

# Doenças inflamatórias da pele e feridas

Joachim Dissemond<sup>1</sup> e Marco Romanelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Dermatologia, Venerologia e Alergologia, Universidade de Essen, Essen, Alemanha

<sup>2</sup>Departamento de Dermatologia, Universidade de Pisa, Pisa, Toscana, Itália

## Abstrato

### Correspondência

Joachim Dissemond.

E-mail: joachim.dissemond@uk-essen.de

### Aceito para publicação

11 de março de 2022

### Fontes de financiamento

Sem financiamento externo.

### Conflitos de interesse

JD recebeu apoio financeiro para palestras, consultas e/ou estudos das seguintes empresas: 3M, BiotecGlucans, Coloplast, Convatec, Draco, Engelhardt, Paul Hartmann, Juzo, Medi, KCI, Lohman&Rauscher, M€olnycke, SastoMed e Urgo. MR recebeu apoio financeiro para palestras, consultas e/ou estudos de pesquisa de as seguintes empresas: AbbVie, Almiral, Bristol Myers Squibb, ConvaTec, Eli Lilly, Janssen Cilag, KLOX Technologies, Novartis, Paul Hartmann, Sanofi Genzyme e Urgo.

### Disponibilidade de dados

Todos os dados estão disponíveis com os autores.

DOI 10.1111/bjd.21619

Feridas que não cicatrizam são um desafio multidisciplinar e não só resultam em altos custos, mas também afetam significativamente o bem-estar psicossocial dos pacientes e sua qualidade de vida. As causas subjacentes mais comuns de feridas crônicas são diabetes mellitus, insuficiência venosa crônica, doença oclusiva e lesão por pressão.<sup>2</sup> Causas muito mais raras de as ulcerações são doenças inflamatórias da pele. Inflamação descreve uma resposta endógena complexa a estímulos de envelhecimento potencialmente prejudiciais. Os cinco sinais clássicos de inflamação são calor, dor, vermelhidão, inchaço e perda de função. Estes são um importante componente da homeostase fisiológica. No entanto, se descontrolada ou excessiva, a inflamação pode causar danos e doença. Na inflamação aguda, as células imunes residentes como macrófagos, histiócitos e mastócitos, que liberam numerosos mediadores inflamatórios, são patofisiologicamente importante. Além disso, os sistemas complemento, coagulação e fibrinólise são ativados. É essencial distinguir entre inflamação e infecção em feridas que não são curando. Uma pontuação do Índice Terapêutico para Infecções Locais (TILI) recentemente validada pode ser uma ferramenta de diagnóstico fácil de usar em

As feridas inflamatórias da pele podem ser causadas por muitas doenças diferentes. Do particular importância aqui são os grupos muito heterogêneos de vasculites e vasculopatias. Geralmente são doenças interdisciplinares relevantes que requerem diagnósticos extensivos em centros especializados. Clinicamente, essas inflamações as feridas apresentam-se como úlceras muito dolorosas que se desenvolvem a partir de necrose e são circundadas por bordas lívidas eritematosas. O processo de cura é muitas vezes difícil e prolongado. Além disso, prejudica consideravelmente a qualidade de vida dos acometidos. pacientes. Além da avaliação clínica, o exame histopatológico de biópsias realizadas o mais precocemente possível é particularmente importante no diagnóstico. Numerosos diagnósticos diferenciais devem ser descartados. Terapeuticamente, além das muitas vezes terapias sistêmicas necessárias, que incluem imunossuppressores (medicamentos imunomoduladores e/ou reológicos), tratamento tópico apropriado de feridas, geralmente em combinação com terapia de compressão, deve sempre ser considerada. Sempre que possível, os fatores causadores devem ser diagnosticados precocemente e evitados ou tratado.

prática clínica para identificar infecções de feridas locais (Tabela 1).<sup>3</sup> Existem muitos tipos diferentes de feridas inflamatórias. o dois grandes grupos causadores de doenças que precisam ser diferenciados são as vasculites e as vasculopatias (Tabela 2). As vasculites são doenças vasculares inflamatórias primárias nas quais a sistema imunológico ataca os vasos sanguíneos. Em contraste, as vasculopatias são principalmente doenças vasculares não inflamatórias do várias causas que levam a uma oclusão parcial ou completa as embarcações. Embora clinicamente existam feridas de aparência muito semelhante, as abordagens resultantes são fundamentalmente diferente.

## Vasculite

O termo 'vasculite' descreve um grupo heterogêneo de doenças em que processos autoimunológicos levam à inflamação nas paredes dos vasos. O risco de desenvolver vasculite aumenta com a idade.<sup>4</sup> Porque todos os vasos do corpo humano podem ser afetados, pacientes com sintomas muito diferentes são tratados em diferentes disciplinas médicas. Esses pacientes muitas vezes

Tabela 1 Índice terapêutico para infecções locais (TILI) para o diagnóstico de infecções locais de feridas<sup>3</sup>

|   |
|---|
| Sem indicação direta                              |
| Eritema na pele ao redor                          |
| <i>Aquecer</i>                                    |
| Edema, endurecimento ou inchaço                   |
| Dor ou pressão espontânea                         |
| Cicatrização de feridas paralisada                |
| Aumento e/ou mudança de cor ou cheiro de exsudato |
| Indicação direta                                  |
| Presença de patógenos de feridas <sup>b</sup>     |
| Ferida séptica cirúrgica                          |
| Presença de pus livre                             |

<sup>c</sup> Cuidado em pacientes com polineuropatia ou tomando analgésicos.

<sup>b</sup> Isso pode variar em diferentes países ou instalações. Um exemplo é um organismo multirresistente, por exemplo, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

precisam ser diagnosticados e tratados em um ambiente interdisciplinar. No entanto, o órgão mais comumente afetado por vasculite é a pele<sup>5</sup>

De acordo com a classificação revisada da Conferência de Consenso de Chapel Hill em 2012, que foi desenvolvida por uma equipe multidisciplinar de especialistas, diferentes tipos de vasculite são diferenciados.<sup>6</sup> Um adendo dermatológico foi escrito posteriormente a esta classificação (ver Tabela 2).<sup>7</sup> Um aspecto centralmente importante para a classificação correta é a descrição do embarcações afetadas. Os pequenos vasos estão localizados na derme e os vasos de médio porte estão predominantemente no subcutâneo. A aorta e seus vasos de saída são vistos como grandes vasos. A vasculite cutânea pode fazer parte de um sistema sistêmico ativo vasculite ("restrita à pele") ou uma vasculite de órgão único. A classificação correta adequada é de grande importância para diagnóstico, prognóstico e intervenção terapêutica. Gatilhos de vasculites podem ser, por exemplo, drogas e/ou doenças infecciosas. Além disso, doenças sistêmicas subjacentes, e especialmente neoplasia, deve ser levado em consideração no planejamento do diagnóstico (Tabela 3).<sup>5,8</sup> No entanto, em cerca de metade dos casos, a causas subjacentes permanecem desconhecidas.<sup>8</sup>

#### Descobertas clínicas

As lesões cutâneas na vasculite podem ser muito diversas nas diferentes condições subjacentes. Quando os pequenos vasos são afetados, há extravasamento de eritrócitos, edema e hemorragia local. Clinicamente, geralmente resulta em púrpura palpável, ocasionalmente com bolhas hemorrágicas (Figura 1). Lesões de pele muitas vezes começam no membro inferior e se espalham distalmente para proximalmente (Figura 2).<sup>5</sup> Se vasos de tamanho médio são afetados, nódulos subcutâneos são mais prováveis de ocorrer. Por exemplo, em poliarterite nodosa (Figura 3), oclusão trombótica do vasos da pele causa uma desaceleração do fluxo sanguíneo, que se manifesta como livedo racemosa (Figura 4). As lesões vasculíticas da pele geralmente causar sintomas como coceira ou dor intensa.<sup>9</sup> Dependendo envolvimento de órgãos, outros sintomas como fadiga, febre,

artrite, queixas gastrointestinais, proteinúria ou distúrbios visuais também podem ocorrer. Assim, os sintomas clínicos já dar uma primeira indicação de quais vasos são afetados (Tabela 4).

