

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

THÂMARA CRISTIANE ALVES BATISTA MORITA

Avaliação da população de macrófagos M1/M2 e marcadores
do inflamassoma em pacientes com vasculopatia livedoide

São Paulo
2022

THÂMARA CRISTIANE ALVES BATISTA MORITA

**Avaliação da população de macrófagos M1/M2 e marcadores do inflamassoma
em pacientes com vasculopatia livedoide**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutora em
Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Criado

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Morita, Thâmara Cristiane Alves Batista
Avaliação da população de macrófagos M1/M2 e
marcadores do inflamassoma em pacientes com
vasculopatia livedoide / Thâmara Cristiane Alves
Batista Morita. -- São Paulo, 2022.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Dermatologia.
Orientador: Paulo Ricardo Criado.

Descritores: 1.Ativação de macrófagos 2.Imunidade
inata 3.Inflamassomos 4.Macrófagos 5.Vasculopatia
livedoide 6.Vasculite

USP/FM/DBD-295/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À Louise, com todo o meu amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, possibilitaram que esta tese fosse concluída.

Agradeço primeiramente ao Prof. Dr. Paulo Ricardo Criado pela oportunidade e orientação durante essa jornada. Sou privilegiada por ter podido conviver e aprender tanto com você, exemplo de humildade, perseverança e humanidade.

Agradeço à Profa. Dra. Carla Pagliari pela forma generosa como me acolheu e por sua inteira disponibilidade durante a realização do estudo imuno-histoquímico das lâminas.

Agradeço à Dra. Mírian Nacagami Sotto pela colaboração na revisão das lâminas de anatomopatológico.

Agradeço também aos professores: Dra. Ilana Halpern, Dr. Ricardo Romiti, e Dr. Walter Belda Júnior, membros da banca de Qualificação, pelos conselhos, sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento deste trabalho.

Estendo meus agradecimentos aos funcionários do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da USP, sobretudo às equipes do Laboratório de Patologia da Disciplina de Moléstias Transmissíveis; Laboratório de Dermatopatologia; biblioteca, principalmente à Márcia e Marinalva; fotografia; e, secretaria do departamento de dermatologia, na pessoa de Ruth e Marcelo.

Agradeço à minha família, pelo incentivo constante, amor e dedicação.

Agradeço sobretudo a todos os pacientes portadores de vasculopatia livedoide que contribuíram diretamente para a realização deste trabalho.

“A atrofia branca em placas é certamente bastante comum, e eu não a compreendi adequadamente por muito tempo, do mesmo modo que a maioria dos médicos não a compreendem por confundi-la com uma cicatriz.” (Milian, 1929, tradução nossa).

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	<u>13</u>
2. OBJETIVOS	<u>16</u>
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	<u>18</u>
3.1. Vasculopatia livedoide.....	19
3.1.1 Visão geral.....	19
3.1.2 Etiopatogenia.	20
3.1.3 Manifestações clínicas.....	22
3.1.4 Exames laboratoriais.....	24
3.1.5 Achados histopatológicos.....	28
3.1.6 Associações e diagnósticos diferenciais.....	29
3.1.7 Tratamento.....	30
3.2. Polarização de macrófagos	34
3.2.1 Origem dos macrófagos e fenótipos dos macrófagos polarizados.....	35
3.2.2 Polarização de macrófagos em diferentes doenças.....	38
3.2.2.1 Polarização de macrófagos na asma alérgica.....	38
3.2.2.2 Polarização de macrófagos em neoplasias malignas.....	39
3.2.2.3 Polarização de macrófagos em doenças reumatológicas e dermatológicas.....	40
3.3. Ativação dos inflamassomas	41
3.3.1 Descrição e funções dos inflamassomas.....	41
3.3.2 Inflamassomas, disfunção endotelial, plaquetas e coagulação.....	43
3.3.3 Ativação dos inflamassomas em diferentes doenças e seu papel como alvo terapêutico.....	45
4. MÉTODOS	<u>48</u>

4.1. Casuística.....	49
4.2. Procedimentos.....	49
4.2.1 Protocolo de realização da técnica de imuno-histoquímica.....	50
4.2.2 Análise semiquantitativa dos macrófagos M1 e M2 e marcadores do inflamassoma.....	51
4.3 Análise estatística.....	52
5. RESULTADOS.....	<u>54</u>
5.1- Características clínicas e achados laboratoriais da população em estudo.....	55
5.2 Avaliação dos marcadores de macrófagos.....	55
6. DISCUSSÃO.....	<u>57</u>
7. CONCLUSÃO.....	<u>59</u>
8. ANEXOS.....	<u>61</u>
9. REFERÊNCIAS.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A2R	Receptor da adenosina A2
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACL	Anticoagulante lúpico
ADP	Adenosina difosfato
ALT	Alanina aminotransferase
ANCA	Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos
aPLs	Anticorpos antifosfolípides
AST	Aspartato aminotransferase
AT-III	Antitrombina III
β 2-GPI	β 2-glicoproteína I
CAPPesq	Comitê de ética para análise de projetos de pesquisa
CAV-1	Caveolina-1
C β S	Cistationina- β -sintetase
CD	Grupo de diferenciação (do inglês, <i>cluster of differentiation</i>)
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CSF-1	Fator estimulador de colônias-1 (do inglês, <i>colony stimulating factor-1</i>)
DAMPs	Padrões moleculares associados a danos (do inglês, <i>damage-associated molecular patterns</i>)
DLQI	índice de qualidade de vida em dermatologia (do inglês, <i>dermatology life quality index</i>)
DMTC	Doença mista do tecido conectivo
NF- κ β	Fator nuclear kappa β (do inglês, <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated β cells</i>)
FAN	Fator antinuclear
FGF2	Fator de crescimento de fibroblastos 2 (do inglês, <i>fibroblast growth factor 2</i>)
GGT	Gamaglutamil transferase
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (do inglês, <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)

HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade (do inglês, <i>high-density lipoprotein</i>)
HE	Hematoxilina e eosina
HK	Cininogênio de alto peso molecular (do inglês, high molecular weight kininogen)
HMGB1	Proteína de alta mobilidade Box-1 (do inglês, <i>High mobility group Box-1 protein</i>)
HNF	Heparina não fracionada
HRH1	Receptor de histamina H1 (do inglês, histamine-H1 receptor)
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular-1 (do inglês, <i>intracellular adhesion molecule-1</i>)
IFD	Imunofluorescência direta
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IgIV	Imunoglobulina intravenosa
IL	Interleucina
IL-1RA	Antagonista do receptor de IL-1
IMC	Índice de massa corpórea
INR	Índice internacional normalizado (do inglês, <i>international normalized ratio</i>)
iNOS	Óxido nítrico-sintase induzida (do inglês, <i>inducible nitric oxide synthase</i>)
IV	Intravenoso
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, <i>low density lipoprotein</i>)
LDL-ox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
Lp (a)	Lipoproteína (a)
LPS	Lipopolissacarídeo
LRR	Repetições ricas em leucina (do inglês, <i>leucin rich repeats</i>)
MCP-1	Proteína quimioatraente de monócitos (do inglês, <i>monocyte chemoattractant protein</i>)

M-CSF	Fator estimulador de macrófagos (do inglês, <i>macrophage-colony stimulating factor</i>)
MGL	Lecitina de macrófago tipo galactose (do inglês, <i>macrophage galactose-type lectin</i>)
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade (do inglês, <i>major histocompatibility class</i>)
MTHFR	Metileno-tetra-hidrofolato redutase
MyD88	Fator 88 de diferenciação mielóide (do inglês, <i>myeloid differentiation factor 88</i>)
NET	Armadilha extracelular de neutrófilo (do inglês, <i>neutrophil extracellular trap</i>)
NK	Células exterminadoras naturais (do inglês, <i>natural killer cells</i>)
NLRs	<i>Nucleotide-binding domain Leucine-rich repeat containing receptors</i>
NO	Óxido nítrico (do inglês, <i>nitric oxide</i>)
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 (do inglês, <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PAF	Fator ativador de plaquetas (do inglês, <i>platelet-activating factor</i>)
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógeno (do inglês, <i>pathogen-associated molecular patterns</i>)
PANc	Poliarterite nodosa cutânea
PAS	Ácido periódico de Schiff (do inglês, <i>periodic acid-reactive Schiff</i>)
PCa	Proteína C ativada
PCR	Proteína C reativa
pH	Potencial hidrogeniônico
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões (do inglês, <i>pattern recognition receptors</i>)
PSGL-1	Glicoproteína ligante da P-selectina-1 (do inglês, <i>P-selectin glycoprotein ligand-1</i>)
PUVA	Psoralênico + UVA
RNA	Ácido ribonucleico (do inglês, <i>ribonucleic acid</i>)
SAF	Síndrome antifosfolípide
SS	Síndrome de Sjögren

TAFI	Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (do inglês, <i>thrombin activatable fibrinolysis inhibitor</i>)
TFPI	Inibidor da via do fator tecidual (do inglês, <i>tissue factor pathway inhibitor</i>)
TGF- β	Fator transformador de crescimento β (do inglês, <i>transforming growth factor-β</i>)
Th	Linfócitos T auxiliares (do inglês, <i>T-helper cells</i>)
TLRs	Receptores Toll-like (do inglês, <i>Toll-like receptors</i>)
TNF- α	Fator de necrose tumoral α (do inglês, <i>tumor necrosis factor-α</i>)
t-PA	Fator ativador do plasminogênio tecidual (do inglês, <i>tissue-type plasminogen activator</i>)
TxA2	Tromboxano
uPA	Ativador de plasminogênio tipo uroquinase (do inglês, <i>urokinase-type plasminogen activator receptor</i>)
USP	Universidade de São Paulo
VCAM-1	Molécula de adesão de célula vascular-1 (do inglês, <i>vascular cell adhesion molecule</i>)
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês, <i>vascular endothelial growth factor</i>)

RESUMO

MORITA TCAB. Avaliação da população de macrófagos M1/M2 e marcadores do inflamassoma em pacientes com vasculopatia livedoide doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2022.

INTRODUÇÃO: A vasculopatia livedoide é uma doença rara, que cursa com livedo racemoso, úlceras extremamente dolorosas e cicatrizes do tipo atrofia branca nos membros inferiores. O principal achado histopatológico da doença consiste na trombose de vasos dérmicos, na ausência de vasculite verdadeira. No entanto, diversos aspectos de sua etiopatogenia permanecem por ser esclarecidos. Os macrófagos são importantes células efetoras imunes, que podem sofrer polarização a depender do estímulo e do ambiente tecidual. Uma superativação de células M1 tem sido proposta como mecanismo patogênico de várias doenças autoimunes crônicas. Por sua vez, o subconjunto de macrófagos M2 tem papel importante na resolução da inflamação, angiogênese, e reparo tecidual. A função de macrófagos em doenças trombóticas não está totalmente estabelecida. **OBJETIVO:** O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a população de macrófagos de fenótipo M1 e M2, bem como de marcadores do inflamassoma em pacientes com vasculopatia livedoide. **MÉTODOS:** Estudaram-se 24 pacientes com diagnóstico clínico e histológico de vasculopatia livedoide. A partir dos blocos de parafina da biópsia de pele, foram realizados cortes histológicos dos 24 pacientes e de mais 9 controles sem a doença. Utilizou-se então a técnica de imuno-histoquímica com os anticorpos anti-CD163, CD206, CMAF e pSTAT1 para caracterizar a presença e o perfil fenotípico dos macrófagos expressos na vasculopatia livedoide. A ativação do inflamassoma foi demonstrada pelos anticorpos NALP1, NALP3, IL1- β e caspase-1. **RESULTADOS:** Houve predomínio da vasculopatia livedoide em pacientes do sexo feminino com idade média de 33.75 anos. Todos os pacientes apresentaram sinais de doença localizada nos membros inferiores. A maior parte deles apresentou lesões em regiões perimaleolares, dorso dos pés e pernas, respectivamente, mas geralmente em uma combinação dessas localizações. A duração média do início dos sintomas até o diagnóstico, quando informada (17 pacientes), foi de 64 meses, tendo variado entre 2 e 180 meses. Lipoproteína A acima do limite de corte foi detectada em 16 pacientes. Em 19 casos, estava disponível resultado de ultrassonografia com doppler de membros inferiores, 5 dos quais apresentavam evidências de doença venosa de membros inferiores concomitante. Os marcadores CD163, CMAF, pSTAT1, NALP1 e caspase-1 apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os controles e os casos. **CONCLUSÃO:** O achado de marcadores do fenótipo M2 representa um novo campo de pesquisa na etiopatogenia da vasculopatia livedoide. Todavia, a maior parte das doenças está frequentemente associada a alterações dinâmicas na ativação de macrófagos, com células M1 envolvidas no início e na sustentação da inflamação e células M2 ou M2-símile associadas à resolução ou à inflamação crônica latente. Assim, longe de serem apenas “ativados” ou “desativados” por citocinas pró-inflamatórias versus anti-inflamatórias, os macrófagos podem adotar uma variedade

de fenótipos em resposta a diferentes ambientes bioquímicos, assim como à dose e à duração dos estímulos ativadores.

Descritores: Ativação de macrófagos; Dermopatias; Imunidade Inata; Inflamassoma; Macrófagos; Vasculopatia livedoide; Trombofilia; Trombose.

ABSTRACT

MORITA TCAB. Avaliação da população de macrófagos M1/M2 e marcadores do inflamassoma em pacientes com vasculopatia livedoide doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2022.

INTRODUCTION: Livedoid vasculopathy is a rare disease that presents with livedo racemosa, extremely painful ulcers and white atrophy scars on the lower limbs. The main histopathological finding of the disease is thrombosis of dermal vessels in the absence of true vasculitis. However, several aspects of its etiopathogenesis remain to be clarified. Macrophages are important immune effector cells, which can undergo polarization depending on the stimulus and tissue environment. An overactivation of M1 cells has been proposed as a pathogenic mechanism of several chronic autoimmune diseases. The M2 macrophage subset plays an important role in the resolution of inflammation, angiogenesis, and tissue repair. However, the role of macrophages in thrombotic diseases is not fully established. **OBJECTIVE:** The main objective of this study was to evaluate the population of M1 and M2 phenotype macrophages, as well as inflammasome markers in patients with livedoid vasculopathy. **METHODS:** Twenty-four patients with a clinical and histological diagnosis of livedoid vasculopathy were studied. From the skin biopsy paraffin blocks, histological sections of 24 patients and 9 more controls without the disease were performed. The immunohistochemistry technique was then used with anti-CD163, CD206, CMAF and pSTAT1 antibodies to characterize the presence and phenotypic profile of macrophages expressed in livedoid vasculopathy. Inflammasome activation was demonstrated by NALP1, NALP3, IL1- β and caspase-1 antibodies. **RESULTS:** There was a predominance of livedoid vasculopathy in female patients with a mean age of 33.75 years. All patients showed signs of disease located in the lower limbs. Most of them presented lesions in the perimalleolar regions, dorsum of the feet and legs, respectively, but usually in a combination of these locations. The mean duration from symptom onset to diagnosis, when reported (17 patients), was 64 months, ranging from 2 to 180 months. Lipoprotein A above the cut-off was detected in 16 patients. In 19 cases, lower limb Doppler ultrasound results were available, 5 of which had evidence of concomitant lower limb venous disease. CD163, CMAF, pSTAT1, NALP1 and caspase-1 markers showed a statistically significant difference between controls and cases.

CONCLUSION: The finding of M2 phenotype markers represents a new field of research in the etiopathogenesis of livedoid vasculopathy. However, most diseases are often associated with dynamic changes in macrophage activation, with M1 cells involved in initiating and sustaining inflammation and M2 or M2-like cells associated with resolution or latent chronic inflammation. Thus, far from being just “activated” or “deactivated” by pro-inflammatory versus anti-inflammatory cytokines, macrophages can adopt a variety of phenotypes in response to different biochemical environments, as well as the dose and duration of activating stimuli.

Descriptors: Inflammasome; Innate Immunity; Livedoid Vasculopathy; Macrophage; Macrophage Activation; Skin Diseases; Thrombophilia; Thrombosis.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A vasculopatia livedoide é uma doença oclusiva rara, que acomete vasos das camadas cutâneas superficiais. O quadro afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes, por cursar com úlceras intensamente dolorosas, de difícil cicatrização e caráter crônico, as quais evoluem com cicatrizes atróficas permanentes. No entanto, a etiopatogenia da vasculopatia livedoide encontra-se longe de ter sido totalmente esclarecida e é indispensável questionar o papel nela exercido pelo sistema complemento, bem como pelas imunoglobulinas e moléculas pró-inflamatórias.

O estudo da ativação e do comportamento dos macrófagos surge como um ponto-chave para decifrar a patogênese de várias condições inflamatórias e não inflamatórias. (Figura 1). Determinar o predomínio das subpopulações de macrófagos M1 e M2 nos pacientes com vasculopatia livedoide pode sugerir novas hipóteses para justificar a ocorrência dessa enfermidade, assim como fornecer subsídios para a pesquisa e desenvolvimento de tratamentos, que tenham como objetivo controlar sua evolução.

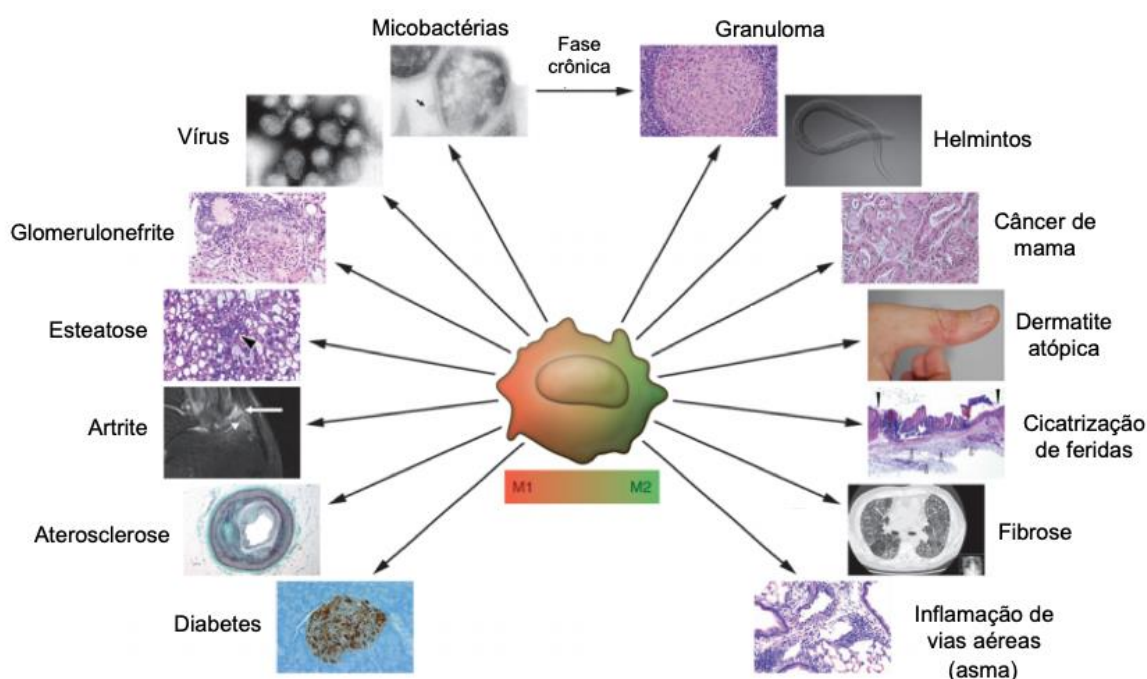


Figura 1 – Representação esquemática da plasticidade e polarização de macrófagos em diferentes patologias. Alterações dinâmicas ocorrem ao longo do tempo com a evolução da doença: por exemplo, uma mudança da polarização de macrófagos M1 para M2 caracteriza a

transição da fase inicial para a fase crônica das infecções. Além disso, fenótipos mistos ou populações com diferentes fenótipos podem coexistir (adaptado de Sica e Mantovani¹, 2012)

Outro elemento a ser estudado são os inflamassomas, os quais atuam na ativação de enzimas da família cisteína-aspartato proteases (caspase) como uma estrutura essencial para a regulação da imunidade em condições fisiológicas e no reconhecimento de sinais de perigo a diferentes componentes. A participação dos inflamassomas está confirmada na patogênese de várias doenças, cuja atuação é moldada pelo tipo de ativação e influenciada pelo microambiente, criando um perfil patogênico diferente para cada uma delas. Os inflamassomas estabelecem um envolvimento estreito com a inflamação patológica, pela ativação de vias intracelulares de morte por piroptose, sendo um alvo potencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

O envolvimento dos macrófagos M1 e M2, bem como do inflamassoma, na vasculopatia livedoide é pouco conhecido. Não encontramos estudos na literatura com enfoque na análise desses componentes da imunidade no ambiente das lesões cutâneas dessa condição.

2 OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo geral deste estudo é avaliar as populações de macrófagos de fenótipo M1/M2 e marcadores de ativação do inflamassoma em um grupo de 24 pacientes com diagnóstico de vasculopatia livedoide acompanhados no Ambulatório de Vasculites da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Aspectos históricos e epidemiológicos da vasculopatia livedoide

A atrofia branca foi descrita originalmente por Milian², que acreditava estar diante de uma forma peculiar de atrofia cutânea associada à sífilis ou à tuberculose. Embora amplamente reconhecida na literatura europeia, raros pesquisadores americanos dedicaram particular atenção a esta condição até os anos 50, quando Nelson³ relatou os achados histopatológicos identificados em 6 pacientes com atrofia branca em placas sob seu acompanhamento: depósitos fibrinoides na parede dos vasos e formação de trombos hialinos na luz da microcirculação dérmica. Em um terço deles, foram observadas ulcerações regularmente recorrentes com cicatrização lenta e dor desproporcional ao tamanho das lesões. Nas duas décadas seguintes, Bard e Wilkelmann⁴ e Schroeter et al.⁵ incorporaram em suas publicações os termos livedo vasculite e vasculite hialinizante segmentar, categorizando o quadro como uma expressão clínica das síndromes vasculíticas primárias.

De fato, desde a sua descrição original, diversas séries de casos foram publicadas sob uma vasta sinonímia, além de “atrofia branca idiopática”^{6,7}: “capilarite alba”, “vasculite da atrofia branca”^{5,8}, “*painful purpuric ulcers with reticular pattern of lower extremities*” (PURPLE)⁹, “livedo reticular com úlceras de verão/inverno”¹⁰, e “vasculite livedoide”¹¹, o que acabou por contribuir ainda mais com problemas semânticos e de classificação relacionados à sua fisiopatologia. Considerada por muitos autores uma variante da dermatite de estase⁵, destaca-se o trabalho de Gray et al.⁹ assinalando as diferenças clínicas e histológicas entre ambas as condições, embora algum grau de insuficiência venosa seja comum e provavelmente relevante no que se refere à topografia das lesões¹².

A designação provavelmente mais adequada, até o momento, para o quadro de púrpuras focais, que evoluem para úlceras assimétricas recorrentes e, em seu estágio final, regridem deixando cicatrizes deprimidas estelares, foi finalmente proposta por McCalmont et al.¹³. Este grupo foi o primeiro a defender a nomenclatura vasculopatia livedoide, tendo em vista que, segundo os autores, mecanismos trombóticos microcirculatórios poderiam estar associados à patogênese da doença, dada a melhora clínica observada em pacientes tratados com terapia fibrinolítica ou

antiplaquetária. Assim, hoje, o termo atrofia branca deve ser empregado, de fato, como descritor de um processo cicatricial resultante de úlceras de diversas etiologias, incluindo doença venosa dos membros inferiores, síndrome antifosfolípide (SAF) e vasculite cutânea de pequenos vasos (Quadro 1), e não como um diagnóstico clínico. Em referência à entidade com manifestações histológicas distintas, reserva-se a denominação vasculopatia livedoide^{7,14,15}.

Quadro 1 – Condições associadas a cicatrizes do tipo atrofia branca

Vasculares: <ul style="list-style-type: none">• insuficiência venosa crônica^{12,16};• doença arterial periférica oclusiva¹⁷;• vasculites com manifestações cutâneas^{18,19}, incluindo sarcoídea²⁰, reumatoide^{21,22}, ANCA-positivas²³ e, principalmente, PAN sistêmica e arterite cutânea^{24,25,26};• doença de Behçet²⁷;• vasculopatia livedoide²⁸;• doença de Degos^{29,30}.
Reumatológicas: <ul style="list-style-type: none">• SAF primária e secundária^{31,32};• lúpus eritematoso cutâneo³³ e sistêmico^{34,35};• esclerodermia³⁶ e esclerose sistêmica^{7,37};• doença mista do tecido conectivo²³.
Hematológicas <ul style="list-style-type: none">• anemia falciforme³⁸;• talassemia³⁹;• crioglobulinemia^{7,40,41};• criofibrinogenemia^{42,43}.
Miscelânea <ul style="list-style-type: none">• calcifilaxia⁴⁴;• pitiríase liquenoide⁴⁵;• síndromes autoinflamatórias⁴⁶;• uso de hidroxiuréia⁴⁷;• complicação de tratamento com laser de corante pulsado⁴⁸.

Fonte: Própria autora.

Legenda: ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; PAN, poliarterite nodosa; SAF, síndrome antifosfolípide.

Esta é uma doença rara, com prevalência estimada na população geral norte-americana em 1 caso para 100.000 habitantes por ano⁴⁹. Os estudos disponíveis na literatura sugerem não haver diferenças geográficas ou raciais relacionadas à sua ocorrência^{50,51}. Acomete preferencialmente o sexo feminino, na proporção de 2

mulheres para cada homem afetado, sobretudo na faixa etária entre 20-48 anos (média de idade 39.97 anos). Existem relatos publicados de pacientes diagnosticados com a doença já aos 10 anos de idade, todavia menos de 20% dos casos ocorrem antes dos 18 anos^{52,53}. A vasculopatia livedoide apresenta um curso crônico com exacerbações sazonais, geralmente durante os meses mais quentes do ano (87.5% dos pacientes) e tende a piorar durante o período gestacional, sobretudo no último trimestre^{53,54,55}. No estudo de Criado et al.⁵³ o tempo desde o início dos sintomas até o estabelecimento de um diagnóstico definitivo variou de 1 a 20 anos (média 6.65 anos). De acordo com os autores, esse fato pode estar relacionado à dificuldade de reconhecimento clínico da vasculopatia livedoide e frequente confusão com o diagnóstico de úlceras secundárias à doença venosa dos membros inferiores.

3.2 Etiopatogenia da vasculopatia livedoide

A vasculopatia livedoide consiste em um distúrbio não-inflamatório associado a múltiplos defeitos bioquímicos genéticos e adquiridos, que resultam na oclusão recorrente da microcirculação cutânea por trombos de fibrina. Embora uma compreensão mais ampla sobre os fatores que iniciam essa deposição continue, ainda hoje, a ser alvo de estudo, diversas evidências apontam para um aumento na atividade trombogênica paralelamente a um estado de fibrinólise reduzida^{12,50,56}. Em diferentes séries de casos, 36% a 66% dos pacientes apresentaram alterações laboratoriais indicativas de condições pró-trombóticas^{49,52,53,57}. Destacam-se entre elas: hiperhomocisteinemia e aumento de lipoproteína-a [Lp(a)]^{58,59,60}.

A homocisteína está implicada na patogênese da trombose venosa e arterial por meio de uma série de mecanismos. Os efeitos postulados envolvem aumento da expressão de fator tecidual, atenuação de processos anticoagulantes, aumento da reatividade plaquetária, aumento da geração de trombina, aumento da atividade do fator V (FV) e diminuição do potencial fibrinolítico. Fatores genéticos e ambientais influenciam os níveis plasmáticos de homocisteína. O primeiro grupo inclui deficiência de cistationina beta-sintetase e formas homozigotas da mutação no gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). Já o segundo envolve ingestão reduzida de folato, assim como das vitaminas B6 e B12, aumento da ingestão de metionina, tabagismo, ingestão de cafeína e uso de medicações, como: esteroides, metotrexato,

ciclosporina e anticonvulsivantes. Doenças crônicas como anemia perniciosa e insuficiência renal podem cursar com hiperhomocisteinemia^{61,62}.

A Lp(a) trata-se de uma partícula semelhante à lipoproteína de baixa densidade (LDL), dela diferindo por uma glicoproteína de alto peso molecular, a apolipoproteína(a) [apo(a)], ligada a apo B-100 por uma única ponte dissulfeto^{63,64}. Ambas podem interagir com componentes da cascata de coagulação, vias inflamatórias e células da parede dos vasos sanguíneos (células musculares lisas e células endoteliais)^{65,66}. Cerca de um quarto da população geral tem níveis de Lp(a) > 20 mg/dL, que se associam de forma robusta e específica com risco aumentado de doença cardiovascular, (i) via efeitos pró-trombóticos/antifibrinolíticos e (ii) via aterogênese acelerada como resultado da deposição intimal de colesterol Lp(a), ou ambas⁶⁷.

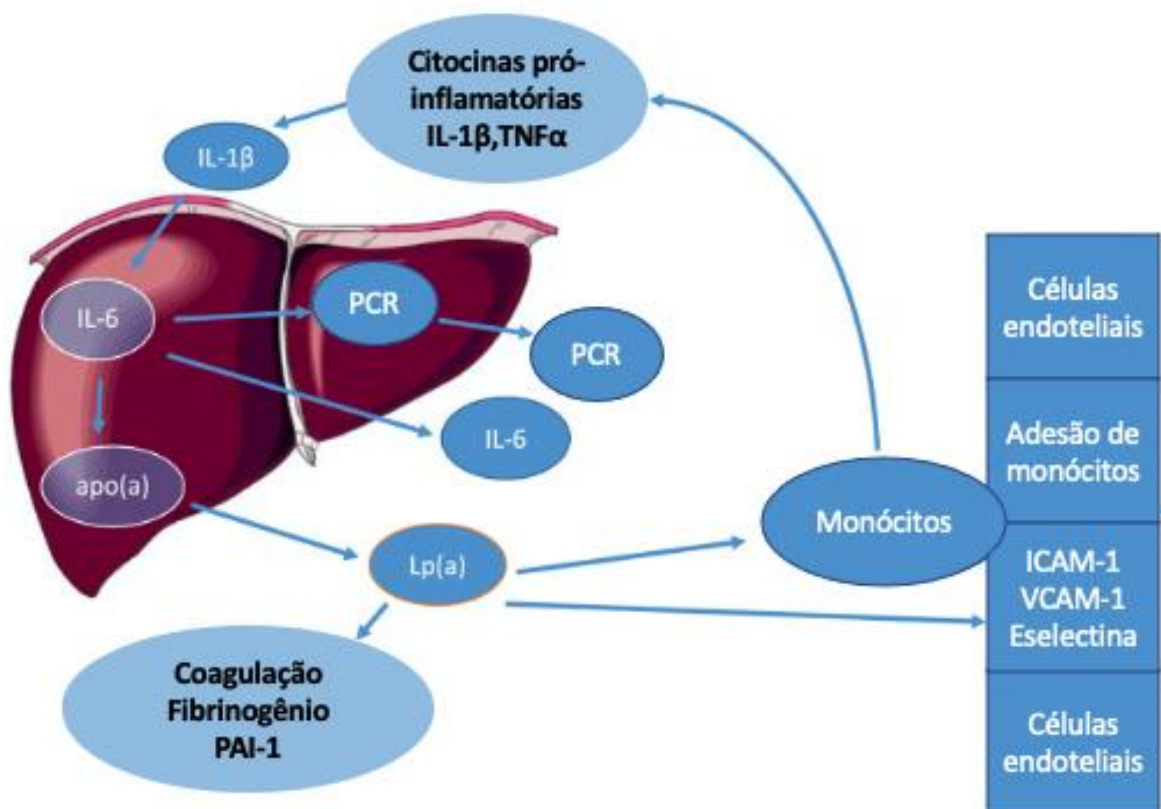
Diferentemente da etnia, gênero e idade exercem pouca influência na concentração sérica de Lp(a), determinada quase inteiramente pelo locus do gene apo(a)^{63,67,68}. Formada por uma série de domínios tridimensionais de cadeia pesada e altamente glicosilada, chamados *kringles*, que compartilham mais de 80% de homologia de sua sequência de aminoácidos com o plasminogênio, sob níveis plasmáticos elevados, a Lp(a) compete com esta proenzima por receptores na superfície das plaquetas e previne sua interação com o ativador do plasminogênio tecidual (tPA), protease sérica que converte plasminogênio em plasmina. A Lp(a) promove, em monócitos, a expressão de fator tecidual, glicoproteína de superfície que inicia a via extrínseca da coagulação; inibe a atividade do inibidor da via do fator tecidual (TFPI); e, aumenta a expressão de inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)-1. A proteômica revelou que a maioria das proteínas associadas a Lp(a) as quais não estão envolvidas no metabolismo lipídico têm um papel estabelecido na resposta a ferimentos⁶⁹. Além de proteínas pró-trombóticas, como a α 2-macroglobulina, um inibidor da plasmina, e o inibidor A1 de serinoprotease (SERPINA1), um inibidor de tPA, proteínas ativadoras do complemento, contribuem por gerar um estado de inflamação, fibrinólise defeituosa e hipercoagulabilidade^{64,65,67,70,71}.

A Lp(a) nativa aumenta significativamente a expressão de moléculas de adesão, além de ser suscetível a modificações oxidativas e formação de fosfolipídios oxidados, os quais induzem respostas inflamatórias por meio da expressão de interleucina (IL)-1 β , fator de necrose tumoral (TNF)- α , e proteína quimioatraente de

monócitos-1 (MCP-1), citocina que potencializa o recrutamento e a invasão de fagócitos mononucleares da parede vascular^{65,72}. Além disso, a Lp(a) facilita o remodelamento vascular por alterar a capacidade proliferativa e migratória de musculares lisas⁶³. Em conjunto, as evidências demonstram uma ligação bidirecional entre Lp(a) e inflamação, que pode exercer um importante impacto na integridade endotelial, em níveis estrutural e funcional (resumido na Figura 1)^{70,72}.

Os resultados da tese de Espinel⁷³ revelaram que: a Lp(a) se deposita na pele, nos vasos e na região perivascular de pacientes com vasculopatia livedoide, possivelmente induzindo trombose por meio de suas propriedades pró-coagulante e antifibrinolítica; e que, embora os níveis séricos de Lp(a) tenham se revelado acima dos limites de risco para doença cardiovascular em aproximadamente metade da população estudada, não houve diferença estatística em relação aos níveis de doentes com outras dermatoses, o que pode sugerir que, na verdade, sua elevação reflita sua ação como reagente de fase aguda.

Figura 1 – Lipoproteína A: coagulação e resposta inflamatória



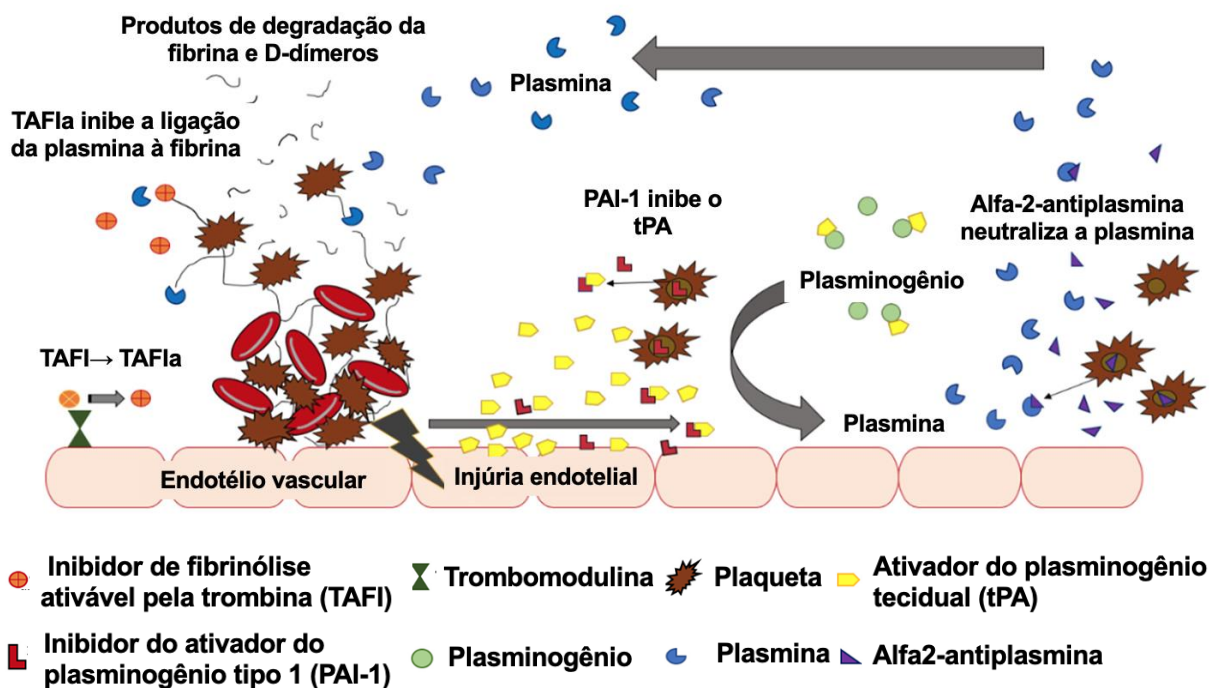
Fonte: Adaptado de Reyes-Soffer e Westerterp⁷².

