

Vasculopatia livedoide tratada com rivaroxabana

Livedoid vasculopathy treated with rivaroxaban

Carolina Kovaleski de Souza¹, Jamile Polati El Dine¹, Larissa Sebold¹, Robson Luiz Dominoni¹

RESUMO

A vasculopatia livedoide é uma doença rara caracterizada pela oclusão da microvasculatura da derme, originando lesões maculosas que, posteriormente, podem evoluir para úlceras e cicatrizes atróficas. Como um fenômeno vaso-oclusivo, o tratamento geralmente é realizado com antiplaquetários e fibrinolíticos. O presente relato descreve o caso de uma paciente refratária à terapia convencional, que obteve regressão da doença utilizando a rivaroxabana, um fármaco inibidor seletivo do fator Xa.

Descritores: Livedo reticular/tratamento farmacológico; Rivaroxabana/uso terapêutico; Úlcera cutânea; Humanos; Relatos de casos.

ABSTRACT

Livedoid vasculopathy is a rare disease characterized by occlusion of the dermis microvasculature, leading to spotted lesions that can later develop into ulcers and atrophic scars. As a vaso-occlusive phenomenon, treatment is usually performed with antiplatelet and fibrinolytic agents. The present report describes the case of a female patient refractory to conventional therapy who presented disease remission using rivaroxaban, a selective factor Xa inhibitor drug.

Keywords: Livedo reticularis/drug therapy; Rivaroxaban/therapeutic use; Skin ulcer; Humans; Case reports.

INTRODUÇÃO

A vasculopatia livedoide (VL) caracteriza-se por lesões maculosas ou papulosas, eritemato-purpúricas, as quais podem causar dor ou prurido e evoluir para úlcera.⁽¹⁾ Milian foi o primeiro a descrever a doença, em 1929, nomeando-a de “atrofia branca de Milian”.⁽²⁾ Esta pode ser primária, associada a doenças do tecido conjuntivo ou trombofilias.⁽³⁾ A seguir, relata-se um caso de VL refratário a diversos tratamentos, apresentando melhora com uso de rivaroxabana.

RELATO DE CASO

Mulher de 60 anos, com história progressiva de doença diverticular, fibromialgia, depressão e tabagismo, encaminhada devido à suspeita de vasculite. O quadro ini-

ciou em 2006 com máculas hiperocrômicas em membros inferiores, as quais progrediram para úlceras dolorosas associadas a parestesias em pés. Seu exame físico demonstrava ulcerações no dorso dos pés e regiões malleolares acompanhadas de sinais flogísticos e aspecto cicatricial (Figura 1A). Petéquias, púrpura palpável e lesões nodulares estavam ausentes.

Realizou exames laboratoriais, conforme tabela 1. Foi feita biópsia das lesões por suspeita clínica de vasculopatia livedoide. A biópsia revelou pele com ortoparaceratose discreta a moderada, em área contendo coleções de plasma e neutrófilos. Na derme havia depósitos fibrinoides superficiais, edema, capilares proliferados, infiltrado mononuclear perivascular e hemossiderófagos. Os achados foram compatíveis com vasculite livedoide em fase tardia.

¹ Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, SC, Brasil.

Data de submissão: 28/9/2019. **Data de aceite:** 30/09/2019.

Fontes de auxílio à pesquisa: não há.

Conflito de interesse: não há.

Aprovação do comitê de ética em pesquisa: CAAE: 80532717.9.0000.5370

Autor correspondente: Carolina Kovaleski de Souza. Rua Antônio da Veiga, 140, sala J105 – Itoupava Seca CEP: 89030-903 – Blumenau, SC, Brasil, Tel.: (47) 988262694 – E-mail: carolinakovaleski@gmail.com



Figura 1. Progressão do aspecto das lesões da paciente. (A) Lesões iniciais em pé esquerdo da paciente, evidenciando úlceras e sinais flogísticos. (B) Lesões persistentes. (C) Ausência de úlceras após início da rivaroxabana.