#### Gênese das úlceras cutâneas

Estima-se que cerca de 3 a 5% de todas as feridas cutâneas sejam causadas por vasculite.<sup>5</sup> Em um estudo com 31.619 pacientes, afirmou-se que um total de 5,1% dos pacientes tiveram vasculite como causa de sua úlcera crônica da perna; 2 em 10 feridas dermatológicas especializadas centros foi de 4,5% de 1.000 pacientes<sup>10</sup> e em um centro dermatológico de feridas, até 13,3% de 345 pacientes.<sup>11</sup> No entanto, apenas pacientes refratários à terapia com úlceras crônicas de perna foram avaliados aqui em centros especializados principalmente na Alemanha. Assim, estes eram predominantemente pacientes que eram particularmente difíceis de tratar, em vez de uma amostra representativa de todos os pacientes com feridas crônicas.

A maioria das vasculites cutâneas pode resultar em feridas. Transmu inflamação oral pode levar a estenose, oclusão completa e/ou ativação do sistema de coagulação com trombose ou até mesmo a formação de aneurismas. Como resultado, o vaso pode ser completamente destruído, levando à redução da perfusão na pele áreas a serem supridas e causando isquemia focal, necrose e finalmente ulceração.<sup>5</sup> Se as feridas cutâneas são causadas por A vasculite depende de vários fatores. O calibre do vaso afetado, a localização anatômica, a fisiopatologia subjacente das diferentes vasculites e cofatores favoráveis, como diabetes mellitus ou doenças vasculares pré-existentes, parecem ser importantes.<sup>12</sup> Um risco aumentado para feridas também existe em pacientes com hipercoagulabilidade, sugerindo uma ligação patofisiológica entre distúrbios de coagulação e complicações ulcerativas.<sup>13</sup> Além disso, pacientes com vasculite e poliarterite nodosa relacionadas à crioproteína têm maior risco de úlceras de pele em comparação com outras formas de vasculite.<sup>5</sup> No entanto, as feridas cutâneas devido à vasculite são mais comumente causada por angéite leucocitoclástica cutânea. Essas feridas pode ocorrer em todos os locais da pele e mucosas.<sup>14</sup> Mais comumente, as feridas são encontradas em ambas as extremidades inferiores distais, são múltiplas, muito dolorosas, têm margens eritematosas e lívidas e são acompanhados de edema.<sup>15</sup>

#### Testes de diagnóstico

A suspeita diagnóstica de vasculite geralmente pode ser feita após realização de anamnese e exame clínico. Para excluir diagnósticos diferenciais relevantes, diagnóstico de feridas em particular poderia ser estruturado de acordo com a regra ABCDE (Tabela 5).<sup>16</sup> Quando há suspeita de feridas inflamatórias, a biópsia é de importância central para confirmar o diagnóstico. Em adição ao exame histológico convencional, imunofluorescência direta também deve ser realizada. As biópsias devem ser feitas da área marginal ativa das lesões o mais precocemente possível.<sup>17</sup> Os infiltrados inflamatórios típicos das paredes dos vasos não são específicos para vasculite, mas também podem ser encontrados em outros feridas como úlceras venosas de perna como uma lesão secundária, inespecífica fenômeno. Por exemplo, em um estudo retrospectivo,

Tabela 2 Classificação das feridas inflamatórias. Vasculites de acordo com a classificação revisada de Chapel Hill6 com integração do adendo dermatológico7 (ver nota de rodapé da tabela )

|   |
|---|
| Vasculite   |
| Vasculite de grandes vasos (LVV)  |
| Arterite de células gigantes (ACG)  |
| Arterite de Takayasu (TAK)  |
| Vasculite de médio vaso (MVV)   |
| Doença de Kawasaki (KD)   |
| Poliarterite nodosa (PAN)   |
| Vasculite de pequenos vasos (SVV)   |
| Vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (AAV) |
| Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Churg-Strauss) (EGPA)           |
| Granulomatose com poliangeíte (Wegener) (GPA)                               |
| Poliangeíte microscópica (MPA)  |
| Imunocomplexo SVV   |
| Doença da membrana basal antiglomerular (anti-GBM)                          |
| Vasculite crioglobulinêmica (CV)  |
| Vasculite urticariforme hipocomplementêmica (HUV) (vasculite anti-C1q)      |
| Vasculite por IgA (Henoch-Schonlein) (IgAV)                                 |
| Vasculite de vasos variáveis (VVV)  |
| Doença de Behçet (DB)   |
| Síndrome de Cogan (SC)  |
| Vasculite de órgão único (SOV)  |
| Angeíte leucocitoclástica cutânea   |
| vasculite por imunocomplexos IgM/IgG )                                      |
| Arterite cutânea  |
| Vasculite primária do sistema nervoso central                               |
| aortite isolada   |
| Outros  |
| Vasculite cutânea nodular (eritema induratum Bazin)                         |
| Eritema elevatum et diutinum (EED)  |
| Vasculite macular recorrente na hipergamaglobulinemia                       |
| Vasculite urticariforme normocomplementêmica (VNU)                          |
| Vasculite associada a doença sistêmica                                      |
| Vasculite lúpica  |
| Vasculite reumatóide  |
| Vasculite sarcoide  |
| Outros  |
| Vasculite associada a provável etiologia                                    |
| Vasculite associada ao câncer   |
| Vasculite associada a ANCA associada a drogas                               |
| Vasculite por imunocomplexos associados a drogas                            |
| Vasculite associada ao vírus da hepatite B                                  |
| Vasculite crioglobulinêmica associada ao vírus da hepatite C                |
| aortite associada à sífilis   |
| Outros  |
| Vasculopatias   |
| Calcifilaxia  |
| Embolização de colesterol   |
| Complemento deficiência de C3   |
| Coagulação intravascular disseminada (DIC)                                  |
| Homocisteinúria   |
| Papulose atrófica maligna [(Kohlmeier € -)Doença de Degos]                  |
| Oxalose/hiperoxalúria   |
| Púrpura fulminante  |
| Tromboangeíte obliterante/doença de Buerger                                 |

(continuo)

Tabela 2 (continuação)

|  |
|--|
| Distúrbios da  |
| coagulação Síndrome antifosfolípide  |
| Deficiência de antitrombina III  |
| Resistência do fator V Leiden/APC  |
| Deficiência do fator XIII Deficiência de proteína C ou S Drogas Embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau)              |
| Injeção local, por exemplo, esteróides, vacinas  |
| Injeção paravascular, por exemplo, citostáticos, escleroterapêuticos   |
| Ingestão sistêmica, por exemplo, cumarinas, hidroxiureia, heparinas, metotrexato, ergotamina, nicorandil Doenças hematológicas |
| Trombocitemia essencial  |
| Leucemia   |
| Policitemia vera   |
| Anemia falciforme  |
| Talassemia   |
| Distúrbios da microcirculação  |
| Reações de transfusão de sangue  |
| Úlcera hipertensiva isquêmica da perna (úlceras de Martorell)  |
| Fenômeno de Raynaud, por exemplo, esclerodermia  |
| Paraproteinemia Idiopática, por exemplo, amiloidose  |
| Linfoma não Hodgkin, por exemplo, mieloma, plasmacitoma  |
| Outros   |
| Doenças bolhosas (autoimunes), por exemplo, pênfigo bolhoso, síndrome de Sweet bolhosa Calcínose cutânea                       |
| Gota   |
| Doença do enxerto contra o hospedeiro  |
| Hidradenite supurativa   |
| Histiocitose de células de Langerhans  |
| Líquen plano   |
| Necrobiose lipoídica   |
| paniculite   |
| Porfiria cutânea tardia  |
| Síndromes progeróides, por exemplo, deficiência de Werner, Rothmund-Thomson Prolidase  |