Nota: Monócitos de pacientes com altos níveis plasmáticos de lipoproteína-a [Lp(a)] mostraram um aumento nas vias de sinalização do fator de necrose tumoral (TNF)- α e da interleucina (IL)-1 β . Por sua vez, a expressão de Lp(a) é aumentada pela IL-6 – citocina com papel fundamental na resposta imune inflamatória envolvida na regulação da própria proteína C reativa (PCR) – através da ligação a múltiplos sítios no promotor apolipoproteína(a) [apo(a)], levando a especulações de que ela pode atuar como um reagente de fase aguda. Lp(a) também aumenta a expressão da molécula de adesão celular vascular (VCAM)-1, molécula de adesão intracelular (ICAM)-1, E-selectina, IL-6 e IL-8 em células endoteliais humanas, bem como IL-8 em macrófagos.

Embora em menor frequência, outras trombofilias podem contribuir para a patogênese da vasculopatia livedoide: presença de anticorpos antifosfolípidos (aPLs); mutações que resultem em deficiência dos inibidores naturais da coagulação, nomeadamente antitrombina, proteína C e proteína S; e mutações que levam ao aumento do nível/função dos fatores da coagulação. Este segundo grupo afeta em especial o FV, resultando no fator Va mutante (Leiden), com aumento da resistência à inativação feita pela proteína C, e a protrombina, levando a um aumento dos níveis basais de protrombina (mutação G20210A)⁷⁴.

Destaca-se que a antitrombina é um anticoagulante natural que inibe virtualmente todas as proteases da coagulação, mas sobretudo o fator Xa e a trombina (IIa). Já a proteína C atua inativando o FVa e o fator VIIIa; necessita da proteína S como cofator e é ativada pela trombina quando esta se liga à trombosmodulina endotelial. Além de cofator da proteína C, a proteína S livre também inibe diretamente os complexos protrombinase e tenase⁷⁴. Dentre outras alterações já descritas em pacientes com vasculopatia livedoide, incluem-se: atividade aumentada do PAI-1^{75,76,77}; níveis elevados de fibrinopeptídeo A; e, diminuição da expressão de trombosmodulina⁷⁸, receptor de trombina de alta afinidade presente na membrana celular endotelial. O sistema fibrinolítico encontra-se resumidamente apresentado na Figura 2.

Figura 2 – O sistema fibrinolítico



Fonte: Adaptado de Birkbeck, Humm e Cortellini⁷⁹.

Nota: O sistema fibrinolítico consiste em um equilíbrio entre as taxas de ativação do plasminogênio e degradação da fibrina, ambas finamente reguladas por mecanismos espaço-temporais. Três inibidores distintos do sistema fibrinolítico que regulam de forma diferente essas duas etapas são o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), a alfa2-antiplasmina e o inibidor da fibrinólise ativável pela trombina (TAFI)⁸⁰. Sabe-se que várias citocinas, incluindo interleucina (IL)-1, fator de necrose tumoral (TNF)- α e fator de crescimento de fibroblastos (FGF)-2 estimulam a síntese de PAI-1 pelas células endoteliais. Existindo em excesso molar, o PAI-1 regula a quantidade de ativador do plasminogênio tecidual (tPA) ativo livre no plasma e na superfície células endoteliais ao formar um complexo tPA-PAI-1. Assim, os níveis plasmáticos elevados de PAI-1 estão diretamente relacionados à trombose vascular, indicando seu papel crucial na estabilização de coágulos hemostáticos⁸¹.

Além de seu papel tradicional na hemostasia e trombose, nas últimas décadas, as plaquetas têm sido reconhecidas como células efetoras chave na inflamação e resposta imune inata e adaptativa^{82, 83, 84}. Em pacientes com vasculopatia lúpus, já foram demonstradas diversas alterações da função plaquetária, como hiperagregação e aumento da expressão de P-selectina⁴⁹. A P-selectina está localizada nas membranas dos grânulos α de plaquetas e corpos de Weibel-Palade de células endoteliais. Após a ativação, é o primeiro ponto de contato para adesão de leucócitos às plaquetas presentes nos trombos ou às células endoteliais ativadas, onde possibilita o rolamento de leucócitos iniciando a cascata de adesão. A P-selectina possui atividades pró-coagulantes adicionais, pois regula a produção do fator ativador de plaquetas pelos monócitos e parece preparar os monócitos para o aumento da fagocitose, induzindo a produção do fator tecidual⁸⁵.

O endotélio vascular exerce um papel crucial no balanço entre coagulação sanguínea e fibrinólise. Suas complexas funções endócrinas e parácrinas afetam a vasorregulação, proliferação de células musculares lisas, agregação plaquetária, recrutamento e adesão de monócitos e trombose⁸⁶. O estudo de Yang et al.⁸⁷ demonstrou diminuição da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em um grupo de portadores de vasculopatia livedoide, sugerindo a presença de um estado de disfunção endotelial sistêmica. Todos os pacientes incluídos no estudo tinham idade inferior a 50 anos e não apresentavam fatores de risco tradicionalmente associados à aterosclerose, como: tabagismo, hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia. A maior pressão hidrostática nos capilares venosos nesta topografia pode ser um dos fatores que corroboram para a localização exclusiva das lesões em membros inferiores^{9,88}.

Dada a heterogeneidade de fatores patogênicos envolvidos na vasculopatia livedoide, Criado et al.⁸⁹ propuseram classificá-la em primária (idiopática) ou secundária a uma condição conhecida, que pode ser subdividida em quatro grupos: (i) trombofilias, abordadas detalhadamente na seção exames laboratoriais; (ii) injúria endotelial, no qual figuram, além da hiperhomocisteinemia, diversas doenças autoimunes, tais como: lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerodermia, doença mista do tecido conectivo, síndrome de Sjögren, e artrite reumatoide; (iii) alterações no fluxo sanguíneo, em que estão incluídas não apenas a insuficiência venosa, mas também malignidades hematológicas: gamopatias monoclonais, doenças linfoproliferativas de células B e crioglobulinemia; e, (iv) etiologia mista. Os casos considerados idiopáticos podem ser resultado de um estudo incompleto dos parâmetros de coagulação ou da necessidade da associação de distúrbios menores de coagulação em um mesmo paciente⁵⁶.

3.3 Manifestações clínicas da vasculopatia livedoide

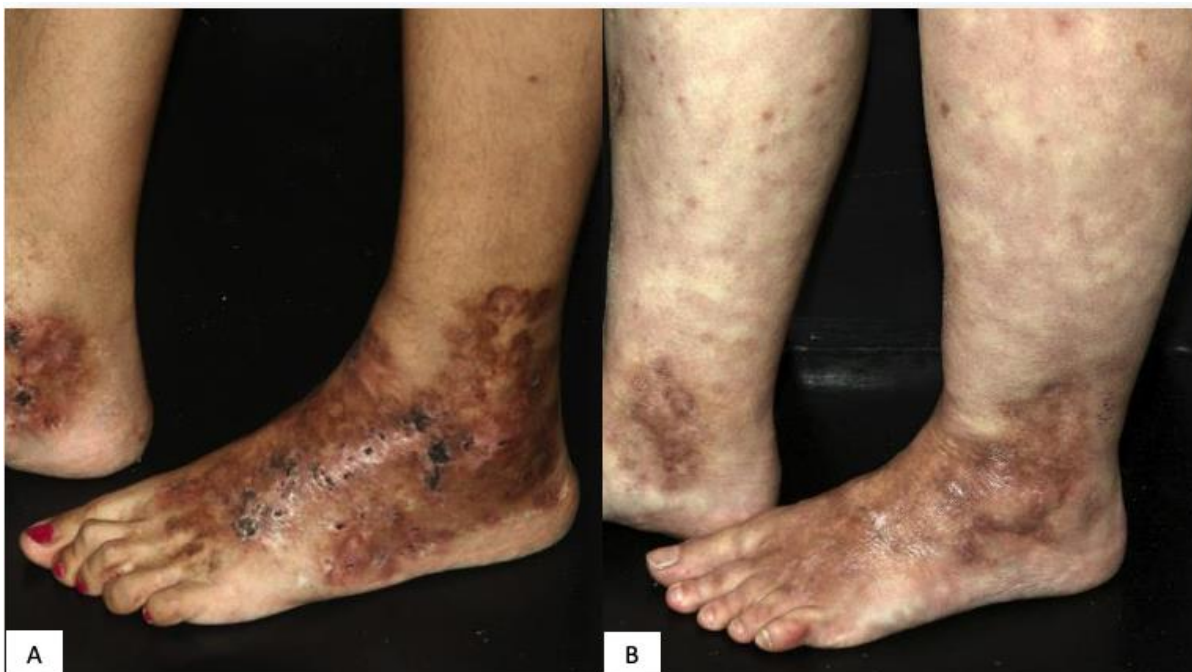
Inicialmente, surgem as lesões ativas, representadas por máculas e/ou pápulas eritematosas ou purpúricas focais, puntiformes ou lenticulares, extremamente dolorosas e eventualmente pruriginosas, que tendem a ulcerar. Este processo, desde a angina cútis ao infarto cutâneo, leva de 1-3 dias e é relatado como uma fase prodrômica da doença. As áreas ulceradas variam em tamanho e formato, mas

geralmente são pequenas, medem menos de 1 cm, têm bordos bem demarcados, e cicatrizam lentamente, ao longo de 3-4 meses, originando lesões atróficas estelares irregulares de cor branco marfínica com telangiectasias puntiformes e hiperpigmentação periférica. As cicatrizes podem, inclusive, preceder o aparecimento de ulcerações na vasculopatia livedoide. Edema de membros inferiores está usualmente presente. Em alguns casos, durante a evolução da doença, observa-se uma fibroesclerose verdadeira, ocasionando rigidez da pele afetada^{4,79,90,91}.

O livedo racemoso, representado por uma descoloração eritematocianótica, que assume aspecto rendilhado e persiste a despeito do reaquecimento da pele, é frequentemente, porém nem sempre, associado à vasculopatia livedoide. Este difere do livedo reticular pela sua localização – mais generalizado, encontrado não somente nos membros, mas também no tronco, formato – anéis mais largos, descontínuos, e frequente relação com estados patológicos^{92,93,94,95}. Sua presença está associada à atividade da vasculopatia livedoide, mas não sua localização⁵⁸.

Além da tríade clássica de úlceras com centro necrótico, atrofia branca e livedo racemoso, pigmentação acastanhada de aspecto similar a uma trama reticulada (livedoide) pode ser encontrada nas áreas acometidas pela doença, geralmente desde a panturrilha até a região plantar (Figura 3). Frequentemente, o exame físico revela lesões em diferentes estágios evolutivos. Hairston et al.⁵² avaliaram um grupo de 45 pacientes com diagnóstico confirmado por exame histopatológico. Na maior parte deles, a síndrome apresentou-se bilateral e simetricamente; manifestações dermatológicas ocorreram nos membros inferiores em 80% dos casos, em torno dos maléolos em 66.7% e no dorso dos pés em 62.2%, na porção ventral distal da perna, e, geralmente, em uma combinação dessas localizações. Nos casos não associados a doenças reumatológicas autoimunes, raramente observa-se a presença de fenômeno de Raynaud^{3,96,97}.

Figura 3 – Vasculopatia livedoide: quadro clínico



Nota: Paciente 4 (a) placa eritematoacastanhada indurada com diversas úlceras bem delimitadas cobertas por crostas necróticas, acometendo a superfície dorsal do pé e regiões perimaleolares, Paciente 7 (b) máculas estelares hipopigmentadas localizadas superfície dorsal do pé e máculas reticuladas eritematosas nos membros inferiores.

De acordo com revisão sistemática publicada por Soulages et al.⁹⁸, a literatura apresenta 10 casos publicados de neuropatia periférica secundária à vasculopatia livedoide, aos quais foram somados 6 casos pessoais dos autores. Nestes, foi realizada biópsia de pele e descartada outra causa óbvia para o quadro neurológico, inclusive diabetes mellitus. Nos seis casos seguidos pelo grupo, a idade dos pacientes ao início dos sintomas neurológicos variou de 29-66 anos (média 48 anos). O intervalo médio entre as lesões de pele e os primeiros sinais e sintomas associados ao acometimento do sistema nervoso foi de sete anos (variando de 0-24 anos).

O padrão de apresentação inicial mais comum foi o de mononeurite sensitiva; portanto, com sintomas do tipo parestesia e hipoestesia, localizada em membros inferiores (4 pacientes) ou superiores (2 pacientes). Ao longo do tempo, houve progressão para mononeurite múltipla em quatro casos (66%), associada à fraqueza motora em três casos (50%). Um dos pacientes apresentava sintomas simétricos e limitados aos membros inferiores, simulando uma polineuropatia. Outro, evoluiu de uma mononeurite sensitiva para uma mononeurite sensitivo-motora e por fim, para uma poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória. À eletroneuromiografia, os nervos mais frequentemente acometidos foram, respectivamente: sural (5 casos),

seguido pelos nervos fibular superficial, mediano e ulnar (quatro casos para cada um deles)⁹⁸.

Dos 16 casos estudados, 13 foram tratados com terapia antitrombótica, em quatro deles associada à imunoglobulina (Ig) intravenosa. Entretanto, a maioria dos pacientes evoluiu com sequelas sensoriais⁹⁸. Uma paciente foi tratada com anticorpo monoclonal recombinante quimérico (rituximabe) associado à micofenolato de mofetila, evoluindo não só com estabilização dos sintomas neurológicos, mas também com sinais de melhora dos potenciais de ação dos nervos sensitivos acometidos⁹⁷.

À revisão realizada por Soulages et al.⁹⁸, acrescentamos o caso relatado por Vieira et al.⁹⁹ de uma paciente do sexo feminino, 58 anos, portadora de vasculopatia livedoide confirmada por exame histopatológico, cujo estudo eletroneuromiográfico revelou polineuropatia sensitiva de membros inferiores. Apesar de controle satisfatório durante manutenção com varfarina sódica e Ig intravenosa, após 8 anos houve novo agravamento da dor e das lesões cutâneas. A paciente foi então tratada com rituximabe e apresentou melhora gradual dos sintomas e hipoestesia leve residual, sem necessidade de analgesia. Destaca-se que sintomas neurológicos podem anteceder o aparecimento das lesões cutâneas 7-18 meses^{100, 101}. Na seção tratamento, serão discutidas em detalhes as opções terapêuticas já publicadas para a vasculopatia livedoide.

Embora grande parte dos autores entendam que o envolvimento do sistema nervoso periférico possa ser explicado por obstrução trombótica dos *vasa nervorum* e consequente isquemia¹⁰⁰, Alix et al.⁹⁷ defendem que seja improvável que a trombose neurovascular afete fibras sensoriais isoladamente como observado nos casos de mononeurite sensitiva. Segundo os pesquisadores, o infarto do nervo e a degeneração axonal que se segue não mostrariam evidência de recuperação potencial nos estudos de condução nervosa e tratamentos imunomoduladores seriam ineficazes. Concluem que: parece, portanto, mais provável que, neste caso, a neuropatia sensorial seja impulsionada por uma patogênese imunomediada/inflamatória⁹⁷.

No entanto, na maioria dos casos publicados, a biópsia de nervo apresentou padrão patológico característico de neuropatia periférica isquêmica com redução do número de fibras mielinizadas sugestiva de axonopatia crônica, vasos do epineuro congestionados com aspecto alargado e presença de trombos nos vasos do endoneuro. Frequentemente, um infiltrado inflamatório moderado composto principalmente por

células T CD3+ esteve presente, o que por vezes levou a um diagnóstico inicial errôneo, que foi revisado e corrigido (em parte devido à falta de resposta ao tratamento usual de vasculite). Os achados foram interpretados como produto de lesão isquêmica do nervo, na ausência de sinais claros de vasculite necrotizante^{98, 100, 101, 102}.

Pacientes com vasculopatia livedoide sofrem grande impacto em sua qualidade de vida em virtude da dor e desfiguração provocada pelas úlceras cutâneas. O escore *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) – índice de qualidade de vida em dermatologia – observado em um estudo transversal que incluiu 24 pacientes acompanhados na divisão de vasculites do ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina desta universidade foi de 11.37, tendo aumentado para 17.83 durante a fase ativa da doença. Tais índices foram tão altos quanto àqueles observados em outras dermatoses crônicas, como hanseníase, psoríase, dermatite atópica e vitiligo, que apresentam escores entre 4.0 e 13.5¹⁰³.

3.4 Achados histopatológicos da vasculopatia livedoide

Os achados cardinais da vasculopatia livedoide são: oclusão de vasos dérmicos devido a depósitos de fibrina intravascular e trombose, hialinização segmentar e proliferação endotelial (Figura 4). Espessamento e hialinização com algum grau de edema endotelial são achados inespecíficos, associados a úlceras de membros inferiores de diversas etiologias. No entanto, acúmulo de material fibrinoide luminal e mural, claramente observados através da coloração *Periodic acid-reactive Schiff* (PAS) – ácido periódico de Schiff, são mais pronunciados na vasculopatia livedoide do que em lesões de outra natureza. Essencialmente, o envolvimento vascular na vasculopatia livedoide ocorre na derme superficial e média, e, eventualmente, na derme profunda, poupando a hipoderme, independentemente da etiologia envolvida^{12, 89, 95, 104}.

Na presença de ulcerações, observam-se sinais de infarto da derme papilar e, eventualmente, epiderme espongiótica suprajacente. Extravasamento de hemácias e depósitos de hemossiderina podem estar presentes. O aumento inespecífico de vasos sanguíneos na derme papilar é um achado comum. Em lesões mais antigas, estão presentes atrofia epidérmica e fibrose da derme. Nelas, um discreto infiltrado inflamatório perivascular secundário de natureza linfocítica pode ser detectado. Nos

casos em que leucócitos polimorfonucleares são encontrados, eles estão presentes em pequeno número, não permeiam a parede dos vasos ou apresentam leucocitoclasia. Este critério é essencialmente importante para diferenciar a vasculopatia livedoide das vasculites cutâneas de pequenos vasos^{4,9,12,15,52}. Os achados histopatológicos nos permitem classificá-la melhor como vasculopatia oclusiva devido a: (i) ausência de neutrófilos polimorfonucleares e fragmentação nuclear nas proximidades 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, e (iv) níveis normais de complemento sérico na maioria dos pacientes e ausência de imunocomplexos circulantes detectáveis⁸⁹.

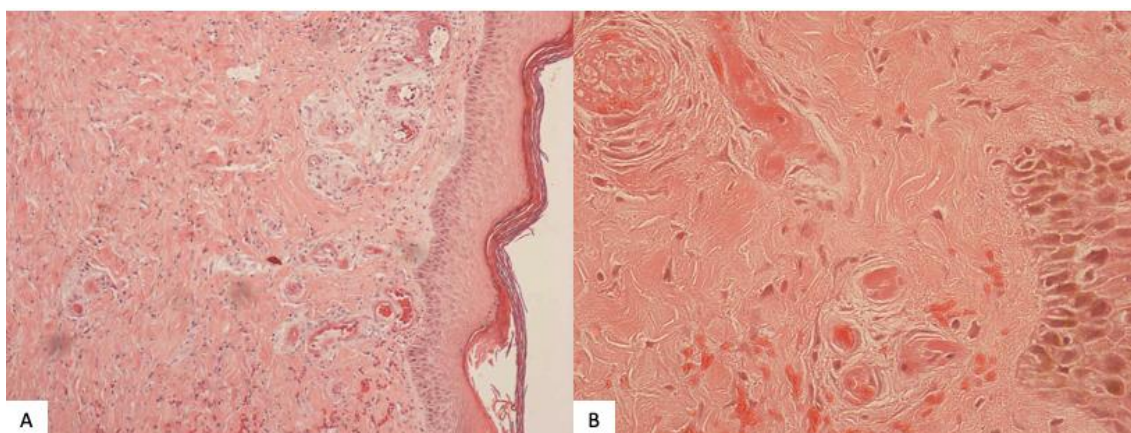


Figura 4 – Vasculopatia livedoide: achados histopatológicos (paciente 3). (a) acometimento de vasos dérmicos superficiais e médios (HE, 10x). (b) vasos com paredes hialinizadas ocluídos por trombos, extravasamento de hemácias, ausência de vasculite verdadeira (HE, 40x).

Nosso grupo publicou uma das maiores casuísticas em vasculopatia livedoide observadas em um único centro; 75 pacientes, com idade média ao início dos sintomas de 34.65 anos, 78% dos quais do sexo feminino foram acompanhados no ambulatório de vasculites cutâneas da divisão de dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Notavelmente, 15 pacientes (20%) demonstraram achados positivos quando o exame histopatológico foi colhido a partir da pele do cavo plantar, em que máculas livedoide e/ou púrpuras estavam presentes. Em 24 (32%) dos nossos pacientes, mais de duas biópsias foram necessárias para alcançar os critérios histopatológicos da doença⁵³.

Embora alguns autores considerem o quadro deveras característico e raramente recomendem a realização da biópsia de pele, em nossos pacientes, em

poucas situações, tal procedimento ocasionou úlceras de difícil cicatrização^{95,105}. Em um estudo com 29 pacientes com lesões do tipo atrofia branca (seguimento de 18 anos, em média), a biópsia foi compatível com arterite cutânea em 21% dos casos²⁵. Os autores sugeriram que a oclusão das artérias dérmicas por trombos de fibrina poderia ser secundária à obliteração parcial de artérias maiores afetadas por um processo vasculítico necrosante primário. Do mesmo modo, Llamas-Velasco et al.²⁶ descreveram o caso de uma paciente com cicatrizes estelares abaixo dos joelhos, livedo racemoso em membros superiores e inferiores e placa eritematoacastanhada indurada com várias áreas ulceradas na região do maléolo medial, em cuja biópsia de pele foram vistas alterações superficiais consistindo em congestão vascular com extravasamento de hemácias, hialinose da parede vascular e trombose e, profundamente, arterite necrotizante. Conforme ilustrado nesses estudos, muitas vezes são necessárias biópsias cutâneas repetidas e profundas para excluir ou confirmar achados típicos de uma verdadeira vasculite na derme profunda e no subcutâneo.

Na literatura, a incidência de imunofluorescência direta (IFD) positiva varia de 42.9% a 100%^{5,6,52,59,99,106,107,108}. Um dos fatores que influencia tais resultados é a duração das lesões. Os depósitos aparecem essencialmente na mesma topografia vascular em que se verifica o fenômeno de hialinização, com intensidade da fluorescência uniforme em todos os níveis da derme^{6,109}. As reações imunológicas provavelmente representam um evento secundário relacionado à sua patogênese e não são específicas da vasculopatia livedoide^{61,110}.

Nuttawong et al¹¹¹. avaliaram os achados à IFD de 62 pacientes acompanhados de 2009 a 2019 em um hospital universitário de Bangkok, Tailândia. Os pacientes apresentavam idade média de 37.4±15.3 anos, com relevante predominância de casos do sexo feminino, em uma proporção de 6.8:1. Respectivamente, os imunorreagentes mais frequentemente identificados foram C3, IgM, IgA e IgG. A localização mais comum dos depósitos ocorreu na junção dermoepidérmica em combinação com vasos sanguíneos, seguida pela deposição isolada em vasos sanguíneos de C3, IgM e IgA. Deve-se notar que C3 foi mais comumente encontrado em conjunto com outras Ig, especialmente IgM, do que isoladamente. Deposição de IgG em vasos sanguíneos foi encontrada em apenas um caso.

Os depósitos de imunorreagentes na junção dermoepidérmica mostraram padrão granular em quase todos os pacientes (35 de 37, 94,6%), mas o padrão de deposição não foi descrito no prontuário de outros dois pacientes. Ressalta-se que nenhum desses 37 pacientes teve diagnóstico de LES. Um paciente com diagnóstico de LES anterior ao de vasculopatia livedoide apresentou deposição de imunorreagentes apenas em vasos sanguíneos. Depósitos de imunorreagentes em vasos sanguíneos mostraram mais comumente um padrão granular (75,4%) em vez de um padrão vascular homogêneo (24,6%). Dentre os 62 pacientes, apenas três apresentaram IFD negativa. Os autores demonstraram que lesões < 6 meses de evolução tiveram maior positividade para C3 e IgM do que lesões ≥ 6 meses¹¹¹.

Deve-se evitar a coleta de tecido da base ou de região muito próxima a uma ulceração, tendo em vista que tanto o tecido de granulação quanto as células inflamatórias podem obscurecer as características histopatológicas da lesão. O fragmento ideal deve ser obtido por meio de uma exérese fusiforme a partir de uma lesão purpúrica recente, incluir porção de pele normal adjacente e alcançar os vasos de médio calibre situados na derme profunda e tecido subcutâneo. Caso não seja possível realizar biópsia cirúrgica, é possível obter o fragmento de pele por meio de um punch com, no mínimo, 6 mm^{4,15,52}. Nos casos que se apresentam exclusivamente como livedo, deve-se coletar ao menos um fragmento da região central mais clara e outro da área azulada periférica. Múltiplas biópsias podem aumentar a sensibilidade do método¹¹².

3.5 Características dermatoscópicas da vasculopatia livedoide

Embora seja escasso o número de publicações acerca do tema, que aparentemente pouco acrescenta ao diagnóstico da doença, devem ser mencionados os esforços de Hu et al.¹¹³ em correlacionar achados dermatoscópicos e características histológicas das lesões manifestadas por pacientes com vasculopatia livedoide. Em correspondência à rede pigmentada vista em lesões melanocíticas, a pigmentação reticulada periférica observada nos pacientes com vasculopatia livedoide pode corresponder à hiperpigmentação da camada basal da epiderme ou à melanina no interior dos melanóforos na derme papilar. Diferentes grupos reportaram a presença de vasos lineares e glomerulares na periferia das lesões cutâneas, os

quais correspondem a capilares proliferados e dilatados na derme papilar. Inespecíficos, estes últimos têm sido descritos também em pacientes com estase venosa crônica. Por último, a área branca central corresponde ao fenômeno de fibrose dérmica, facilmente reconhecida pelos dermatologistas, em analogia ao observado em dermatofibromas¹¹⁴.

3.6 Doenças associadas à vasculopatia livedoide

Cerca de 80% das úlceras de membros inferiores são causadas por doença venosa. As úlceras venosas, de modo geral rasas, exsudativas, com tecido de granulação em sua base e de bordos bem delimitados, têm uma leve predileção pelo acometimento de pacientes do sexo feminino, com uma relação de 1.6:1 e se tornam mais frequentes com o aumento da idade, com 72% dos portadores apresentando seu primeiro episódio aos 60 anos¹¹⁵. Localizam-se em regiões maleolares em cerca de 86% dos pacientes, mas também podem ser vistas sobre a tíbia distal e panturrilhas¹¹⁶. Doenças reumatológicas concomitantes ocorrem em 10-15% dos casos e recorrência é observada em 72% dos pacientes tratados. Três quartos dos pacientes com úlceras venosas relatam dor. Dada sua elevada prevalência na população geral e potenciais similaridades, a doença venosa crônica de membros inferiores trata-se de uma das condições mais frequentemente associadas à vasculopatia livedoide (12.5% dos pacientes investigados por Hairston et al.⁵²) e um de seus mais importantes diagnósticos diferenciais (Quadro 2)^{12,16,117}.

Quadro 2 – Comparativo entre atrofia branca associada à úlcera venosa cicatrizada e atrofia branca associada à vasculopatia livedoide

Características	AB associada à úlcera venosa	AB associada à vasculopatia livedoide
Localização	Maléolo medial (40%), maléolo lateral (46%), tíbia distal (5%) ou panturrilha (8%) ¹¹⁶	Maléolo medial (70%) e lateral (56%), estendendo-se até o dorso do pé e porção ventral distal dos membros inferiores (11-19%) ⁵⁸
História	Geralmente, após uma úlcera	Pode anteceder, acontecer simultaneamente, ou ocorrer após uma úlcera

Morfologia	Cicatrizes atróficas nacaradas com telangiectasias ao redor. Os membros inferiores apresentam telangiectasias, veias reticulares ou varicosas. Edema maleolar frequentemente presente, sobretudo ao final do dia. Alterações cutâneas secundárias à DVC são comuns (eczema, hiperpigmentação, lipodermatoesclerose e <i>corona phlebectatica</i>)	Cicatrizes atróficas nacaradas com telangiectasias ao redor, associadas à livedo racemoso (85%)
Achados histopatológicos	Espongiose, hiperplasia epidérmica, sinal do degrau (transição abrupta entre uma área com epiderme normal em direção a uma área ulcerada), edema dérmico, tecido de granulação, fibrina, hemossiderófagos, degeneração de fibras colágenas e fibrose	Trombose intraluminal, proliferação endotelial, degradação hialina subintimal, ausência de sinais de vasculite verdadeira

Fonte: Adaptado de Alavi et al.¹².

Legenda: AB, atrofia branca; DVC, doença venosa crônica.

Outra associação significativa é a que ocorre com doenças reumáticas autoimunes. Vasculopatia livedoide já foi relatada em pacientes com LES, síndrome antifosfolípide (SAF) primária e secundária, esclerodermia, doença mista ou indiferenciada do tecido conjuntivo e síndrome de Sjögren. Tal relação pode ser o resultado de uma agressão endotelial subjacente ou de distúrbio(s) de coagulação(s) associados, embora esses tenham sido raramente pesquisados de forma exaustiva nos casos descritos na literatura. Nesses relatos, as manifestações clínicas e histopatológicas não parecem diferir daquelas observadas em pacientes com vasculopatia livedoide idiopática^{52, 56, 118, 119, 120, 121, 122}.

Nós conduzimos uma revisão da literatura nas bases de dados “PubMed”, “Google Scholar”, e “Web of Science” até agosto de 2022, usando múltiplas combinações de palavras-chave: [livedoid plus vasculitis] or [vasculopathy] and [lupus erythematosus], [antiphospholipid syndrome], [systemic scleroderma], [Sjögren's syndrome], [rheumatoid arthritis], [mixed connective tissue disease], para identificar relatos e séries de casos que descrevessem a presença de lesões de vasculopatia livedoide em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes. As listas de referências das publicações encontradas foram avaliadas em busca de artigos investigando tal associação.

Todos os casos apresentavam manifestações clínicas compatíveis e exame histopatológico de pele revelando oclusão de vasos dérmicos superficiais por trombos de fibrina ou espessamento e hialinização da parede vascular, além de infiltrado inflamatório perivascular ausente ou escasso e sem leucocitoclasia. Foram excluídas publicações em que os casos relatados não preenchiam os critérios de Sapporo¹²³ para o diagnóstico de SAF: testes de aPL realizados em apenas uma ocasião, corte de aCL de baixo título (<40 unidades GPL ou MPL ou < 99º percentil), e/ou testes laboratoriais “não-critério” – anticorpos aCL IgA, anti-β2-GPI IgA, anti-fosfatidilserina (aPS), anti-fosfatidiletanolamina (aPE), anti-protrombina isolada (aPT-A), anti-complexo fosfatidilserina-protrombina (aPS/PT) e anti-domínio I da β2-glicoproteína I. No quadro 3, estão reportados os casos identificados com suas respectivas patologias de base e fatores de risco adicionais para trombose.

Quadro 3 – Sumário dos casos de vasculopatia livedoide associada a doenças reumatológicas autoimunes publicados na literatura

Caso	Sexo	Idade	Doença(s) autoimunes(s) reumatológicas	Outras trombofilia(s) hereditária(s) associada(s)	Fatores de risco adicionais para trombose*
1 ¹²⁴	F	23	SAFP	A	A
2 ¹²⁵	M	38	SAFP	Mutação fator V (Leiden), RPCa	A
3 ¹²⁶	F	21	DMTC	A	A
4 ¹²⁴	F	43	LES, SAFS	RPCa	CA de mama, IMC ≥ 30 kg/m ²
5 ⁵⁶	F	31	SS	Mutação homocigota da MTHFR	Uso de ACHO por 2 anos
6 ¹²⁷	M	30	SAFP	A	A
7 ¹²⁰	F	34	LES	A	A
8 ¹²⁸	F	28	SAFP	A	A
9 ¹²⁹	F	29	SAFP	A	A
10 ¹¹⁹	F	51	LES	N/R	A
11 ¹³⁰	F	22	LES	A	TFG < 60 mL/min

12 ¹³¹	F	75	SAFP**	Deficiência de proteínas C e S	Idade > 65 anos
13 ¹³²	F	82	SS	A	Idade > 65 anos
14 ¹³³	M	69	Lúpus tímido***	N/R	Idade > 55 anos, LPL-T
15 ¹³⁴	F	59	LES	A	Ca de mama

Fonte: Própria autora.

Legenda: ACHO, anticoncepcional hormonal combinado oral; DMTC, doença mista do tecido conectivo; IMC, índice de massa corpórea; LES, lúpus eritematoso sistêmico; LPL-T, leucemia prolinfocítica de células T; MTHFR, metilenotetrahydrofolato redutase; N/R, não rastreado; RPCa, resistência à proteína C ativada; SAFP, síndrome antifosfolípide primária; SAFS, síndrome antifosfolípide secundária; SS, síndrome de Sjögren; TFG, taxa de filtração glomerular.

Nota: *Dois subgrupos de pacientes com SAF devem ser reconhecidos, de acordo com: (a) a presença e (b) a ausência de fatores de risco adicionais para trombose. São indicativos de risco adicional: idade (> 55 em homens e > 65 em mulheres) e presença de qualquer um dos fatores de risco estabelecidos para doenças cardiovasculares (hipertensão, diabetes mellitus, LDL elevado ou HDL baixo, tabagismo, história familiar de doença cardiovascular prematura, IMC≥30 kg/m², microalbuminúria, TFG estimada <60 mL/min), trombofilias hereditárias, contraceptivos orais, síndrome nefrótica, malignidade, imobilização e cirurgia¹²³. **O exame histológico da pele desta paciente revelou depósitos fibrinoides e trombose desde a derme superior até o septo do tecido subcutâneo. ***A questão se o lúpus tímido deve ser considerado uma manifestação cutânea específica do lúpus eritematoso cutâneo (uma opinião amplamente aceita na Europa) ou uma manifestação cutânea inespecífica do lúpus eritematoso sistêmico, é um tópico de debate contínuo¹³⁵.

Além dessas, ressalta-se a frequente ligação com trombofilias, hereditárias ou adquiridas, conforme discutido na seção etiopatogenia. Alguns trabalhos merecem especial destaque. Jorge et al.¹³⁶ relataram, em uma série de nove pacientes, a presença de trombofilias genéticas e adquiridas em 44% dos casos. No mesmo ano, Hairston et al.⁵² reportaram que, em 45 pacientes com vasculopatia livedoide confirmada por biópsia, 2 de 9 (22.2%) eram portadores da mutação do fator V de Leiden (heterozigose), 2 de 15 (13.3%) possuíam atividade reduzida de proteína C ou S, e que 1 de 12 (8.3%) era portador da mutação G20210A. A presença de anticoagulante lúpico foi detectada em 5 de 28 pacientes (17.9%), aCLs em 8 de 28 pacientes (28.6%) e níveis elevados de homocisteína em 3 de 21 pacientes (14.3%).

Três dos 12 pacientes incluídos na publicação de Juan et al.¹³⁷ apresentaram níveis anormais de crioglobulinas séricas.

Em uma das maiores séries prospectivas da literatura, Di Giacomo et al.⁵⁷ avaliaram um grupo de 34 pacientes portadores de vasculopatia livedoide com idade variando de 20 a 83 anos (média de 45 anos). Destes, 18 (52%) apresentaram alterações laboratoriais e condições relacionadas à trombofilia. Anticorpos antifosfolípidos estavam presentes em 7 pacientes (20.58%), heterozigotidade para a mutação do fator V Leiden foi observada em 6 pacientes (17.64%), deficiências de proteína C ou S foram observadas em 3 pacientes (8.82%), hiperhomocisteinemia foi detectada em 2 pacientes (5.88%), 2 pacientes apresentavam mutações no gene da MTHFR e um outro paciente apresentava mutação concomitante do Fator V de Leiden. Um paciente apresentou mutações concomitantes no gene da protrombina com a presença de aCLs. A mutação do gene da protrombina foi detectada em um paciente e um paciente apresentou níveis elevados de fibrinogênio. Um paciente apresentou deficiência de antitrombina (44% de atividade; normal entre 70% e 110%) e níveis aumentados de Lp(a) (51 mg/dL, normal ,11 mg/dL). O fator antinuclear foi positivo em títulos de 1:160 em 3 pacientes (8.82%), mas não foi significativo (<1/320).