Tabela 1. Exames laboratoriais

Exame	Resultado
Hemograma	Sem particularidades
VHS	02mm
PCR	Negativo
FAN	Negativo
FR	Negativo
ANCA C/P	Negativo
QUE	Normal
Anti-JO1	Negativo
Anti-RO	Negativo
Anti-LA	Negativo
Anti-SM	Negativo
Anti-RNP	Negativo
Anticardiolipina IgG/IgM	Negativo/negativo
Anti-SCL 70	Negativo
Anticentrômero	Negativo
HBsAg	Negativo
Anti-HCV	Negativo

Iniciou-se tratamento com ácido acetilsalicílico 300mg por dia associado à pentoxifilina 400mg a cada 12 horas e pregabalina 75mg a cada 12 horas para controle da dor. Houve regressão das lesões, verificando-se hiperemia residual nos pés. Após 1 ano de tratamento, retornou com queixa de dor e parestesias em ambos os pés. Foi realizada eletroneuromiografia, a qual evidenciou polineuropatia crônica, sensitiva e motora, com sinais de desnervação crônica na maior parte dos músculos estudados. Então, foi associada ao plano terapêutico a gabapentina 300mg à noite.

Durante seguimento ambulatorial, 2 anos depois, apresentou novas úlceras em pés. Desse modo, alte-

rou-se a terapia de ácido acetilsalicílico para varfarina 2,5mg, somada ao uso de nifedipina 20mg meio comprimido duas vezes ao dia e manutenção do restante dos medicamentos. Após início da varfarina, apresentou prurido generalizado persistente. Então, suspendeu-se a varfarina e iniciou-se ácido acetilsalicílico 100mg/dia, clopidogrel 75 mg/dia, gabapentina 300mg a cada 12 horas e pentoxifilina 400mg a cada 8 horas. Apresentou melhora a curto prazo.

No entanto, houve recorrência das ulcerações dolorosas (Figura 1B) e optou-se, em comum acordo com a paciente, pelo uso de rivaroxabana 10mg ao dia. Após reavaliações em curto período de tempo, retornou sem novas úlceras e com as antigas em processo de cicatrização. Atualmente segue em acompanhamento ambulatorial sem novas úlceras (Figura 1C), utilizando rivaroxabana, pentoxifilina, nifedipina e gabapentina.

DISCUSSÃO

A VL é uma afecção cutâneo-vascular trombótica dos vasos sanguíneos localizados na derme. Também é conhecida como “purple”, livedo reticular com úlceras de verão ou de inverno, e vasculite hialinizante segmentar. A doença apresenta prevalência na população norte-americana de, aproximadamente, 1:100 mil habitantes/ano, sendo descrita principalmente entre 15 e 50 anos e mais comum no sexo feminino (proporção 4:1). Não existem diferenças raciais ou geográficas.⁽²⁾

Pode ser primária, quando não se encontra outra doença associada, ou secundária (em que se relaciona a doenças com disfunção endotelial, alteração do fluxo sanguíneo ou hipercoagulabilidade). Na manifestação secundária, está geralmente relacionada às doenças do tecido conjuntivo (como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípide, crioglobulinemia e poliarterite nodosa) ou às trombofilias (deficiência da proteína C ou S, mutação do fator V de Leiden ou do gene da protrombina e hiper-homocisteinemia).⁽³⁾

O quadro clínico é crônico e acomete membros inferiores, uni ou bilateralmente. São lesões maculosas ou papulosas, eritemato-purpúricas, dolorosas, por vezes pruriginosas. Podem evoluir para úlceras e, por fim, formar cicatrizes atróficas (atrofia branca).⁽¹⁾ Há também, em certos casos, telangectasias puntiformes, hiperpigmentação livedoide e livedo racemoso. De caráter isquêmico, a dor é constante e dificulta atividades diárias dos acometidos. Estes podem apresentar parestesias ou hiperestésias devido ao comprometimento do sistema nervoso em um quadro chamado de mononeurite múltipla. Ocorre comprometimento progressivo de nervos periféricos, comum em vasculites, ocorrendo devido a áreas isquêmicas e aos depósitos de fibrina e trombina nos *vasa nervorum*.^(4,5)

O diagnóstico requer dados precisos da anamnese, exame físico, parâmetros laboratoriais e histopatologia.⁽⁵⁾ Nenhum exame de laboratório diagnostica de forma definitiva a VL. Na suspeita da doença, é fundamental investigar a história clínica do paciente, bem como seu histórico familiar, a fim de rastrear estados de hipercoagulabilidade, doenças do tecido conjuntivo, hemofilias congênitas e adquiridas, e paraproteinemias.⁽⁶⁾ Recomenda-se também sorologia para hepatites B e C, HIV e pesquisa de doenças que resultem em ulcerações de difícil cicatrização.⁽³⁾