Do adendo dermatológico7 integrado à classificação revisada de Chapel Hill.6

vasculite da borda periulcerária foi encontrada em cerca de metade dos 62 pacientes com úlceras crônicas de perna cuja gênese não foi causada por vasculite.<sup>18</sup>

Como as vasculites são potencialmente parte de doenças sistêmicas, o diagnóstico abrangente é recomendado (Tabela 6). Antes de iniciar diagnósticos adicionais e muito caros, muitas vezes é útil aguardar o resultado histopatológico para realizar diagnósticos direcionados. O diagnóstico por imagem deve então ser usado seletivamente, por exemplo, com angiografia por tomografia computadorizada se houver suspeita de arterite de células gigantes ou broncoscopia se houver suspeita de granulomatose eosinofílica com poliangeíte.<sup>19</sup> A avaliação da atividade da doença pode ser feita usando o Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) validado (Tabela 7).<sup>20</sup> Um acompanhamento de pacientes com exames de pele, urina e sorologia geralmente é recomendado por 3 a 12 meses.<sup>12</sup>

Tabela 3 Causas associadas de angíte leucocitoclástica cutânea<sup>9</sup>

| Medicamentos   |
|--|
| Alopurinol Antibióticos, por exemplo, penicilina, minociclina, cotrimoxazol, cefaclor  |
| Cocaína  |
| Anticoncepcionais  |
| Levamisol  |
| AINEs  |
| Infecções  |
| Bacteriana, por exemplo, Streptococcus, Staphylococcus, Mycobacterium Viral, por exemplo, HBV, HCV, HIV Fúngico, por exemplo, Candida albicans Protozoário, por exemplo, Trypanosoma cruzi, espécies de Plasmodium Doenças inflamatórias ACTD, por exemplo, AR, SJOS, LES IBD, por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa Neoplasia Hematológica, por exemplo, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo Sólido, por exemplo, carcinoma: pulmão, cólon, rim, mama |

AINEs, anti-inflamatórios não esteróides; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HIV, vírus da imunodeficiência humana; ACTD, doenças autoimunes do tecido conjuntivo; AR, artrite reumatoide; SJOS, síndrome de Sjögren; LES, lúpus eritematoso sistêmico; DII, doença inflamatória intestinal.



Figura 2 Púrpura palpável em paciente com angíte leucocitoclástica cutânea.



Figura 1 Angíte leucocitoclástica cutânea com bolhas hemorrágicas e necrose central.



Figura 3 Nódulos muito dolorosos com ulceração incipiente na parte distal das pernas na poliarterite nodosa.

## Terapia

Se forem diagnosticadas doenças subjacentes relevantes ou causas desencadeantes, seu tratamento deve ser o primeiro passo nas estratégias complexas de tratamento. A cooperação interdisciplinar é particularmente importante. O objetivo centralmente crucial da terapia é suprimir a reação inflamatória o mais precoce e adequadamente possível, a fim de prevenir complicações secundárias.<sup>18</sup>

A extensão da terapia é adaptada individualmente à gravidade e aos locais de manifestação. Assim, em um curso não complicado de vasculite por imunoglobulina (Ig)A, suporte sintomático

o tratamento e a administração de analgésicos para alívio da dor podem ser suficientes.<sup>21</sup> As recomendações baseadas em evidências para o tratamento sistêmico de pacientes com vasculite são muito limitadas (Tabela 8). A eficácia de suporte de glicocorticóides tópicos altamente potentes em úlceras vasculíticas é recomendada com base na experiência de especialistas empiricamente apoiada.<sup>5</sup> Outras alternativas imunossupressoras ou imunomoduladoras para terapia sistêmica incluem colchicina, dapsona, ciclofosfamida, metotrexato, hidroxiquina, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil ou imunoglobulinas intravenosas.<sup>19,22</sup> A leflunomida é um exemplo de medicamento que pode causar



Figura 4 Livedo racemosa em paciente com poliarterite nodosa.

Tabela 4 Achados clínicos típicos em vasculite

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Vasculite de pequenos vasos |  |
| Pele:                       | púrpura (palpável), livedo racemosa, necroses, úlceras       |
| Sistema nervoso:            | polineurite, formigamento, perda auditiva, tontura           |
| Olhos:                      | episclerite, visão dupla, visão turva, cegueira              |
| Outros:                     | hemoptise, hematúria, fezes alcatroadas, perimiocardite      |
| Vasculite de médio vaso     |  |
|                             | Infartos de vários órgãos, como coração, SNC, rim, intestino |
|                             | Mononeurite múltipla   |
|                             | Nódulos subcutâneos  |
| Vasculite de grandes vasos  |  |
|                             | Síndrome do arco aórtico, síndrome do roubo da subclávia     |
|                             | Cefalia  |
|                             | Claudicação  |

SNC, sistema nervoso central.

vasculite e ser usado terapêuticamente.<sup>23</sup> O anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximab foi usado com sucesso, particularmente em cursos refratários de vasculite (associada ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo).<sup>24</sup> Nos últimos anos, agentes biológicos como tocilizumab, anakinra, abatacept e ustekinumab têm sido mostrados ser usados com resultados promissores.<sup>25–27</sup> Particularmente em cursos refratários, a administração adicional de reológicos, como análogos de prostaciclina, também pode ser administrada.<sup>28</sup> A terapia analgésica concomitante geralmente é necessária de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde.

Tabela 5 Regra ABCDE para diagnóstico estruturado de feridas 16

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| Uma anamnese                        | Os pacientes devem ser questionados não apenas sobre feridas atuais, mas também sobre feridas em o passado, comorbidades e história familiar   |
| Bactérias B                         | As bactérias raramente são a única causa de feridas crônicas, mas podem afetar significativamente a cicatrização de feridas  |
| C Clínica<br>exame                  | Além da localização das feridas, o exame clínico muitas vezes revela lesões cutâneas típicas na margem da ferida e/ou arredores da ferida, que fornecem pistas sobre as causas subjacentes ou complicações |
| D Defeituoso<br>vascular<br>sistema | Particularmente em feridas da parte inferior extremidades, o sistema vascular venoso e arterial deve pelo menos ser examinado com ultrassom  |
| Extras E                            | Existem vários outros diagnósticos procedimentos que devem ser utilizados de forma direcionada; o mais importante deles é a biópsia  |

Tabela 6 Diagnósticos sorológicos que devem ser realizados em pacientes com vasculite

|          |  |
|----------|--|
| Básico   |  |
|          | Hemograma  |
|          | PCR, ESR   |
|          | Função hepática e renal                          |
|          | Análise de urina                                 |
| Avançado |  |
|          | ANA, ENA, ANCA                                   |
|          | Anticorpos antiestreptocócicos                   |
|          | Coagulação do sangue                             |
|          | Fatores de complemento C3, C4                    |
|          | Creatina quinase, mioglobina                     |
|          | Eletrólitos                                      |
|          | Hemoculto  |
|          | HIV, hepatite                                    |
|          | Hemograma diferencial                            |
|          | Crioglobulinas, criofibrinogênios                |
|          | Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação |
|          | Esfregaço de sangue periférico                   |
|          | Fator reumatóide, anticorpos anti-CCP            |

PCR, proteína C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; ANA, anticorpos antinucleares; ENA, anticorpos de antígeno nuclear extraíveis; ANCA, anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos; HIV, vírus da imunodeficiência humana; CCP, peptídeo citrulinado cíclico.