Para um conhecimento ainda mais aprofundado desse campo de estudo, recomendamos a leitura da minuciosa revisão conduzida por Criado e col.⁸⁹, que reuniu 35 séries e relatos de casos indexados no Medline (Pubmed) entre 1980 e outubro de 2010 de pacientes com vasculopatia livedoide e estados de hipercoagulabilidade.

Khoury et al.¹¹⁸ publicaram o caso de um homem portador de anemia falciforme que, aos 35 anos, apresentou-se com múltiplas máculas purpúricas, úlceras irregulares e cicatrizes estelares em extremidades distais, sem fator causal aparente. Extensa revisão laboratorial descartou outros fatores de risco para trombose. A doença falciforme ocorre devido à herança homozigótica da hemoglobina S. Fenômenos vaso-oclusivos são característicos da anemia falciforme e os pacientes geralmente apresentam um estado de hipercoagulabilidade secundário à hemólise crônica e às micropartículas circulantes derivadas dos eritrócitos que contribuem para a ativação da cascata de coagulação.

3.7 Diagnósticos diferenciais da vasculopatia livedoide

A vasculopatia livedoide integra o heterogêneo grupo de distúrbios simuladores de vasculites verdadeiras, do qual fazem parte ainda as dermatoses purpúricas pigmentadas, a SAF, o fenômeno de Lúcio, a calcifilaxia, dentre outros (Quadro 4). O retardo no diagnóstico de uma pseudovasculite cutânea, pode levar o paciente a ser exposto a modalidades de tratamento potencialmente deletérias, como corticoides sistêmicos. Por isso, a biópsia de pele é um passo crucial; a ausência de evidência histológica de vasculite, particularmente após múltiplas biópsias, deve direcionar a investigação para uma pseudovasculite¹³⁸.

Quadro 4 – Doenças com potencial envolvimento trombo-oclusivo de vasos dérmicos

Síndrome antifosfolípide†
Lúpus eritematoso sistêmico (lesões trombóticas acrais)
Infecções: estrogiloidíase, fenômeno de Lúcio em pacientes com hanseníase, mucormicose, aspergilose, etc.
Microangiopatias trombóticas (MATs): púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico urêmica, síndrome hemolítico urêmica atípica/mediada pelo complemento, hipertensão maligna, MATs secundárias (gestação, infecções sistêmicas, medicamentos, neoplasias malignas disseminadas, transplantes, doenças autoimunes, distúrbios no metabolismo da vitamina B12)
Coagulação intravascular disseminada, incluindo púrpura fulminante
Doenças embólicas vasculares (ateroembolismo, embolia séptica, marântica – trombótica não-bacteriana, endocardite, mixoma, oxalato) e injeção intraarterial acidental
Vasculites (especialmente ANCA-positivas)†
Calcifilaxia†
Crioglobulinemia†, criofibrinogenemia†, outras proteínas monoclonais†
Síndromes mieloproliferativas†
Interferonopatias (monogênica)
Hemoglobinúria paroxística noturna†

Fonte: Lipsker¹³⁹.

Legenda: ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos

Nota: † Pode simular vasculopatia livedoide.

Petéquias, púrpuras e hiperpigmentação cutânea são frequentemente identificadas no grupo das dermatoses purpúricas pigmentadas, cujos subtipos incluem: dermatose pigmentar progressiva, púrpura anular telangiectásica, dermatose liquenoide purpúrica pigmentada, púrpura eczematoide e líquen aureus. Embora ocorram mais comumente nos membros inferiores (78.9%), as lesões podem envolver tronco e extremidades superiores (13.2%) e não evoluem para atrofia branca. De modo geral, acometem ambos os gêneros de forma semelhante, com idade média ao diagnóstico de 42.6 ± 19.3 anos. Geralmente assintomáticas, mas, por vezes, pruriginosas, têm curso crônico e recidivante, e são de natureza inflamatória. Histologicamente, as dermatoses purpúricas pigmentadas demonstram numerosos achados: infiltrado inflamatório linfocítico perivascular acometendo capilares da derme papilar (79%), edema endotelial (52.6%), extravasamento de hemácias (50%), alterações de interface (42.1%), hiperpigmentação de células da camada basal (29%), depósitos de hemossiderina (26.3%), exocitose de linfócitos (18.4%) e espongiose (13.2%)¹⁴⁰.

Livedo racemosa está presente em diversas condições trombóticas e inflamatórias. O desafio para os clínicos é estabelecer uma etiologia para esta manifestação dermatológica, considerada um fator de risco independente para trombose. Pesquisas laboratoriais para trombofilias e doenças sistêmicas são fundamentais; no entanto, muitos casos ainda são considerados idiopáticos justamente por falta de precisão na investigação médica de suas causas. Nosso grupo observou associação entre livedo racemosa e múltiplas entidades como doenças do tecido conjuntivo (LES, doença de Behçet e artrite reumatoide), PAN cutânea e síndrome de Sneddon^{112,141}.

Lesões cutâneas são o primeiro sinal da SAF em 30.5% dos pacientes. O livedo racemoso é a manifestação mais frequente, presente em 25.5% dos pacientes³². Já as úlceras cutâneas podem ser distinguidas em quatro tipos: 1) úlceras pequenas, dolorosas, de vasculopatia livedoide; 2) úlceras grandes semelhantes ao pioderma gangrenoso; 3) úlceras do tipo Degos; 4) úlceras peringueais^{142,143}. As úlceras secundárias à necrose cutânea circunscrita (3.5%) localizam-se principalmente nos membros inferiores, usualmente regridem deixando cicatrizes do tipo atrofia branca e podem corresponder à primeira e única manifestação de SAF. Outras manifestações da SAF são tromboflebitides e uma variedade de lesões que remetem às vasculites com

manifestações na pele, incluindo: púrpuras, equimoses, hemorragias subungueais, máculas eritematosas, nódulos dolorosos e gangrena cutânea. Necrose cutânea superficial disseminada ocorre em 3% dos pacientes e se manifesta como lesões purpúricas dolorosas, de início agudo, nos membros, cabeça e glúteos. Pode ocorrer sem nenhum fator causal identificável ou após doenças infecciosas, cirurgias ou uso de cumarínicos³².

Os critérios de Sapporo de 2006 são os atualmente recomendados para o diagnóstico de SAF. Eles incluem a presença de um critério clínico e valores elevados de pelo menos um aPL: anticardiolipina (aCL) IgM/IgG no soro ou plasma, anticorpos anti- β 2 glicoproteína-I (a β 2GPI) IgM/IgG no soro ou plasma e anticoagulante lúpico (LAC) no plasma. A persistência de valores elevados de anticorpos deve ser testada com pelo menos 12 semanas de intervalo e, além disso, os títulos de anticorpos devem ser dosados pelo menos 12 semanas após o evento trombótico, mas não mais de cinco anos depois^{123,144}. Os aPLs são capazes de inibir as propriedades anticoagulantes da PCA, comprometer a fibrinólise, romper o escudo anticoagulante da anexina A5, além de reduzir a atividade do TFPI e a interação β 2GPI-trombina¹⁴⁵. Os aPLs se ligam aos receptores da β 2GPI nas plaquetas, levando à sua ativação e agregação. A trombocitopenia, que está presente em cerca de um terço dos pacientes com SAF, é decorrente desta ligação¹⁴⁶.

Biópsias cutâneas profundas revelam trombos vasculares com obstrução parcial ou completa das artérias de pequeno ou médio calibre localizadas na junção dermo-hipodérmica¹⁴⁷. O diagnóstico de SAF torna-se ainda mais desafiador devido às dificuldades laboratoriais referentes a técnicas de detecção dos aPLs e padronização de resultados^{128,142,143,148}. Um número crescente de estudos mostrou que, em alguns casos, os pacientes podem história clínica sugestiva, como eventos trombóticos venosos ou arteriais recorrentes, aborto espontâneo recorrente ou trombocitopenia inexplicada, com negatividade persistente de aPLs testados em pelo menos duas ocasiões, e quando outras causas de trombose são excluídas, como trombofilias genéticas, neoplasia ativa, trauma, cirurgia de grande porte ou repouso prolongado no leito^{144,149}.

O fenômeno de Lucio é uma reação incomum, que ocorre na hanseníase virchowiana e sua variante conhecida como hanseníase de Lúcio – hanseníase difusa pura e primitiva, sobretudo em pacientes não-tratados ou em tratamento irregular,

cerca de 1-3 anos após a instalação da doença. Suas lesões são bastante características e consistem em máculas eritematovioláceas dolorosas bem delimitadas e bolhas hemorrágicas, que desenvolvem necrose central e ulceração e regridem deixando cicatrizes atróficas estelares. Algumas vezes, as lesões exibem padrão livedoide. Afetam principalmente extremidades, e raramente são vistas em face e tronco^{150, 151, 152}. Histopatologicamente, 2 padrões diferentes podem ser observados: (1) vasculite necrosante; e (2) vasodilatação com espessamento da parede e oclusão vascular por edema endotelial e trombose sem vasculite. Aglomerados de bacilos corados com Fite e oclusão parcial do lúmen do vaso podem ser observados em ambos¹⁴⁷.

Úlceras em membros inferiores são vistas em aproximadamente 9% e 29%, respectivamente, dos pacientes em tratamento com hidroxiureia por síndromes proliferativas, e anemia falciforme. Esta complicação parece ser dose-dependente, com estudos relatando associação com uma exposição cumulativa média à hidroxiureia de 3,2kg (variando de 1,4-5,5kg) e duração média do tratamento de 6,1 anos (variando de 2-15 anos). As amostras de biópsia mostraram alterações inespecíficas, com uma série relatando atrofia epidérmica, fibrose dérmica e vasculopatia oclusiva por fibrina semelhante à observada na vasculopatia livedoide^{105, 153}.

A doença de Degos, também conhecida como papulose atrófica maligna, é uma arteriopatia oclusiva sistêmica com pouco mais de 200 casos reportados na literatura. Foi demonstrada uma expressão aumentada de MxA (proteína induzível por interferon tipo I) e complemento C5b-9 (complexo de ataque à membrana) nas células endoteliais, paredes dos vasos, interstício perivascular, células inflamatórias e queratinócitos, sugerindo que injúria às células endoteliais mediada pelo complemento possa estar envolvida em sua patogênese. O diagnóstico é geralmente baseado na presença de lesões cutâneas patognomônicas – pápulas atróficas marfínicas circundadas por eritema e telangiectasias localizadas em tronco, membros superiores, coxas e tórax – e em uma biópsia tecidual demonstrando área de necrose em forma de cunha estendendo-se desde a epiderme até a derme reticular, edema dérmico com abundante deposição de mucina, alterações vacuolares de ceratinócitos basais, infiltrado linfocítico perivascular esparsos e proliferação de células endoteliais com trombose ocasional^{30, 154}. Ao contrário das lesões de atrofia branca associadas à

vasculopatia livedoide, de formato irregular, na papulose atrófica maligna as lesões são regulares: redondas ou ovais¹³⁹.

Destaca-se que diversas doenças do tecido conectivo podem cursar com lesões Degos-símile: pápulas atróficas marfínicas com eritema periférico e telangiectasias. As lesões são usualmente numerosas, dezenas a centenas de úlceras encontram-se distribuídas pela região cervical, tronco e extremidades proximais. O exame histopatológico da papulose atrófica maligna diferencia-se dos achados detectados na vasculopatia livedoide, por revelar uma zona de necrose em formato de cunha estendendo-se desde a epiderme até a derme reticular, ceratinócitos necróticos dispersos, alterações da interface dermoepidérmica, e edema dérmico com deposição de mucina³⁰.

As crioglobulinemias são caracterizadas pela presença de Igs no soro que precipitam reversivelmente em temperaturas abaixo de 37°C. A classificação de Brouet se baseia na composição das crioglobulinas: Tipo I – Ig monoclonal simples, responsável por 10-15% dos casos; tipo II – monoclonal mista – imunocomplexos formados por Ig policlonais e uma ou mais Ig monoclonal (geralmente IgM), com atividade de fator reumatoide; tipo III – policlonal mista – imunocomplexos formados por Ig policlonais (IgMs e IgGs)¹⁵⁵. A crioglobulinemia tipo I está associada a doenças hematológicas, dentre as quais a gamopatia monoclonal de significado indeterminado figura como doença primária mais comum, em 48.9% dos casos. Pode ocorrer também em pacientes com macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo e linfomas não Hodgkin¹⁵⁶.

A crioglobulinemia tipo I, em cerca de 60% dos casos, apresenta como manifestação inicial o envolvimento cutâneo. O quadro consiste, na maior parte das vezes, em petéquias, púrpuras ou pápulas não pruriginosas infiltradas, que seguem um curso intermitente e recorrente, geralmente precipitado pelo frio¹⁵⁶. Em ordem de frequência, as lesões podem estar localizadas em membros inferiores (92%), superiores (50%), tronco (42%) cabeça e pescoço (42%) ou mucosas oral e/ou nasal (34%)⁴¹. Neste tipo, é possível observar ainda livedo, úlceras cutâneas crônicas e necrose distal nos membros superiores ou inferiores. Sintomas induzidos pelo frio, como acrocianose e urticária ao frio, ocorrem em 25% dos pacientes com crioglobulinemia, com taxas mais altas em pacientes portadores de crioglobulinemia tipo I¹⁵⁶.

Sintomas gerais são comuns, notadamente fadiga severa, febre com ou sem perda de peso e artralgia bilateral e simétrica envolvendo predominantemente mãos e joelhos¹⁵⁵. Cerca de 20% dos pacientes com crioglobulinemia tipo I apresentam manifestações neurológicas periféricas, que podem variar de axonopatia sensitiva pura a mononeurite múltipla, embora a forma mais frequentemente descrita seja a polineuropatia sensorial distal ou sensitivo-motora distal¹⁵⁶. Proteinúria, hematúria macroscópica e hipertensão podem ocorrer tardiamente no curso da doença. Embora raros, envolvimento cardíaco e pulmonar estão associados à mortalidade aumentada. Na crioglobulinemia tipo I, os achados histológicos de lesões cutâneas podem revelar trombose hialina associada ou não à vasculite verdadeira, com IFD positiva. Daí a importância de uma investigação clínica e laboratorial rigorosa diante de lesões do tipo infarto cutâneo¹⁵⁵.

Na prática clínica, a entidade mais desafiadora dentre os possíveis diagnósticos diferenciais da vasculopatia livedoide continua sendo o heterogêneo grupo das vasculites com manifestações cutâneas. A mais comum delas, a vasculite de pequenos vasos da pele, ou angeíte leucocitoclástica cutânea, cuja manifestação cardinal corresponde à púrpura, palpável ou não, nos membros inferiores, afeta em especial vênulas pós-capilares. O quadro, geralmente autolimitado e de curta duração, inicia-se sob a forma de uma erupção maculopapular e, ao longo de sua progressão, pode evoluir com lesões urticadas, vesículas ou bolhas hemorrágicas, e ulcerações, geralmente rasas. A resolução da púrpura frequentemente origina hiperpigmentação residual, porém o surgimento de cicatriz é raro se não ocorreu ulceração. Cerca de metade dos casos são idiopáticos; os demais, frequentemente estão associados a medicamentos, geralmente, β -lactâmicos e infecções^{157, 158, 159}.

O achado de nódulos e úlceras profundas está associado ao envolvimento de artérias musculares, localizadas na interface dérmico-hipodérmica ou no interior do subcutâneo, como observado na arterite cutânea e na poliarterite nodosa (PAN) sistêmica. Recentemente publicamos casuística de 22 pacientes com arterite cutânea; nela, identificamos predominância no gênero feminino e média de idade ao diagnóstico de 39.4 anos, semelhante aos dados observados em nossos pacientes com vasculopatia livedoide. Em todos os casos os membros inferiores estavam afetados; as principais lesões cutâneas, por ordem de frequência, foram: úlceras, livedo racemoso, nódulos subcutâneos, atrofia branca e púrpuras. Mais da metade

dos pacientes reportou sintomas locais, sobretudo dor (63.7%) e parestesias (29.6%). Todos os casos foram rastreados para trombofilias; oito pacientes apresentaram níveis séricos aumentados de Lp(a), e, 2, hiperfibrinogenemia²⁴. Duas diferenças são relevantes: a arterite cutânea geralmente cicatriza sem hipercromia residual e controle sustentado com terapia esteroide sistêmica é típico para esta vasculite, mas não para a vasculopatia livedoide^{4, 50, 25, 26, 160, 161, 162, 163}.

Embora ainda esteja sob debate se a arterite macular linfocítica, ou arterite trombofílica linfocítica, corresponda a um estágio reparativo subagudo da arterite cutânea ou se se trata de uma vasculite distinta, é importante destacar suas manifestações no diagnóstico diferencial da vasculopatia livedoide. Clinicamente, observam-se máculas eritematosas ou violáceas, que afetam principalmente os membros inferiores de maneira simétrica, e em menor grau os membros superiores e o tronco. As lesões são assintomáticas ou se acompanham de sintomas locais geralmente leves como prurido e dor. Nódulos não são típicos desta entidade; contudo, em alguns casos, indurações subcutâneas têm sido observadas. Livedo racemosa pode ocorrer como manifestação isolada ou acompanhada das lesões cutâneas características^{164, 165}.

A arterite macular linfocítica segue um curso indolente e não evolui para doença sistêmica, mas existem relatos de pacientes com ulcerações cutâneas, cicatrizes estelares marfínicas, neuropatia periférica e infarto testicular^{165, 166}. Descrevemos sete pacientes do sexo feminino, com idade entre 9-46 anos (média de 26.71 anos), cujo exame histopatológico da pele revelou infiltrado linfocítico ao redor de pequenas artérias da derme profunda e hipoderme e subcutâneo superficial, e anel de fibrina luminal (endovasculite linfocítica) patognomônico. Em duas delas, o lúmen vascular encontrava-se ocluído por trombo de fibrina¹⁶⁷.

Vasculites que envolvem, simultaneamente, pequenos e médios vasos, dentre elas as vasculites primárias – granulomatose com poliangeíte, granulomatose eosinofílica com poliangeíte e poliangeíte microscópica – e secundárias a doenças do tecido conectivo, crioglobulinemia ou hepatites B e C, podem se apresentar com uma ampla gama de manifestações cutâneas. Como a túnica média dos vasos musculares não é o local da diapedese inflamatória, o achado de células inflamatórias infiltrando a adventícia e a média, ou rompendo o endotélio são de fato sinais de vasculite¹⁶⁸. Para uma compreensão detalhada sobre a nova nomenclatura proposta pelo

consenso de Chapel Hill em 2012, classificação, manifestações dermatológicas das vasculites, critérios histológicos, bem como sobre doenças simuladoras, as chamadas pseudovasculites, sugerimos a leitura complementar de três das nossas publicações mais recentes sobre o tema^{159, 160, 160, 163}.

3.1.4- Exames laboratoriais

Sugere-se que exames laboratoriais para doenças autoimunes e estados pró-trombóticos sejam realizados antes de rotular a vasculopatia livedoide como idiopática (primária), embora em cerca de 50%-56% dos pacientes nenhuma anormalidade sugestiva de doença subjacente seja encontrada^{52,169}. Os estados de hipercoagulabilidade, reconhecidamente associados a um maior risco de trombose venosa e/ou arterial, podem ser divididos em primários (herdados) e secundários (adquiridos). Pacientes com trombofilias congênitas podem apresentar um risco aumentado de trombose quando expostos a estados de hipercoagulabilidade resultantes de medicações, doenças, ou tendência trombofílica adquirida¹⁷⁰. Os exames laboratoriais preliminares usados para investigação da vasculopatia livedoide estão listados no Quadro 5.

Quadro 5 – Exames laboratoriais para investigar estados de hipercoagulabilidade primários e secundários associados à vasculopatia livedoide e sua interpretação

Exame laboratorial	Interpretação
Mutações genéticas: <ul style="list-style-type: none"> • Fator V de Leiden • Gene da protrombina G2-0210A • MTHFR • PAI-1 	<p>A mutação do fator V de Leiden é o estado de hipercoagulabilidade primária mais frequentemente encontrado, ocorrendo em 5-15% da população geral, com padrão de herança autossômico dominante¹⁷⁰. A mutação do fator V leva à resistência à ação da PCA e à consequente maior formação de trombina. A mutação G2-0210A é o segundo estado de hipercoagulabilidade mais comum, presente em 5% da população¹⁷¹. está associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina e aumento da formação de trombina¹⁷². A MTHFR converte 5,10-metilenotetrahidrofolato em 5-metiltetrahidrofolato, que, por sua vez, é necessário para o processo de conversão de homocisteína em metionina. A mutação da MTHFR provoca aumento dos níveis séricos de homocisteína¹⁷². Mutações no PAI-1 podem aumentar sua afinidade com o tPA, diminuindo a disponibilidade de tPA em circunstâncias em que a lise do coágulo é fisiologicamente apropriada¹⁷³.</p>
Anticorpos antifosfolípides (APLs):	<p>A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma das causas mais importantes de hipercoagulabilidade adquirida. Potenciais</p>

Exame laboratorial	Interpretação
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante lúpico • Anticorpo anticardiolipina (IgA, IgM, IgG) • Anticorpo-β2 glicoproteína I (β2GPI) IgM, IgG 	<p>mecanismos através dos quais APLs podem induzir um risco aumentado de trombose envolvem sobretudo complexos imunes anti-β2GPI e incluem: bloqueio da ação de FL no complexo ativador de protrombina; inibição do efeito de FL na geração de proteína C; inibição da ação anticoagulante da anexina V na placenta e no endotélio; e, ligação a diferentes receptores em células endoteliais, monócitos e plaquetas^{146, 174, 175}. É preciso destacar que a presença de aPLs pode induzir diretamente a proliferação de células vasculares das camadas íntima e média de artérias viscerais e periféricas, na ausência de trombos intraluminais e inflamação vascular primária, fenômeno conhecido como vasculopatia proliferativa não-trombótica¹²². No estudo publicado por Feng, Jin e Shao¹⁷⁶, 43.3% dos casos revelaram positividade para ACA IgM, 30% dos quais em títulos moderados a altos. Nove casos foram positivos para anti-β2GPI. Somente dois dos 30 pacientes com VL investigados foram posteriormente diagnosticados com LES.</p>
<p>Atividade de anticoagulantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antitrombina III (ATIII) • Proteína C • Proteína S 	<p>A ATIII degrada a trombina (IIa) e múltiplos outros fatores de coagulação ativados (IXa, FXa, XIa e XIIa). A deficiência homozigota é usualmente fatal no período neonatal. A proteína C é uma proteína dependente da vitamina K, que é convertido durante o processo de coagulação em PCA¹⁷². Em sua forma livre, a proteína S funciona como anticoagulante natural, sendo um cofator para a PCA inativar os fatores Va e VIIIa¹⁷². A deficiência homozigota da proteína C ou S frequentemente resulta em púrpura fulminans neonatal e, geralmente, é fatal. A deficiência heterozigota de ATIII, proteína C ou S pode ser quantitativa (tipo I) ou qualitativa (tipo II). Já as formas adquiridas podem ser secundárias ao consumo (infecção, sepse, CIVD), diminuição na produção (insuficiência hepática), ou perda excessiva (síndrome nefrótica)¹⁷⁷.</p>
<p>Elevação da atividade dos fatores VIII, IX ou X</p>	<p>O fator VIII contribui para a formação de trombina através da via extrínseca. O fator IX ativado, na presença de fator VIII ativado por traços de trombina, e em presença de íons cálcio (complexo tenase), ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e, subsequentemente, formação de fibrina¹⁷⁷.</p>
<p>Níveis de LP (a)</p>	<p>A lipoproteína A trata-se de uma lipoproteína estruturalmente relacionada ao LDL. Através de homologias estruturais à plasmina, a LP (a) é capaz de inibir a fibrinólise e, portanto, agrava o risco de infarto cutâneo por inibição da trombólise natural. Efeitos adicionais no sistema de coagulação e fibrinólise são: expressão aumentada do PAI-1, inativação do inibidor da via do fator tecidual e ligação à fibrina¹⁷⁸.</p>
<p>Níveis de homocisteína</p>	<p>A homocisteína é um aminoácido não-essencial produzido por todos os tipos celulares, derivado da conversão metabólica da metionina, que é dependente de vitaminas (ácido fólico, B12 e B6) como cofatores ou cosubstratos. A causa mais comum de hiperhomocisteinemia severa é a deficiência homozigota de CBS. Níveis elevados de homocisteína estão presentes em malignidades, como neoplasia de mama, glioma e LLA. Medicamentos que interferem no metabolismo do folato, como metotrexato, trimetoprima, fenitoína e carbamazepina; de cobalamina, como óxido nítrico; e, de vitamina B6, como teofilina, podem causar hiperhomocisteinemia moderada, assim como polimorfismos no gene da MTHFR, enzima chave</p>

Exame laboratorial	Interpretação
	no metabolismo do folato. Níveis de homocisteína plasmática acima de 15 $\mu\text{mol/l}$ são frequentes em pacientes com trombose arterial e venosa. Um dos mecanismos patogênicos postulados envolve diminuição da biodisponibilidade do NO, um potente vasodilatador e importante inibidor da ativação plaquetária e adesão leucocitária ^{179, 180, 181} .

Fonte: Própria autora.

Legenda: ACA, anticorpo anticardiolipina; APLs, anticorpos antifosfolípides; ATIII, antitrombina III; β 2GPI, anticorpo- β 2-glicoproteína I; CBS, cistationina- β -sintetase; CIVD, coagulação intravascular disseminada; FL, fosfolípídeos; IgM, imunoglobulina M; LES, lúpus eritematoso sistêmico; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LP (a), lipoproteína (a); MTHFR, metiltetraidrofolatoredutase; NO, óxido nítrico; PAI-1, inibidor 1 do ativador do plasminogênio; PCA, proteína C ativada; SAF, síndrome antifosfolípide; TFPI, fator inibidor da via do fator tecidual; tPA, ativador do plasminogênio tecidual; VL, vasculopatia livedoide.

3.1.7- Tratamento

Diretrizes padronizadas para o tratamento da vasculopatia livedoide não estão disponíveis, resultando em uma grande heterogeneidade de modalidades terapêuticas descritas na literatura⁵⁸. Uma vez que sua fisiopatologia não é completamente compreendida, as modalidades de tratamento existentes foram adaptadas às necessidades clínicas dos pacientes acometidos⁵⁰. Ademais, um dos maiores desafios no tratamento da vasculopatia livedoide consiste na necessidade de rápido controle da dor aguda secundária aos infartos cutâneos¹⁶⁹.

Uma recente revisão sistemática publicada por Micieli e Alavi¹⁸², que incluiu 29 artigos e um total de 339 pacientes mostrou que os anticoagulantes foram a classe de medicamentos mais comumente indicada em monoterapia, alcançando uma resposta favorável em 98% dos pacientes. Embora nesta casuística a rivaroxabana tenha sido o anticoagulante mais frequentemente utilizado (54% dos casos), outros como heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM), e antagonistas da vitamina K (varfarina sódica e fluindiona, esta não disponível no Brasil) têm sido amplamente prescritos ao longo dos anos, com diferentes alvos para manutenção do índice internacional normalizado (INR). Nove pacientes (14%) experimentaram efeitos adversos durante o tratamento com anticoagulantes, sendo a menorragia o mais comumente reportado.

A anticoagulação está indicada em pacientes com doença refratária ou evidência clínica e laboratorial de hipercoagulabilidade. Nosso grupo demonstrou que,

HBPM nas doses comumente usadas para prevenção de trombose venosa (enoxaparina SC 40 mg/dia e dalteparina SC 5000 UI/dia), ou HNF também em doses profiláticas (5.000 UI IV 12/12h ou 1 vez ao dia) quando a primeira não estava disponível, são eficazes na rápida eliminação de sintomas em pacientes com vasculopatia livedoide (1.8 semana, em média). A cicatrização das úlceras ocorreu, em média, em 2.3 meses, observando-se tempo de remissão de cerca de 7.8 meses durante seguimento mantido por 9 meses. As HBPM são medicamentos mais caros que as heparinas convencionais, mas os riscos e maiores custos envolvidos podem ser justificados entre os casos refratários e/ou recorrentes, visto que benefícios significativos podem ser alcançados, como melhora da qualidade de vida, redução de internações e retorno ao trabalho⁵⁷.

Dado o risco potencial de osteoporose com o uso prolongado de HNF e HBPM, suplementos de cálcio devem ser considerados de acordo com a avaliação clínica⁹⁰. Controlado o episódio agudo, alguns autores optam por substituí-las, em até 2 semanas, por varfarina sódica em dose ajustada com alvo de INR entre 2-3. A varfarina sódica apresenta efetividade semelhante, com a desvantagem, quando comparada à heparina, da necessidade de monitorização laboratorial constante. O efeito anticoagulante da varfarina é mediado através da inibição dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes (II, VII, IX e X) e das proteínas C e S. Devido a estes efeitos concorrentes, antagonistas da vitamina K criam um paradoxo bioquímico através da produção de um efeito anticoagulante devido à inibição de pró-coagulantes (fatores II, VII, IX e X) e um efeito potencialmente trombogênico, ao alterar a síntese de inibidores naturais da coagulação (proteínas C e S). Níveis de equilíbrio dos fatores são atingidos cerca de uma semana após o início da terapia. Por esta razão, os anticoagulantes parenterais devem ser utilizados por 4-5 dias enquanto é iniciado o tratamento com varfarina^{139, 127}.

A rivaroxabana é um inibidor direto do fator Xa e complexo fator Xa/fator Va, prevenindo a conversão de protrombina em trombina. Excretada por via renal, recomenda-se ajuste de dose diante de clearance de creatinina em torno de 30-50 mL/min, enquanto seu uso é contraindicado em pacientes com depuração <30 mL/min. A anticoagulação com rivaroxabana é vantajosa por sua administração oral e dosagem fixa, sem necessidade de monitoramento laboratorial¹³⁴. Múltiplos trabalhos tem demonstrado seu sucesso, em casos de vasculopatia livedoide que haviam

apresentado falha inicial ao tratamento com outros anticoagulantes e antiagregantes plaquetários¹⁸³. Nosso grupo publicou uma série de quatro pacientes com vasculopatia livedoide recalcitrante, em que a monoterapia com rivaroxabana mostrou-se suficiente no controle da dor e lesões cutâneas, sem efeitos colaterais significativos, com remissão completa das úlceras em 16-20 semanas¹⁸⁴.

Um estudo clínico de braço único, multicêntrico e fase 2a, RILIVA, alocou 28 pacientes para o tratamento de vasculopatia livedoide com rivaroxabana. De acordo com o protocolo, o tratamento foi iniciado com 10 mg oral duas vezes ao dia e pôde ser alterado para responder à atividade variável da doença. Os pacientes receberam autonomia para reduzir a dose em 10 mg ao dia, uma vez que apresentassem redução da dor em 50% na escala visual analógica. Em 11 pacientes (44%) foram detectadas trombofilias, mas estes não responderam de forma diferente ao tratamento, que proporcionou redução média de 62.5 pontos na escala visual analógica da dor. O tempo médio até a redução da dor em 50% foi de 11 dias, o tempo até a redução de 75% foi de 22 dias e o tempo até a redução de 90% foi de 41 dias. Seis (30%) dos 20 pacientes que chegaram ao final do estudo necessitaram de tratamento de apoio com enoxaparina. O número médio de injeções de enoxaparina foi de 19 (3-60) e a duração média do tratamento de apoio foi de 13 dias (3-30)¹⁶⁹.

Após 12 semanas, o tratamento com rivaroxabana proporcionou redução de 56% no escore DLQI. Os pacientes relataram melhora em todos os itens do questionário, com respostas notáveis para os componentes sintomas locais (melhora em 15 de 20 pacientes), vida social (melhora em 14 de 19 pacientes) e autoconsciência (melhora em 14 de pacientes). Eventos adversos foram observados em seis (24%) dos 25 pacientes incluídos no estudo e consistiram principalmente em sangramentos menores: menorragia e sangramento gengival; exceto em um caso de menorragia em uma paciente com endometriose concomitante, que resultou na descontinuação do medicamento¹⁶⁹. O tratamento com este anticoagulante oral tem sido mantido por 1.75-9 meses, em diferentes séries de casos^{58, 183, 184}.

Assim como a rivaroxabana, outros novos anticoagulante orais inibidores Xa, como apixaban (10 mg/dia) e edoxaban (15 mg/dia), e inibidores diretos da trombina, como dabigatran (220 mg/dia), podem prevenir a microtrombose de vasos dérmicos e promover rápido alívio da dor em pacientes com vasculopatia livedoide¹⁰⁷. São raros os relatos de hipersensibilidade a esta classe de medicamentos¹⁸⁵. O estudo

ROCKET-AF relatou uma incidência muito baixa de reações de hipersensibilidade à rivaroxabana em 7131 pacientes tratados por fibrilação atrial não-valvular: erupção cutânea tóxica (0,03%), vasculite cutânea (0,01%), eritema multiforme (0,0%), erupção cutânea esfoliativa (0,01%) e anafilaxia ou choque anafilático (0,01%). De fato, a complicação mais preocupante da anticoagulação é o sangramento. Ainda nesse estudo, as taxas de sangramento clinicamente relevantes ou não, a principal medida de segurança do tratamento, foram semelhantes nos grupos de rivaroxabana (20 mg/dia) e varfarina (dose ajustada)¹⁸⁶.

Casos leves podem ser tratados com AAS e pentoxifilina, isoladamente ou em associação, na dose de 100-300mg/dia e 800-1200 mg/dia, respectivamente. A aspirina age inibindo irreversivelmente ambas as enzimas ciclooxigenase (COX). Com o bloqueio dessas enzimas há uma diminuição da produção de prostaglandinas e tromboxano-A₂, responsáveis por seus efeitos anti-inflamatórios e antiplaquetários, respectivamente. A aspirina também inibe a ativação neutrofílica de plaquetas utilizando óxido nítrico e cGMP. É contraindicada em pacientes alérgicos a anti-inflamatórios não-esteroidais, assim como em pacientes com asma; rinite alérgica; pólipos nasais; úlcera péptica; gestantes, sobretudo no terceiro trimestre; lactantes; e crianças e adolescentes com infecções virais. O uso crônico de aspirina em doenças dermatológicas apresentou um perfil de efeitos colaterais relativamente bem tolerado, exceto pelo risco de sangramento gastrointestinal, relatado em 2% dos pacientes¹⁸⁷.

Os inibidores da fosfodiesterase (PDE), como o cilostazol, um inibidor da PDE3, e a pentoxifilina, um inibidor não seletivo da PDE, têm propriedades antiplaquetárias que alguns estudos sugerem ser mais pronunciadas em pacientes com diabetes mellitus. Quando comparada ao cilostazol, a pentoxifilina apresenta menor custo e melhor perfil de efeitos colaterais. Atualmente, a pentoxifilina é usada principalmente no tratamento da claudicação intermitente resultante de doença arterial periférica, agindo na diminuição da viscosidade sanguínea, e melhora da flexibilidade dos eritrócitos, tornando-os os mais elásticos e menos propensos à adesão. Esses efeitos melhoram o fluxo sanguíneo e aumentam a oxigenação tecidual em tecidos isquêmicos⁸. A pentoxifilina é capaz ainda de exercer efeitos anti-inflamatórios através da inibição da via do NF- κ B, levando à redução das interações leucócitos-plaquetas e efeitos pró-trombóticos, bem como à redução da ativação de citocinas pró-inflamatórias e ROS¹⁸⁸. Uma revisão com 70 pacientes asiáticos demonstrou que a

terapia combinada alcançou melhores taxas de remissão, quando comparada à monoterapia¹¹⁷.

