez A, Madriagal-Alvarado MJ, Moncayo G, Verdini F. Medium-pressure hyperbaric oxygen therapy for livedoid vasculopathy. *Medicina (B Aires).* 2022;82(4):613-6.
21. Ramphall S, Rijal S, Prakash V, Ekladios H, Saju JM, Mandal N, et al. Comparative efficacy of rivaroxaban and immunoglobulin therapy in the treatment of livedoid vasculopathy: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(8):e28485.