## Vasculopatia

A vasculopatia é um grupo clínico-patológico de doenças cuja patogênese se deve principalmente à oclusão do vaso associada à coagulação e distúrbios metabólicos, problemas genéticos e infecciosos ou outras condições trombóticas (Tabela 2). Pacientes afetados por diferentes vasculopatias frequentemente apresentam sinais clínicos de hemorragia e trombose com envolvimento predominantemente cutâneo. As úlceras atípicas são uma complicação comum

Tabela 7 Versão 3 da pontuação de atividade de vasculite de Birmingham (BVAS)20

| Manifestação clínica   | Persistente pontos | Novo/Pior pontos |
|--|--------------------|------------------|
| Em geral   |                    |                  |
| Mialgia  | 1                  | 1                |
| Artralgia ou artrite   | 1                  | 1                |
| Febre $\geq 38$ °C 22  |                    |                  |
| Perda de peso $\geq 2$ kg                                    | 2                  | 2                |
| Cutâneo  |                    |                  |
| Infarto  | 1                  | 2                |
| púrpura  | 1                  | 2                |
| Úlcera   | 1                  | 4                |
| Gangrena   | 2                  | 6                |
| Outras vasculites cutâneas                                   | 1                  | 2                |
| Membranas mucosas ou olhos                                   |                    |                  |
| Úlceras na boca, granulomas                                  | 1                  | 2                |
| Úlceras genitais   | 1                  | 1                |
| Inflamação anaxial   | 2                  | 4                |
| Protose significativa  | 2                  | 4                |
| Esclerite, episclerite                                       | 1                  | 2                |
| Conjuntivite, blefarite, ceratite                            | 1                  | 1                |
| Visão embaçada   |                    | 3                |
| Perda visual repentina                                       | 2 n/a              | 6                |
| Uveíte   | 2                  | 6                |
| Alterações na retina   | 2                  | 6                |
| Ouvindo, nariz, garganta                                     |                    |                  |
| Corrimento nasal sanguinolento, crostas, úlceras, granulomas | 2                  | 4                |
| Envolvimento dos seios paranasais                            | 1                  | 2                |
| Estenose subglótica  | 3                  | 6                |
| Perda auditiva condutiva                                     | 1                  | 3                |
| Perda de audição neurosensorial                              | 2                  | 6                |
| Peito  |                    |                  |
| Chiado   |                    | 2                |
| Nódulos ou cavidades   | 1 n/a              | 3                |
| Derrame pleural, pleurisia                                   | 2                  | 4                |
| Infiltrar  | 2                  | 4                |
| Envolvimento endobrônquico                                   | 2                  | 4                |
| Hemoptise maciça, alveolar hemorragia                        | 4                  | 6                |
| Parada respiratória  | 4                  | 6                |
| Cardiovascular   |                    |                  |
| Perda de pulsos  | 1                  | 4                |
| Doença cardiovascular  | 2                  | 4                |
| Pericardite  | 1                  | 3                |
| Dor cardíaca isquêmica                                       | 2                  | 4                |
| Cardiomiopatia   | 3                  | 6                |
| Insuficiência cardíaca congestiva                            | 3                  | 6                |
| Abdominal  |                    |                  |
| Peritonite   | 3                  | 9                |
| Diarréia sangrenta   | 3                  | 9                |
| Dor abdominal isquêmica                                      | 2                  | 6                |
| Renal  |                    |                  |
| Hipertensão  | 1                  | 4                |
| Proteinúria  | 2                  | 4                |
| Hematúria  | 3                  | 6                |
| Creatinina sérica 125–249 $\mu\text{mol L}^{-1}$             | 2                  | 4                |
| Creatinina sérica 250–499 $\mu\text{mol L}^{-1}$             | 3                  | 6                |

(contínuo)

Tabela 7 (continuação)

| Manifestação clínica  | Persistente pontos | Novo/Pior pontos |
|---|--------------------|------------------|
| Creatinina sérica $\geq 500$ $\mu\text{mol L}^{-1}$                         | 4                  | 8                |
| > Aumento de 30% na creatinina ou > 25% de queda na depuração de creatinina | n/a                | 6                |
| Sistema nervoso   |                    |                  |
| Dor de cabeça   | 1                  | 1                |
| Meningite   | 1                  | 3                |
| Confusão orgânica   | 1                  | 3                |
| Convulsões (não hipertensas)  | 3                  | 9                |
| Derrame   | 3                  | 9                |
| Lesão da medula espinhal  | 3                  | 9                |
| Paralisia do nervo craniano   | 3                  | 6                |
| Neuropatia periférica sensorial   | 3                  | 6                |
| Mononeurite múltipla  | 3                  | 9                |

da maioria dos distúrbios vasculopáticos e necrose da pele é um achado clínico peculiar.<sup>29</sup> O pioderma gangrenoso (PG) é uma distúrbio inflamatório neutrofílico da ferida não caracterizado pelo infiltrado patológico da vasculite e é por isso que decidiu descrever o PG nesta seção da revisão.

#### Descobertas clínicas

As vasculopatias afetam a pele com uma variedade de desde diferentes padrões livedoides até lesões necróticas e atrofia branca.<sup>30</sup> A localização anatômica das lesões é principalmente nos membros inferiores, mas quase sempre há um envolvimento específico de partes superiores do corpo, como o tronco e parte superior dos braços, ocorrendo simultaneamente. Isso se deve ao patogênese sistêmica e progressão clínica de vasculopatias que se iniciam em vasos de pequeno e médio porte não apenas da pele, mas também em outros órgãos, como o rim e pulmão. O tamanho das lesões está relacionado ao envolvimento sistêmico e estágio da doença, variando de pequenas petéquias a grandes escaras. Tal como acontece com outras feridas inflamatórias, a aparência de uma borda azul-púrpura é típica, assim como a dor intensa. Inicial as lesões cutâneas são na maioria das vezes reversíveis se o tratamento for começado prontamente. No entanto, a progressão da doença é muitas vezes rápido, levando a complicações devastadoras. PG é único dependendo da expressão clínica, pois pode ser classificada em variantes ulcerativas, bolhosas, vegetativas e pustulosas.<sup>31</sup>

#### Patogênese

A patogênese das vasculopatias é específica para cada distúrbio diferente que resulta no final em uma oclusão vascular

(Figura 5). A calcifilaxia afeta 5% dos pacientes com insuficiência renal e pacientes em hemodiálise, mas pode aparecer também na doença renal em estágio inicial.<sup>32</sup> A patogênese é multifatorial e não totalmente compreendida, com prognóstico muito ruim e uma taxa de mortalidade entre 40% e 80% em 1 ano.<sup>33</sup> Os níveis de cálcio e fósforo estão elevados devido à