Danazol, um esteroide anabólico sintético, mostrou-se efetivo em uma variedade de distúrbios trombo oclusivos. O danazol induz a síntese hepática de vários inibidores de protease, como o inibidor de C1-esterase, α -1 antitripsina, proteínas C e S, antitrombina III e proteínas do sistema de coagulação e fibrinólise, como o plasminogênio. Ao mesmo tempo, altera o perfil lipídico, aumentando LDL e diminuindo HDL e LP (a). O medicamento tem ações anabólica e virilizante atenuadas, sendo extensamente metabolizado no fígado. Seus efeitos colaterais mais frequentes são androgênicos e hipoestrogênicos: amenorreia, ganho de peso e eflúvio; porém relativamente raros nas doses habitualmente utilizadas (3-5 mg/kg ou 200 mg/dia)^{189,190,191}. Vêm sendo indicado em casos com resposta insuficiente à terapia combinada com AAS e pentoxifilina. No estudo de Hsiao e Chiu¹⁹⁰, a melhora clínica ocorreu paralelamente à redução dos níveis de fibrinogênio sérico. Após um período relativamente curto 5-15 semanas (10.8 semanas, em média), o danazol promoveu remissão completa prolongada e retomada das atividades diárias individuais. Uma das pacientes apresentou exantema maculopapular que regrediu gradualmente, apesar da continuidade do tratamento¹⁹⁰.

Uma análise retrospectiva revelou a experiência de nosso grupo com danazol em pacientes com vasculopatia livedoide. O tempo médio para alívio dos sintomas foi de 1.5 semana (variando de 1-2 semanas) e o tempo médio para a cessação do surgimento de novas lesões, de 10.5 semanas (variando de 6-20 semanas). Em média, a duração do tratamento foi de 7.8 meses. Iniciou-se dose de 200 mg/dia, reduzida para 100 mg/dia após remissão completa. Em todas, observou-se nível sérico aumentado de Lp(a), 71 mg/dL, em média (variando de 33-131 mg/dL), que reduziu para 18.7 mg/dL (variando de 9-33 mg/dL), ou seja, cerca de 70%, após o tratamento. A redução dos níveis de Lp(a) correlacionou-se positivamente à resposta clínica. Apenas 1 das 4 pacientes acompanhadas apresentou efeito colateral: irregularidade menstrual que normalizou após interromper o uso da medicação¹⁸⁹.

Ao longo dos anos, a oxigenioterapia hiperbárica estabeleceu-se como um dos métodos mais eficazes de tratamento de feridas isquêmicas. A justificativa para seu uso como modalidade de tratamento para a vasculopatia livedoide pode estar relacionada com: (i) estimulação da atividade fibrinolítica vascular pelo aumento do

tPA e do ativador do plasminogênio da uroquinase (uPA) e redução do PAI-1; (ii) promoção de angiogêneses em tecidos isquêmicos; (iii) aceleração da proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno; (iv) diminuição da injúria de reperfusão tecidual; e, (v) efeitos bacteriostáticos e bactericidas^{192, 137}.

Após 4-7 sessões, os pacientes relatam retorno da capacidade de deambular sem necessidade de analgesia oral regular e cessação do aparecimento de novas feridas. Em média 12 sessões de oxigenioterapia hiperbárica, com frequência de 5 dias por semana, são necessárias para cicatrização completa das úlceras (média de 3-4 semanas). No entanto, esse número pode variar de acordo com o tamanho e número de lesões. O tratamento está contraindicado diante de histórico de cirurgia torácica ou para otosclerose, pneumotórax, distúrbios convulsivos, febre alta, gestação, malignidade e uso de marcapasso. Alguns pacientes podem se queixar de piora da dor nos membros inferiores, que, em geral, diminui após a segunda sessão. Efeitos colaterais, como aperto no peito (15%), miopia reversível (20%) ou barotrauma sintomático do ouvido médio (7%), são geralmente leves e reversíveis¹³⁷.

O uso de outros esteroides sistêmicos, além do danazol, e de imunossupressores, não está indicado no tratamento da vasculopatia livedoide, exceto como parte do tratamento combinado para doenças reumatológicas autoimunes concomitantes; no entanto, alguns autores relataram boa experiência com o uso de medicamentos com efeito anti-inflamatório isoladamente ou em terapia combinada¹¹⁷. A colchicina tem como alvos intracelulares primários os microtúbulos, componentes essenciais do citoesqueleto celular. Seu efeito na ruptura da tubulina previne a formação do inflamassoma NLRP3, que resulta em menos secreção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18 e função de neutrófilos prejudicada. A colchicina diminui a expressão da L-selectina de neutrófilos e modula a expressão da E-selectina na superfície celular das células endoteliais, prejudicando assim o recrutamento de neutrófilos. Previne ainda a migração dessas células sanguíneas, diminuindo os efeitos indutores do fator de ativação plaquetária e leucotrieno- β 4 em sua adesão¹⁹³.

A função dos neutrófilos é adicionalmente comprometida por meio da supressão da produção de superóxido de neutrófilos, um dos principais contribuintes para a resposta inflamatória observada na ativação dos neutrófilos. Ao prejudicar o tráfego vesicular, a colchicina é capaz de diminuir a expressão do receptor de TNF- α

nos macrófagos (prevenindo a ativação) e interromper a liberação de grânulos nos mastócitos (prevenindo a degranulação)¹⁹⁴. Em um estudo retrospectivo que incluiu 70 pacientes asiáticos portadores de vasculopatia livedoide, 10 foram tratados com sucesso por meio de monoterapia com colchicina na dose de 1 mg/dia¹¹⁷.

A dapsona tem sido investigada predominantemente por métodos *in vitro* sobre seu efeito em células efetoras inflamatórias, citocinas e/ou mediadores, como moléculas de adesão, fosfolipídios de membrana, prostaglandinas, leucotrienos, IL-8, TNF- α , funções linfocitárias, e crescimento tumoral. Os resultados desses estudos revelaram repetidamente que a dapsona possui propriedades antioxidantes substanciais que podem ser atribuídas em grande parte a uma inibição da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A dapsona afeta a quimiotaxia de neutrófilos, pela inibição de estímulos quimiotáticos ou bloqueio da resposta neutrofilica aos sinais quimiotáticos. Além disso, de forma dose-dependente, inibe a aderência dos neutrófilos na zona da membrana basal¹⁹⁵. Deve ser usada com cautela em pacientes sob as seguintes condições: deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase, deficiência de metemoglobina-redutase, hepatopatia severa, insuficiência cardíaca, doenças pulmonares, tratamento simultâneo com drogas com potencial de induzir metemoglobinemia, como os antimaláricos e anestésicos locais (benzocaína, lidocaína e prilocaína)¹⁹⁶. Embora seu uso tenha sido experimentado no passado, diversos casos de vasculopatia livedoide tratados com dapsona demonstram falha terapêutica^{197, 198}.

Conforme mencionado anteriormente, foi demonstrado que alguns pacientes com vasculopatia livedoide apresentam níveis elevados de PAI-1, importante inibidor da via fibrinolítica. Com base nesses achados, Klein e Pittelkow⁷⁵ propuseram que a fibrinólise com tPA recombinante lisaria trombos microvasculares, restauraria a circulação e promoveria a cicatrização de feridas. Em seu estudo, seis pacientes com vasculopatia livedoide recalcitrante foram tratados com 10 mg de tPA IV (período de 4 horas diariamente por 14 dias). Cinco dos seis pacientes tiveram melhora dramática com cicatrização quase completa das úlceras e aumento da oxigenação tecidual. Nenhum efeito colateral foi documentado e eles concluíram que a administração de uma dose baixa de tPA é um tratamento seguro e eficaz para esse perfil de pacientes.

Deng et al.⁷⁶ reportaram um caso de vasculopatia livedoide associada a nível plasmático elevado de PAI-1 por homozigose 4G/4G no promotor do gene do PAI-1

tratado com sucesso com uma combinação de heparina e tPA. Neste relato, uma dose semelhante de tPA (10 mg diariamente por 2 semanas) foi administrada, resultando em resposta dramática e cura completa da ulceração. Segundo Gonzalez-Santiago e Davis⁹⁰, o uso de inibidores do PAI-1 deve ser considerado especialmente para pacientes que falharam em várias terapias convencionais. Após a terapia com tPA, os pacientes geralmente necessitam de terapia de manutenção com medicamentos antiplaquetários ou anticoagulantes. No entanto, embora pareça promissor, mais estudos prospectivos são necessários para determinar os critérios de inclusão e exclusão do tPA no tratamento da vasculopatia livedoide e, até o momento, não há informações suficientes para recomendar o teste dos níveis plasmáticos de PAI-1 ou do genótipo do promotor PAI-1 em todos os pacientes portadores da doença¹⁹⁹. Na revisão de Micieli e Alavi¹⁸², o tPA foi associado a eventos adversos em 1 paciente, reportados também em outros 2 relatos de casos; 1 dos quais envolveu uma internação em unidade de terapia intensiva para monitoramento de complicações hemorrágicas.

Foram publicados relatos de sucesso terapêutico com infusões de prostaciclina²⁰⁰ e análogos da prostaglandina^{78,125}, que possuem propriedades de vasodilatação e inibição da agregação plaquetária; bloqueadores do canal de cálcio, como nifedipina, um presumível vasodilatador das arteríolas pré-capilares⁸⁸; e psoraleno associado à UVA (PUVA)²⁰¹. Dados experimentais mostraram benefício no tratamento da vasculopatia livedoide com Ig, habitualmente usada em doenças imunomediadas. Como a Ig inicialmente eleva a viscosidade do sangue, o que pode desencadear microtrombozes, alguns autores pressupõem que os efeitos positivos a ela associados possam ser devidos a múltiplos mecanismos, tais como: modulação da produção e liberação de citocinas, redução da síntese de tromboxano A2 e endotelinas (efeito pró-trombótico e vasoconstritor), e aumento da secreção de prostaciclina. No entanto, seu alto custo e sua demanda por permanência hospitalar justificam a preferência pelo uso de anticoagulação sistêmica^{50,119,202,203}.

Em dois pacientes com neuropatia periférica, diferentes autores optaram pelo uso de imunossupressores associados à terapia antitrombótica: prednisona 40 mg/dia+ azatioprina 50 mg/dia¹⁰², e metilprednisolona IV em pulsos+ciclofosfamida em pulsos mensais por 3 meses¹⁰¹. Gabapentina pode ser indicada para o controle da dor neuropática¹⁰¹. Vieira et al.⁹⁹ relataram o caso de uma paciente de 58 anos do

sexo feminino portadora de vasculopatia livedoide e neuropatia periférica refratárias ao tratamento com varfarina e Ig IV medicada com 2 infusões de Rituximabe 1g com 14 dias de intervalo entre elas, que apresentou melhora gradual e completa das lesões cutâneas e hipoestesia leve residual. A paciente foi mantida sob seguimento durante 12 meses. Apesar do menor tempo de seguimento (3 meses), Zeni, Finger e Scheinberg²⁰⁴ também reportaram remissão completa de lesões cutâneas e normalização de provas inflamatórias (VHS e PCR) com o mesmo esquema terapêutico, em uma paciente que já havia sido tratada com esteroides orais em altas doses (prednisona 60 mg/dia por 6 semanas), azatioprina, dapsona, metotrexate e enoxaparina sem sucesso. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (murino/humano) que tem ação contra a molécula CD20, expressa na superfície de linfócitos B desde a célula pré-B até o linfócito B de memória, poupando as células-tronco e os plasmócitos.

Recomenda-se que, diante de lesões ulceradas, o tratamento medicamentoso sistêmico seja suplementado com terapia tópica, a fim de acelerar o tempo de cicatrização e minimizar o risco de infecção, trauma e dor. As mais comumente utilizadas têm efeito bactericida, como nitrofurais e sulfadiazina de prata + nitrato de cério^{28,54,183,189}. Todavia, a literatura carece de estudos sobre o uso de coberturas em úlceras secundárias à vasculopatia livedoide, como por exemplo: hidrogel associado ou não à alginato, indicado para manutenção de meio úmido e desbridamento autolítico em feridas secas ou pouco exsudativas, com trocas a cada 48h, exceto nos casos em que haja infecção concomitante, quando devem ser removidos em, no máximo, 24 horas; alginato de cálcio, associado ao sódio e/ou à prata, indicado para feridas infectadas (nas quais as trocas devem ocorrer, no máximo, a cada 24h), sangrantes (em que as trocas podem ser realizadas a cada 48h, desde que limpas) ou com grande quantidade de exsudato; e, tela não aderente (petrolatum), indicado para feridas superficiais, com as vantagens de poder permanecer até 7 dias em feridas limpas e de promover o equilíbrio em casos de umidade, pois permite que o exsudato seja absorvido pelo curativo secundário²⁰⁵.

Devido à frequente associação entre vasculopatia livedoide e doença venosa dos membros inferiores, no contexto clínico apropriado, as meias de compressão para redução do edema devem ser indicadas e podem representar um importante componente do processo de cicatrização das lesões⁹⁰. A cessação do

tabagismo e do uso de anticoncepcionais orais combinados, assim como o controle de outros fatores associados ao risco de trombose, como, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, sedentarismo, e hábitos alimentares, devem ser sempre estimulados²⁰⁶. Pacientes com hiperhomocisteinemia sérica podem receber tratamento adjuvante com ácido fólico, nicotinamida, vitaminas B6 e B12 (cofatores do metabolismo desse aminoácido)^{198,207}. No entanto, em estudos prospectivos, a redução obtida com o uso de suplementos vitamínicos não esteve acompanhada por uma diminuição na frequência de eventos trombóticos^{61,181,208}.

As medicações habitualmente empregadas para o tratamento da vasculopatia livedoide, com suas respectivas doses e ações terapêuticas, estão listadas no Quadro 6.

Quadro 6 – Estratégias terapêuticas para a vasculopatia livedoide e doses recomendadas

Ações terapêuticas	Medicações	Evidências
Antiplaquetários	Inibidor da COX	Aspirina VO 75-325 mg/dia Maessen-Visch et al. ⁵¹ ; Drucker e Duncan ⁸² ; Yamamoto et al. ⁸³ ; Khoury et al. ¹¹⁸ ; El Acland et al. ¹⁹⁷
	Tienopiridinas	Clopidogrel VO 75 mg/dia Kunzler e Chong ¹²¹
		Ticlopidina VO 200 mg/dia Yamamoto et al. ⁸³ ; Okada et al. ²⁰⁹
	Inibidores de PDE	Pentoxifilina VO 400 mg 1-3 vezes ao dia Sauer ⁸ ; Criado et al. ⁵³ ; Lee et al. ²⁰¹ ; Bard ²¹⁰ ; Hairston et al. ²¹¹
		Cilostazol VO 50-100 mg 1-2 vezes ao dia Criado et al. ⁵³ ; Mendiratta et al. ²¹²
Dipiridamol VO 75 mg 2-4 vezes ao dia Criado et al. ⁵³ ; Deng et al. ⁷⁶ ; Drucker e Duncan ⁸² ; Yamamoto et al. ⁸³ ; Lee e Kim ¹⁸³ ; Lee et al. ²⁰¹		
Anticoagulantes	Ativadores de antitrombina III	HNF IV 5.000 UI/12h Di Giacomo et al. ⁵⁷ ; Deng et al. ⁷⁶ ; Jetton e Lazarus ²¹³
		Enoxaparina sódica SC 20-60 mg/dia Cardoso et al. ⁵⁶ ; Di Giacomo et al. ⁵⁷ ; Deng et al. ⁷⁶ ; Hairston et al. ²¹¹
	Antagonista da vitamina K	Varfarina sódica VO 2.5-5 mg/dia (para INR alvo entre 2-3 ou 2.5-3.5*) Browning e Callen ²⁰⁷ ; Davis e Wysokinski ²¹⁴ ; Kavala et al. ²¹⁵

Ações terapêuticas	Medicações	Evidências	
Inibidores do fator Xa	Rivaroxaban VO 10 mg 1 a 2 vezes ao dia	Kerk et al. ⁵⁰ ; Weishaupt et al. ⁵⁸ ; Lee e Kim ¹⁸³ ; Marques et al. ¹⁸⁴ ;	
	Apixaban VO 10 mg/dia	Yamaguchi et al. ²¹⁶	
	Edoxaban VO 15 mg/dia	Furukawa, Misawa e Shimizu ¹⁰⁷	
	Inibidor direto da trombina	Dabigatran VO 220 mg/dia	Sawada e Suehiro ²¹⁷
Fibrinolítico	rT-PA IV 10 mg 4h/d por 14 dias	Klein e Pittelkow ⁷⁵ ; Deng et al. ⁷⁶	
Imunossuppressores e imunomoduladores	Danazol VO (3-5 mg/kg ou 200 mg/dia)	Lee e Kim ¹⁸³ ; Criado et al. ¹⁸⁹ ; Hsiao e Chiu ¹⁹⁰ ; Acland et al. ¹⁹⁷	
	IG humana IV 2g/kg por 2-3 dias a cada 6 semanas (06 ciclos)	Yoshioka et al. ¹¹⁹ ; Kreuter et al. ²⁰² ; Monshi et al. ²¹⁸	
	Anti-CD20	Rituximabe SC 1g 2 doses com 14 dias de intervalo entre elas	Vieira et al. ⁹⁹ ; Zeni, Finger e Scheinberg ²⁰⁴
	Anti-TNF	Adalimumabe SC**	Provenza, Pedri e Provenza ²¹⁹
	Colchicina VO 0,5 mg 2 vezes ao dia	Criado et al. ⁵³ ; Gan et al. ¹¹⁷	
	Sulfasalazina VO 1g 3 vezes ao dia	Bisalbutra e Kullavanijaya ²²⁰ ; Gupta et al. ²²¹ , 1990	
	Doxiciclina VO 100 mg 2 vezes ao dia	Keller et al. ²²²	
	PUVA 4 J/cm2/0.5-1 J/cm2 cada tratamento	Choi and Hann ²²³ ; Lee et al. ²⁰¹ ; Tuchinda et al. ²²⁴	
Antagonista do cálcio	Nifedipina VO 10 mg 3 vezes ao dia	Purcell and Hayes ⁸⁸	
Vasodilatadores	Prostaciclina*** IV 2 ng/kg/min IV 6h por dia	Magy et al. ¹²⁵ ; Hoogenberg et al. ²⁰⁰	
	Cessaçao do tabagismo	Hairston et al. ⁵²	
Outros	Terapia compressiva	Maessen-Visch et al. ⁵¹	
	OHB 5d/sem por 2-5 sem	Criado et al. ⁵³ ; Yang et al. ¹³⁷ ; Juan et al. ¹³⁷	
	Ácido fólico e vitaminas do complexo B (ácido nicotínico VO 500 mg 3 vezes ao dia)	Cocuroccia et al. ⁶¹ ; Lee e Kim ¹⁸³ ; Acland et al. ¹⁹⁷ ; Meis et al. ²⁰⁸ ; Hairston et al. ²¹¹	

Fonte: Própria autora

Legenda: HNF, heparina não-fracionada; IV, intravenoso; IVIG, imunoglobulina intravenosa; OHB, oxigenioterapia hiperbárica; RNI, relação normatizada internacional; rT-PA, ativador de plasminogênio tecidual recombinante; SC, subcutâneo.

Nota: *O INR alvo na literatura tem variado entre 1.5-2²⁰⁷, 1.5-2.5²¹⁵ e 2-3⁹⁰; ** dose e duração não informadas;***A prostaciclina também exerce ação como antiagregante plaquetário.

3.2- Polarização de macrófagos

3.2.1- Origem dos macrófagos e fenótipos dos macrófagos polarizados

As células da linhagem monócito-macrófago são caracterizadas por considerável diversidade e plasticidade. Monócitos fetais são dotados de elevada capacidade proliferativa e originam a maioria dos macrófagos residentes, que, com exceção da lâmina própria intestinal e parte do sistema cardíaco, são mantidos ao longo da vida adulta por autorrenovação, com uma contribuição menor ou, como no caso da micróglia, independente, de monócitos sanguíneos. Os macrófagos residentes têm uma longa vida útil e recebem nomes diferentes em diferentes órgãos, como células microgliais no cérebro, células de Kupffer no fígado e macrófagos alveolares no pulmão. As evidências sugerem que a taxa de proliferação local é mantida em um nível baixo em condições de estado estacionário e aumenta durante estados inflamatórios ou depleção de macrófagos. Além disso, o recrutamento de macrófagos derivado de monócitos colabora para lidar com a necessidade de aumentar o número de células efetoras durante a inflamação^{225,226,227,228}.

Os processos inflamatórios são comumente divididos em diferentes estágios: iniciação, inflamação, resolução e, finalmente, restauração da integridade do tecido. Nessa linha, os macrófagos desempenham um papel importante durante as fases de iniciação e resolução. Os macrófagos são células fagocíticas prodigiosas envolvidas na remoção de detritos celulares gerados durante a remodelação do tecido e na eliminação rápida e eficiente de células que sofreram apoptose. Esses processos ocorrem independentemente da sinalização das células imunes e parecem resultar em pouca ou nenhuma produção de mediadores imunes por macrófagos não estimulados. Portanto, o papel principal dos macrófagos não é funcionar como uma célula efetora imune de elite, mas como uma célula “zeladora” comum, cuja principal função é limpar o ambiente intersticial de material celular estranho^{225,229,230,231,232}.

A necrose resultante de trauma ou estresse também gera detritos celulares que devem ser eliminados pelos macrófagos. Em contraste com os exemplos citados acima, a eliminação desses detritos altera marcadamente a fisiologia dos macrófagos. Em muitos casos, os detritos da necrose são carregados com sinais de perigo endógenos, como: proteínas de choque térmico; proteínas nucleares, incluindo

proteína do grupo de alta mobilidade (High mobility group Box, HMGB)-1, histonas, DNA e outros nucleotídeos; e, componentes da matriz extracelular que são clivados por proteases celulares. A fagocitose desses componentes pelos macrófagos leva a mudanças dramáticas em sua fisiologia, incluindo alterações na expressão de proteínas de superfície e na produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios^{229,233,234}.

Os macrófagos detectam os sinais de perigo endógenos que estão presentes nos restos de células necróticas através de receptores Toll-like (TLRs)-2,5,6, receptores de reconhecimento de padrões intracelulares (Pattern Recognition Receptors, PRRs) e receptor de interleucina-1 (IL-1R), a maioria dos quais sinaliza através do gene de diferenciação mielóide de resposta primária 88 (MyD88). Esta função torna os macrófagos um dos principais sensores de perigo no hospedeiro. É importante ressaltar que a estimulação de macrófagos por restos celulares pode ocorrer em modelos animais experimentais desprovidos de linfócitos, o que confirma que esses processos não dependem de respostas imunes adaptativas²²⁹.

A resposta dos macrófagos aos sinais de perigo endógenos é apenas um exemplo dos muitos estímulos diferentes que desencadeiam a ativação dos macrófagos nos tecidos. Os macrófagos têm uma plasticidade notável que lhes permite responder eficientemente aos sinais ambientais e alterar seu fenótipo funcional em resposta a estímulos distintos, e sua fisiologia pode ser marcadamente alterada por respostas imunes inatas e adaptativas. A classificação de macrófagos em células ativadas classicamente (M1) e ativadas alternativamente (M2) surgiu em homologia aos perfis de resposta T auxiliar tipo 1 (Th1)/ e tipo 2 (Th2). Marcadores de superfície têm sido usados para identificar macrófagos M1 e M2 em diferentes estudos, embora isoladamente nenhum seja exclusivo de um determinado fenótipo^{229,232,233,235}.

3.2.2- Macrófagos classicamente ativados

O termo classicamente ativado tem sido usado para designar os macrófagos efetores que são produzidos durante as respostas imunes mediadas por células. Na caracterização original de macrófagos ativados (M1), a combinação de dois sinais, interferon- γ (IFN γ) e fator de necrose tumoral (TNF), resultou em uma população de

macrófagos com capacidade microbicida ou tumoricida aumentada. O IFN γ pode ser produzido por células imunes inatas ou adaptativas; as células natural killer (NK) são uma importante fonte inata precoce desta citocina. Elas respondem ao estresse e às infecções produzindo IFN γ , que pode preparar os macrófagos para secretar citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, IL-1 β e TNF- α), produzir quantidades aumentadas de ânions superóxido, além de EROS e nitrogênio para aumentar sua capacidade de matar. Portanto, mediadores imunes inatos permitem que os macrófagos forneçam melhor resistência contra a infecção. A produção de IFN γ pelas células NK é geralmente transitória e, portanto, não pode sustentar uma população de macrófagos ativados. Consequentemente, uma resposta imune adaptativa é geralmente necessária para manter os macrófagos classicamente ativados e conferir uma defesa estável do hospedeiro contra muitos microrganismos intracelulares. Isso é normalmente fornecido pela produção sustentada de IFN γ por células Th1. Essas células T são antígeno-específicas, mas os macrófagos microbicidas que elas induzem podem matar indiscriminadamente^{225,229}.

Alguns pontos sobre os macrófagos M1 merecem menção especial. Primeiro, foi originalmente relatado que a ativação clássica requer tanto IFN γ quanto TNF. Normalmente, um ligante TLR agindo de maneira dependente de MyD88 induzirá a transcrição de TNF, que pode então cooperar com IFN γ de maneira autócrina para ativar essa população de macrófagos. Além de MyD88, alguns ligantes de TLR também podem ativar vias dependentes de proteína adaptadora contendo o domínio TIR induzindo IFN β , que sinaliza por meio de fator regulador 3 de IFN e resulta na produção de IFN β . Este IFN β produzido endogenamente pode substituir o IFN γ que é produzido por células NK e células T e ativar macrófagos classicamente ativados. Portanto, o requisito original de dois sinais para a ativação dessa população de macrófagos pode ser superado por certos agonistas de TLR que induzem tanto TNF quanto IFN β ^{229,233,236}.

Em segundo lugar, as citocinas pró-inflamatórias que são produzidas por macrófagos classicamente ativados são um componente importante da defesa do hospedeiro, mas podem causar danos extensos a ele. Por exemplo, IL-1, IL-6 e IL-23 são produzidos por macrófagos classicamente ativados e têm sido associados ao desenvolvimento e expansão de células Th17. Essas células produzem IL-17, uma citocina que está associada a altos níveis de recrutamento de leucócitos

polimorfonucleares para os tecidos, o que pode contribuir para patologias autoimunes inflamatórias. Inversamente, a depuração de polimorfonucleares apoptóticos por macrófagos durante a inflamação pode levar a uma inibição da inflamação, devido em parte à produção do fator de crescimento transformador- β (TGF β)^{237,238}.

Em resumo, os macrófagos classicamente ativados são produtos de uma resposta imune mediada por células. Eles também podem ser gerados transitoriamente em resposta a estímulos inatos após estresse ou infecções virais. Alguns patógenos desenvolveram a capacidade de interferir na sinalização de IFN γ e impedir a ativação eficiente de macrófagos. Macrófagos M1 são componentes vitais da defesa do hospedeiro, mas sua ativação deve ser rigidamente controlada porque as citocinas e mediadores que eles produzem podem levar a danos nos tecidos do hospedeiro. De fato, os macrófagos ativados por aliados clássicos são mediadores-chave da imunopatologia que ocorre durante várias doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal²²⁹.

3.2.3- Macrófagos ativados alternativamente

Da mesma forma que os macrófagos classicamente ativados, os macrófagos ativados alternativamente podem se desenvolver em resposta a sinais inatos ou adaptativos. Acredita-se que um dos primeiros sinais inatos a serem liberados durante a lesão tecidual seja a IL-4. Basófilos e mastócitos são importantes fontes iniciais de produção inata de IL-4, embora outros granulócitos também possam contribuir. Além da lesão, essas células também podem produzir IL-4 em resposta à quitina, biopolímero estrutural encontrado em alguns fungos e parasitas. Essa produção precoce de IL-4 converte rapidamente os macrófagos residentes em uma população de células que são programadas para promover cicatrização de feridas. A IL-4 estimula a atividade da arginase nos macrófagos, permitindo que eles convertam a arginina em ornitina, precursor de poliaminas e colágeno, contribuindo assim para a produção da matriz extracelular²²⁹.

As respostas imunes adaptativas também podem levar à produção de IL-4, e acredita-se que esta seja a via primária para o desenvolvimento e manutenção de macrófagos ativados alternativamente. As respostas imunes do tipo Th2 são induzidas principalmente em resposta a distúrbios nas superfícies mucosas, e são

particularmente importantes no pulmão e nos intestinos. Essas respostas também podem ocorrer em tecidos não mucosos, principalmente em resposta a infecções helmínticas. As citocinas típicas de uma resposta imune do tipo Th2 são IL-4 e IL-13. Macrófagos tratados *in vitro* com IL-4 e/ou IL-13 não apresentam antígeno para células T, produzem quantidades mínimas de citocinas pró-inflamatórias e são menos eficientes do que macrófagos classicamente ativados na produção de radicais tóxicos de oxigênio e nitrogênio e em matar patógenos celulares. No entanto, essas células secretam componentes da matriz extracelular e, portanto, sua função primária parece estar relacionada à cicatrização de feridas^{225,229,232, 233}.

Macrófagos ativados alternativamente contribuem ainda para a angiogênese por meio da produção de mediadores de angiogênese, como fator de crescimento transformador (TGF)- β , fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF). Esses macrófagos também podem exercer efeitos regulatórios indiretos sobre a resposta imune, pois as poliaminas que produzem podem influenciar a produção de citocinas e suprimir a expansão clonal de linfócitos vizinhos. Os macrófagos M2 também podem ser prejudiciais ao hospedeiro quando sua atividade de secreção de componentes da matriz extracelular é desregulada, de forma semelhante à atividade desregulada de macrófagos M1 na autoimunidade²²⁹.

Os macrófagos M2 podem ser subclassificados em M2a, M2b, M2c e M2d com base nas alterações transcricionais resultantes após exposição a diferentes estímulos. Essas células são ainda identificadas considerando-se a expressão de marcadores: CD200R, CD206, CD163, arginase-1, STAT-3 e IL-10. O fenótipo M2a corresponde a um macrófago de cicatrização de feridas que promove reparo e remodelação tecidual; é produzido *in vitro* pela exposição a IL-4, produzida principalmente por células Th2, ou IL-13, que atuam através do receptor comum IL-4R α para aumentar a expressão de CD206, arginase e fator transformador de crescimento beta (TGF- β). O fenótipo M2b é produzido pela exposição a complexos imunes combinados que compreendem TLR e/ou agonista do receptor de IL-1, que aumenta a produção de IL-10 e diminui a produção de IL-12, conferindo a ele potentes propriedades anti-inflamatórias, embora a polarização para esse fenótipo possa promover a persistência da infecção^{234, 236}.

O fenótipo M2c é um macrófago supressor, responsável pela regulação negativa da resposta imune. Os macrófagos M2c são induzidos por glicocorticoides e TGF- β ; caracterizam-se pela expressão aumentada do receptor sequestrante CD163

na superfície celular. Eles liberam grandes quantidades de IL-10 e TGF- β pró-fibrótico, desempenhando fagocitose eficiente de células apoptóticas. Os macrófagos M2d são ativados em resposta à IL-6 e ao agonista do receptor de adenosina A2 (A2R); eles são caracterizados por altos níveis de IL-10, TGF- β e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), bem como pela baixa produção de IL-12, TNF e IL-1 β ; age, inibindo a resposta imune e promovendo a angiogênese^{234,236,237}.

Em resumo, os macrófagos M2 são caracterizados por alta capacidade de fagocitose; secreção de componentes da matriz extracelular, fatores angiogênicos e quimiotáticos; e, pela promoção da remodelação tecidual e cicatrização de feridas. Macrófagos M2 são também caracterizados pela produção de citocinas anti-inflamatórias e reguladoras, como IL-4, IL-33, IL-10, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA) e TGF- β . Curiosamente, a produção de TGF- β é uma das funções mais importantes para o desenvolvimento do fenótipo M2 e sua atividade, interrompendo a produção de NO e promovendo a diferenciação de células T-reg, através da via de sinalização TGF- β /SMAD^{230,236} (Figura 5).

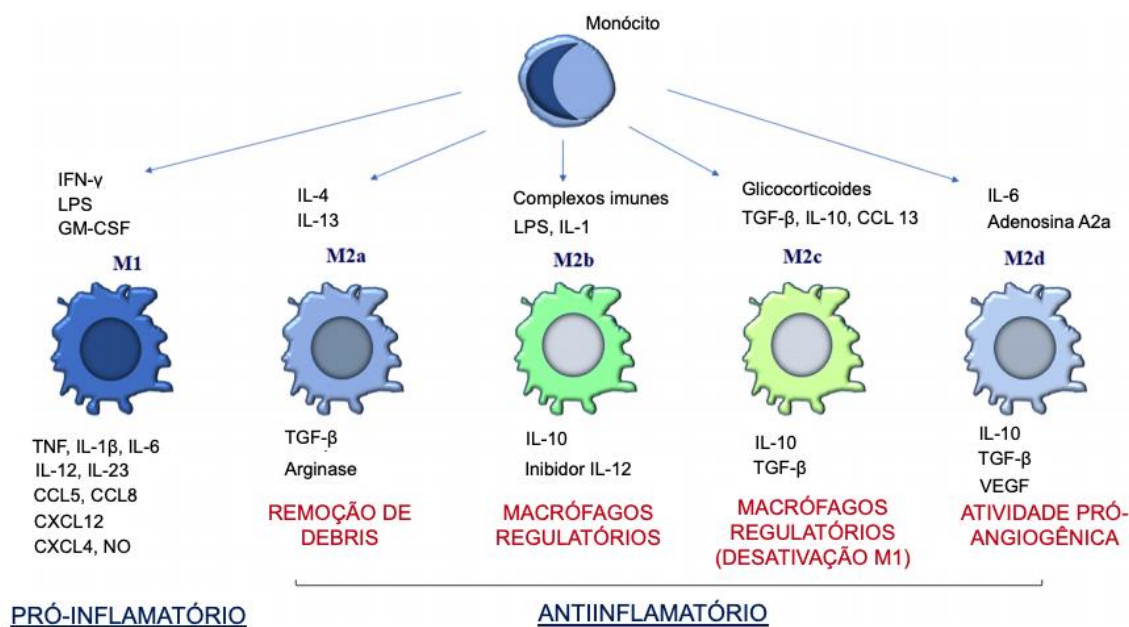


Figura 5 – Classificação e polarização de macrófagos. Os monócitos sofrem polarização, dependendo dos estímulos recebidos. Os estímulos M1 incluem IFN- γ , LPS e GM-CSF, que induzem diferenciação pró-inflamatória de macrófagos M1. Os macrófagos M2 anti-inflamatórios são classificados em M2a, M2b, M2c, M2d, dependendo da estímulos recebidos. IL-4 e IL-13 induzem macrófagos M2a, cuja função principal é inibir os genes M1 e remover

dejetos durante o reparo tecidual. Imunocomplexos LPS e IL-1 promovem macrófagos M2b, que desempenham uma atividade reguladora. Os glicocorticoides, TGF- β , IL-10 e CCL13 induzem a desativação de macrófagos M1, que conseqüentemente, adquirem uma atividade reguladora, provavelmente pela produção de TGF- β . Finalmente, IL-6 e adenosina A2a promovem macrófagos M2d, desempenhando uma atividade pró-angiogênica (adaptado de Benedetto et al.²³⁶)

A polarização dos macrófagos pode ocorrer em qualquer ponto do processo inflamatório. Por exemplo, a presença coincidente de células T produtoras de IL-4 ou IFN- γ inclinaria a polarização para M2 ou M1, respectivamente, dependendo da quantidade, tempo de exposição e competição por citocina. É importante enfatizar a dependência do tempo de resolução da inflamação. Em alguns casos, recrutamento, reparo e resolução são rápidos (de minutos a alguns dias) para pequenos cortes e danos. Mesmo danos musculares induzidos por toxinas podem ser reparados e resolvidos em poucos dias através do recrutamento de monócitos e sua subsequente conversão em macrófagos reparadores e então seu desaparecimento do músculo curado. Por outro lado, a resposta imune aos ovos de *Schistosoma mansoni* alojados no fígado e sua resposta Th2 acompanhante, que impulsiona a polarização M2 dos macrófagos, leva meses a anos para eliminar os ovos e restaurar a arquitetura normal do fígado após quimioterapia curativa. Além disso, macrófagos M1-M2 “quiméricos” com características fenotípicas mistas, como marcadores de superfície e genéticos que podem exercer uma função inflamatória prejudicada, foram descritos em condições inflamatórias, como é o caso da artrite reumatóide. Em resumo, a polarização é dinâmica ao longo do tempo e envolve o microambiente do tecido. Avaliar tal dinamismo é complexo, pois muitos experimentos significam “fotografar” algum momento do processo inflamatório^{232,239}.