A biópsia das lesões é de fundamental importância para auxiliar no diagnóstico correto, excluindo outras condições vaso-oclusivas semelhantes. Os achados caracterizam-se pela oclusão dos vasos da derme por depósitos de fibrina intravascular, hialinização segmentar, proliferação capilar e um infiltrado linfocitário perivascular mínimo. Podem ser encontrados também depósitos de hemossiderina e paraceratose na epiderme circunjacente, visualizados na biópsia da paciente em questão. Vale ressaltar que, segundo os critérios histológicos, a VL classifica-se como uma microangiopatia trombótica, e não uma vasculite linfocitária.^(5,7)

A formação recorrente de trombo na microcirculação cutânea induz necrose e ulcerações locais, levando a cicatrizes atróficas irreversíveis. Cada infarto cutâneo inevitavelmente deixa o tecido cicatricial residual, causando danos graves e contínuos nas extremidades inferiores, à medida que a doença avança.⁽⁸⁾ A terapêutica tem como objetivo modular ou interferir nos distúrbios hemostáticos da microcirculação. Assim, conta-se com ampla variedade de classes de medicamentos e possíveis associações: drogas estimuladoras da atividade fibrinolítica endógena, antiplaquetárias, vasodilatadoras, hemorreológicas, fototerapia moduladora da resposta dos linfócitos, anticoagulantes e outras modalidades (oxigenoterapia hiperbárica, imunoglobulina endovenosa e iloprost endovenoso).⁽⁵⁾

No caso aqui descrito, utilizou-se a rivaroxabana, inibidor do fator Xa utilizado para profilaxia de trombose. Tem como vantagem ser administrada por via oral e dispensar dosagens de razão normalizada internacional (RNI). Em contrapartida, deve-se atentar ao aumento do risco de sangramento oculto ou visível em qualquer te-

cido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorragica aguda, sendo necessário controle laboratorial de hemoglobina/hematócrito e uma avaliação clínica adequada, a fim de detectar possíveis sangramentos.⁽⁸⁾

Muitas vezes, a vasculopatia pode ser diagnosticada também na ausência de uma anormalidade da coagulação identificada, como no presente caso.⁽⁷⁾ A literatura é controversa quanto aos padrões diagnósticos, constituindo um desafio para os profissionais.⁽⁹⁾

Estudos multicêntricos em fase II apresentam melhores resultados no uso de rivaroxabana frente a outros anticoagulantes no tratamento da vasculopatia livedoide. Isso associa-se à facilidade de administração e ao fato de o usuário não necessitar de acompanhamento ambulatorial. Por conseguinte, a associação do uso da rivaroxabana no tratamento da VL mostrou-se benéfico para a melhora do quadro clínico desta paciente em particular.^(8,10) Assim, ressalta-se a importância de mais estudos acerca deste tema.

REFERÊNCIAS

1. Vasconcelos R, Criado PR, Belda W Jr. Livedoid vasculopathy secondary to high levels of lipoprotein(a). *Brit J Dermatol*. 2011; 164(5):1111-3.
2. De Andrade D, Finotti L. Vasculopatia livedoide. *Skinmed*. 2006; 9(4):99-103.
3. Provenza JR, Pedri LE, Provenza GM. Livedoid vasculopathy. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(6):554-6.
4. Félix EP, Oliveira A de S. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. *Rev Neurociênc*. 2010;18(1):74-80.
5. Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, Valente NY, Aoki V, Carvalho JF, et al. Vasculopatia livedoide: uma doença cutânea intrigante. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):961-77.
6. Gonzalez-Santiago TM, Davis MD. Update of management of connective tissue diseases: livedoid vasculopathy. *Dermatol Ther*. 2012;25(2):183-94.
7. Evans JM, Jensen JD, Sami N. Successful treatment of livedoid vasculopathy with rivaroxaban. *JAAD Case Rep*. 2015;1(6):340-1.
8. Drabik A, Hillgruber C, Goerge T. A Phase II Multicenter trial with rivaroxaban in the treatment of livedoid vasculopathy assessing pain on a visual analog scale. *JMIR Res Protoc*. 2014;3(4):e73.
9. Winchester DS, Drage LA, Davis MD. Response of livedoid vasculopathy to rivaroxaban. *Brit J Dermatol*. 2015;172(4):1148-50.
10. 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.