Tabela 8 Seleção de uma revisão sobre a evidência de medicamentos sistêmicos para a terapia de diferentes tipos de vasculite<sup>71</sup>

|   | Recomendação | Nível do do evidência |
|---|--------------|-----------------------|
| <b>Arterite de Takayasu</b>                       |              |                       |
| Glicocorticoide                                   | ...          | B                     |
| Metotrexato                                       | IIa          | B                     |
| Azatioprina                                       | IIa          | B                     |
| Ciclofosfamida                                    | IIb          | B                     |
| Micofenolato mofetil                              | IIb          | B                     |
| Tacrolimus  | IIb          | C                     |
| Ciclosporina                                      | IIb          | C                     |
| Tocilizumabe                                      | ...          | B                     |
| Fator de necrose tumoral inibidores               | IIa          | B                     |
| Medicamentos antiplaquetários                     | IIa          | B                     |
| <b>Arterite de células gigantes</b>               |              |                       |
| Glicocorticoide                                   | ...          | B                     |
| Pulsoterapia com esteróides                       | ...          | B                     |
| Metotrexato                                       | IIa          | ...                   |
| Ciclofosfamida                                    | IIb          | B                     |
| Azatioprina                                       | IIb          | B                     |
| Ciclosporina                                      | III          | B                     |
| Tocilizumabe                                      | ...          | ...                   |
| Infliximabe                                       | III          | B                     |
| Adalimumabe                                       | III          | B                     |
| Etanercept  | IIb          | B                     |
| Antiplaquetários                                  | IIa          | B                     |
| <b>Poliarterite nodosa</b>                        |              |                       |
| Glicocorticoide                                   | ...          | B                     |
| Pulsoterapia com esteróides                       | IIa          | C                     |
| Ciclofosfamida                                    | IIa          | ...                   |
| Metotrexato                                       | IIb          | B                     |
| Azatioprina                                       | IIb          | B                     |
| Terapia de troca de plasma                        | IIb          | C                     |
| <b>Granulomatose eosinofílica com poliangeíte</b> |              |                       |
| Glicocorticoide                                   | ...          | B                     |
| Pulsoterapia com esteróides                       | IIa          | C                     |
| Ciclofosfamida                                    | IIa          | B                     |
| Azatioprina                                       | IIa          | C                     |
| Metotrexato                                       | IIa          | C                     |
| Imunoglobulinas em altas doses                    | IIa          | B                     |
| Rituximabe  | IIb          | B                     |
| Terapia anti-interleucina-5                       | IIb          | B                     |
| Terapia anti-IgE                                  | IIb          | B                     |
| Terapia de troca de plasma                        | III          | B                     |
| <b>Vasculite por IgA</b>                          |              |                       |
| Medicamentos anti-histamínicos                    | IIb          | C                     |
| Anti-inflamatório não esteróide drogas            | IIa          | C                     |
| Glicocorticoide (GC)                              | IIa          | C                     |
| GC + azatioprina                                  | IIa          | C                     |
| GC + micofenolato mofetil                         | IIb          | C                     |
| Fator humano seco XIII concentrado                | IIa          | B                     |
| Medicamentos antiplaquetários                     | IIb          | C                     |
| GC + ciclosporina                                 | IIb          | C                     |
| Terapia de troca de plasma                        | IIb          | C                     |
| Ciclofosfamida                                    | III          | B                     |

(continuo)

Tabela 8 (continuação)

|  | Recomendação | Nível do do evidência |
|--|--------------|-----------------------|
| <b>Vasculite crioglobulinêmica</b>         |              |                       |
| Glicocorticoide                            | IIa          | B                     |
| Ciclofosfamida                             | IIa          | B                     |
| Rituximabe                                 | IIa          | B                     |
| Terapia de troca de plasma                 | IIb          | C                     |
| <b>Doença de Behçet</b>                    |              |                       |
| Glicocorticoide                            | IIa          | B                     |
| Azatioprina                                | IIa          | B                     |
| Ciclofosfamida                             | IIa          | B                     |
| Ciclosporina                               | IIb          | C                     |
| Metotrexato                                | IIb          | C                     |
| Inibidores do fator de necrose tumoral IIb |              | B                     |
| Anticoagulantes                            | IIa          | C                     |



Figura 5 Úlcera de perna na região do tornozelo causada por hidroxúria vasculopatia.

metabolismo perturbado e levar a depósitos nos vasos, que podem afetar a pele em particular, mas também o cérebro, pulmões, músculos esqueléticos e olhos. A calcificação do vaso leva a formação de microtrombos e hiperplasia fibrointimal, resultando em disfunção vascular e isquemia (Figura 6). o

A patogênese da síndrome antifosfolípide (SAF) é caracterizada por eventos imunológicos ativados a partir de anticorpos principais, como anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-b2-glicoproteína. Várias doenças autoimunes têm sido descritos como gatilhos para APS secundária. O mecanismo trombótico na SAF é em grande parte desconhecido e as hipóteses variam de disfunção das células endoteliais ao comprometimento do processo de coagulação.<sup>34</sup> A proteína C e a proteína S são dependentes de vitamina K proteínas plasmáticas cujas deficiências são herdadas ou adquiridas vasculopatias que afetam a coagulação e a fibrinólise. o patogênese da necrose de coumadin não é clara e afeta 0,1%



Figura 6 Úlceras da perna por calcifilaxia.

de pacientes recém-iniciados com coumadinas.<sup>35</sup> Parece que o tratamento diminui a atividade da proteína C e da proteína S, promovendo um estado de hipercoagulabilidade, mas também existe um efeito tóxico potencial da coumadina nos microvasos dérmicos papilares. A mutação do fator V Leiden é um defeito de coagulação que pode levar a úlceras venosas de perna pós-trombóticas e necrose cutânea, especialmente em indivíduos homocigotos afetados, devido a um aumento de até 100 vezes na tendência à trombose.<sup>36</sup> A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é um distúrbio com um estado anormal de coagulação associado a infecções, neoplasias, complicações obstétricas, anomalias vasculares, traumas e outros problemas médicos.<sup>37</sup> A crioglobulinemia e a criofibrinogenemia são vasculopatias nas quais proteínas específicas precipitam quando expostas a temperaturas frias.<sup>38</sup> Fibrina, fibronectina e fibrinogênio são as principais proteínas envolvidas na coagulação associada a criofibrinogênio. De acordo com as características imunológicas, as crioglobulinas foram classificadas em três grupos distintos:

- Tipo I com imunoglobulina monoclonal (IgG, IgA, IgM); esse tipo é frequentemente associado a malignidades linfoproliferativas ou distúrbios hematológicos
- Tipo II com imunoglobulina monoclonal ou policlonal
- Tipo III com imunocomplexo policlonal

A crioglobulinemia está associada à hepatite C crônica em aproximadamente 80% dos pacientes.<sup>39</sup> O PG é uma dermatose neutrofílica de patogênese desconhecida (Figura 7). PG pode ser idiopática



Figura 7 Pioderma gangrenoso com borda lívida inflamatória.

em metade dos pacientes e na outra metade ocorre em associação com outras doenças autoimunes, como doença inflamatória intestinal ou artrite reumatoide . IL)-1b, -6, -8, -17, -23,40

#### Diagnóstico

As investigações diagnósticas das vasculopatias incluem biópsia tecidual e exames laboratoriais. A calcifilaxia é diagnosticada através de achados clínicos e biópsia tecidual, que se caracteriza por calcificação da íntima e média de pequenos e médios

vasos de tamanho grande na derme e tecido subcutâneo.<sup>33</sup> Uma cintilografia óssea positiva é um teste confiável para o diagnóstico.<sup>40</sup> A análise sérica pode revelar hipercalcemia, hiperfosfatemia e níveis elevados de paratormônio. No entanto, esses valores não são diagnósticos conclusivos. Tempo de protrombina/tempo de tromboplastina parcial elevado, trombocitopenia, hipofibrinogenemia e produtos de degradação de fibrina elevados indicam CID e/ou púrpura fulminante. Na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) a presença de glóbulos vermelhos/esquistócitos fragmentados é patognomônica. Além disso, trombocitopenia, aumento da contagem de reticulócitos, aumento dos níveis de bilirrubina indireta, aumento dos níveis de lactato desidrogenase e ausência de haptoglobina geralmente estão presentes.<sup>41</sup> Os testes de coagulação são normais na PTT. O perfil coagulativo pode ser usado para rastrear distúrbios de coagulação associados a criofibrinogênio ou deficiência de proteína C e proteína S. O diagnóstico de SAF necessita da detecção de um ou mais eventos trombóticos arteriais ou venosos e/ou complicações da gravidez e resultados positivos no soro ou plasma em duas ou mais ocasiões separadas por períodos de pelo menos 12 semanas de anticardiolipina IgG ou IgM, -b2 glicoproteína I, anticorpos anticoagulantes lúpicos.<sup>42</sup> A crioglobulinemia tipo 1 é diagnosticada por imunoeletoforese, imunoblotting e imunofixação para avaliar as crioglobulinas monoclonais (IgM, IgA, IgG). O diagnóstico de criofibrinogenemia é feito pelas características clínicas típicas em conjunto com uma biópsia de pele. Aqui, trombos intravasculares de um eosinofílico

material amorfo são encontrados sem inflamação circundante e a presença de criofibrinogênios no plasma.<sup>43</sup>