3.2.4-Plasticidade de macrófagos e doenças

A plasticidade dos macrófagos resultou em muita confusão em relação à identidade das populações individuais de tais células. Ao contrário dos linfócitos T, que sofrem extensas modificações epigenéticas durante a diferenciação (ou seja, a cromatina é marcada para a expressão de genes específicos), os macrófagos parecem reter sua plasticidade e responder a sinais ambientais. Portanto, reservar a um único marcador bioquímico isoladamente o potencial de identificar uma população de macrófagos pode ser problemático. Por exemplo, macrófagos que foram tratados

com IL-4 podem assumir um fenótipo de cicatrização de feridas e expressar a molécula- α do antígeno resistina-like (ReLM α ; também conhecida como FIZZ1). A adição de imunocomplexos às culturas dessas células iniciadas com IL-4 as converte em uma população de macrófagos que produz altos níveis de IL-10 e baixos níveis de IL-12, um fenótipo semelhante ao de macrófagos reguladores. No entanto, como a expressão de ReLM α persiste nessas células por algum tempo, esses macrófagos podem ser confundidos com células cicatrizantes se ReLM α for o único marcador usado para identificá-los. Esses macrófagos “híbridos” exibiriam características de macrófagos reguladores e cicatrizantes²²⁹.

Numerosos estudos examinaram a estabilidade e longevidade de macrófagos ativados dentro do hospedeiro. Vários estudos *in vivo* sugerem que o fenótipo de uma população de macrófagos pode mudar ao longo do tempo. Não está claro se essa alteração fenotípica é resultado da desdiferenciação dos macrófagos originais de volta ao estado de repouso ou da migração de uma nova população de macrófagos para o local do tecido onde eles substituem as células originais. Independentemente do mecanismo, existem alguns casos em que uma mudança fenotípica na população de macrófagos ocorre ao longo do tempo e está associada a processos fisiopatológicos²²⁹.

O fenótipo de macrófagos M1-M2 polarizados pode, até certo ponto, ser revertido *in vitro* e *in vivo*. Além disso, as doenças estão frequentemente associadas a alterações dinâmicas na ativação de macrófagos, com células M1 ativadas classicamente envolvidas no início e na sustentação da inflamação e células M2 ou M2-símile associadas à resolução ou à inflamação crônica latente. Ainda não está claro se este mecanismo de comutação envolve o recrutamento de precursores circulantes ou a reeducação das células *in situ*. Assim, longe de serem apenas “ativados” ou “desativados” por citocinas pró-inflamatórias versus anti-inflamatórias, os macrófagos podem adotar uma variedade de fenótipos em resposta a diferentes ambientes bioquímicos, assim como à dose e à duração dos estímulos ativadores^{1,234}.

O papel dos macrófagos parece ser particularmente importante no início e progressão da doença venosa crônica; nesta condição, os macrófagos infiltrantes não mudam de um fenótipo M1 para um M2. A estase venosa pode levar ao extravasamento de hemácias nos tecidos circundantes. Em seguida, elas são degradadas por macrófagos intersticiais e o ferro liberado, armazenado na forma de

ferritina para posteriormente produzir hemossiderina. A sobrecarga de ferro sustenta a ativação de macrófagos ativados classicamente com subsequente dano ao DNA mediado por ROS, senescência celular de fibroblastos e reparo tecidual defeituoso. O direcionamento de macrófagos M1 pró-inflamatórios induzidos por ferro é proposto como uma terapia potencial no manejo da insuficiência venosa crônica^{115,240}.

Várias doenças autoimunes, como LES, doenças intestinais inflamatórias e síndrome de Sjögren, estão associadas a um aumento da razão M1/M2. No entanto, não está esclarecido se a polarização de macrófagos é o resultado de outros processos patogênicos ou o fator que desencadeia tais doenças. Embora esta seja uma difícil questão a ser respondida, alguns pesquisadores propuseram que macrófagos contribuem para definir se uma resposta imune Th1 ou Th2 será estabelecida. No entanto, o complexo cenário estabelecido durante as respostas imunes provavelmente envolve vários atores relevantes que estão além do escopo dessa revisão. É provável que uma frequência reduzida de macrófagos M2 anti-inflamatórios ou uma ativação prolongada de macrófagos M1 pode estar implicada na desenvolvimento da inflamação descontrolada e autoimunidade. Além disso, sabe-se que os efeitos deletérios de ROS produzidas por macrófagos M1 podem desempenhar um papel importante induzindo o ciclo de dano e cura durante um processo autoimune²³².

3.3- Ativação dos inflamassomas

3.3.1- Descrição e funções dos inflamassomas

A inflamação é uma resposta aguda a uma infecção ou a uma lesão tecidual, com o objetivo de limitar prejuízos ao organismo. Contudo, a inflamação desregulada e crônica pode resultar em danos secundários ao hospedeiro. Vários sistemas de reconhecimento evoluíram juntos para distinguir entre o estado de homeostase e as ameaças à integridade do hospedeiro. Alguns desses receptores reconhecem padrões moleculares distintos associados a patógenos (*Pathogen-associated Molecular Patterns*, PAMPs), que são predominantemente estruturas comuns aos micróbios e ausentes no hospedeiro. Enquanto isso, vários receptores adicionais reconhecem sinais derivados do hospedeiro, chamados de padrões moleculares

associados a danos endógenos (*Damage-associated Molecular Patterns*, DAMPs), que são liberados como resultado de perturbações da homeostase tecidual causadas por insultos infecciosos²⁴¹.

Os inflamassomas representam um grupo de complexos multiproteicos citosólicos, que reconhecem um conjunto diversificado de estímulos indutores de inflamação que incluem PAMPs e DAMPs e que controlam a produção de citocinas pró-inflamatórias importantes, como a IL-1 β e IL-18. Além disso, descobriu-se que os inflamassomas regulam outros aspectos importantes da inflamação e do reparo tecidual, como piroptose, uma forma de morte celular. Estudos recentes caracterizaram distintos mecanismos de ativação molecular dessas proteínas e identificaram inúmeros ligantes de origem endógena e exógena^{241,242}. Além da modulação da inflamação, os inflamassomas estão envolvidos em muitos processos fisiológicos, como metabolismo, sobrevivência celular ou tumorigênese²⁴³.

Os receptores de reconhecimento de padrões (*Pattern Recognition Receptors*, PRRs) estão localizados em distintos compartimentos celulares, podendo ser classificados em PRRs membranares ou PRRs intracelulares. Dentre esses, há um destaque para duas grandes famílias: receptores do tipo Toll (*Toll-like Receptors*, TLRs) e do tipo NLR (*Nucleotide-binding domain Leucine-rich repeat containing Receptors*). TLRs induzem a expressão de genes inflamatórios ao detectarem PAMPs. Sua ativação é, em parte, um pré-requisito para a ativação dos inflamassomas²⁴⁴.

Os inflamassomas são expressos não só nas células imunes, especialmente monócitos e macrófagos, onde foram descobertos pela primeira vez, mas também em uma ampla gama de diferentes tipos celulares, tais como células parenquimatosas, endoteliais e epiteliais²⁴³. NLRs possuem localização citosólica e são formados por 3 domínios: o domínio C-terminal composto por sequências ricas em leucinas (LRR), o domínio central do tipo NOD comum a todos os membros é responsável pela oligomerização proteica, e o domínio N-terminal é responsável pela especificidade das suas interações moleculares e, conseqüentemente, pelas suas funções efetoras. De acordo com o domínio N-terminal são agrupados em subfamílias: NLRA (NLRs containing acid transactivation - CIITA), NLRBs (NLRs containing a baculovirus inhibitor repeat- BIR), NLRCs (NLR caspase activating and recruitment domain-

(CARD) domain containing) e NLRPs (NLR pyrin domain (PYD) containing)^{243,245} (figura 6).

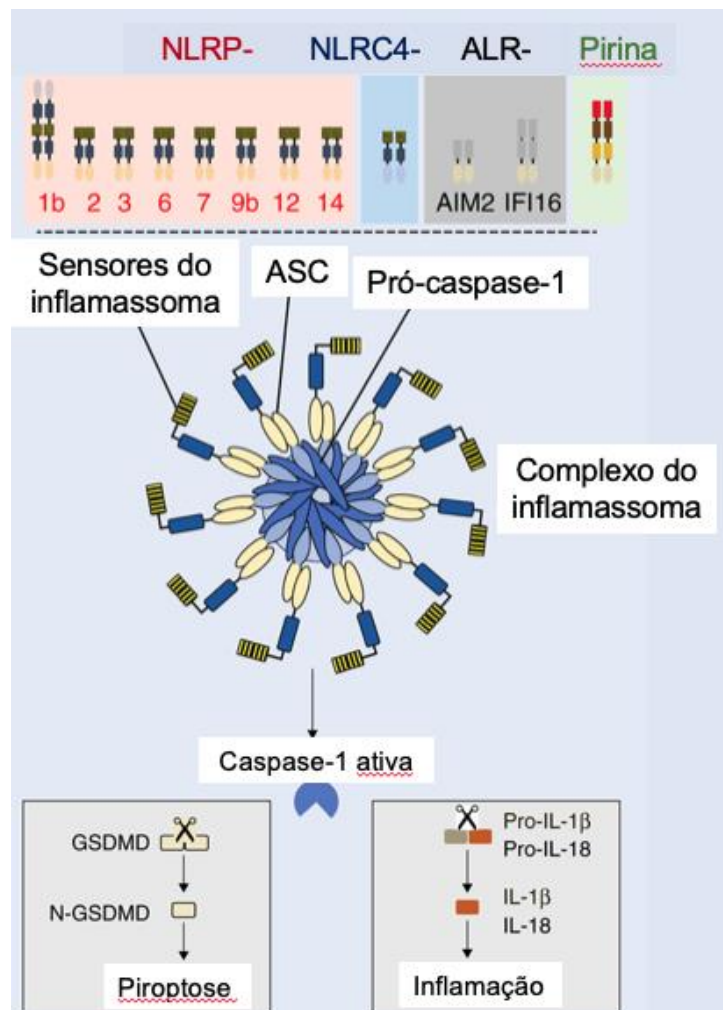


Figura 6 – Os membros da família NLR (NLRP1b, NLRP2, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP9b, NLRP12, NLRP14, NLRC4), da família HIN200 (AIM2, IFI16) e Pirina podem montar um complexo inflamatório. Após a ativação, esses sensores do inflamassoma recrutam o adaptador ASC e a caspase-1 para formar o complexo do inflamassoma. A formação do complexo inflamassoma resulta na ativação da caspase-1. A caspase-1 ativa cliva pro-IL-1β e pro-IL-18 para liberar suas formas bioativas induzindo inflamação, e cliva a gasdermina D (GSDMD) para liberar o fragmento N-terminal da gasdermina D (N-GSDMD). N-GSDMD forma poros na membrana celular induzindo a morte celular inflamatória conhecida como piroptose (adaptado de Poudel e Gurung²⁴⁶).

3.3.2- Inflamassomas, disfunção endotelial, plaquetas e coagulação

A liberação sistêmica de DAMPs desencadeia a ativação difusa de células endoteliais de maneira específica para cada órgão. As células endoteliais não apenas formam uma barreira mecânica, mas também constituem um órgão regulador ativo que desempenha um papel essencial na homeostase vascular e na defesa do hospedeiro. Sob condições fisiológicas, o endotélio mantém continuamente um ambiente antitrombótico, regulando a ativação plaquetária e equilibrando inibidores e ativadores de coagulação e fibrinólise. Sob condições patológicas como trauma, as funções endoteliais são críticas para controlar a hemorragia, promovendo um ambiente procoagulante e prevenindo trombose maciça. A vasoconstrição desencadeada pela diminuição da produção de NO endotelial, adesão plaquetária e expressão de proteínas procoagulantes, como o FIII, também chamado de fator tecidual (*Tissue factor, TF*), permite a formação de trombos aderentes. Existem evidências do envolvimento de inflamassomas na disfunção endotelial²⁴³.

Além de seu papel na hemostasia, plaquetas ativadas desempenham um papel crítico na resposta inflamatória, principalmente na isquemia-reperfusão. Elas possuem vários receptores imunes, moléculas de adesão da superfície celular e um amplo espectro de mediadores imunomoduladores contidos em grânulos pré-formados. Quando ativadas por DAMPs circulantes, as plaquetas aderem às células endoteliais e leucócitos para formar agregados. Plaquetas aderentes podem liberar o conteúdo de seus grânulos ou sintetizar mediadores pró-inflamatórios, modulando as funções das células endoteliais e imunes. Foi descoberto que as plaquetas são capazes de reunir inflamassomas NLRP3, levando à síntese de IL-1 β ²⁴³.

IL-1 β e IL-18 são citocinas relacionadas reconhecidas por sua capacidade de causar uma ampla variedade de efeitos biológicos associados a infecção, inflamação e autoimunidade. A IL-1 β regula respostas sistêmicas e locais à infecção, lesão e provocação imunológica, gerando febre, ativando linfócitos e promovendo a transmigração de leucócitos nos locais de lesão ou infecção. Ela pode atuar induzindo a expressão do receptor de IL-2 na superfície dos linfócitos, promovendo a sobrevivência das células T, instruindo as células B a melhorar a produção de anticorpos e promovendo a proliferação de células B. A IL-18 carece da atividade pirogênica da IL-1 β , mas pode promover a polarização das células Th1 ao induzir a produção de IFN γ por células T ativadas e células *natural killer* na presença de IL-12.

Na ausência de IL-12, a IL-18 pode aumentar as respostas Th2 através da produção de citocinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10²⁴².

A IL-1 β , citocina que, de modo geral, não é expressa no estado de ausência de doença, é sintetizada como uma proteína precursora de 34 kD, que é clivada em sua forma biologicamente ativa de 17 kD por um dos membros da numerosa família de proteases intracelulares: a caspase-1^{247,248}. Da mesma forma, a caspase-1 é responsável pelo processamento e secreção de IL-18, bem como pela secreção de outras proteínas, como IL-1 α e fator de crescimento de fibroblastos-2²⁴¹. Caspase-1 inativa é constitutivamente presente nos macrófagos M1 e M2 e é ativada em macrófagos M1 por auto-clivagem que ocorre em no complexo do inflamassoma²³⁸. Pouco se sabe sobre a ativação do inflamassoma e a liberação de IL-1 β pelos macrófagos ativados alternativamente, em comparação com os ativados classicamente. A diminuição da expressão da caspase-1 e o processamento de pro-IL-1 β foram descritos para monócitos humanos estimulados com IL-13. Uma regulação negativa semelhante é observada em alguns modelos de macrófagos humanos²³⁰.

A via extrínseca da coagulação é iniciada pelo FIII, também chamado de fator tecidual (*Tissue factor*, *TF*) ou CD142, expresso em níveis basais baixos em um complexo com FVII na membrana de células imunes circulantes e células na parede dos vasos sanguíneos. A coagulação do sangue é controlada por anticoagulantes endógenos, como TFPI, proteína C ativada ou antitrombina. No entanto, sob circunstâncias patogênicas, a exposição e detecção de microorganismos por células imunes inatas amplifica a atividade pró-coagulante do TF em até 100 vezes, resultando na formação de coágulos com o duplo papel de prevenir o sangramento, mas também de inibir a disseminação do patógeno causador²⁴⁹.

A exposição a bactérias ou vírus é detectada por PRRs em células imunes, como monócitos, macrófagos, células endoteliais, neutrófilos e plaquetas, desencadeando a produção e liberação de TF. O TF é liberado de macrófagos, células endoteliais e neutrófilos por meio de piroptose mediada por inflamassoma. Isso ativa a cascata de coagulação, restaurando e mantendo a hemostasia por meio do rápido desenvolvimento de um trombo, ou coágulo sanguíneo e subsequente eliminação do patógeno. A trombina, por sua vez, retroalimenta o sistema para conduzir mais inflamação através da clivagem de receptores ativados por protease (PARs) e

ativação da citocina IL-1 α . Assim, inflamação e coagulação são processos inatamente conectados e evolutivamente conservados. Essa interação foi denominada imunotrombose. A imunotrombose desregulada, denominada tromboinflamação, caracteriza condições com risco de vida, como sepse e coagulação intravascular disseminada, mas também síndrome do desconforto respiratório agudo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, tromboembolismo venoso e doença por coronavírus 2019 (COVID-19)²⁴⁹.

3.3.3- Ativação dos inflamassomas em diferentes doenças e seu papel como alvo terapêutico

Nos últimos anos, as diversas funções desses complexos nas infecções microbianas²⁵⁰, na resposta ao trauma²⁴³, bem como em doenças, como: síndrome metabólica²⁴¹, doença inflamatória intestinal²⁵¹, artrite gotosa²⁵², e aterosclerose²⁴¹, começaram a ser reveladas. Um corpo crescente de evidências sugere um papel central para o inflamassoma no remodelamento cardíaco após um episódio de infarto agudo do miocárdio²⁵³. Mutações nos componentes dos complexos inflamassomas têm sido associadas a uma propensão para o desenvolvimento de várias doenças imunomediadas em humanos, por exemplo: doença de Addison²⁵⁴; diabetes tipo I²⁵⁴; síndromes febris periódicas associadas à criopirina, incluindo a síndrome de Muckle-Wells²⁵⁵; vitiligo e doenças autoimunes associadas²⁵⁶. Uma única mutação no NLRP3, também conhecido como NALP3 ou criopirina, um dos sensores do inflamassoma, nos pacientes com síndrome de Muckle-Wells resulta em um estado de ativação da caspase-1 em monócitos humanos com maior liberação de IL-1 β em comparação com células de pacientes sem a mutação, mesmo na ausência de estímulo²⁵⁵.

A foliculite decalvante é uma doença inflamatória crônica com patogênese mal definida que leva à alopecia cicatricial. Seus achados histológicos incluem denso infiltrado neutrofílico afetando as porções superior e média do folículo piloso na fase aguda da doença, que evolui para um infiltrado de natureza linfoplasmocitária estendendo-se até a derme adventícia, com hiperplasia epidérmica psoriasiforme, microcistos foliculares profundos, politriquia, desaparecimento das glândulas sebáceas e fibrose dérmica nos estágios tardios. Expressão folicular aumentada de NLRP1 e NLRP3 foi detectada em ambas as fases da doença, estável e ativa, quando

os portadores da foliculite decalvante foram comparados aos controles. Semelhantemente, observou-se expressão dérmica aumentada de IL-8, citocina induzida em resposta à IL-1 β , também em ambas as fases. Tais achados pode ser justificados pelo fato de que, apesar da baixa atividade clínica na doença estável, ainda há uma causa persistente de inflamação, como os biofilmes bacterianos²⁴⁷.

A síndrome PAPA, acrônimo para artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne, consiste em uma desordem genética, causada por uma mutação no gene PSTPIP1. Desregulação na ativação na caspase-1 e produção aumentada de IL-1 β e de TNF em células mononucleares do sangue periférico, foram relatadas em portadores da síndrome. O tratamento com etanercept, um inibidor do TNF, é capaz de induzir uma remissão clínica rápida e sustentada dessa doença²⁵⁷. O IL-1 β também parece ter um papel fundamental na inflamação sistêmica, que acompanha os portadores da síndrome de Schnitzler, caracterizada por urticária crônica e gamopatia IgM, com febre recorrente, artrite ou artralgia, e dor óssea, dentre outros sintomas²⁴⁴.

A inibição da atividade pró-inflamatória de IL-1 β por meio da administração de antagonistas do receptor desta citocina tem se mostrado extremamente eficaz para o tratamento de patologias autoinflamatórias, com controle dos sintomas dentro de poucas horas após a primeira injeção do medicamento, como observado em pacientes portadores da síndrome de Muckle-Wells^{244,255}. Os inibidores da caspase-1 por via oral estão sendo estudados em ensaios clínicos para o tratamento de artrite reumatoide e epilepsia. Em resumo, os achados experimentais recentes de que o bloqueio de uma única citocina é capaz de reverter completamente sinais e sintomas de doenças extremamente complexas apontam para a importância do conhecimento dos mecanismos de ativação e regulação dos inflamassomas^{242,248}.

Até o momento, não existem terapias disponíveis para inibir o inflamassoma NLRP3²⁵⁸. Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade de uma pequena molécula, nomeada 16673-34-0, de prevenir a formação do inflamassoma NLRP3, limitando a área de infarto após isquemia miocárdica em cobaias²⁵⁸. Do mesmo modo, o inibidor do inflamassoma NALP3 reduziu a fibrose intersticial miocárdica em modelos murinos de cardiomiopatia induzida pelo quimioterápico doxorubicina²⁵⁸.

4 MÉTODOS

4 4 MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), sob parecer de número 2.371.020. O conteúdo deste estudo também foi analisado pelos pacientes ou por seu responsável legal durante consulta ambulatorial, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.2 Desenho do estudo

Estudo descritivo de coorte transversal retrospectiva.

4.3 Casuística

Foram selecionados pacientes acompanhados no ambulatório de vasculites cutâneas do departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo com diagnóstico de vasculopatia livedoide, totalizando 24 pacientes. As amostras foram obtidas no período de 2008 a 2017 e provenientes dos arquivos do Laboratório de Dermatopatologia da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os critérios diagnósticos empregados para a classificação de vasculopatia livedoide foram: quadro clínico compatível, e achados histopatológicos compatíveis com: trombose de vasos dérmicos, espessamento e hialinização da sua túnica íntima, além de ausência de vasculite verdadeira sob a forma de destruição da parede dos vasos e debris nucleares (poeira nuclear e leucocitoclasia). Todas as biópsias de pele foram previamente revisadas por uma médica patologista. O grupo controle foi formado por pacientes selecionados no ambulatório de cirurgia dermatológica do Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP. Foram obtidas amostras de pele de 11 pacientes.

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados epidemiológicos, clínicos e exames laboratoriais foi realizada a partir da pesquisa do prontuário dos pacientes, registrando-se os resultados obtidos desde o início do seguimento ambulatorial até a última consulta de cada enfermo. As informações obtidas incluíram: idade de início da doença, gênero, manifestações clínicas, história médica relevante, achados ao exame histopatológico, bem como resultados de exames laboratoriais e duplex scan vascular dos membros inferiores, realizados em nossa instituição. Os exames laboratoriais foram analisados com ênfase na pesquisa da presença de distúrbios da coagulação hereditários ou adquiridos. Todas as informações foram arquivadas em protocolos de pesquisa próprios do trabalho.

4.5 Procedimentos

Biópsias de pele são realizadas como parte da investigação de rotina do ambulatório de vasculites cutâneas, para diagnóstico histológico de vasculopatia livedoide. Desse modo, nenhum paciente precisou ser submetido ao procedimento exclusivamente para este estudo. A partir dos blocos de parafina dos fragmentos dessas biópsias de pele, foram obtidos cortes histológicos. Eles foram corados pela hematoxilina e eosina e avaliados por uma patologista experiente para confirmar o diagnóstico de vasculopatia livedoide. Cortes subsequentes foram feitos para a realização das reações de imuno-histoquímica, a fim de demonstrar a população de macrófagos M1 e M2, bem como os marcadores de inflamassoma no endotélio da parede vascular ou nas células perivasculares.

Os macrófagos M1 foram demonstrados pela expressão do marcador pSTAT1, os macrófagos M2 foram evidenciados pelos marcadores CD163, CD206 e CMAF. A ativação do inflamassoma foi demonstrada através dos anticorpos anti-NALP1, NALP3, IL-1 β e caspase-1. O painel de anticorpos utilizados neste estudo está representado no quadro 7.

Quadro 7 – Painel de anticorpos utilizados no presente estudo e respectivos fabricantes

Anticorpo	Código Clone	Marca	Origem	Tipo	Sistema de detecção	Diluição
STAT1	SC135648	Santa Cruz	Camundongo	Monoclonal	Polímero	1:50
CD163	NCL-L-CD163	Novocastra	Camundongo	Monoclonal	Polímero	1:400
CD206	15-2	Genetex	Camundongo	Monoclonal	Polímero	1:200
CMAF	SC7866	Santa Cruz	Coelho	Policlonal	Polímero	1:100
NALP1	ab3683	Abcam	Coelho	Policlonal	Polímero	1:50
NALP3	Ab17167	Abcam	Coelho	Policlonal	Polímero	1:50
Caspase 1	ab1872	Abcam	Coelho	Policlonal	Polímero	1:50
IL-1β	AF-201-NA	RD Systems	Cabra	Policlonal	LSAB	1:10

Foi utilizado o sistema de revelação LSAB+system-HRP, DakoCytomation (Carpinteria, CA, EUA, código K0690) ou Sistema de Polímero (Novolink, Leica) e o cromógeno diaminobenzidina (DAB níquel). Todas as reações foram realizadas com cortes histológicos de controles positivos para os respectivos anticorpos. Os controles negativos foram obtidos pela omissão dos anticorpos primários, que foram substituídos por imunoglobulinas isotípicas nos procedimentos das reações.

4.6 Protocolo de realização de técnica de imuno-histoquímica

Cortes histológicos de quatro micrômetros (μm) de espessura, provenientes de biópsia da pele com doença ativa dos pacientes com vasculopatia livedoide, foram obtidos a partir de material embebido em parafina e colhidos em lâminas previamente preparadas com solução adesiva de 3 amino-propyltriethoxy-silane (Sigma Chemical Co., St Louis, MO/USA, cód A3648) a 2%. Em seguida, os cortes histológicos foram desparafinados em dois banhos de xilol, de 20 e 10 minutos, respectivamente, à temperatura ambiente. Na sequência, os espécimes foram hidratados em bateria decrescente de etanol (100%, 95% e 70%) e lavados em água corrente por cinco minutos. O bloqueio de peroxidase endógena foi feito em câmara escura com três incubações em água oxigenada 3% por 10 minutos cada.

Posteriormente, as lâminas foram lavadas em água corrente durante cinco minutos e submetidas a tratamento para exposição dos sítios antigênicos, em calor úmido e banho-maria a 95°C por 20 minutos. As lâminas utilizadas para identificação de CD68 e CD163 serão colocadas na solução *Target Retrieval Solution* pH 9.0 (cód. S2367, *DakoCytomation*, Carpinteria, CA, USA) ou solução *Target Retrieval Solution* pH 6.0 (cód. S1699, *DakoCytomation*, Carpinteria, CA, USA), de acordo com padronizações.

As lâminas foram lavadas em água corrente destilada por cinco minutos cada e submersas em solução salina tamponada (PBS) pH 7.4. Em seguida, foi feito o bloqueio de proteínas inespecíficas do tecido com incubação em solução de leite desnatado (Molico, Nestle®) a 10%, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. As lâminas foram incubadas com os anticorpos primários descritos no Quadro 7. Todos os anticorpos foram diluídos em BSA fração V 1% acrescida de azida sódica 0.1% em tampão PBS pH 7.4, "overnight" a 4°C. Após o procedimento de lavagem das lâminas por duas vezes em tampão PBS pH7.4 durante cinco minutos cada, procedeu-se à incubação com anticorpo pós-primário (*Novolink Max Polymer Detection System*, *Leica Microsystems*, Newcastle Upon Tine, UK) pronto para uso, em câmara úmida, durante 30 minutos, à temperatura ambiente, ou o anticorpo secundário anti a espécie animal do anticorpo primário do Kit LSAB.

Em seguida, as lâminas foram lavadas em tampão PBS pH 7.4 por duas vezes, durante cinco minutos cada, e incubadas com o polímero (*Novolink Max Polymer Detection System*, cód RE7280-K, *Leica Microsystems*, Newcastle Upon Tine, UK) ou Sistema Estreptavidina Biotina (*LSAB-Dako*) pronto para uso em câmara úmida, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Logo depois, os sítios de ligação foram revelados com solução cromógena de diaminobenzidina (3.3-diaminobenzidine, *SIGMA Chemical Co.*, St Louis, MO/USA, cód. D5637) 0.03% acrescida de 1.2 mL de água oxigenada 3%.

As lâminas foram lavadas em água corrente por cinco minutos, contracoradas com hematoxilina de Carazzi por 20 segundos para, posteriormente, serem lavadas mais uma vez em água corrente e secas à temperatura ambiente. A montagem das lâminas foi feita com resina *PermOUNT* (*FISHER Scientific*, Fair Lawn, NJ/USA, cód. SP15-100).

4.7 Análise semiquantitativa dos macrófagos M1 e M2 e marcadores do inflamassoma

A porcentagem de área corada para os anticorpos em estudo foi avaliada por análise de imagem com base em limites de cores. Optou-se por usar os percentuais de acordo com as áreas para esses anticorpos, porque, em todas as colorações, foram observadas células com extensões citoplasmáticas que poderiam ser ressaltadas pela contagem convencional de células. As medições foram feitas com o software *Image Pro Plus* versão 4.1 para *Windows* (*Netics* mídia cibernético, *Silver Spring*, MD, EUA) em um computador conectado a uma câmera digital (*Zeiss*, *AxioCam MRc*, Alemanha) acoplada a um microscópio óptico (*Zeiss*, *Axiophot*, Alemanha).

Para cada anticorpo, as células foram contadas em um mínimo de 15 campos selecionados aleatoriamente e alocados ao lado dos vasos acometidos com uma amplificação de 40X. Todas as colorações nas amostras de tecido codificadas foram digitalizadas como imagens codificadas. A análise das imagens foi baseada em limites de cores, evitando assim a subjetividade.

4.8 Análise estatística

O banco de dados foi montado, inicialmente, utilizando-se o software Microsoft® Office Excel 2019. Posteriormente, foi transferido para utilização no software PASW Statistics Versão 18, com o qual foram elaboradas todas as análises subsequentes, descritas a seguir. Para a verificação do tipo de distribuição das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov Z. Fez-se também a análise da correlação entre os marcadores e a variável duração da doença pelo teste de correlação de Spearman. Para o estudo da verificação da existência ou não de diferença entre os marcadores, segundo a presença ou não de trombofilia e de atrofia branca, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

O p com significância estatística admitido foi menor que 0,05.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características clínicas e achados laboratoriais da população em estudo

Dos 24 pacientes portadores de vasculopatia livedoide incluídos neste estudo, 20 (83.3%) eram do sexo feminino e 4 (16.6%) do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 33.75 anos (DP 15.93) e a duração média em meses do início dos sintomas até a data do diagnóstico, informada por 17 dos 24 pacientes, foi de 64.29 meses (DP 56). Todos os pacientes manifestaram sinais da doença localizada em membros inferiores; 5 (20.83%) informaram piora do quadro relacionada com o aumento da temperatura ambiente durante os meses de verão.

Dentre o grupo, 18 pacientes (75%) apresentaram lesões do tipo atrofia branca, dos quais 4 (16.6%) apresentaram-nas acompanhadas por máculas purpúricas e úlceras. Em 6 pacientes (25%), havia descrição da presença de livedo racemoso localizado em membros inferiores. Todos os pacientes com úlceras e máculas purpúricas (lesões ativas), queixaram-se de dor no momento da avaliação. As regiões mais frequentemente acometidas pelas lesões foram: perimaleolar e dorso dos pés (11 pacientes cada, ou seja 45.8%), seguida pela face anterior do terço distal da perna em 10 pacientes (41.6%). Em 8 pacientes (33.3%), as lesões estavam presentes em uma combinação dessas localizações. A presença de edema de membros inferiores foi reportada em 5 pacientes (20.83%).

Todos os pacientes foram submetidos a um extenso rastreio para trombofilias e 21 apresentaram positividade para alguma das trombofilias hereditárias pesquisadas isoladas ou em associação. Níveis séricos elevados de Lp(a) foram identificados em 16 pacientes (66%); níveis elevados de fator VIII em 4 pacientes; mutação do gene da protrombina em 2 pacientes; mutação do gene da MTHFR com hiperhomocisteinemia, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, e deficiência de antitrombina III foram observadas em 1 paciente cada. Dosagens intervaladas repetidas de aCL IgM/IgG em baixos títulos (<40 mpL) ocorreram em 2 pacientes, 1 dos quais apresentava positividade para LAC, mas não para anticorpos contra beta-2-microglobulina.

Como critério de inclusão no estudo, todos os pacientes apresentavam estudo histopatológico de pele evidenciando trombose de vasos dérmicos, na ausência de leucocitoclasia. A maioria (19 pacientes) realizou estudo de IFD, em 17 dos quais imunodepósitos de IgM e/ou C3 de padrão granular estavam localizados nas paredes dos vasos dérmicos. Em relação à investigação complementar, 19 pacientes foram submetidos à ultrassonografia com doppler de membros inferiores, em 5 dos quais evidenciou-se doença venosa. Estudo eletroneuromiográfico foi realizado em 2 pacientes, 1 dos quais foi diagnosticado com polineuropatia periférica sensitivo-motora de padrão misto (axonal e desmielinizante).

5.2 Análise dos marcadores de macrófagos e do inflamassoma

O único marcador que não apresentou distribuição normal entre os portadores de vasculopatia livedoide foi o CD206+ (Tabela 1) (Figura 7).

Tabela 1 – Médias da proporção de área imunomarcada e respectivos desvio-padrão

Marcador	Média (%)	Desvio Padrão (%)	p
CD163	4.80	0,67	0,73
CD206	0.63	0,95	0,03
CMAF	0.44	0,19	0,614
pSTAT1	0.54	0,24	0,075

Teste não paramétrico de *Mann-Whitney U*.

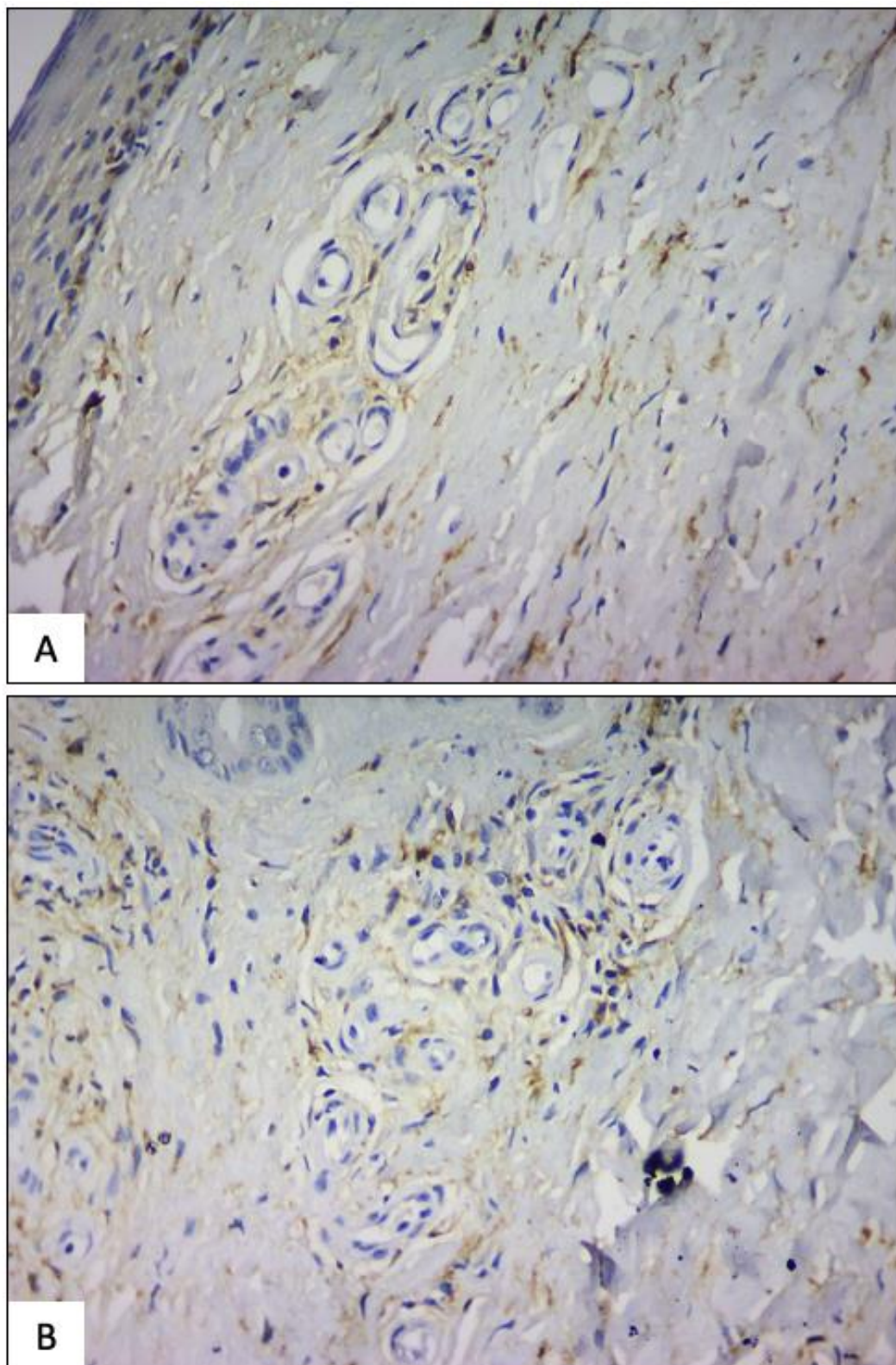


Figura 7– Lesões de pele de vasculopatia livedoide. (a) e (b) Células mononucleares imunomarcadas com CD206 no endotélio da parede vascular e no infiltrado perivascular. Técnica de imuno-histoquímica com o cromógeno diaminobenzidina 40x.