A síndrome de embolia de colesterol é diagnosticada quando há uma história de procedimentos cirúrgicos ou terapia de anticoagulação e um biópsia de pele mostra fendas em forma de agulha em pequenos vasos.<sup>44</sup> Mesmo embora os achados histopatológicos não sejam específicos, biópsia pode ser muito útil na diferenciação da lesão PG de outros diagnósticos diferenciais. Culturas de tecidos podem descartar infecção atípica. Os exames laboratoriais são inespecíficos no PG. o diagnóstico de PG é baseado na apresentação clínica em combinação com novos escores validados.<sup>45,46</sup> Um estudo científico comparativo análise mostrou que o escore PARACELSUS é atualmente o instrumento mais confiável para confirmar a suspeita diagnóstica de PG (Tabela 9).<sup>47</sup> O diagnóstico de vasculopatia lúida requer dados clínicos, histopatológicos e laboratoriais.

As investigações laboratoriais devem excluir hipercoagulabilidade estados, distúrbios fibrinolíticos, doenças vasculares do colágeno, paraproteinemia e infecções associadas.<sup>30</sup>

### Terapia

O manejo da vasculopatia cutânea depende da etiologia da doença diagnosticada. Porque a maioria das feridas extremamente dolorosa, a terapia da dor que a acompanha é muito importante para os pacientes afetados. Além disso, uma terapia reológica de acompanhamento com heparina de baixo peso molecular ou anticoagulantes orais diretos, como rivaroxabana, são frequentemente úteis.<sup>28–30</sup> Avanços recentes na compreensão clínica do mecanismo de calcifilaxia identificaram potencial promissor alvos terapêuticos.<sup>48</sup> O tratamento consiste basicamente em três abordagens: reversão da calcificação da parede do vaso para restaurar fluxo incluindo tiosulfato de sódio como um quelante de cálcio<sup>48</sup> e suplementação de vitamina K; melhora do risco de calcifilaxia fatores e otimização do tratamento de feridas, incluindo desbridamento; e, se apropriado, oxigenoterapia hiperbárica. A gestão do PG não é padronizada e baseia-se em grande parte em séries de casos e ensaios clínicos com pequenos números de casos de pacientes tratados. A escolha do tratamento depende da

Tabela 9 Escore PARACELSUS para diagnóstico de pioderma gangrenoso (PG) 46

| Critério   | Pontos |
|--|--------|
| Curso progressivo da doença                      | 3      |
| Ausência de diagnósticos diferenciais relevantes | 3      |
| Borda violácea avermelhada da ferida             | 3      |
| Melhoria devido ao imunossupressor               | 2      |
| Forma de úlcera caracteristicamente bizarra      | 2      |
| Dor extrema (> 4/10 VAS)                         | 2      |
| Fenômeno de patergia localizada                  | 2      |
| Inflamação supurativa em histopatologia          | 1      |
| Borda da ferida minada                           | 1      |
| Doença sistêmica associada                       | 1      |

Avaliação:  $\geq 10$  pontos, PG muito provável; < 10 pontos, PG improvável. EVA, escala analógica visual.

gravidade da doença. O primeiro passo na terapia local é baseado na otimização do cuidado local de feridas. Um tecido modificado, infecção, equilíbrio de umidade e epitelização (TIME) chamado O PG-TIME<sup>49</sup> foi proposto para gerenciar adequadamente as fases inflamatória e não inflamatória do PG, evitando inicialmente desbridamento invasivo e modulação pró-inflamatória citocinas com corticosteróides aplicados topicamente ou tacrolimus. Em feridas de membros inferiores, bandagem de compressão e alívio da dor são essenciais para uma gestão ideal. Na doença grave, é necessário tratamento sistêmico. Os corticosteroides orais são o tratamento de primeira linha (prednisona 0,5–1 mg kg<sup>-1</sup> por dia). Ciclosporina (3–5 mg kg<sup>-1</sup> dia) pode ser usado como monoterapia ou em combinação com corticosteroides como agente poupador de esteroides.<sup>50</sup> Os corticosteroides podem ser combinados com imunossupressores ou drogas imunomoduladoras como colchicina, dapsona, minociclina, apremilast, talidomida, metotrexato, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, azatioprina, tacrolimus e imunoglobulinas intravenosas em altas doses.<sup>51</sup> Há evidências crescentes da eficácia muito boa de diferentes produtos biológicos, incluindo drogas anti-TNF- $\alpha$ , como infliximab,<sup>52</sup> adalimumab,<sup>53</sup> etanercept,<sup>54</sup> anti-IL-12/23: ustekinumab,<sup>55</sup> anti-IL-1: anakinra,<sup>56</sup> canakinumab<sup>57</sup> ou pequenas moléculas como JAK/ Inibidores de STAT: tofacitinibe.<sup>58</sup> Uma abordagem de tratamento válida para cursos graves de PG podem ser uma combinação inicial de drogas e, em seguida, a manutenção da remissão com um regime menos tóxico de terapêutica local após a atividade da doença estar sob controle. O sucesso do tratamento geralmente pode ser bem controlado clinicamente pela redução da dor e das bordas lívidas eritematosas.

### Manejo moderno de feridas em processos inflamatórios ferimentos

O tratamento de feridas inflamatórias deve ser realizado de acordo com os princípios do tratamento moderno de feridas úmidas.<sup>59</sup> Como uma característica comum da maioria das feridas inflamatórias é a dor extrema, atenção especial deve ser dada às trocas de curativos atraumáticos e à implementação da dor local terapia. Aqui, analgésicos localmente eficazes como o ibuprofeno em curativos,<sup>60</sup> lidocaina em creme de cloridrato<sup>61</sup> ou morfina em hidrogel<sup>62</sup> (Tabela 10) pode ser usada para apoiar manejo da dor. Como muitos pacientes recebem terapia imunossupressora, terapias antimicrobianas para feridas, como polihexanida ou prata, devem ser usadas.<sup>63</sup> Além disso, feridas especiais curativos estão cada vez mais disponíveis e são projetados para ativamente intervir nas cascatas inflamatórias. Devido aos novos achados fisiopatológicos na fisiopatologia da inflamação, <sup>64,65</sup> terapias de feridas que modulam, por exemplo,

Tabela 10 Formulação de um hidrogel de morfina para tratamento de feridas 61

|   |                 |
|---|-----------------|
| Cloridrato de morfina trihidratado                | 0,1 g           |
| Sal de sódio do ácido etilenodiamina tetraacético | 0,1 g           |
| Hidroxietilcelulose 400                           | 4,5 g           |
| Concentrado de Lavasept/polihexanida 20%          | 0,2 ml          |
| Água purificada (EuAB)                            | anúncio 100,0 g |

metaloproteinases, 66 valores de pH67 ou atividade de macrófagos 68 são agora opções terapêuticas adicionais interessantes. Como a terapia de compressão reduz o edema inflamatório, quase todos os pacientes com feridas nas extremidades inferiores se beneficiarão da terapia de compressão. Baixa pressão, em torno de 20 mmHg, pode suportar a terapia de forma adequada, causar menos dor e, assim, melhorar a adesão. 69 O valor da taxa de cicatrização foi considerado um método preciso de significância prognóstica em úlceras inflamatórias em comparação com outras úlceras atípicas. 70