Pacientes portadores de trombofilia apresentaram maior percentual de área marcada para os macrófagos CD163+ e CD206+, mas não para os macrófagos CMAF+ e pSTAT1, quando comparados aos pacientes em que nenhuma trombofilia foi detectada (Tabela 2).

Tabela 2 – Médias, medianas e desvios padrões da proporção de área imunomarcada segundo a presença ou não de trombofilia

TROMBOFILIA		CD163	CD206	CMAF	pSTAT1
1 Não	Média	4,57%	,44%	,50%	,62%
	Mediana	4,65%	0,00%	,52%	,62%
	Desvio padrão	1,02%	,88%	,17%	,02%
	N	4	4	4	4
2 Sim	Média	4,84%	,66%	,43%	,52%
	Mediana	4,83%	0,00%	,47%	,59%
	Desvio padrão	,60%	,98%	,20%	,26%
	N	20	20	20	20
Total	Média	4,80%	,63%	,44%	,54%
	Mediana	4,83%	0,00%	,49%	,60%
	Desvio padrão	,67%	,95%	,19%	,24%
	N	24	24	24	24

Teste não paramétrico de *Mann-Whitney U*.

Embora os pacientes portadores de cicatrizes do tipo atrofia branca não tenham apresentado maior percentual de área marcada para macrófagos CD163+ e CD206+, o fizeram para macrófagos pSTAT1+ (Tabela 3).

Tabela 3 – Médias, medianas e desvios padrões da proporção de área imunomarcada segundo a presença ou não de atrofia branca

ATROFIA BRANCA		CD163	CD206	CMAF	pSTAT1
1 Não	Média	5.17%	.78%	.34%	.57%
	Mediana	4.95%	0.00%	.32%	.59%
	Desvio padrão	.43%	1.36%	.16%	.083%
	N	3	3	3	3
2 Sim	Média	4.74%	.60%	.46%	.53%
	Mediana	4.80%	0.00%	.51%	.60%
	Desvio padrão	.68%	.93%	.20%	.25%
	N	21	21	21	21
Total	Média	4.80%	.63%	.44%	.54%
	Mediana	4.83%	0.00%	.49%	.60%

Desvio padrão	.67%	.95%	.19%	.24%
N	24	24	24	24

Teste não paramétrico de *Mann-Whitney U*.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes dos marcadores, segundo a presença ou não de trombofilia, bem como segundo a presença ou não de atrofia branca.

Os marcadores CD163+, CMAF+, STAT1+, caspase+ E NALP1+ apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os controles e os casos (Tabela 4) (Figuras 8 e 9).

Tabela 4 – Área corada pelos marcadores de acordo com o grupo de pacientes

GRUPO		N	Média	DP
CD163	1 CASO	24	4,8019%	,67057%
	2 CONTROLE	11	1,3482%	1,53900%
CD206	1 CASO	24	,6306%	,95910%
	2 CONTROLE	11	1,1273%	,84981%
PCTCMAF	1 CASO	24	,4480%	,19708%
	2 CONTROLE	11	0,0000%	0,00000%
PCTSTAT	1 CASO	24	,5403%	,24273%
	2 CONTROLE	11	0,0000%	0,00000%
CASPASE	1 CASO	24	,3746%	,39123%
	2 CONTROLE	11	,0764%	,11465%
NALP1	1 CASO	24	,0108	,01508
	2 CONTROLE	11	,0014	,00399
NALP3	1 CASO	24	1,2850%	1,68993%
	2 CONTROLE	11	,290	,25788
IL1B	1 CASO	24	,0015	00579
	2 CONTROLE	11	,0002	,00051

Teste não paramétrico de *Mann-Whitney U*.

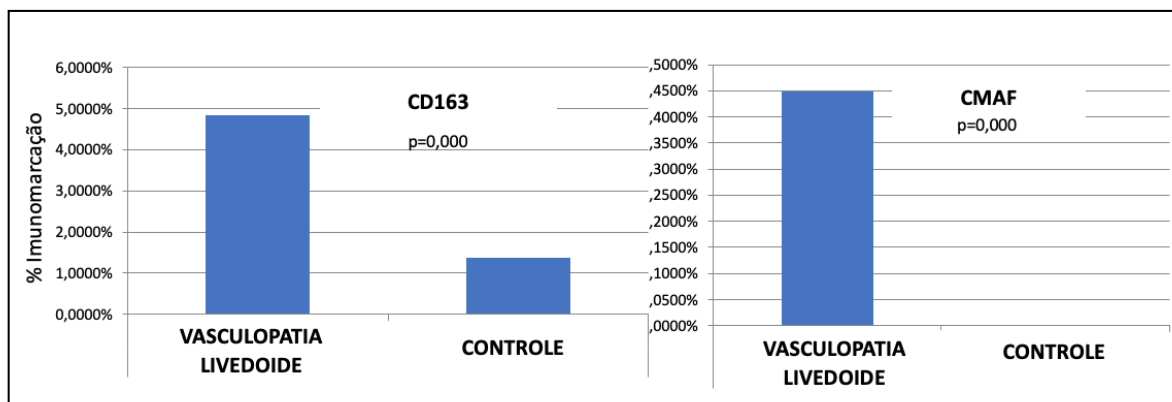


Figura 8 – Boxplots dos percentuais de área imunomarcada pelos anticorpos CD163+ e CMAF+, marcadores de ativação M2. Diferença entre os grupos vasculopatia livedoide e controle.

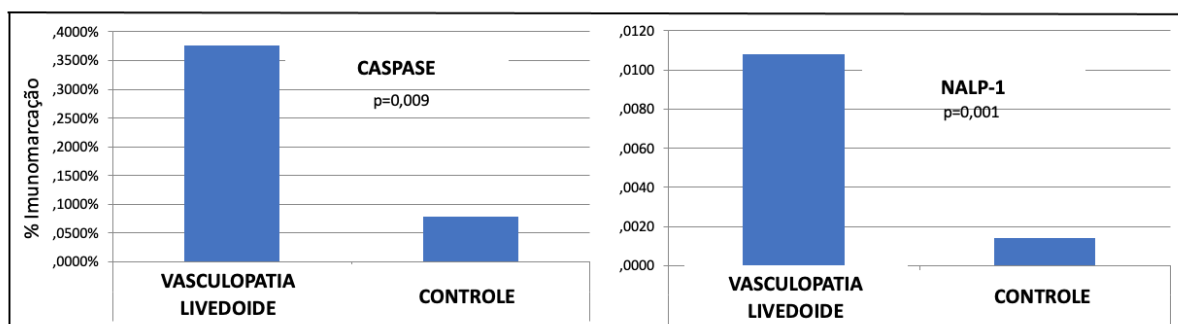


Figura 9 – Boxplots dos percentuais de área imunomarcada pelos anticorpos caspase e NALP-1, marcadores de ativação do inflamassoma. Diferença entre os grupos vasculopatia livedoide e controle.

A porcentagem de área imunomarcada por CD206, NALP3 e IL1 β não apresentou diferença estatística, quando os casos foram comparados aos controles.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A vasculopatia livedoide é uma doença vascular da pele causada por trombose recorrente dos microcapilares dérmicos, que afeta mais comumente mulheres jovens e de meia-idade. As lesões estão localizadas principalmente na parte inferior das pernas e manifestam-se clinicamente como cicatrizes atróficas estelares circundadas por hiperpigmentação, livedo e púrpura. Além disso, a formação recorrente de trombos causa dor isquêmica grave e prejuízo da qualidade de vida. As características histológicas são típicas, revelando hialinização segmentar, proliferação endotelial e trombose dos vasos sanguíneos da derme superior e média. Infiltrado neutrofílico das paredes dos vasos sanguíneos e necrose fibrinóide, característica da vasculite verdadeira, estão ausentes^{209,216}.

Clinicamente, o diagnóstico diferencial das alterações cutâneas na vasculopatia livedoide deve incluir as vasculites de pequenos vasos, que comumente se apresentam como púrpura palpável e, histopatologicamente, caracterizam-se por infiltrado neutrofílico, leucocitoclasia e necrose fibrinóide das paredes dos vasos. As úlceras venosas costumam apresentar-se com margens elevadas e centro necrótico em associação com outros sinais de insuficiência venosa, incluindo dermatite de estase, hemossiderose, varicosidades e, até mesmo, lipodermatoesclerose (paniculite esclerosante). Localizam-se tipicamente sobre os maléolos mediais¹¹⁸.

Os 24 pacientes apresentados neste trabalho, cuja doença ulcerativa de membro inferior preenchia critérios clínicos e histológicos rigorosos, apresentavam vasculopatia livedoide. A doença apresentou-se bilateralmente em todos os casos. Pacientes do sexo feminino superaram os do sexo masculino em proporção acima da relatada em revisões anteriores. Região maleolar, dorso dos pés e pernas foram acometidos em frequência semelhante. Um terço dos pacientes apresentava lesões em uma combinação dessas localizações. Atrofia branca foi relatada em 18 (75%) pacientes. A maioria dos pacientes nesta série que não apresentavam alterações clássicas de atrofia branca foi descrita como tendo múltiplas úlceras rasas estelares ou erosões crostosas. Trombose de vasos dérmicos foi um achado histológico praticamente uniforme, descrito em 22 (91.6%) pacientes⁵².

A etiologia da vasculopatia livedoide permanece sob investigação e, embora haja evidências crescentes de uma etiologia vaso-oclusiva, seu mecanismo patogênico exato ainda não foi determinado. Doenças do tecido conjuntivo, níveis distintos de estase venosa, paraproteinemias, infecção pelo vírus da hepatite B ou C, malignidades internas, vários estados de hipercoagulabilidade e defeitos de fibrinólise estão altamente associados a casos de vasculopatia livedoide. Vários pacientes apresentam fatores fisiopatológicos associados combinados, como estase venosa mais estados trombofílicos ou doenças reumatológicas autoimunes. Diversas condições trombofílicas hereditárias ou adquiridas foram relatadas em associação com vasculopatia livedoide na literatura, incluindo as seguintes: aumento de Lp(a), mutação do fator V (Leiden), mutação do gene da protrombina, hiperhomocisteinemia, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, crioglobulinemia, mutação do promotor do PAI-1, níveis elevados de fatores VIII e IX de coagulação e ativação plaquetária anormal^{90,178}.

Todos os pacientes foram submetidos a testes para pesquisas de trombofilias hereditárias. Destes, 21 (87,5%) apresentavam anormalidades, uma frequência superior àquela verificada em outras séries de casos, 16 (66%) dos quais exibiram níveis séricos elevados de Lp(a). Em 8 (33,3%) pacientes, as anormalidades foram múltiplas. Dos 24 pacientes, 6 (25%) apresentavam vasculopatia livedoide associada a alguma comorbidade, sendo que 3 deles apresentavam uma combinação de doenças associadas. Em 19 (79,16%), realizou-se ultrassonografia venosa com doppler de membros inferiores; 5 dos quais manifestaram ao exame evidência de insuficiência venosa crônica. Revisões anteriores descreveram vasculopatia livedoide em associação com doenças do tecido conjuntivo. No entanto, entre nossos pacientes com características clínicas e histológicas de vasculopatia livedoide, nenhum foi diagnosticado com colagenoses⁵². Embora neuropatia periférica tenha ocorrido em apenas 1 paciente de nossa casuística, foi detectada em 50% dos pacientes em um estudo francês²⁶⁵ e deve ser fonte de preocupação para o profissional, devido ao risco de sequelas permanentes.

Uma vez que a vasculopatia livedoide é uma condição dolorosa que evolui com cicatrizes definitivas, terapêutica adequada é imperiosa. Manejo da dor, tratamento de feridas, controle de fatores de risco cardiovascular, e especialmente cessação do

tabagismo estão todos indicados. A presença de insuficiência venosa deve ser determinada e, se presente, a terapia também deve ser focada nesse aspecto. O uso da terapia compressiva é essencial e ainda é a pedra angular no tratamento da doença venosa. No contexto clínico apropriado, as meias de compressão elástica para redução do edema são indicadas e podem representar um importante componente do processo de cicatrização da úlcera na vasculopatia livedoide. O controle da concentração plasmática de homocisteína pode ser alcançado por meio do tratamento adjuvante com ácido fólico, vitaminas B16 e B12^{90,139}.

Em pacientes com doença ativa dolorosa, assim como a maioria dos autores, prescrevemos anticoagulantes, sobretudo, quando disponíveis HBPM e inibidores diretos do fator Xa, na maior parte das vezes rapidamente eficientes. A relação custo-benefício revela-se ainda mais favorável ao uso da rivaroxabana, por sua comodidade posológica, perfil de segurança e ausência de necessidade de monitorização laboratorial. A medicação é iniciada na dose de 20 mg/dia e reduzida para 10 mg/dia após melhora. Em alguns relatos, outros novos anticoagulantes orais também pareceram eficientes^{107, 216}. No caso de inúmeras recorrências, alguns autores trocam os pacientes para a varfarina, dosada para atingir uma relação normalizada internacional entre 2 e 3. Assim como Lipsker¹³⁹, geralmente, tentamos primeiro os antiplaquetários, como AAS (100-200 mg/dia), pentoxifilina (800-1200 mg/dia) e Cilostazol (50 mg 12/12h), que podem ser usados com sucesso isoladamente ou em combinação com tratamentos de outras classes.

Essa opção terapêutica adicional é definitivamente uma boa notícia para os pacientes que atendemos, tanto no tratamento da crise quanto na prevenção em pacientes com recorrências frequentes. Esteróides sistêmicos não são indicados no tratamento da vasculopatia livedoide. Apesar dos relatos demonstrando benefício na literatura, não temos experiência com o uso de Ig IV, cujo mecanismo exato de ação da imunoglobulina intravenosa não é totalmente compreendido, mas pode envolver propriedades anticoagulantes por meio da inibição de anticorpos antifosfolípidos, adesão plaquetária e modulação da função endotelial²⁵⁹.

A oxigenioterapia hiperbárica fornece 100% de oxigênio em altas pressões (2 a 3 pressões atômicas), forçando altas concentrações de oxigênio a se dissolverem no plasma e reverter a isquemia tecidual. Além disso, promove a liberação de fibrinolíticos das células endoteliais, promove a angiogênese e facilita a

neovascularização. Embora na literatura tenha sido estudada em um número comparativamente pequeno de pacientes, observamos resultados favoráveis dessa modalidade de tratamento em nossa prática clínica, tanto no tratamento das crises agudas, quanto na prevenção nos casos com recorrências frequentes, com mínimos eventos adversos e, a maioria, de natureza leve²⁵⁹.

O processo de cicatrização de feridas é altamente dinâmico e precisamente coordenado. Fundamentalmente, pode ser dividido em três fases sobrepostas, porém distintas, definidas como "coagulação e inflamação", "formação de tecidos" e "remodelação tecidual". Embora vários tipos de células estejam envolvidos no processo de reparação tecidual, os macrófagos têm exibido atividades regulatórias críticas em todas elas. O papel dos macrófagos na inflamação, na tumorigênese e no remodelamento tecidual é um campo de grande interesse para muitos investigadores²⁶⁰. No entanto, a classificação linear dos macrófagos baseada em fenótipos pode ser simplificada demais. Macrófagos retêm suas características originais e, a depender das mudanças no microambiente em que se situam, podem adquirir novas habilidades, exibindo atributos de mais de um subgrupo. Portanto, pode ser mais útil considerar a função dos macrófagos pelos seus produtos no lugar da expressão dos seus marcadores de superfície²³⁵.

Níveis séricos elevados de IL-1 β , TNF- α , e IL-8 foram detectados em pacientes com vasculite cutânea de pequenos vasos quando comparados a controles saudáveis, mas não em pacientes com VL. Essa diferença manteve-se significativa para TNF- α , e IL-8 quando os pacientes com vasculite cutânea de pequenos vasos foram comparados com os pacientes com vasculopatia livedoide, $p < 0.05$ e $p < 0.002$, respectivamente⁴⁹.

Nós demonstramos a participação de células CD206+ nas lesões de pele de doentes com vasculopatia livedoide. Um fato a ser considerado é a relação entre o momento da coleta das biópsias e o estágio em que o paciente se encontra no desenvolvimento da doença. Pelo fato do nosso estudo ser retrospectivo, esses momentos podem diferir de paciente para paciente e poderiam expressar diferenças nas características imunofenotípicas das células da resposta imune "in situ".

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A investigação laboratorial da vasculopatia livedoide consiste principalmente em estudos de rotina executados em estados pró-trombóticos, como doenças reumatológicas autoimunes, síndromes neoplásicas, anomalias congênitas do sistema fibrinolítico ou outras condições de hipercoagulação adquiridas. Embora muitos pacientes afetados tenham uma condição pró-trombótica, nenhuma anormalidade caracteriza a doença; a vasculopatia livedoide pode, portanto, ser considerada como um padrão de expressão cutânea envolvendo pequenos vasos dérmicos de coagulação aumentada ou de fibrinólise anormal. Frequentemente, níveis aumentados de homocisteína e Lp (a) são as anormalidades mais comumente detectadas.

O macrófago é um alvo terapêutico atraente para diversas doenças, mas é necessário entender seus fenótipos de acordo com suas características, localização anatômica e origens (saco vitelino, fígado fetal, medula óssea). Atualmente, sabe-se que a polarização funcional dos macrófagos em apenas dois grupos é uma descrição simplificada da sua heterogeneidade e plasticidade; de fato, é necessário considerar um *continuum* de estados funcionais. Uma vez que um macrófago adota um fenótipo, ele ainda mantém a capacidade de continuar mudando em resposta a novas influências ambientais. Os ensaios que levam em conta a polarização geralmente capturam os amplos contornos da ativação macrofágica em ambientes inflamatórios e homeostáticos em um ponto específico no tempo e no espaço, que não fornece necessariamente pistas sobre sua função. O reconhecimento de uma possível participação de macrófagos de fenótipo M2 nas manifestações associadas à trombose de vasos dérmicos característica da vasculopatia livedoide representa um novo campo de pesquisa para elucidar diversas questões que permanecem pendentes sobre a real etiopatogenia da doença, podendo ainda gerar potenciais alvos terapêuticos no futuro.

8 ANEXOS

Anexo A – Modelo do termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: Avaliação das populações de macrófagos de fenótipo M1/M2 e marcadores de ativação do inflamassoma em pacientes com vasculopatia livedoide

Pesquisador principal: Dr. Paulo Ricardo Criado

Pesquisadora executante: Thâmara Cristiane Alves Batista Morita

Departamento/Instituto: Departamento de Dermatologia/HCFMUSP

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar desta pesquisa, cujo objetivo é investigar as populações de uma das mais importantes células do nosso sistema de defesa (os macrófagos) e avaliar a função da camada de células que reveste os vasos sanguíneos em pacientes portadores de vasculopatia livedoide.

Se o (a) Sr. (a) aceitar participar deste estudo, serão coletados do seu prontuário, dados como: idade, gênero, cor, tipos de lesões de pele. Serão registrados também seus exames de sangue e biópsia já realizados e constantes no sistema, os quais estão armazenados nas dependências do laboratório de patologia do Hospital das Clínicas.

Não há benefício direto por sua participação neste estudo. Mas, sua participação pode nos ajudar a compreender melhor algumas das possíveis causas da vasculopatia livedoide. Isto pode contribuir para que tratamentos mais eficazes sejam propostos, melhorando a qualidade de vida das pessoas que possuem essa doença.

A análise das informações obtidas será realizada somente ao final do estudo, em conjunto com outros pacientes. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade, atendendo à legislação brasileira, em especial, à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e utilizarão as informações somente para fins acadêmicos e científicos. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. É garantida indenização em casos de danos, comprovadamente, decorrentes da sua participação na pesquisa, por meio de decisão judicial ou extrajudicial. O (a) Sr. (a) terá o direito e a liberdade de negar-se a participar desta pesquisa total ou parcialmente ou dela retirar-se a qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo com relação ao seu atendimento nesta instituição. Este documento será assinado em duas vias, pelo participante e pelo pesquisador, e uma delas ficará com o (a) Sr. (a).

O material biológico (soro/plasma) obtido para esta pesquisa será armazenado de acordo com a resolução 441/2011, para que possamos analisar todas as amostras conjuntamente somente ao final do estudo, por uma questão econômica. Após esta análise, o material não utilizado será descartado conforme recomendado e não será utilizado para nenhuma pesquisa futura.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) Sr. (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. **Paulo Ricardo Criado** e a pesquisadora executante Dra. **Thâmara Cristiane Alves Batista Morita**, que podem ser encontrados no endereço **Prédio dos ambulatórios/Ambulatório de Dermatologia - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 155, 5º andar, bloco 2B**, Telefone 2661-6050. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“Avaliação das populações de macrófagos de fenótipo M1/M2 e marcadores de ativação do inflamassoma em pacientes com vasculopatia livedoide”**.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (*Prof. Paulo Ricardo Criado*) ou pessoa por ele delegada (*Dra. Thâmara Cristiane Alves Batista Morita*) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha (em casos excepcionais)

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :
SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO Nº
Apto:.....BAIRRO:
CIDADECEP:.....
TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....
SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇONº
Apto:.....BAIRRO:
CIDADECEP:.....
TELEFONE: DDD (.....)

Anexo B – Aprovação do protocolo de pesquisa

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das populações de macrófagos de fenótipo M1/M2 e marcadores de ativação do inflamassoma em pacientes com vasculopatia livedoide

Pesquisador: PAULO RICARDO CRIADO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64095417.1.3001.0065

Instituição Proponente: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.371.020

Apresentação do Projeto:

O estudo visa avaliar as populações de macrófagos de fenótipo M1/M2 e marcadores de ativação do inflamassoma em um grupo de 20 pacientes com diagnóstico de VL acompanhados no Ambulatório de Vasculites da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a fim de caracterizar a participação da autoimunidade e da imunidade inata nessa vasculopatia.

Serão avaliados a função endotelial e a função microvascular, para estabelecer se há alteração nesses parâmetros de biologia vascular em pacientes com VL. Dosaremos também troponina T ultrasensível, em virtude da associação de níveis elevados desse biomarcador com pior prognóstico cardiovascular em pacientes com vasculopatia sistêmica. Biópsias de pele são realizadas de forma rotineira para investigação de diagnóstico histológico de VL. O estudo já foi aprovado pelo CEP do HC-FMUSP e pela CONEP.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo visa avaliar as populações de macrófagos de fenótipo M1/M2 e marcadores de ativação do inflamassoma em um grupo de 20 pacientes com diagnóstico de VL acompanhados no Ambulatório de Vasculites da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a fim de caracterizar a participação da autoimunidade e da

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

Continuação do Parecer: 2.371.020

imunidade inata nessa vasculopatia.

Serão avaliados a função endotelial e a função microvascular, para estabelecer se há alteração nesses parâmetros de biologia vascular em pacientes com VL. Dosaremos também troponina T ultrasensível, em virtude da associação de níveis elevados desse biomarcador com pior prognóstico cardiovascular em pacientes com vasculopatia sistêmica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos já que as biopsias de pele já foram coletadas como parte de investigação diagnóstica. Não há benefício direto para o paciente da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo já aprovado pelo CEP do HC-FMUSP

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequados

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Livedoide_setembro_17.docx	13/09/2017 15:58:16	PAULO RICARDO CRIADO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento_setembro_17.docx	13/09/2017 15:57:44	PAULO RICARDO CRIADO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biobanco	Biorepositorio_jun_17.pdf	11/07/2017 17:13:27	PAULO RICARDO CRIADO	Aceito
Outros	Memorando_jun_17.pdf	11/07/2017 17:13:09	PAULO RICARDO CRIADO	Aceito
Outros	Anuencia_coagulacao.pdf	19/06/2017	PAULO RICARDO	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

Anexo C – Regulamento do biorepositório

REGULAMENTO DO BIORREPOSITÓRIO

Título do Projeto de Pesquisa: Avaliação das populações de macrófagos de fenótipo M1/M2 e marcadores de ativação do inflamassoma em pacientes com vasculopatia livedoide

Nº protocolo CAAE: 64095417.1.0000.0068

Nome do Pesquisador Responsável: Paulo Ricardo Criado

Instituições Envolvidas: Hospital das Clínicas da FMUSP

Instituto do Coração HCFMUSP

1. O material biológico humano armazenado no Biorrepositório é do sujeito da pesquisa, permanecendo sua guarda sob a responsabilidade institucional e seu gerenciamento será feito pelo pesquisador responsável.

2. O sujeito da pesquisa, ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo sujeito da pesquisa ou seu representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes.

3. O prazo de armazenamento de material biológico humano no Biorrepositório será de acordo com o cronograma da pesquisa, sendo que o prazo máximo é de 10 anos.

3.1. A Renovação da autorização de armazenamento no Biorrepositório deverá ser solicitada pelo pesquisador responsável à Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) mediante justificativa e relatório das atividades de pesquisa desenvolvidas com o material durante o período.

4. Ao final do período de realização da pesquisa, o material biológico humano armazenado no Biorrepositório poderá ser transferido formalmente para outro Biorrepositório ou Biobanco, mediante aprovação da CAPPesq, ou deverá ser descartado, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, e de acordo com o TCLE, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do sujeito da pesquisa.

4.1 O sujeito da pesquisa deve ser informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biorrepositório.

5. Não será solicitado patenteamento e não haverá utilização comercial do material biológico humano armazenado no Biorrepositório.

6. As amostras armazenadas no Biorrepositório podem ser utilizadas em novas pesquisas somente mediante aprovação prévia pela CAPPesq e, quando for o caso, pela CONEP. Na solicitação deverão constar os seguintes documentos:

a) justificativa para utilização do material

b) cópia do TCLE empregado quando da coleta do material, contendo autorização explícita de armazenamento e possível utilização futura em pesquisa.

c) TCLE específico para nova pesquisa ou a solicitação de sua dispensa.

d) justificativas que fundamentem a impossibilidade de obtenção do consentimento específico para a nova pesquisa caso na época da doação o sujeito tenha optado por ser consultado a cada nova pesquisa.



Paulo Ricardo Criado
Farmacologista - RQE 17489
19/01/2015

Prof. Paulo Ricardo Criado

Pesquisador responsável

9 REFERÊNCIAS

1. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Mar 1;122(3):787–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761305003134>
2. Milian G. Les atrophies cutanees syphilitiques. *Bull Soc Fr Derm Syph*. 1929;36:865–71.
3. Nelson LM. Atrophie blanche en plaque. *AMA Arch Derm* [Internet]. 1955 Sep;72(3):242–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13248241>
4. Bard JW. Livedo Vasculitis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1967 Nov 1;96(5):489. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/530434>
5. Schroeter AL. Livedo Vasculitis (The Vasculitis of Atrophie Blanche). *Arch Dermatol* [Internet]. 1975 Feb 1;111(2):188. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1975.01630140046003>
6. Shornick JK, Nicholes BK, Bergstresser PR, Gilliam JN. Idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1983 Jun;8(6):792–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962283800085>
7. Stevanović D V. Atrophie blanche. A sign of dermal blood occlusion. *Arch Dermatol*. 1974;109(6):858–62.
8. Sauer GC. Pentoxifylline (Trental) Therapy for the Vasculitis of Atrophie Blanche. *Arch Dermatol* [Internet]. 1986 Apr 1;122(4):380. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661611002105>
9. Gray HR, Graham JH, Johnson W, Burgoon CF. Atrophie Blanche: Periodic Painful Ulcers of Lower Extremities: A Clinical and Histopathological Entity. *Arch Dermatol*. 1966;93(2):187–93.
10. Feldaker M. Livedo Reticularis with Summer Ulcerations. *Arch Dermatol* [Internet]. 1955 Jul 1;72(1):31. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1955.03730310033007>
11. Hsiao G CH. Livedoid Vasculitis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1996 Jul 1;132(7):749. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=557884>

12. Alavi A, Hafner J, Dutz JP, Mayer D, Sibbald RG, Criado PR, et al. Atrophie blanche: is it associated with venous disease or livedoid vasculopathy? *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2014 Nov;27(11):518–24; quiz 525–6. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129334-201411000-00010>
13. McCalmont CS, McCalmont TH, Jorizzo JL, White WL, Leshin B, Rothberger H. Livedo vasculitis: vasculitis or thrombotic vasculopathy? *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 1992 Jan;17(1):4–8. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2230.1992.tb02522.x>
14. Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it? *Arch Dermatol* [Internet]. 1998 Apr;134(4):491–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554303>
15. Callen JP. Livedoid Vasculopathy. *Arch Dermatol* [Internet]. 2006 Nov 1;142(11):491. Available from:
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.134.4.491>
16. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):401–24.
17. Buntinx M, Lavrijsen APM, de Fijter JW, Reinders MEJ, Schepers A, Bouwes Bavinck JN. Skin disorders indicating peripheral arterial occlusive disease and chronic venous insufficiency in organ transplant recipients. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2020;34(9):107623. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107623>
18. Shanmugam VK, Angra D, Rahimi H, McNish S. Vasculitic and autoimmune wounds. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* [Internet]. 2017 Mar;5(2):280–92. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213333X16301809>
19. Kossard S. Defining lymphocytic vasculitis. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2000 Aug;41(3):149–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-0960.2000.00419.x>
20. Wei CH, Huang YH, Shih YC, Tseng FW, Yang CH. Sarcoidosis with

- cutaneous granulomatous vasculitis. *Australas J Dermatol*. 2010;51(3):198–201.
21. Chen K, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2002 Nov;147(5):905–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.2002.04933.x>
 22. Xue Y, Cohen JM, Wright NA, Merola JF. Skin Signs of Rheumatoid Arthritis and its Therapy-Induced Cutaneous Side Effects. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):147–62.
 23. Dabiri G, Falanga V. Connective tissue ulcers. *J Tissue Viability* [Internet]. 2013 Nov;22(4):92–102. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965206X13000454>
 24. Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, de Carvalho JFJF. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2016 Jun;15(6):558–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997216300362>
 25. Mimouni D, Ng PP, Rencic A, Nikolskaia O V., Bernstein BD, Nousari HC. Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):789–94.
 26. Llamas-Velasco M, de Argila D, Fraga J, García-Diez A. Panarteritis nodosa cutánea con clínica de vasculopatía livedoide. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2011 Jul;102(6):477–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731011000706>
 27. Antonieta M, Scherrer R, Garcia LC. Behçet ´ s disease : review with emphasis on dermatological aspects *. *Contin Med Educ*. 2014;92(4):452–64.
 28. Lyde CB. Atrophie blanche: A review from the perspective of a 31 patient cohort. *Dermatol Ther*. 2001;14(2):111–6.
 29. Coskun B, Saral Y, Cicek D, Ozercan R. Benign cutaneous Degos’ disease: A case report and review of the literature. *J Dermatol*. 2004;31(8):666–70.
 30. High WA, Aranda J, Patel SB, Cockerell CJ, Costner MI. Is Degos’ disease a clinical and histological end point rather than a specific disease? *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):895–9.

31. Siddique S, Risse J, Canaud G, Zuily S. Vascular Manifestations in Antiphospholipid Syndrome (APS): Is APS a Thrombophilia or a Vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10).
32. Francès C, Niang S, Laffitte E, Le Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1785–93.
33. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus*. 2010;19(9):1050–70.
34. Lenormand C, Lipsker D. Lupus erythematosus: Significance of dermatologic findings. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2021;148(1):6–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.08.052>
35. Carlson JA, Chen K-R. Cutaneous Vasculitis Update: Small Vessel Neutrophilic Vasculitis Syndromes. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2006 Dec;28(6):486–506. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000372-200612000-00005>
36. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;1–31.
37. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(4):208–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0386-4>
38. Bonini-Domingos CR, Valente FM. Low-level laser therapy of leg ulcer in sickle cell anemia. Vol. 34, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2012. p. 65–6.
39. Berge G, Brehmer-Andersson E, Rorsman H. Thalassemia minor and painful ulcers of lower extremities. *Acta Derm Venereol*. 1970;50(2):125–8.
40. Bhutani M, Shahid Z, Schnebelen A, Alapat D, Usmani SZ. Cutaneous manifestations of multiple myeloma and other plasma cell proliferative disorders. *Semin Oncol* [Internet]. 2016;43(3):395–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.017>
41. Cohen SJ, Pittelkow MR, Daniel Su WP. Cutaneous manifestations of

- cryoglobulinemia: Clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1991;25(1):21–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70168-2](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(91)70168-2)
42. Sakieda K, Sumikawa Y, Imaoka K, Murata S, Nakamura C, Mizumoto K, et al. Successful treatment of leg ulcer caused by cryofibrinogenemia by using a systemic corticosteroid and warfarin. *Int J Dermatol*. 2011;50(12):1538–41.
 43. Delyon J, Bezier M, Cordoliani F, Malphettes M, Szalat R, Bagot M, et al. Manifestations cutanées révélant une cryofibrinogénémie associée à une gammopathie monoclonale. *Ann Dermatol Veneréol* [Internet]. 2013;140(1):30–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2012.10.599>
 44. Kodumudi V, Jeha GM, Mydlo N, Kaye AD. Management of Cutaneous Calciphylaxis. *Adv Ther* [Internet]. 2020;37(12):4797–807. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01504-w>
 45. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. Vol. 55, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006. p. 557–72.
 46. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):13–24.
 47. Bulte CA, Hoegler KM, Kutlu Ö, Khachemoune A. Hydroxyurea: a reappraisal of its cutaneous side effects and their management. *Int J Dermatol*. 2021;60(7):810–7.
 48. Sommer S, Sheehan-Dare RA. Atrophie blanche-like scarring after pulsed dye laser treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(1):100–2.
 49. 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* [Internet]. 1998 Apr 1;134(4):447. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.134.4.447>
 50. Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy - a thrombotic disease. *Vasa* [Internet]. 2013;42(5):317–22. Available from: <http://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0301-1526/a000296>
 51. Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyak K, Neumann HAM. Atrophie blanche. *Int J Dermatol* [Internet]. 1999 Mar;38(3):161–72. Available from:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211599002274>
52. Hairston BR, Davis MDP, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2006 Nov;142(11):1413–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116831>
 53. Criado PR, Pagliari C, Morita TCAB, Marques GF, Pincelli TPH, Valente NYS, et al. Livedoid vasculopathy in 75 Brazilian patients in a single-center institution: Clinical, histopathological and therapy evaluation. *Dermatol Ther* [Internet]. 2021 Mar 7;34(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14810>
 54. Feng S, Su W, Jin P, Shao C. Livedoid Vasculopathy: Clinical Features and Treatment in 24 Chinese Patients. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2014;94(5):574–8. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1711>
 55. Haddad F, Helm TN, Medical B. Livedoid vasculopathy: review of pathogenesis, clinical presentation, diagnostic workup, and treatment. 2014;93(January):4–6. Available from: <http://www.cutis.com/the-publication/past-issues-single-view/livedoid-vasculopathy-review-of-pathogenesis-clinical-presentation-diagnostic-workup-and-treatment/56f5b09f1d4817791964a3f1b7d6a725/ocpaid.html>
 56. Cardoso R, Gonçalo M, Tellechea O, Maia R, Borges C, Silva JAP, et al. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol* [Internet]. 2007 Apr;46(4):431–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2007.03229.x>
 57. 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* [Internet]. 2010;24(11):1340–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20337814>
 58. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, Kreuter A, Schneider SW, Gerss J, et al. Characteristics, risk factors and treatment reality in livedoid vasculopathy – a multicentre analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(9):1784–91.
 59. Espinel DPGS, Di Giacomo TB, Pincelli TP, Pereira N V., Sotto MN, Kirsner

- RS, et al. Analysis of serum levels and cutaneous expression of Lipoprotein (a) in 38 patients with livedoid vasculopathy. *J Cutan Pathol*. 2017;(September):8–12.
60. Vasconcelos R, Criado PR, Belda W. Livedoid vasculopathy secondary to high levels of lipoprotein(a). *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1111–3.
61. Cocuroccia B, Tonanzi T, Menaguale G, Fazio M, Girolomoni G. Livedoid vasculopathy and skin ulcers in patients with inherited thrombophilia. *Eur J Dermatology [Internet]*. 2002;12(August):4–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095882>
62. Undas A, Brożek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost [Internet]*. 2005 Oct 17;95(4):715–9. Available from: http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH05-05-0313&no_cache=1
63. Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? Vol. 233, *Journal of cellular physiology*. 2018. 2966–2981 p.
64. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2014;76–84. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140101>
65. Riches K, Porter KE. Lipoprotein(a): Cellular effects and molecular mechanisms. *Cholesterol*. 2012;2012.
66. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a Potential Causal Genetic Risk Factor of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2012 Aug;60(8):716–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.038>
67. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–53.
68. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2758–63.

69. Von Zychlinski A, Kleffmann T, Williams MJA, McCormick SP. Proteomics of Lipoprotein(a) identifies a protein complement associated with response to wounding. *J Proteomics* [Internet]. 2011;74(12):2881–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2011.07.008>
70. Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein(A)—the crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation. *Biomolecules*. 2022;12(1):1–14.
71. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, et al. Lipoprotein(a) in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013;2013:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/650989/>
72. Reyes-Soffer G, Westerterp M. Beyond Lipoprotein(a) plasma measurements: Lipoprotein(a) and inflammation. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021;169(February):105689. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105689>
73. Castro APBM. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Suppl):S166–72.
74. Motta F, Gonçalves LR, Mansilha A. Rastreio de trombofilia hereditária no contexto de trombose venosa profunda Screening of familiar thrombophilia in patients with deep venous thrombosis. *Angiol e Cir Vasc* [Internet]. 2011;7(3):126–37. Available from: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2011000300002
75. Klein KL, Pittelkow MR. Tissue Plasminogen Activator for Treatment of Livedoid Vasculitis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1992 Oct;67(10):923–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60922-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60922-7)
76. 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* [Internet]. 2006;142(11):1466–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116837>
77. Agirbasli M, Eren M, Eren F, Murphy SB, Serdar ZA, Seckin D, et al. Enhanced functional stability of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with livedoid vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(1):59–63.

78. Tsutsui K, Shirasaki F, Takata M, Takehara K. Successful Treatment of Livedo Vasculitis with Beraprost Sodium: A Possible Mechanism of Thrombomodulin Upregulation. *Dermatology* [Internet]. 1996;192(2):120–4. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/246335>
79. Birkbeck R, Humm K, Cortellini S. A review of hyperfibrinolysis in cats and dogs. *J Small Anim Pract*. 2019;60(11):641–55.
80. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2002;126(11):1401–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421149>
81. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2019 Nov 13;20(16):1695–701. Available from: <http://www.eurekaselect.com/173469/article>
82. Drucker CR, Duncan WC. Antiplatelet therapy in atrophie blanche and livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1982 Sep;7(3):359–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962282701239>
83. Yamamoto M, Danno K, Shio H, Imamura S. Antithrombotic treatment in livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1988 Jan;18(1):57–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962288700092>
84. Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, Assinger A. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. *Transfus Med Hemotherapy* [Internet]. 2016 Mar 9;43(2):78–88. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000444807>
85. J. Woollard K, Chin-Dusting J. P-Selectin Antagonism in Inflammatory Disease. *Curr Pharm Des*. 2011;16(37):4113–8.
86. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med*. 2002;7(3):227–39.
87. Yang C-H, Shen S-C, Hui RC-Y, Huang Y-H, Chu P-H, Ho W-J. Association between peripheral vascular endothelial dysfunction and livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012;67(1):107–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982058>
88. Purcell SM, Hayes TJ. Nifedipine treatment of idiopathic atrophie blanche. *J*

- Am Acad Dermatol. 1986;14(5):851–4.
89. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, de Carvalho JF. Livedoid vasculopathy as a coagulation disorder. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2011;10(6):353–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.11.008>
 90. Gonzalez-Santiago TM, Davis MDP. Update of management of connective tissue diseases: livedoid vasculopathy. *Dermatol Ther* [Internet]. 2012 Mar;25(2):183–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1529-8019.2012.01490.x>
 91. Torres AS. Caso clínico Vasculopatía livedoide: significado actual. Comunicación de dos casos. 2008;52(4):175–81.
 92. Copeman PWM. Livedo reticularis*. *Br J Dermatol* [Internet]. 1975 Nov;93(5):519–29. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1975.tb02244.x>
 93. Criado PR, Faillace C, Magalhães LS, Brito K, de Carvalho JF. [Livedo reticular: classification, causes and differential diagnoses]. *Acta Reum Port* [Internet]. 2015;37(3):218–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348110>
 94. Sangle SR, D'Cruz DP. Livedo reticularis: An enigma. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(2):104–6.
 95. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, Valente NYS, Aoki V, de Carvalho JF, et al. Vasculopatia livedoide: Uma doença cutânea intrigante. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011 Oct;86(5):961–77. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000500015&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
 96. Baccard M, Vignon Pennamen MD, Janier M, Scrobohaci ML, Dubertret L. Livedo Vasculitis With Protein C System Deficiency [Internet]. Vol. 128, *Archives of Dermatology*. 1992. p. 1410–1. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1992.01680200122031>
 97. Alix JJP, Hadjivassiliou M, Ali R, Slater D, Messenger AG, Rao DG. Sensory ganglionopathy with livedoid vasculopathy controlled by immunotherapy. *Muscle and Nerve*. 2015;51(2):296–301.
 98. Soulages A, Maisonobe T, Auzou P, Petit A, Allenbach Y, Barète S, et al.

- Peripheral neuropathy and livedoid vasculopathy. *J Neurol* [Internet]. 2022;269(7):3779–88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11007-z>
99. Vieira R, Bernardes JM, Pinto JA, Costa L. Livedoid vasculopathy - a challenging disease. *Acta Reumatol Port* [Internet]. 2021;41(3):273–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155327>
 100. Kim JE, Park SY, Sinn DI, Kim SM, Hong YH, Park KS, et al. Ischemic neuropathy associated with livedoid vasculitis. *J Clin Neurol*. 2011;7(4):233–6.
 101. Toth C, Trotter M, Clark A, Zochodne D. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. *Muscle Nerve*. 2003;28(5):634–9.
 102. Sathish Pai B, Pai K. Livedoid vasculopathy and mononeuritis multiplex, with a fulminant hepatic failure which was caused by herpes simplex hepatitis: A case report. *J Clin Diagnostic Res*. 2013;7(5):921–3.
 103. Polo Gascón MR, de Carvalho JF, de Souza Espinel DP, Barros AM, Alavi A, Criado PR. Quality-of-life impairment in patients with livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Nov;71(5):1024–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437971>
 104. Chen K-R, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(2):71–92.
 105. Shanmugam VK. Vasculitic Diseases and Prothrombotic States Contributing to Delayed Healing in Chronic Wounds. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 2016 Dec 9;5(4):270–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13671-016-0157-2>
 106. Papi M, Didona B, De Pità O, Silvestri L, Ferranti G, Gantcheva M, et al. PURPLE (atrophie blanche): Clinical, histological and immunological study of twelve patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 1997;9(2):129–33.
 107. Furukawa F, Mizawa M, Makino T, Shimizu T. Efficacy of new low-dose oral anticoagulants in recalcitrant livedoid vasculopathy. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:1–2.
 108. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2009 Jan 19;301(1):117–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-008-0898-2>

109. Hsiao P, Wu Y. Distinct pattern of direct immunofluorescence in livedoid vasculopathy. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2010 Jan;32(3):240–3. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000372-900000000-99879>
110. Khenifer S, Thomas L, Balme B, Dalle S. Livedoid vasculopathy: Thrombotic or inflammatory disease? *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:693–8.
111. Nuttawong S, Chularojanamontri L, Trakanwittayarak S, Pinkaew S, Chanchaemsri N, Rujitharanawong C. Direct immunofluorescence findings in livedoid vasculopathy: a 10-year study and literature review. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):525–31.
112. Sajjan V, Swamy M, Lunge S, Pandit A. Livedo reticularis: A review of the literature. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2015;6(5):315. Available from: <http://www.idoj.in/text.asp?2015/6/5/315/164493>
113. Hu SC, Chen G, Lin C-L, Cheng Y, Lin Y. Dermoscopic features of livedoid vasculopathy. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Mar;96(11):e6284. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201703170-00017>
114. Wollina U. Dermoscopy of early non-ulcerated livedoid vasculopathy. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2018;27(3):147–8.
115. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, et al. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med*. 2021;10(15):1–42.
116. Misciali C, Dika E, Baraldi C, Fanti PA, Mirelli M, Stella A, et al. Vascular leg ulcers: Histopathologic study of 293 patients. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(12):977–83.
117. Gan EY, Tang MBY, Tan SH, Chua SH, Tan AWH. A ten-year retrospective study on livedo vasculopathy in Asian patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2012;41(9):400–6.
118. El Khoury J, Taher A, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Livedoid vasculopathy associated with sickle cell trait: Significant improvement on aspirin treatment. *Int Wound J*. 2012;9(3):344–7.

119. Yoshioka K, Tateishi C, Kato H, Chen KR. Systemic lupus erythematosus with refractory ulcerated livedoid vasculopathy: Successful treatment with intravenous immunoglobulin and warfarin. *Clin Case Reports*. 2018;6(11):2045–7.
120. Sopeña B, Pérez-Rodríguez MT, Rivera a, Ortiz-Rey J a, Lamas J, Freire-Dapena MC. Livedoid vasculopathy and recurrent thrombosis in a patient with lupus: seronegative antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2010;19:1340–3.
121. Kunzler E, Chong BF. Ulcerative livedoid vasculopathy responding to clopidogrel. *JAAD Case Reports* [Internet]. 2018;4(2):203–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2017.09.003>
122. Lee JS, Kim H, Lee EB, Song YW, Park JK. Nonthrombotic proliferative vasculopathy associated with antiphospholipid antibodies: A case report and literature review. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2019 Mar 4;29(2):388–92. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2016.1218596>
123. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
124. Marburger C, Maclachian D, Haisken O, DeVries JX, Walter-Sack I, Andrassy K, et al. [Secondary resistance to coumarin derivatives in a patient with a hypercoagulability syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. 1997 Aug 1;122(31–32):959–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-002-0565-1>
125. Magy N, Algros MP, Racadot E, Gil H, Kantelip B, Dupond JL. Vasculopathie livédoïde et thrombophilie combinée: Efficacité de l'iloprost. *Rev Med Interne* [Internet]. 2002 Jun;23(6):554–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866302006112>
126. 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(5):381–4.
127. Serra S, João Saavedra M, João Salvador M, Pedro Reis J, Malcata A. Livedoid vasculitis in patient with antiphospholipid syndrome. *Acta Reumatol*

- Port. 2010;35(2):249–24953.
128. Osada SI, Kimura Y, Kawana S. Case of livedoid vasculopathy with peripheral neuropathy successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol.* 2010;37(1):98–101.
 129. Sucupira R, Lima A, Talhari C, Pedro A, Schettini M. Livedoid vasculopathy as a marker of systemic disease : report of two cases *. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014 Sep;12(case 1):822–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000500822&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 130. Grinnell M, Bath A, DiMaio D, Hultgren T, Hearth-Holmes M. Retiform non-blanchable purpuric plaques in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(8):1013–6.
 131. He H, Wu N. A 75-year-old woman with primary antiphospholipid syndrome presenting with livedoid vasculopathy. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):1–6.
 132. García Briz MI, Prats Máñez A, García Ruiz R, Mateu Puchades A. Livedoid vasculopathy in a patient with bullous pemphigoid and primary Sjögren’s syndrome. *Reumatol Clin.* 2020;16(2P2):189–90.
 133. Leckey BD, Kheterpal MK, Selim MA, Al-Rohil RN. Cutaneous involvement by T-cell prolymphocytic leukemia presenting as livedoid vasculopathy. *J Cutan Pathol.* 2021;48(7):975–9.
 134. Leisenring N, Rogers J, Telloni S, Mansoori P, Al-Rohil R, Marano A. Successful Treatment of Painful Cutaneous Vasculopathy With Rivaroxaban in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *J Drugs Dermatology.* 2020;19(5):544–6.
 135. Patsinakidis N, Kautz O, Gibbs BF, Raap U. Lupus erythematosus tumidus: Clinical perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:707–19.
 136. Jorge AD, Benabou JE, Fantini BDC, Criado PR. Análise da freqüência de trombofilia em pacientes com atrofia branca de Milian *. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2007 Feb;82(Lim):25–33. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 137. Juan W-H, Chan Y-S, Lee JC, Yang L-C, Hong H-S, Yang C-H. Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy.

- Br J Dermatol. 2006;154(2):251–5.
138. Carlson JA, Chen K-R. Cutaneous Pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2007 Feb;29(1):44–55. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000372-200702000-00008>
 139. Lipsker D. Livedoid vasculopathy: how to diagnose and how to treat? *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(9):1627–8.
 140. Kim DH, Seo SH, Ahn HH, Kye YC, Choi JE. Characteristics and Clinical Manifestations of Pigmented Purpuric Dermatitis. *Ann Dermatol* [Internet]. 2015;27(4):404. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5021/ad.2015.27.4.404>
 141. Pincelli MS, Echavarría AMJ, Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, Valente NYS, et al. Livedo Racemosa: Clinical, Laboratory, and Histopathological Findings in 33 Patients. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;20(1):22–8.
 142. Cuadrado MJ, Hughes GR. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2001 Aug;27(3):507–24, v. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11534257>
 143. Santamaria JR, Mandelli FL, Badziak D, Cavalin LC, De Barros MF, Sato MS. Síndrome antifosfolípide Antiphospholipid syndrome. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3):225–39.
 144. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562–72.
 145. Bertolaccini ML, Sanna G. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome. *F1000Research* [Internet]. 2016;5(0):2908. Available from: <https://f1000research.com/articles/5-2908/v1>
 146. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020;225:70–81.
 147. Llamas-velasco M, Alegría V, Santos-briz Á, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Non Occlusive Vasculitis. 2016;0(0):1–25.
 148. Laga AC, Larson A, Granter SR. Histopathologic Spectrum of Connective Tissue Diseases Commonly Affecting the Skin. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2017;10(2):477–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2017.01.012>
 149. Funke A, Danowski A, de Andrade DCO, Rêgo J, Levy RA. A importância de

- reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular. *J Vasc Bras*. 2017;16(2):140–9.
150. Rocha RH, Emerich PS, Diniz LM, De Oliveira MBB, Cabral ANF, Do Amaral ACV. Lucio's phenomenon: Exuberant case report and review of Brazilian cases. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):60–3.
151. Curi PF, Villaroel JS, Migliore N, Albertengo A, Aquino ML, Ceccato F, et al. Lucio's phenomenon: report of five cases. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1397–401.
152. Azulay-Abulafia L, Spinelli L. Revendo a hanseníase de Lucio e o fenômeno de Lucio. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2005;33(3):125–33.
153. Sirieix M-E, Debure C, Baudot N, Dubertret L, Roux M-E, Morel P, et al. Leg Ulcers and Hydroxyurea. *Arch Dermatol [Internet]*. 1999 Jul 1;135(7):818–20. Available from:
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.135.7.818>
154. Tummidi S, Nagendran P, Gedela S, Ramani JR, Shankaralingappa A. Degos disease: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):4–7.
155. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Jt Bone Spine [Internet]*. 2019;86(6):707–13. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.016>
156. Zhang L le, Cao X xin, Shen K ni, Han H xiao, Zhang CL, Qiu Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of type I cryoglobulinemia in Chinese patients: a single-center study of 45 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(8):1735–40.
157. Kazandjieva J, Antonov D, Kamarashev J, Tsankov N. Acraly distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis). *Clin Dermatol [Internet]*. 2017;35(1):68–80. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.09.013>
158. Micheletti RG. Small Vessel Vasculitis of the Skin. In: *Systemic Vasculitides: Current Status and Perspectives [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 233–44. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.006>

159. Morita TCAB, Criado PR, Criado RFJ, Três GFS, Sotto MN. Update on vasculitis: overview and relevant dermatological aspects for the clinical and histopathological diagnosis – Part II. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020 Jul;95(4):493–507. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365059620301458>
160. 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* [Internet]. 2020 May;95(3):355–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365059620300969>
161. Guillevin L, Dörner T. Vasculitis: Mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(SUPPL. 2).
162. Calle-Botero E, Abril A. Lupus Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2020 Oct 26;22(10):71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-020-00937-0>
163. Criado, Paulo Ricardo; Marques, Gabriela Franco; Morita, Thâmara Cristiane Alves; Valente, Neusa Yuriko Sakai; Sotto MN. Vasculites na abordagem dermatológica : revisão e sinais cutâneos de alerta ao diagnóstico. *Rev Paul Reumatol*. 2018;17(4):13–26.
164. Al-Daraji W, Gregory a N, Carlson JA. “Macular arteritis”: a latent form of cutaneous polyarteritis nodosa? *Am J Dermatopathol*. 2008;30(2):145–9.
165. Macarenco RS, Galan A, Simoni PM, Macarenco AC, Tintle SJ, Rose R, et al. Cutaneous Lymphocytic Thrombophilic (Macular) Arteritis: A Distinct Entity or An Indolent (Reparative) Stage of Cutaneous Polyarteritis Nodosa? Report of 2 Cases of Cutaneous Arteritis and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(2):213–9.
166. Védie AL, Fauconneau A, Vergier B, Imbert E, De La Valussière G, Demay O, et al. Macular lymphocytic arteritis, a new cutaneous vasculitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(3):542–4.
167. Morita TCAB, Três GFS, Criado PR. Is macular lymphocytic arteritis limited to the skin? Long-term follow-up of seven patients. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020;95(1):32–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.05.001>
168. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis.

- Histopathology. 2010;56(1):3–23.
169. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, Kreuter A, Schneider SW, Gerss J, et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): A multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(2):e72–9.
 170. Thornsberry LA, Losicco KI, English JC. The skin and hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013;69(3):450–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.043>
 171. Calamia KT, Balabanova M, Perniciaro C, Walsh JS. Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V Leiden mutation: Additional evidence for abnormal coagulation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2002 Jan;46(1):133–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962202109662>
 172. Singh D, Natarajan A, Nand S, Mai HP. Genetics of Hypercoagulable and Hypocoagulable States. *Neurosurg Clin N Am*. 2018;29(4):493–501.
 173. Mirrakhimov AE, Velasquez Kho E, Ali A. Painless Livedoid Vasculopathy in a Patient with G20210A Prothrombin Gene Mutation. *Case Rep Med* [Internet]. 2012;2012:1–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3440924&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 174. Krone KA, Allen KL, McCrae KR. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(1):53–7.
 175. Ranzolin A. LABJ von MCASHL. Antibodies to beta2-glycoprotein I, autoimmunity and atherosclerosis [Anticorpos contra beta2-glicoproteína I, autoimunidade e aterosclerose]. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2004;44(2):139–49. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77956692451&partnerID=40&md5=6c9f9f88c3e237f6e5c201c1e64fd803>
 176. Feng SY, Jin PY, Shao CG. The significance of anticardiolipin antibody and immunologic abnormality in livedoid vasculitis. *Int J Dermatol*. 2011;50(1):21–3.
 177. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol*. 2019;186(1):24–36.
 178. Criado PR, Espinell DPS, Barreto P, Di Giacomo THB, Sotto MN.

- Lipoprotein(a) and livedoid vasculopathy: A new thrombophilic factor? *Med Hypotheses* [Internet]. 2015 Nov;85(5):670–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030698771500314X>
179. Sun W, Pang Y, Liu Z, Sun L, Liu B, Xu M, et al. Macrophage inflammasome mediates hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2015;81:96–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.02.005>
180. Qureshi SS, Gupta JK, Goyal A, Narayan Yadav H. A novel approach in the management of hyperhomocysteinemia. *Med Hypotheses* [Internet]. 2019;129(April):109245. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109245>
181. Gatt A, Makris M. Hyperhomocysteinemia and Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):70–6.
182. Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: A systematic review [Internet]. Vol. 154, *JAMA Dermatology*. 2018. p. 193–202. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2017.4374>
183. Lee JM, Kim I-H. Case series of recalcitrant livedoid vasculopathy treated with rivaroxaban. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2016;41(5):559–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ced.12829>
184. Franco Marques G, Criado PRPR, Alves Batista Morita TCTC, Cajas García MSMS. The management of livedoid vasculopathy focused on direct oral anticoagulants (DOACs): four case reports successfully treated with rivaroxaban. *Int J Dermatol*. 2018;57(6):732–41.
185. Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):315–22.
186. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Sep 8;365(10):883–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1009638>
187. Bubna A. Aspirin in dermatology: Revisited. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(6):428.
188. Feret W, Nalewajska M, Wojczyński Ł, Witkiewicz W, Kłós P, Dziedziejko V, et

- al. Pentoxifylline as a potential adjuvant therapy for covid-19: Impeding the burden of the cytokine storm. *J Clin Med*. 2021;10(22).
189. Criado PR, de Souza Espinell DP, Valentef NS, Alavi A, Kirsner RS. Livedoid vasculopathy and high levels of lipoprotein (a): response to danazol. *Dermatol Ther [Internet]*. 2015 Jul;28(4):248–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dth.12225>
190. Hsiao G-H, Chiu H-C. Low-Dose Danazol in the Treatment of Livedoid Vasculitis. *Dermatology [Internet]*. 1997;194(3):251–5. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000246113>
191. Shepherd J. Danazol and plasma lipoprotein metabolism. *Int J Gynecol Obstet*. 1995;50(SUPPL. 1):2–5.
192. Yang CH, Ho HC, Chan YS, Liou LB, Hong HS, Yang LC. Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen. *Br J Dermatol [Internet]*. 2003;149(3):647–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14511004
193. Meyer-lindemann U, Mauersberger C, Schmidt A, Moggio A, Hinterdobler J, Li X, et al. Colchicine Impacts Leukocyte Trafficking in Atherosclerosis and Reduces Vascular Inflammation. 2022;13(July):1–12.
194. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol [Internet]*. 2017 Aug 18;12(10):3218–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.15896>
195. Pires JS, Ue APF de, Furlani W de J, Souza PK de, Rotta O. Dapsona como alternativa no tratamento de urticária crônica não responsiva a anti-histamínicos. *An Bras Dermatol*. 2008;83(5):413–8.
196. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(2):103–24.
197. Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: A manifestation of the antiphospholipid syndrome? *Br J Dermatol*. 1999;140(1):131–5.
198. 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(1):31–4.
199. Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: A 19th century drug for the 21st century - Uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):691–7.
 200. Hoogenberg K, Tupker RA, van Essen LH, Smit AJ, Kallenberg CGM. Successful treatment of ulcerating livedo reticularis with infusions of prostacyclin [Internet]. Vol. 127, *British Journal of Dermatology*. 1992. p. 64–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1992.tb14834.x>
 201. Lee JH, Choi HJ, Kim SM, Hann SK, Park YK. Livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *Int J Dermatol*. 2001;40(2):153–7.
 202. 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(4):574–9.
 203. Bounfour T, Bouaziz JD, Bézier M, Petit A, Viguier M, Rybojad M, et al. Intravenous immunoglobulins in difficult-to-treat ulcerated livedoid vasculopathy: Five cases and a literature review. *Int J Dermatol*. 2013;52(9):1135–9.
 204. Zeni P, Finger E, Scheinberg MA. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant livedoid vasculopathy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1055–6.
 205. Mandelbaum SH, Pampado di Santis É, Sant’Ana Mandelbaum MH. Cicatrization: Current concepts and auxiliary resources - Part II. *An Bras Dermatol*. 2003;78(5):525–42.
 206. Anand SS. Smoking: A dual pathogen for arterial and venous thrombosis. *Circulation*. 2017;135(1):17–20.
 207. Browning CE, Callen JP. Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. *Arch Dermatol* [Internet]. 2006;142(1):75–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415390>
 208. Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoid vasculopathy: The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. *Eur J Dermatology*. 2006;16(2):159–62.

209. Okada E, Nagai Y, Ishikawa O. A case of widespread livedoid vasculopathy with pain but no systemic symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):298–9.
210. Ely H, Bard JW. Therapy of livedo vasculitis with pentoxifylline. *Cutis*. 1988;42(5):448–53.
211. Hairston BR, Davis MDP, Gibson LE, Drage LA. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: Report of 2 cases. *Arch Dermatol*. 2003;139(8):987–90.
212. Mendiratta V, Malik M, Yadav P, Nangia A. Cilostazol: A novel agent in recalcitrant livedoid vasculopathy. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* [Internet]. 2016;82(2):222. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2016/82/2/222/164217>
213. Jetton RL, Lazarus GS. Minidose heparin therapy for vasculitis of atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(1):23–6.
214. Davis MDP, Wysokinski WE. Ulcerations caused by livedoid vasculopathy associated with a prothrombotic state: Response to warfarin. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):512–5.
215. Kavala M, Kocatürk E, Zindanci I, Türkoğlu Z, Altıntaş S. A case of livedoid vasculopathy associated with factor V Leiden mutation: Successful treatment with oral warfarin. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(2):121–3.
216. Yamaguchi Y, Nakazato S, Izumi K, Ieko M, Nomura T, Shimizu H. Rapid remission of severe pain from livedoid vasculopathy by apixaban. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(1):e45–6.
217. Sawada T, Suehiro M. Dabigatran in the management of livedoid vasculopathy. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(2):237–9.
218. Monshi B, Posch C, Vujic I, Sesti A, Sobotka S, Rappersberger K. Efficacy of intravenous immunoglobulins in livedoid vasculopathy: Long-term follow-up of 11 patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;71(4):738–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214015266>
219. Provenza JR, Pedri LE, Provenza GM. Vasculopatia livedoide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2016 Feb;(x x):9–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0482500416000279>
220. Bisalbutra P, Kullavanijaya P. Sulfasalazine in atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1993;28(2):275–6. Available from:

- [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)81156-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(08)81156-5)
221. Gupta AK, Goldfarb MT, Voorhees JJ. The Use of Sulfasalazine in Atrophie Blanche. *Int J Dermatol*. 1990;29(9):663–5.
 222. Keller MS, Lee J, Webster GF. Livedoid thrombotic vasculopathy responding to doxycycline therapy. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2008 Nov;1(4):22–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212844>
 223. Choi HJ, Hann SK. Livedo reticularis and livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 1):204–7.
 224. Tuchinda C, Leenutaphong V, Sudtim S, Lim HW. Refractory livedoid vasculitis responding to PUVA: A report of four cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(3):154–6.
 225. Bhattacharya S, Aggarwal A. M2 macrophages and their role in rheumatic diseases. *Rheumatol Int* [Internet]. 2019;39(5):769–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4120-3>
 226. Blériot C, Chakarov S, Ginhoux F. Determinants of Resident Tissue Macrophage Identity and Function. *Immunity*. 2020;52(6):957–70.
 227. Buchrieser J, James W, Moore MD. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Macrophages Share Ontogeny with MYB-Independent Tissue-Resident Macrophages. *Stem Cell Reports* [Internet]. 2017;8(2):334–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.12.020>
 228. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, et al. Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages. *Science (80-)* [Internet]. 2010 Nov 5;330(6005):841–5. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1194637>
 229. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2008 Dec;8(12):958–69. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri2448>
 230. Gordon S, Martinez FO. Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions. *Immunity* [Internet]. 2010 May;32(5):593–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>
 231. Hohensinner PJ, Mayer J, Kirchbacher J, Kral-Pointner J, Thaler B, Kaun C, et al. Alternative activation of human macrophages enhances tissue factor

- expression and production of extracellular vesicles. *Haematologica* [Internet]. 2020 Feb 1;105(5):454–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31974204>
232. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Vol. 154, Immunology*. 2018. p. 186–95.
233. de Souza AWS, van Timmeren M, Sanders JS, Stegeman C, Heeringa P, Kallenberg CGM, et al. M2 macrophage is the predominant phenotype in airways inflammatory lesions in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):1–10.
234. Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol*. 2013;93(6):875–81.
235. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Nograles KE, Pierson KC, Mitsui H, et al. A Subpopulation of CD163-Positive Macrophages Is Classically Activated in Psoriasis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2010 Oct;130(10):2412–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15345826>
236. Di Benedetto P, Ruscitti P, Vadasz Z, Toubi E, Giacomelli R. Macrophages with regulatory functions, a possible new therapeutic perspective in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(10):102369. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102369>
237. Saradna A, Do DC, Kumar S, Fu Q-L, Gao P. Macrophage polarization and allergic asthma. *Transl Res* [Internet]. 2018 Jan;191:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.09.002>
238. Pelegrin P, Surprenant A. Dynamics of macrophage polarization reveal new mechanism to inhibit IL-1B release through pyrophosphates. *EMBO J* [Internet]. 2009;28(14):2114–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2009.163>
239. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017;79(1):541–66.
240. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*. 2013;229(2):176–85.
241. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*. 2012;481(7381):278–86.

242. Lamkanfi M, Walle L Vande, Kanneganti TD. Deregulated inflammasome signaling in disease. *Immunol Rev.* 2011;243(1):163–73.
243. Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma. *Front Immunol.* 2018;9(AUG):1–17.
244. Beer HD, Contassot E, French LE. The inflammasomes in autoinflammatory diseases with skin involvement. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2014;134(7):1805–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.76>
245. Kim YK, Shin JS, Nahm MH. NOD-like receptors in infection, immunity, and diseases. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):5–14.
246. Poudel B, Gurung P. An update on cell intrinsic negative regulators of the NLRP3 inflammasome. *J Leukoc Biol.* 2018;103(6):1165–77.
247. Eyraud A, Milpied B, Thiolat D, Darrigade AS, Boniface K, Taieb A, et al. Inflammasome activation characterizes lesional skin of folliculitis decalvans. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(6):570–5.
248. Dinarello CA. Unraveling the NALP-3/IL-1 β inflammasome: A big lesson from a small mutation. *Immunity.* 2004;20(3):243–4.
249. Vanaja SK, Rathinam VAK, Fitzgerald KA. Mechanisms of inflammasome activation: Recent advances and novel insights. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2015;25(5):308–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2014.12.009>
250. Villani A, Lemire M, Fortin G, Louis E, Silverberg MS, Collette C, et al. Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Jan 21;41(1):71–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.285>
251. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237–41.
252. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2011;123(6):594–604.
253. Magitta NF, Bøe Wolff AS, Johansson S, Skinningsrud B, Lie BA, Myhr KM, et al. A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes. *Genes Immun.* 2009;10(2):120–4.
254. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J.

- NALP3 Forms an IL-1 β -Processing Inflammasome with Increased Activity in Muckle-Wells Autoinflammatory Disorder. *Immunity* [Internet]. 2004 Mar;20(3):319–25. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761304000469>
255. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, Laberge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2007;356(12):1216–25.
256. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, Cioschi S, Muratori F, D'Urbano LE, et al. Abnormal production of the tumor necrosis factor inhibitor etanercept and clinical efficacy of tumor in a patient with PAPA syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2004 Dec;145(6):851–5. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347604007140>
257. Marchetti C, Toldo S, Chojnacki J, Mezzaroma E, Liu K, Salloum FN, et al. Pharmacologic Inhibition of the NLRP3 Inflammasome Preserves Cardiac Function after Ischemic and Nonischemic Injury in the Mouse. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(1):1–8.
258. Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: A systematic review. Vol. 154, *JAMA Dermatology*. 2018. p. 193–202.
259. Minutti CM, Knipper JA, Allen JE, Zaiss DMW. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2017;61:3–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcd.2016.08.006>
260. Batu ED, Ozen S. Vasculitis: do we know more to classify better? *Pediatr Nephrol*. 2015;30(9):1425–32.
261. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res* [Internet]. 2018 Jan 19;122(2):337–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29348254>
262. Stalker TJ, Traxler EA, Wu J, Wannemacher KM, Cermignano SL, Voronov R, et al. Hierarchical organization in the hemostatic response and its relationship to the platelet-signaling network. *Blood*. 2013;121(10):1875–85.
263. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):709–25.
264. Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, Vandendries E, et al.

- Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med.* 2003;197(11):1585–98.
265. Gardette E, Moguelet P, Bouaziz JD, Lipsker D, Dereure O, Le Pelletier F, et al. Livedoid vasculopathy: A French observational study including therapeutic options. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(9):842–7.

1. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Mar 1;122(3):787–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761305003134>
2. Milian G. Les atrophies cutanees syphilitiques. *Bull Soc Fr Derm Syph*. 1929;36:865–71.
3. NELSON LM. Atrophie blanche en plaque. *AMA Arch Derm* [Internet]. 1955 Sep;72(3):242–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13248241>
4. Bard JW. Livedo Vasculitis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1967 Nov 1;96(5):489. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/530434>
5. Schroeter AL. Livedo Vasculitis (The Vasculitis of Atrophie Blanche). *Arch Dermatol* [Internet]. 1975 Feb 1;111(2):188. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1975.01630140046003>
6. Shornick JK, Nicholes BK, Bergstresser PR, Gilliam JN. Idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1983 Jun;8(6):792–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962283800085>
7. Stevanović D V. Atrophie blanche. A sign of dermal blood occlusion. *Arch Dermatol*. 1974;109(6):858–62.
8. Sauer GC. Pentoxifylline (Trental) Therapy for the Vasculitis of Atrophie Blanche. *Arch Dermatol* [Internet]. 1986 Apr 1;122(4):380. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661611002105>
9. Gray HR, Graham JH, Johnson W, Burgoon CF. Atrophie Blanche: Periodic Painful Ulcers of Lower Extremities: A Clinical and Histopathological Entity. *Arch Dermatol*. 1966;93(2):187–93.
10. FELDAKER M. Livedo Reticularis with Summer Ulcerations. *Arch Dermatol* [Internet]. 1955 Jul 1;72(1):31. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1955.03730310033007>
11. Hsiao G CH. Livedoid Vasculitis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1996 Jul 1;132(7):749. Available from:

- <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=557884>
12. Alavi A, Hafner J, Dutz JP, Mayer D, Sibbald RG, Criado PR, et al. Atrophie blanche: is it associated with venous disease or livedoid vasculopathy? *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2014 Nov;27(11):518–24; quiz 525–6. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129334-201411000-00010>
 13. McCALMOMT CS, McCALMONT TH, JORIZZO JL, WHITE WL, LESHIN B, ROTHBERGER H. Livedo vasculitis: vasculitis or thrombotic vasculopathy? *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 1992 Jan;17(1):4–8. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2230.1992.tb02522.x>
 14. Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it? *Arch Dermatol* [Internet]. 1998 Apr;134(4):491–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554303>
 15. Callen JP. Livedoid Vasculopathy. *Arch Dermatol* [Internet]. 2006 Nov 1;142(11):491. Available from:
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.134.4.491>
 16. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):401–24.
 17. Buntinx M, Lavrijsen APM, de Fijter JW, Reinders MEJ, Schepers A, Bouwes Bavinck JN. Skin disorders indicating peripheral arterial occlusive disease and chronic venous insufficiency in organ transplant recipients. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2020;34(9):107623. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107623>
 18. Shanmugam VK, Angra D, Rahimi H, McNish S. Vasculitic and autoimmune wounds. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* [Internet]. 2017 Mar;5(2):280–92. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S22133333X16301809>
 19. Kossard S. Defining lymphocytic vasculitis. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2000 Aug;41(3):149–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-0960.2000.00419.x>

20. Wei CH, Huang YH, Shih YC, Tseng FW, Yang CH. Sarcoidosis with cutaneous granulomatous vasculitis. *Australas J Dermatol*. 2010;51(3):198–201.
21. Chen K, Toyohara A, Suzuki A, Miyakawa S. Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2002 Nov;147(5):905–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.2002.04933.x>
22. Xue Y, Cohen JM, Wright NA, Merola JF. Skin Signs of Rheumatoid Arthritis and its Therapy-Induced Cutaneous Side Effects. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):147–62.
23. Dabiri G, Falanga V. Connective tissue ulcers. *J Tissue Viability* [Internet]. 2013 Nov;22(4):92–102. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965206X13000454>
24. Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, de Carvalho JFJF. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: Report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2016 Jun;15(6):558–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997216300362>
25. Mimouni D, Ng PP, Rencic A, Nikolskaia O V., Bernstein BD, Nousari HC. Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):789–94.
26. Llamas-Velasco M, de Argila D, Fraga J, García-Diez A. Panarteritis nodosa cutánea con clínica de vasculopatía livedoide. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2011 Jul;102(6):477–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731011000706>
27. Antonieta M, Scherrer R, Garcia LC. Behçet ´ s disease : review with emphasis on dermatological aspects *. *Contin Med Educ*. 2014;92(4):452–64.
28. Lyde CB. Atrophie blanche: A review from the perspective of a 31 patient cohort. *Dermatol Ther*. 2001;14(2):111–6.
29. Coskun B, Saral Y, Cicek D, Ozercan R. Benign cutaneous Degos' disease: A case report and review of the literature. *J Dermatol*. 2004;31(8):666–70.
30. High WA, Aranda J, Patel SB, Cockerell CJ, Costner MI. Is Degos' disease a clinical and histological end point rather than a specific disease? *J Am Acad*

- Dermatol. 2004;50(6):895–9.
31. Siddique S, Risse J, Canaud G, Zuily S. Vascular Manifestations in Antiphospholipid Syndrome (APS): Is APS a Thrombophilia or a Vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(10).
 32. Francès C, Niang S, Laffitte E, Le Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1785–93.
 33. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus.* 2010;19(9):1050–70.
 34. Lenormand C, Lipsker D. Lupus erythematosus: Significance of dermatologic findings. *Ann Dermatol Venereol [Internet].* 2021;148(1):6–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.08.052>
 35. Carlson JA, Chen K-R. Cutaneous Vasculitis Update: Small Vessel Neutrophilic Vasculitis Syndromes. *Am J Dermatopathol [Internet].* 2006 Dec;28(6):486–506. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000372-200612000-00005>
 36. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;1–31.
 37. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol [Internet].* 2020;16(4):208–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0386-4>
 38. Bonini-Domingos CR, Valente FM. Low-level laser therapy of leg ulcer in sickle cell anemia. Vol. 34, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2012. p. 65–6.
 39. Berge G, Brehmer-Andersson E, Rorsman H. Thalassemia minor and painful ulcers of lower extremities. *Acta Derm Venereol.* 1970;50(2):125–8.
 40. Bhutani M, Shahid Z, Schnebelen A, Alapat D, Usmani SZ. Cutaneous manifestations of multiple myeloma and other plasma cell proliferative disorders. *Semin Oncol [Internet].* 2016;43(3):395–400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.017>

41. Cohen SJ, Pittelkow MR, Daniel Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: Clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1991;25(1):21–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70168-2](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(91)70168-2)
42. Sakieda K, Sumikawa Y, Imaoka K, Murata S, Nakamura C, Mizumoto K, et al. Successful treatment of leg ulcer caused by cryofibrinogenemia by using a systemic corticosteroid and warfarin. *Int J Dermatol*. 2011;50(12):1538–41.
43. Delyon J, Bezier M, Cordoliani F, Malphettes M, Szalat R, Bagot M, et al. Manifestations cutanées révélant une cryofibrinogénémie associée à une gammopathie monoclonale. *Ann Dermatol Veneréol* [Internet]. 2013;140(1):30–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2012.10.599>
44. Kodumudi V, Jeha GM, Mydlo N, Kaye AD. Management of Cutaneous Calciphylaxis. *Adv Ther* [Internet]. 2020;37(12):4797–807. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01504-w>
45. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. Vol. 55, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006. p. 557–72.
46. Jain A, Misra DP, Sharma A, Wakhlu A, Agarwal V, Negi VS. Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):13–24.
47. Bulte CA, Hoegler KM, Kutlu Ö, Khachemoune A. Hydroxyurea: a reappraisal of its cutaneous side effects and their management. *Int J Dermatol*. 2021;60(7):810–7.
48. Sommer S, Sheehan-Dare RA. Atrophie blanche-like scarring after pulsed dye laser treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(1):100–2.
49. 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* [Internet]. 1998 Apr 1;134(4):447. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.134.4.447>
50. Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy - a thrombotic disease. *Vasa* [Internet]. 2013;42(5):317–22. Available from: <http://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0301-1526/a000296>
51. Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyak K, Neumann HAM. Atrophie

- blanche. *Int J Dermatol* [Internet]. 1999 Mar;38(3):161–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211599002274>
52. Hairston BR, Davis MDP, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2006 Nov;142(11):1413–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116831>
53. Criado PR, Pagliari C, Morita TCAB, Marques GF, Pincelli TPH, Valente NYS, et al. Livedoid vasculopathy in 75 Brazilian patients in a single-center institution: Clinical, histopathological and therapy evaluation. *Dermatol Ther* [Internet]. 2021 Mar 7;34(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14810>
54. Feng S, Su W, Jin P, Shao C. Livedoid Vasculopathy: Clinical Features and Treatment in 24 Chinese Patients. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2014;94(5):574–8. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1711>
55. Haddad F, Helm TN, Medical B. Livedoid vasculopathy: review of pathogenesis, clinical presentation, diagnostic workup, and treatment. 2014;93(January):4–6. Available from: <http://www.cutis.com/the-publication/past-issues-single-view/livedoid-vasculopathy-review-of-pathogenesis-clinical-presentation-diagnostic-workup-and-treatment/56f5b09f1d4817791964a3f1b7d6a725/ocpaid.html>
56. Cardoso R, Gonçalo M, Tellechea O, Maia R, Borges C, Silva JAP, et al. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol* [Internet]. 2007 Apr;46(4):431–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2007.03229.x>
57. 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* [Internet]. 2010;24(11):1340–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20337814>
58. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, Kreuter A, Schneider SW, Gerss J, et al. Characteristics, risk factors and treatment reality in livedoid vasculopathy – a multicentre analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(9):1784–91.