## Conclusões

As doenças inflamatórias da pele são um grupo heterogêneo que muitas vezes pode levar a feridas muito dolorosas e mal cicatrizadas devido à inflamação vascular e/ou oclusão vascular. As doenças complexas subjacentes levam ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Biópsias de tamanho suficiente e de áreas representativas são particularmente importantes para o diagnóstico. Os dermatologistas desempenham um papel importante no diagnóstico precoce e correto e no início do tratamento adequado e oportuno desses pacientes para prevenir complicações e retardo na cicatrização de feridas. O manejo desses pacientes requer uma abordagem multidisciplinar que leva em consideração o envolvimento sistêmico, comorbidades e complicações. O manejo da dor e o cuidado local da ferida são uma etapa fundamental no regime de tratamento que melhora a qualidade de vida dos pacientes e o processo de cicatrização da ferida. A falta de evidências de alta qualidade de ensaios clínicos geralmente impede recomendações concretas para estratégias padronizadas em diagnóstico e terapia. Portanto, mais ensaios clínicos randomizados devem ser conduzidos para melhor padronizar os regimes para diferentes tipos de doenças inflamatórias da pele e as feridas resultantes.

## Referências

- Schneider C, Stratman S, Kirsner RS. Úlceras de membros inferiores. *Med Clin Norte Am* 2021; 105:663-79.
- Korber A, Klode J, Al-Benna S et al. Etiologia de úlceras crônicas de perna em 31.619 pacientes na Alemanha analisados por uma pesquisa especializada. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:116-21.
- Dissemond J, Strohal R, Mastricola D et al. Validade do escore do Índice Terapêutico para Infecções Locais: uma análise retrospectiva europeia. *J Tratamento de Feridas* 2020; 29:726-34.
- Watts RA, Pista S, Scott DGI. O que se sabe sobre a epidemiologia das vasculites? *Melhor Prática Res Clin Rheumatol* 2005; 19:191-207.
- Papi M, Papi C. Úlceras vasculíticas. *Int J Lesões Extremas Baixas* 2016; 15:6-16.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revisou a nomenclatura de vasculites da Conferência Internacional de Consenso de Chapel Hill. *Artrite Reum* 2013; 65:1-11.
- Sunderkotter CH, Zelger B, Chen KR et al. Nomenclatura de vasculites cutâneas: adendo dermatológico à nomenclatura de vasculites da Conferência Internacional de Consenso de Chapel Hill revisada em 2012. *Artrite Reumatol* 2018; 70:171-84.
- Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Envolvimento cutâneo em vasculite sistêmica. *Autoimmun Rev* 2013; 12:467-76. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.005>.
- Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculite – o que precisamos saber? Uma revisão de literatura. *Int J Lesões Extremas Baixas* 2018; 17:218-26.
- Jokenhofer F, Gollnick H, Herberger K et al. Etiologia, comorbidades e cofatores de úlceras crônicas de perna: avaliação retrospectiva de 1000 pacientes de 10 centros especializados de tratamento de feridas dermatológicas na Alemanha. *Ferida Interna J* 2014; 13:821-8.
- Korber A, Schadendorf D, Dissemond J. [Causas de úlceras de perna. Análise dos dados de um centro de tratamento de feridas dermatológicas]. *Hautarzt* 2009; 60:483-8.
- Shanmugam VK, Angra D, Rahimi H, McNish S. Feridas vasculíticas e autoimunes. *J Vasc Surg Venous Lymph Disord* 2017; 5:280-92.
- Mekkes JR, Loots MA, van der Wal AC, Bos JD. Incidência aumentada de hipercoagulabilidade em pacientes com úlceras de perna causadas por vasculite leucocitoclástica. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:104-7.
- Julanon N, Chularojanamontri L, Sitthinamsuwan P, Sukpanichnant S. Múltiplas úlceras faciais como apresentação de granulomatose localizada com poliangeíte associada a doença relacionada a IgG4. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46:610-13.
- Oz RS, Onajin O, Harel L et al. Úlcera tipo pioderma gangrenoso como uma manifestação de granulomatose pediátrica com poliangeíte. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021; 19:81.
- Dissemond J, Bultmann A, Gerber V et al. Diagnóstico e tratamento de feridas crônicas: padrões atuais da Iniciativa Alemã para Feridas Crônicas e. V. *J Tratamento de Feridas* 2017; 26:727-32.
- Ratzinger G, Zelger BG, Carlson JA et al. Roda vasculítica – uma abordagem algorítmica para vasculites cutâneas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13:1092-117.
- Gonzalez CD, Florell SR, Bowen AR et al. Vasculite histopatológica da borda periúlceras: um estudo de corte retrospectivo. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:1353-7.
- Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J et al. Feridas atípicas. Melhor prática clínica e desafios. *J Tratamento de Feridas* 2019; 28 (Suplemento 6):1-92.
- Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O et al. Um estudo transversal do Birmingham Vasculitis Activity Score versão 3 em vasculite sistêmica. *Reumatologia* 2011; 50:899-905.
- Li B, Ren Q, Ling J et al. Relevância clínica da proporção de neutrófilos para linfócitos e volume médio de plaquetas na púrpura de Henoch-Schonlein pediátrica: uma meta-análise. *Bioengenharia* 2021; 12:286-95.
- Dissemond J, Erfurt-Berge C, Goerge T et al. Terapias sistêmicas para úlceras de perna. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16:873-90.
- Mustapha N, Barra L, Carette S et al. Eficácia da leflunomida no tratamento da vasculite. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (Suplemento 129):114-18.
- Tieu J, Smith R, Basu N et al. Rituximab para manutenção da remissão em vasculite associada a ANCA: diretrizes de consenso de especialistas. *Reumatologia (Oxford)* 2020; 59:24-32. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez640>.
- Conway R, O'Neill L, Gallagher P et al. Ustekinumab para arterite de células gigantes refratária: um estudo prospectivo de 52 semanas. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48:523-8.
- Ferrara G, Giani T, Caparello MC et al. Anakinra para a doença de Kawasaki resistente ao tratamento: evidências de uma revisão da literatura. *Paedi atr Drogas* 2020; 22:645-52.
- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Ensaio de tocilizumab na arterite de células gigantes. *N Engl J Med* 2017; 377:317-28.
- Cacione DG, Macedo CR, do Carmo Novaes F, Baptista-Silva JC. Tratamento farmacológico da doença de Buerger. Sistema de banco de dados Cochrane Rev 2020; 5:CD011033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011033.pub4>.
- Janowska A, Dini V, Oranges T et al. Úlceras atípicas: diagnóstico e tratamento. *Clin Interv Envelhecimento* 2019; 14:2137-43.
- Alavi A, Hafner J, Dutz JP et al. Vasculopatia livedoide: uma análise aprofundada usando uma abordagem Delphi modificada. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:1033-42.
- Maverakis E, Marzano AV, Le ST et al. Pioderma gangrenoso. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:81.