59. Espinel DPGS, Di Giacomo TB, Pincelli TP, Pereira N V., Sotto MN, Kirsner RS, et al. Analysis of serum levels and cutaneous expression of Lipoprotein (a) in 38 patients with livedoid vasculopathy. *J Cutan Pathol*. 2017;(September):8–12.
60. Vasconcelos R, Criado PR, Belda W. Livedoid vasculopathy secondary to high levels of lipoprotein(a). *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1111–3.
61. Cocuroccia B, Tonanzi T, Menaguale G, Fazio M, Girolomoni G. Livedoid vasculopathy and skin ulcers in patients with inherited thrombophilia. *Eur J Dermatology* [Internet]. 2002;12(August):4–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095882>
62. Undas A, Brożek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* [Internet]. 2005 Oct 17;95(4):715–9. Available from: http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH05-05-0313&no_cache=1
63. Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? Vol. 233, *Journal of cellular physiology*. 2018. 2966–2981 p.
64. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014;76–84. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140101>
65. Riches K, Porter KE. Lipoprotein(a): Cellular effects and molecular mechanisms. *Cholesterol*. 2012;2012.
66. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a Potential Causal Genetic Risk Factor of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Aug;60(8):716–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.038>
67. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–53.
68. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in

- production rate. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2758–63.
69. von Zychlinski A, Kleffmann T, Williams MJA, McCormick SP. Proteomics of Lipoprotein(a) identifies a protein complement associated with response to wounding. *J Proteomics [Internet]*. 2011;74(12):2881–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2011.07.008>
 70. Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein(A)—the crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation. *Biomolecules*. 2022;12(1):1–14.
 71. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, et al. Lipoprotein(a) in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int [Internet]*. 2013;2013:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/650989/>
 72. Reyes-Soffer G, Westerterp M. Beyond Lipoprotein(a) plasma measurements: Lipoprotein(a) and inflammation. *Pharmacol Res [Internet]*. 2021;169(February):105689. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105689>
 73. Castro APBM. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Suppl):S166–72.
 74. Motta F, Gonçalves LR, Mansilha A. Rastreo de trombofilia hereditária no contexto de trombose venosa profunda Screening of familiar trombophilia in patients with deep venous thrombosis. *Angiol e Cir Vasc [Internet]*. 2011;7(3):126–37. Available from: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2011000300002
 75. KLEIN KL, PITTELKOW MR. Tissue Plasminogen Activator for Treatment of Livedoid Vasculitis. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 1992 Oct;67(10):923–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60922-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60922-7)
 76. 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 [Internet]*. 2006;142(11):1466–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116837>
 77. Agirbasli M, Eren M, Eren F, Murphy SB, Serdar ZA, Seckin D, et al. Enhanced functional stability of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with livedoid

- vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(1):59–63.
78. Tsutsui K, Shirasaki F, Takata M, Takehara K. Successful Treatment of Livedo Vasculitis with Beraprost Sodium: A Possible Mechanism of Thrombomodulin Upregulation. *Dermatology* [Internet]. 1996;192(2):120–4. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/246335>
79. Birkbeck R, Humm K, Cortellini S. A review of hyperfibrinolysis in cats and dogs. *J Small Anim Pract*. 2019;60(11):641–55.
80. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2002;126(11):1401–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421149>
81. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2019 Nov 13;20(16):1695–701. Available from: <http://www.eurekaselect.com/173469/article>
82. Drucker CR, Duncan WC. Antiplatelet therapy in atrophie blanche and livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1982 Sep;7(3):359–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962282701239>
83. Yamamoto M, Danno K, Shio H, Imamura S. Antithrombotic treatment in livedo vasculitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1988 Jan;18(1):57–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962288700092>
84. Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, Assinger A. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. *Transfus Med Hemotherapy* [Internet]. 2016 Mar 9;43(2):78–88. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000444807>
85. J. Woollard K, Chin-Dusting J. P-Selectin Antagonism in Inflammatory Disease. *Curr Pharm Des*. 2011;16(37):4113–8.
86. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med*. 2002;7(3):227–39.
87. Yang C-H, Shen S-C, Hui RC-Y, Huang Y-H, Chu P-H, Ho W-J. Association between peripheral vascular endothelial dysfunction and livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012;67(1):107–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982058>

88. Purcell SM, Hayes TJ. Nifedipine treatment of idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(5):851–4.
89. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, de Carvalho JF. Livedoid vasculopathy as a coagulation disorder. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2011;10(6):353–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.11.008>
90. Gonzalez-Santiago TM, Davis MDP. Update of management of connective tissue diseases: livedoid vasculopathy. *Dermatol Ther* [Internet]. 2012 Mar;25(2):183–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1529-8019.2012.01490.x>
91. Torres AS. Caso clínico Vasculopatía livedoide: significado actual. Comunicación de dos casos. 2008;52(4):175–81.
92. COPEMAN PWM. Livedo reticularis*. *Br J Dermatol* [Internet]. 1975 Nov;93(5):519–29. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1975.tb02244.x>
93. Criado PR, Faillace C, Magalhães LS, Brito K, de Carvalho JF. [Livedo reticular: classification, causes and differential diagnoses]. *Acta Reum Port* [Internet]. 2015;37(3):218–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348110>
94. Sangle SR, D’Cruz DP. Livedo reticularis: An enigma. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(2):104–6.
95. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, Valente NYS, Aoki V, de Carvalho JF, et al. Vasculopatia livedoide: Uma doença cutânea intrigante. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011 Oct;86(5):961–77. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000500015&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
96. Baccard M, Vignon Pennamen MD, Janier M, Scrobohaci ML, Dubertret L. Livedo Vasculitis With Protein C System Deficiency [Internet]. Vol. 128, *Archives of Dermatology*. 1992. p. 1410–1. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1992.01680200122031>
97. Alix JJP, Hadjivassiliou M, Ali R, Slater D, Messenger AG, Rao DG. Sensory ganglionopathy with livedoid vasculopathy controlled by immunotherapy. *Muscle and Nerve*. 2015;51(2):296–301.

98. Soulages A, Maisonobe T, Auzou P, Petit A, Allenbach Y, Barète S, et al. Peripheral neuropathy and livedoid vasculopathy. *J Neurol* [Internet]. 2022;269(7):3779–88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11007-z>
99. Vieira R, Bernardes JM, Pinto JA, Costa L. Livedoid vasculopathy - a challenging disease. *Acta Reumatol Port* [Internet]. 2021;41(3):273–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155327>
100. Kim JE, Park SY, Sinn DI, Kim SM, Hong YH, Park KS, et al. Ischemic neuropathy associated with livedoid vasculitis. *J Clin Neurol*. 2011;7(4):233–6.
101. Toth C, Trotter M, Clark A, Zochodne D. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. *Muscle Nerve*. 2003;28(5):634–9.
102. Sathish Pai B, Pai K. Livedoid vasculopathy and mononeuritis multiplex, with a fulminant hepatic failure which was caused by herpes simplex hepatitis: A case report. *J Clin Diagnostic Res*. 2013;7(5):921–3.
103. Polo Gascón MR, de Carvalho JF, de Souza Espinel DP, Barros AM, Alavi A, Criado PR. Quality-of-life impairment in patients with livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Nov;71(5):1024–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437971>
104. Chen K-R, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(2):71–92.
105. Shanmugam VK. Vasculitic Diseases and Prothrombotic States Contributing to Delayed Healing in Chronic Wounds. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 2016 Dec 9;5(4):270–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13671-016-0157-2>
106. Papi M, Didona B, De Pità O, Silvestri L, Ferranti G, Gantcheva M, et al. PURPLE (atrophie blanche): Clinical, histological and immunological study of twelve patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 1997;9(2):129–33.
107. Furukawa F, Mizawa M, Makino T, Shimizu T. Efficacy of new low-dose oral anticoagulants in recalcitrant livedoid vasculopathy. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:1–2.
108. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2009 Jan 19;301(1):117–21. Available

- from: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-008-0898-2>
109. Hsiao P, Wu Y. Distinct pattern of direct immunofluorescence in livedoid vasculopathy. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2010 Jan;32(3):240–3. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000372-900000000-99879>
 110. Khenifer S, Thomas L, Balme B, Dalle S. Livedoid vasculopathy: Thrombotic or inflammatory disease? *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:693–8.
 111. Nuttawong S, Chularojanamontri L, Trakanwittayarak S, Pinkaew S, Chanchaemsri N, Rujitharanawong C. Direct immunofluorescence findings in livedoid vasculopathy: a 10-year study and literature review. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):525–31.
 112. Sajjan V, Swamy M, Lunge S, Pandit A. Livedo reticularis: A review of the literature. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2015;6(5):315. Available from: <http://www.idoj.in/text.asp?2015/6/5/315/164493>
 113. Hu SC, Chen G, Lin C-L, Cheng Y, Lin Y. Dermoscopic features of livedoid vasculopathy. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Mar;96(11):e6284. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201703170-00017>
 114. Wollina U. Dermoscopy of early non-ulcerated livedoid vasculopathy. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2018;27(3):147–8.
 115. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, et al. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med*. 2021;10(15):1–42.
 116. Misciali C, Dika E, Baraldi C, Fanti PA, Mirelli M, Stella A, et al. Vascular leg ulcers: Histopathologic study of 293 patients. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(12):977–83.
 117. Gan EY, Tang MBY, Tan SH, Chua SH, Tan AWH. A ten-year retrospective study on livedo vasculopathy in Asian patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2012;41(9):400–6.
 118. El Houry J, Taher A, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Livedoid vasculopathy associated with sickle cell trait: Significant improvement on aspirin treatment.

- Int Wound J. 2012;9(3):344–7.
119. Yoshioka K, Tateishi C, Kato H, Chen KR. Systemic lupus erythematosus with refractory ulcerated livedoid vasculopathy: Successful treatment with intravenous immunoglobulin and warfarin. *Clin Case Reports*. 2018;6(11):2045–7.
 120. Sopena B, Pérez-Rodríguez MT, Rivera a, Ortiz-Rey J a, Lamas J, Freire-Dapena MC. Livedoid vasculopathy and recurrent thrombosis in a patient with lupus: seronegative antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2010;19:1340–3.
 121. Kunzler E, Chong BF. Ulcerative livedoid vasculopathy responding to clopidogrel. *JAAD Case Reports* [Internet]. 2018;4(2):203–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2017.09.003>
 122. Lee JS, Kim H, Lee EB, Song YW, Park JK. Nonthrombotic proliferative vasculopathy associated with antiphospholipid antibodies: A case report and literature review. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2019 Mar 4;29(2):388–92. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2016.1218596>
 123. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
 124. Marburger C, Maclachian D, Haisken O, DeVries JX, Walter-Sack I, Andrassy K, et al. [Secondary resistance to coumarin derivatives in a patient with a hypercoagulability syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. 1997 Aug 1;122(31–32):959–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-002-0565-1>
 125. Magy N, Algros MP, Racadot E, Gil H, Kantelip B, Dupond JL. Vasculopathie livédoïde et thrombophilie combinée: Efficacité de l'iloprost. *Rev Med Interne* [Internet]. 2002 Jun;23(6):554–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866302006112>
 126. 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(5):381–4.
 127. Serra S, João Saavedra M, João Salvador M, Pedro Reis J, Malcata A.

- Livedoid vasculitis in patient with antiphospholipid syndrome. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(2):249–24953.
128. Osada SI, Kimura Y, Kawana S. Case of livedoid vasculopathy with peripheral neuropathy successfully treated with low-dose warfarin. *J Dermatol.* 2010;37(1):98–101.
129. Sucupira R, Lima A, Talhari C, Pedro A, Schettini M. Livedoid vasculopathy as a marker of systemic disease : report of two cases *. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014 Sep;12(case 1):822–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962014000500822&lng=en&nrm=iso&tlng=en
130. Grinnell M, Bath A, DiMaio D, Hultgren T, Hearth-Holmes M. Retiform non-blanchable purpuric plaques in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(8):1013–6.
131. He H, Wu N. A 75-year-old woman with primary antiphospholipid syndrome presenting with livedoid vasculopathy. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):1–6.
132. García Briz MI, Prats Máñez A, García Ruiz R, Mateu Puchades A. Livedoid vasculopathy in a patient with bullous pemphigoid and primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin.* 2020;16(2P2):189–90.
133. Leckey BD, Kheterpal MK, Selim MA, Al-Rohil RN. Cutaneous involvement by T-cell prolymphocytic leukemia presenting as livedoid vasculopathy. *J Cutan Pathol.* 2021;48(7):975–9.
134. Leisenring N, Rogers J, Telloni S, Mansoori P, Al-Rohil R, Marano A. Successful Treatment of Painful Cutaneous Vasculopathy With Rivaroxaban in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *J Drugs Dermatology.* 2020;19(5):544–6.
135. Patsinakidis N, Kautz O, Gibbs BF, Raap U. Lupus erythematosus tumidus: Clinical perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:707–19.
136. Jorge AD, Benabou JE, Fantini BDC, Criado PR. Análise da frequência de trombofilia em pacientes com atrofia branca de Milian *. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2007 Feb;82(Lim):25–33. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
137. Juan W-H, Chan Y-S, Lee JC, Yang L-C, Hong H-S, Yang C-H. Livedoid

- vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. *Br J Dermatol*. 2006;154(2):251–5.
138. Carlson JA, Chen K-R. Cutaneous Pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2007 Feb;29(1):44–55. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000372-200702000-00008>
139. Lipsker D. Livedoid vasculopathy: how to diagnose and how to treat? *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(9):1627–8.
140. Kim DH, Seo SH, Ahn HH, Kye YC, Choi JE. Characteristics and Clinical Manifestations of Pigmented Purpuric Dermatitis. *Ann Dermatol* [Internet]. 2015;27(4):404. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5021/ad.2015.27.4.404>
141. Pincelli MS, Echavarría AMJ, Criado PR, Marques GF, Morita TCAB, Valente NYS, et al. Livedo Racemosa: Clinical, Laboratory, and Histopathological Findings in 33 Patients. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;20(1):22–8.
142. Cuadrado MJ, Hughes GR. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2001 Aug;27(3):507–24, v. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11534257>
143. Santamaria JR, Mandelli FL, Badziak D, Cavalin LC, De Barros MF, Sato MS. Síndrome antifosfolípide Antiphospholipid syndrome. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3):225–39.
144. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562–72.
145. Bertolaccini ML, Sanna G. Recent advances in understanding antiphospholipid syndrome. *F1000Research* [Internet]. 2016;5(0):2908. Available from: <https://f1000research.com/articles/5-2908/v1>
146. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020;225:70–81.
147. Llamas-velasco M, Alegría V, Santos-briz Á, Cerroni L, Kutzner H, Requena L. Non Occlusive Vasculitis. 2016;0(0):1–25.
148. Laga AC, Larson A, Granter SR. Histopathologic Spectrum of Connective Tissue Diseases Commonly Affecting the Skin. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2017;10(2):477–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2017.01.012>

149. Funke A, Danowski A, de Andrade DCO, Rêgo J, Levy RA. A importância de reconhecer a síndrome antifosfolípide na medicina vascular. *J Vasc Bras*. 2017;16(2):140–9.
150. Rocha RH, Emerich PS, Diniz LM, De Oliveira MBB, Cabral ANF, Do Amaral ACV. Lucio's phenomenon: Exuberant case report and review of Brazilian cases. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):60–3.
151. Curi PF, Villaroel JS, Migliore N, Albertengo A, Aquino ML, Ceccato F, et al. Lucio's phenomenon: report of five cases. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1397–401.
152. Azulay-Abulafia L, Spinelli L. Revendo a hanseníase de Lucio e o fenômeno de Lucio. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2005;33(3):125–33.
153. Sirieix M-E, Debure C, Baudot N, Dubertret L, Roux M-E, Morel P, et al. Leg Ulcers and Hydroxyurea. *Arch Dermatol [Internet]*. 1999 Jul 1;135(7):818–20. Available from:
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.135.7.818>
154. Tummidi S, Nagendran P, Gedela S, Ramani JR, Shankaralingappa A. Degos disease: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):4–7.
155. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Jt Bone Spine [Internet]*. 2019;86(6):707–13. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.016>
156. Zhang L le, Cao X xin, Shen K ni, Han H xiao, Zhang CL, Qiu Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of type I cryoglobulinemia in Chinese patients: a single-center study of 45 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(8):1735–40.
157. Kazandjieva J, Antonov D, Kamarashev J, Tsankov N. Acrally distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis). *Clin Dermatol [Internet]*. 2017;35(1):68–80. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.09.013>
158. Micheletti RG. Small Vessel Vasculitis of the Skin. In: *Systemic Vasculitides: Current Status and Perspectives [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 233–44. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.09.006>
159. Morita TCAB, Criado PR, Criado RFJ, Três GFS, Sotto MN. Update on vasculitis: overview and relevant dermatological aspects for the clinical and histopathological diagnosis – Part II. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020 Jul;95(4):493–507. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365059620301458>
 160. 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* [Internet]. 2020 May;95(3):355–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365059620300969>
 161. Guillevin L, Dörner T. Vasculitis: Mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(SUPPL. 2).
 162. Calle-Botero E, Abril A. Lupus Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2020 Oct 26;22(10):71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-020-00937-0>
 163. Criado, Paulo Ricardo; Marques, Gabriela Franco; Morita, Thâmara Cristiane Alves; Valente, Neusa Yuriko Sakai; Sotto MN. Vasculites na abordagem dermatológica : revisão e sinais cutâneos de alerta ao diagnóstico. *Rev Paul Reumatol*. 2018;17(4):13–26.
 164. Al-Daraji W, Gregory a N, Carlson JA. “Macular arteritis”: a latent form of cutaneous polyarteritis nodosa? *Am J Dermatopathol*. 2008;30(2):145–9.
 165. Macarenco RS, Galan A, Simoni PM, Macarenco AC, Tintle SJ, Rose R, et al. Cutaneous Lymphocytic Thrombophilic (Macular) Arteritis: A Distinct Entity or An Indolent (Reparative) Stage of Cutaneous Polyarteritis Nodosa? Report of 2 Cases of Cutaneous Arteritis and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(2):213–9.
 166. Védie AL, Fauconneau A, Vergier B, Imbert E, De La Valussière G, Demay O, et al. Macular lymphocytic arteritis, a new cutaneous vasculitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(3):542–4.
 167. Morita TCAB, Três GFS, Criado PR. Is macular lymphocytic arteritis limited to the skin? Long-term follow-up of seven patients. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020;95(1):32–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.05.001>

168. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology*. 2010;56(1):3–23.
169. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, Kreuter A, Schneider SW, Gerss J, et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): A multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(2):e72–9.
170. Thornsberry LA, Losicco KI, English JC. The skin and hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2013;69(3):450–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.043>
171. Calamia KT, Balabanova M, Perniciaro C, Walsh JS. Livedo (livedoid) vasculitis and the factor V Leiden mutation: Additional evidence for abnormal coagulation. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2002 Jan;46(1):133–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962202109662>
172. Singh D, Natarajan A, Nand S, Mai HP. Genetics of Hypercoagulable and Hypocoagulable States. *Neurosurg Clin N Am*. 2018;29(4):493–501.
173. Mirrakhimov AE, Velasquez Kho E, Ali A. Painless Livedoid Vasculopathy in a Patient with G20210A Prothrombin Gene Mutation. *Case Rep Med [Internet]*. 2012;2012:1–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3440924&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
174. Krone KA, Allen KL, McCrae KR. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(1):53–7.
175. Ranzolin A. LABJ von MCASHL. Antibodies to beta2-glycoprotein I, autoimmunity and atherosclerosis [Anticorpos contra beta2-glicoproteína I, autoimunidade e aterosclerose]. *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2004;44(2):139–49. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-77956692451&partnerID=40&md5=6c9f9f88c3e237f6e5c201c1e64fd803>
176. Feng SY, Jin PY, Shao CG. The significance of anticardiolipin antibody and immunologic abnormality in livedoid vasculitis. *Int J Dermatol*. 2011;50(1):21–3.
177. O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol*. 2019;186(1):24–36.

178. Criado PR, Espinell DPS, Barreto P, Di Giacomo THB, Sotto MN. Lipoprotein(a) and livedoid vasculopathy: A new thrombophilic factor? *Med Hypotheses* [Internet]. 2015 Nov;85(5):670–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030698771500314X>
179. Sun W, Pang Y, Liu Z, Sun L, Liu B, Xu M, et al. Macrophage inflammasome mediates hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2015;81:96–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.02.005>
180. Qureshi SS, Gupta JK, Goyal A, Narayan Yadav H. A novel approach in the management of hyperhomocysteinemia. *Med Hypotheses* [Internet]. 2019;129(April):109245. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109245>
181. Gatt A, Makris M. Hyperhomocysteinemia and Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):70–6.
182. Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: A systematic review [Internet]. Vol. 154, *JAMA Dermatology*. 2018. p. 193–202. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2017.4374>
183. Lee JM, Kim I-H. Case series of recalcitrant livedoid vasculopathy treated with rivaroxaban. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2016;41(5):559–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ced.12829>
184. Franco Marques G, Criado PRPR, Alves Batista Morita TCTC, Cajas García MSMS. The management of livedoid vasculopathy focused on direct oral anticoagulants (DOACs): four case reports successfully treated with rivaroxaban. *Int J Dermatol*. 2018;57(6):732–41.
185. Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):315–22.
186. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Sep 8;365(10):883–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1009638>
187. Bubna A. Aspirin in dermatology: Revisited. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(6):428.

188. Feret W, Nalewajska M, Wojczyński Ł, Witkiewicz W, Kłos P, Dzieziejko V, et al. Pentoxifylline as a potential adjuvant therapy for covid-19: Impeding the burden of the cytokine storm. *J Clin Med*. 2021;10(22).
189. Criado PR, de Souza Espinell DP, Valentef NS, Alavi A, Kirsner RS. Livedoid vasculopathy and high levels of lipoprotein (a): response to danazol. *Dermatol Ther [Internet]*. 2015 Jul;28(4):248–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dth.12225>
190. Hsiao G-H, Chiu H-C. Low-Dose Danazol in the Treatment of Livedoid Vasculitis. *Dermatology [Internet]*. 1997;194(3):251–5. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000246113>
191. Shepherd J. Danazol and plasma lipoprotein metabolism. *Int J Gynecol Obstet*. 1995;50(SUPPL. 1):2–5.
192. Yang CH, Ho HC, Chan YS, Liou LB, Hong HS, Yang LC. Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen. *Br J Dermatol [Internet]*. 2003;149(3):647–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14511004
193. Meyer-lindemann U, Mauersberger C, Schmidt A, Moggio A, Hinterdobler J, Li X, et al. Colchicine Impacts Leukocyte Trafficking in Atherosclerosis and Reduces Vascular Inflammation. 2022;13(July):1–12.
194. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol [Internet]*. 2017 Aug 18;12(10):3218–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.15896>
195. Pires JS, Ue APF de, Furlani W de J, Souza PK de, Rotta O. Dapsona como alternativa no tratamento de urticária crônica não responsiva a anti-histamínicos. *An Bras Dermatol*. 2008;83(5):413–8.
196. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(2):103–24.
197. Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell-Jones R. Livedoid vasculitis: A manifestation of the antiphospholipid syndrome? *Br J Dermatol*. 1999;140(1):131–5.
198. 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(1):31–4.
199. Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: A 19th century drug for the 21st century - Uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):691–7.
 200. Hoogenberg K, Tupker RA, van Essen LH, Smit AJ, Kallenberg CGM. Successful treatment of ulcerating livedo reticularis with infusions of prostacyclin [Internet]. Vol. 127, *British Journal of Dermatology*. 1992. p. 64–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1992.tb14834.x>
 201. Lee JH, Choi HJ, Kim SM, Hann SK, Park YK. Livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *Int J Dermatol*. 2001;40(2):153–7.
 202. 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(4):574–9.
 203. Bounfour T, Bouaziz JD, Bézier M, Petit A, Viguier M, Rybojad M, et al. Intravenous immunoglobulins in difficult-to-treat ulcerated livedoid vasculopathy: Five cases and a literature review. *Int J Dermatol*. 2013;52(9):1135–9.
 204. Zeni P, Finger E, Scheinberg MA. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant livedoid vasculopathy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1055–6.
 205. Mandelbaum SH, Pampado di Santis É, Sant’Ana Mandelbaum MH. Cicatrization: Current concepts and auxiliary resources - Part II. *An Bras Dermatol*. 2003;78(5):525–42.
 206. Anand SS. Smoking: A dual pathogen for arterial and venous thrombosis. *Circulation*. 2017;135(1):17–20.
 207. Browning CE, Callen JP. Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. *Arch Dermatol [Internet]*. 2006;142(1):75–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415390>
 208. Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoid vasculopathy: The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. *Eur J*

- Dermatology. 2006;16(2):159–62.
209. Okada E, Nagai Y, Ishikawa O. A case of widespread livedoid vasculopathy with pain but no systemic symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):298–9.
210. Ely H, Bard JW. Therapy of livedo vasculitis with pentoxifylline. *Cutis*. 1988;42(5):448–53.
211. Hairston BR, Davis MDP, Gibson LE, Drage LA. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: Report of 2 cases. *Arch Dermatol*. 2003;139(8):987–90.
212. Mendiratta V, Malik M, Yadav P, Nangia A. Cilostazol: A novel agent in recalcitrant livedoid vasculopathy. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* [Internet]. 2016;82(2):222. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2016/82/2/222/164217>
213. Jetton RL, Lazarus GS. Minidose heparin therapy for vasculitis of atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(1):23–6.
214. Davis MDP, Wysokinski WE. Ulcerations caused by livedoid vasculopathy associated with a prothrombotic state: Response to warfarin. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):512–5.
215. Kavala M, Kocatürk E, Zindanci I, Türkoğlu Z, Altıntaş S. A case of livedoid vasculopathy associated with factor V Leiden mutation: Successful treatment with oral warfarin. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(2):121–3.
216. Yamaguchi Y, Nakazato S, Izumi K, Ieko M, Nomura T, Shimizu H. Rapid remission of severe pain from livedoid vasculopathy by apixaban. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(1):e45–6.
217. Sawada T, Suehiro M. Dabigatran in the management of livedoid vasculopathy. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(2):237–9.
218. Monshi B, Posch C, Vujic I, Sesti A, Sobotka S, Rappersberger K. Efficacy of intravenous immunoglobulins in livedoid vasculopathy: Long-term follow-up of 11 patients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;71(4):738–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214015266>
219. Provenza JR, Pedri LE, Provenza GM. Vasculopatia livedoide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2016 Feb;(x x):9–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0482500416000279>
220. Bisalbutra P, Kullavanijaya P. Sulfasalazine in atrophie blanche. *J Am Acad*

- Dermatol [Internet]. 1993;28(2):275–6. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)81156-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(08)81156-5)
221. Gupta AK, Goldfarb MT, Voorhees JJ. The Use of Sulfasalazine in Atrophie Blanche. *Int J Dermatol*. 1990;29(9):663–5.
222. Keller MS, Lee J, Webster GF. Livedoid thrombotic vasculopathy responding to doxycycline therapy. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2008 Nov;1(4):22–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212844>
223. Choi HJ, Hann SK. Livedo reticularis and livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 1):204–7.
224. Tuchinda C, Leenutaphong V, Sudtim S, Lim HW. Refractory livedoid vasculitis responding to PUVA: A report of four cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(3):154–6.
225. Bhattacharya S, Aggarwal A. M2 macrophages and their role in rheumatic diseases. *Rheumatol Int* [Internet]. 2019;39(5):769–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4120-3>
226. Blériot C, Chakarov S, Ginhoux F. Determinants of Resident Tissue Macrophage Identity and Function. *Immunity*. 2020;52(6):957–70.
227. Buchrieser J, James W, Moore MD. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Macrophages Share Ontogeny with MYB-Independent Tissue-Resident Macrophages. *Stem Cell Reports* [Internet]. 2017;8(2):334–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.12.020>
228. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, et al. Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages. *Science* (80-) [Internet]. 2010 Nov 5;330(6005):841–5. Available from:
<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1194637>
229. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2008 Dec;8(12):958–69. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri2448>
230. Gordon S, Martinez FO. Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions. *Immunity* [Internet]. 2010 May;32(5):593–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>
231. Hohensinner PJ, Mayer J, Kirchbacher J, Kral-Pointner J, Thaler B, Kaun C, et

- al. Alternative activation of human macrophages enhances tissue factor expression and production of extracellular vesicles. *Haematologica* [Internet]. 2020 Feb 1;105(5):454–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31974204>
232. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Vol. 154, Immunology*. 2018. p. 186–95.
233. de Souza AWS, van Timmeren M, Sanders JS, Stegeman C, Heeringa P, Kallenberg CGM, et al. M2 macrophage is the predominant phenotype in airways inflammatory lesions in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):1–10.
234. Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol*. 2013;93(6):875–81.
235. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Nograles KE, Pierson KC, Mitsui H, et al. A Subpopulation of CD163-Positive Macrophages Is Classically Activated in Psoriasis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2010 Oct;130(10):2412–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15345826>
236. Di Benedetto P, Ruscitti P, Vadasz Z, Toubi E, Giacomelli R. Macrophages with regulatory functions, a possible new therapeutic perspective in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(10):102369. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102369>
237. Saradna A, Do DC, Kumar S, Fu Q-L, Gao P. Macrophage polarization and allergic asthma. *Transl Res* [Internet]. 2018 Jan;191:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.09.002>
238. Pelegrin P, Surprenant A. Dynamics of macrophage polarization reveal new mechanism to inhibit IL-1B release through pyrophosphates. *EMBO J* [Internet]. 2009;28(14):2114–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2009.163>
239. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017;79(1):541–66.
240. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*. 2013;229(2):176–85.
241. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and

- disease. *Nature*. 2012;481(7381):278–86.
242. Lamkanfi M, Walle L Vande, Kanneganti TD. Deregulated inflammasome signaling in disease. *Immunol Rev*. 2011;243(1):163–73.
243. Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma. *Front Immunol*. 2018;9(AUG):1–17.
244. Beer HD, Contassot E, French LE. The inflammasomes in autoinflammatory diseases with skin involvement. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2014;134(7):1805–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.76>
245. Kim YK, Shin JS, Nahm MH. NOD-like receptors in infection, immunity, and diseases. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):5–14.
246. Poudel B, Gurung P. An update on cell intrinsic negative regulators of the NLRP3 inflammasome. *J Leukoc Biol*. 2018;103(6):1165–77.
247. Eyraud A, Milpied B, Thiolat D, Darrigade AS, Boniface K, Taieb A, et al. Inflammasome activation characterizes lesional skin of folliculitis decalvans. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(6):570–5.
248. Dinarello CA. Unraveling the NALP-3/IL-1 β inflammasome: A big lesson from a small mutation. *Immunity*. 2004;20(3):243–4.
249. Ryan TAJ, O'Neill LAJ. Innate immune signaling and immunothrombosis: New insights and therapeutic opportunities. *Eur J Immunol*. 2022;(June):1024–34.
250. Vanaja SK, Rathinam VAK, Fitzgerald KA. Mechanisms of inflammasome activation: Recent advances and novel insights. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2015;25(5):308–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2014.12.009>
251. Villani A, Lemire M, Fortin G, Louis E, Silverberg MS, Collette C, et al. Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Jan 21;41(1):71–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.285>
252. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–41.
253. Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation*. 2011;123(6):594–604.
254. Magitta NF, Bøe Wolff AS, Johansson S, Skinningsrud B, Lie BA, Myhr KM, et

- al. A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes. *Genes Immun*. 2009;10(2):120–4.
255. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 Forms an IL-1 β -Processing Inflammasome with Increased Activity in Muckle-Wells Autoinflammatory Disorder. *Immunity* [Internet]. 2004 Mar;20(3):319–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761304000469>
256. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, Laberge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2007;356(12):1216–25.
257. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, Cioschi S, Muratori F, D'Urbano LE, et al. Abnormal production of the tumor necrosis factor inhibitor etanercept and clinical efficacy of tumor in a patient with PAPA syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2004 Dec;145(6):851–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347604007140>
258. Marchetti C, Toldo S, Chojnacki J, Mezzaroma E, Liu K, Salloum FN, et al. Pharmacologic Inhibition of the NLRP3 Inflammasome Preserves Cardiac Function after Ischemic and Nonischemic Injury in the Mouse. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(1):1–8.
259. Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: A systematic review. Vol. 154, *JAMA Dermatology*. 2018. p. 193–202.
260. Minutti CM, Knipper JA, Allen JE, Zaiss DMW. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2017;61:3–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.08.006>