- 32 Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calcifilaxia. *N Engl J Med* 2018; 379:399–400.
- 33 Kodumudi V, Jeha GM, Mydlo N, Kaye AD. Manejo da calcifilaxia cutânea. *Adv Ther* 2020; 37:4797-807.
- 34 El Hasbani G, Taher AT, Sciascia S, Uthman I. Síndrome antifosfolípide: a necessidade de novos critérios de classificação internacional. *Especialista Rev Clin Immunol* 2021; 17:385-94.
- 35 Nsaful J, Adjei YO, Dedey F et al. Necrose cutânea induzida por varfarina: uma condição rara. *Gana Med J* 2020; 54:269-73.
- 36 Pejčić S, Savic N, Paripovic M et al. Trombose do enxerto vascular secundária à resistência à proteína C ativada: relato de caso e revisão da literatura. *Vascular* 2014; 22:71-6. doi: <https://doi.org/10.1177/1708538113478414>.
- 37 Iba T, Warkentin TE, Connors JM, Levy JH. Estratégias terapêuticas em pacientes com coagulopatia e coagulação intravascular disseminada: conhecimento das características fase-dependentes. *Minerva Med* 2021; 112:701-12. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07469-3>.
- 38 Berentsen S, Malecka A, Randen U, Tjønnfjord GE. Doença da aglutinina fria: onde estamos e para onde vamos? *Clin Adv Hematol Oncol* 2020; 18:35-44.
- 39 Basile U, Napodano C, Marino M et al. Crioglobulinas: efetores putativos da resposta imune adaptativa. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (Supl.) 129:171–9.
- 40 Paul S, Rabito CA, Vedak P et al. O papel da cintilografia óssea no diagnóstico da calcifilaxia. *JAMA Dermatol* 2017; 153:101–3.
- 41 Gomez-Segu y I, Pascual Izquierdo C, de la Rubia Comos J. Melhores práticas e recomendações para regimes de drogas e troca de plasma para púrpura trombocitopênica trombótica imune. *Especialista Rev Hematol* 2021; 14:707-19. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1956898>.
- 42 Caliz C, Caliz R, Díaz del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M et al. Recomendações da Sociedade Espanhola de Reumatologia para síndrome antifosfolípide primária. Parte I: Diagnóstico, avaliação e tratamento. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2020; 16 (2 Pt 1): 71–86. [Artigo em inglês, espanhol] doi:<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.11.003>.
- 43 Grada A, Falanga V. Úlceras cutâneas induzidas por criofibrinogenemia: revisão e critérios diagnósticos. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18:97-104.
- 44 Ozkok A. Síndrome de embolização de colesterol: perspectiva atual. *Vasc Health Risk Management* 2019; 15:209-20.
- 45 Maverakis E, Ma C, Shinkai K et al. Critérios diagnósticos de pioderma gangrenoso ulcerativo: um consenso Delphi de especialistas internacionais. *JAMA Dermatol* 2018; 154:461-6.
- 46 Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA et al. A pontuação PARACELUS: uma nova ferramenta de diagnóstico para pioderma gangrenoso. *Br J Dermatol* 2019; 180:615-20.
- 47 Haag C, Hansen T, Hajar T et al. Comparação de três quadros diagnósticos para pioderma gangrenoso. *J Invest Dermatol* 2021; 141:59-63.
- 48 Peng T, Zhuo L, Wang Y et al. Revisão sistemática do tio sulfato de sódio no tratamento da calcifilaxia em pacientes com doença renal crônica. *Nefrologia* 2018; 23:669-75.
- 49 Janowska A, Oranges T, Fissi A et al. PG-TIME: uma abordagem prática para o manejo clínico do pioderma gangrenoso. *Dermatol Ther* 2020; 33:e13412.
- 50 Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE et al. Comparação dos dois tratamentos mais usados para pioderma gangrenoso: resultados do estudo controlado randomizado STOP GAP. *BMJ* 2015; 350:2958.
- 51 Patel F, Fitzmauric S, Duong C et al. Estratégias eficazes para o manejo do pioderma gangrenoso: uma revisão abrangente. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:525-31.
- 52 Dini V, Romanelli M, Bertone MS et al. Melhora do pioderma gangrenoso idiopático durante o tratamento com anticorpo monoclonal anti-fator de necrose tumoral alfa. *Int J Lesões Extremas Baixas* 2007; 6:108-13.
- 53 Ben Abdallah HB, Fogh K, Bech R. Pioderma gangrenoso e inibidores do fator de necrose tumoral alfa: uma revisão semi-sistemática. *Ferida Interna J* 2019; 16:511-21.
- 54 Herberger K, Dissemond J, Bruggestrat S et al. Biológicos e imunoglobulinas no tratamento do pioderma gangrenoso – análise de 52 pacientes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17:32-41.
- 55 Lopez Gonz alez J, L azaro S aez M, Moreno Moraleda I, Hernandez Mart ınez A. Pioderma gangrenoso resolvido pela terapia com ustekinumab. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 44:299-300.
- 56 O'Connor C, Gallagher C, Hollywood A et al. Anakinra para pioderma gangrenoso recalcitrante. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46:1558-60. <https://doi.org/10.1111/ced.14809>.
- 57 Kolios AG, Maul JT, Meier B et al. Canaquinumabe em adultos com pioderma gangrenoso refratário a esteroides. *Br J Dermatol* 2015; 173:1216-23.
- 58 Kochar B, Herfarth N, Mamie C et al. Tofacitinibe para o tratamento de pioderma gangrenoso. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 991-3.
- 59 Dissemond J, Assenheimer B, Engels P et al. MOIST – um conceito para o tratamento tóxico de feridas crônicas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15:443-5.
- 60 Romanelli M, Dini V, Polignano R et al. O curativo de espuma de liberação lenta de ibuprofeno reduz a dor da ferida em feridas exsudativas dolorosas: descobertas preliminares de um estudo internacional da vida real. *J Dermatol Treat* 2009; 20:19-26.
- 61 Janowska A, Papa G, Romanelli M et al. Cloridrato de lidocaína a 5% creme para alívio da dor em feridas: um estudo observacional multicêntrico. *J Invest Surg* 2020; 24:1–4.
- 62 Dissemond J, Augustin M, Eming S et al. Cuidados modernos com feridas – aspectos práticos do tratamento tópico não intervencionista de pacientes com feridas crônicas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12:541-54.
- 63 Kramer A, Dissemond J, Kim S et al. Consenso sobre antisepsia de feridas: Atualização 2018. *Skin Pharmacol Physiol* 2018; 31:28-58.
- 64 Eming SA, Wynn TA, Martin P. Inflamação e metabolismo no reparo e regeneração tecidual. *Ciência* 2017; 356:1026-30.
- 65 Zakiyanov O, Chocov a Z, Hruskov a Z et al. Matriz metaloproteínas e seus inibidores teciduais: uma avaliação de novos biomarcadores na vasculite associada ao ANCA. *Folia Biol* 2019; 65:227-36.
- 66 Dissemond J, Augustin M, Dietlein M et al. Eficácia de curativos inibidores de MMP no tratamento de feridas crônicas: uma revisão sistemática. *J Tratamento de Feridas* 2020; 29:102-18.
- 67 Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influência do pH na cicatrização de feridas: uma nova perspectiva para a terapia de feridas? *Arch Dermatol Res* 2007; 298:413-20.
- 68 Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R et al. Por que as úlceras venosas de perna têm dificuldade de cicatrização: visão geral da fisiopatologia, consequências clínicas e tratamento. *J Clin Med* 2020; 10:E29.
- 69 Rabe E, Foldi E, Gerlach H et al. [Terapia de compressão médica das extremidades com meias de compressão médica (MCS), bandagens de compressão flebológicas (PCB) e sistemas de compressão adaptativa médica (MAC)]. *Hautarzt* 2021; 72:137-52.
- 70 Janowska A, Romanelli M, Oranges T et al. Indicadores prognósticos de cicatrização de feridas atípicas: uma série de casos. *Int J Low Extrem Wound* 2020; [Online antes da impressão]. <https://doi.org/10.1177/1534734620970292>.
- 71 Isobe M, Amano K, Arimura Y et al. Diretriz JCS 2017 sobre o manejo da síndrome de vasculite – versão resumida. *Circ J* 2020; 84:299-359.