

Uma breve descrição sobre vasculite urticariforme

A brief description of urticarial vasculitis

DOI:10.34119/bjhrv4n4-244

Recebimento dos originais: 16/07/2021

Aceitação para publicação: 16/08/2021

Larissa Caroline Rodrigues

Acadêmica do Quarto Ano de Medicina no Centro Universitário Atenas
Endereço: Avenida Bias Fortes, Nº 450, Bairro Bandeirantes, Paracatu – MG, Brasil
E-mail: larissacarolinerodrigues@outlook.com

Nathália Vieira Tavares

Acadêmica do Quarto Ano de Medicina no Centro Universitário Atenas
Endereço: Avenida Bias Fortes, Nº 604, Bairro Bandeirantes, Paracatu – MG, Brasil
E-mail: nathalia_vieira16@hotmail.com

Bruna Albernaz Costa Couto

Acadêmica do Quarto Ano de Medicina no Centro Universitário Atenas
Endereço: Rua Cláudio, Nº 74, Bairro Prado, Belo Horizonte – MG, Brasil
E-mail: brunaalbernazcostacouto@gmail.com

Gabriela Teixeira Lima

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Atenas
Endereço: Rua Brigadeiro Faria Lima, Qd 10, Lt 12, Setor São Francisco, Jussara – GO,
Brasil
E-mail: gabriela.tl@hotmail.com

Giovanna Luisa Martins Vargas

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Atenas
Endereço: Rua F, Nº 120, Condomínio Morada do Sol, Alto do Córrego, Paracatu –
MG, Brasil
E-mail: giovannamvargas@hotmail.com

Letícia Prieto Trindade

Graduada em Medicina pela Universidade de Rio Verde
Endereço: Rua 25 Sul, Nº 545, Residencial Gramado, Apto 16, Setor Sul, Goianésia –
GO, Brasil
E-mail: letprieto@hotmail.com

Rafael Marcos Dias Costa

Graduado em Medicina pela Universidade de Rio Verde
Endereço: Rua 25 Sul, Nº 545, Residencial Gramado, Apto 16, Setor Sul, Goianésia –
GO, Brasil
E-mail: rafaelfamego@gmail.com

Vivian Maria Alcântara Raulino

Graduada em Medicina pela Faculdade Integral Diferencial (FACID – PI), Residência de Clínica Médica pelo Hospital Regional do Paranoá
Endereço: Área Especial 4, Lote E/F, Edifício Isla Life, Apto 603, Bloco A, Guará 2 – DF, Brasil
E-mail: vivianraulino@hotmail.com

RESUMO

A vasculite urticariforme é uma entidade clinicopatológica rara que se caracteriza como uma das formas de apresentação da vasculite leucocitoclástica dos pequenos e médios vasos sanguíneos. Trata-se de uma patologia que pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais prevalente na quinta década de vida, e manifestando-se com maior incidência entre as mulheres. Sua etiologia não é totalmente conhecida, estando provavelmente relacionada à deposição de imunocomplexos em arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares presentes na pele. Em geral, possui uma semelhança clínica em relação à urticária, porém a vasculite urticariforme surge acompanhada de dor, ardência e sensação de queimadura e, menos frequentemente, associa-se com prurido.

Palavras-Chave: Vasculite Leucocitoclástica, Vasculite Urticariforme, Doença Inflamatória.

ABSTRACT

Urticarial vasculitis is a rare clinicopathological entity that is characterized as one of the forms of presentation of leukocytoclastic vasculitis of the small and medium blood vessels. It is a pathology that can occur at any age, being more prevalent in the fifth decade of life, and manifesting itself with the greater incidence among women. Its etiology is not fully known, being probably related to the deposition of immune complexes in arterioles, capillaries, and postcapillary venules present in the skin. In general, it has a clinical similarity to urticaria, but urticarial vasculitis is accompanied by pain and burning sensation and, less frequently, is associated with pruritus.

Keywords: Leukocytoclastic Vasculitis, Urticarial Vasculitis, Inflammatory Disease.

1 INTRODUÇÃO

A vasculite urticariforme (VU) é uma entidade clinicopatológica rara (PINTO-ALMEIDA et al., 2013) que se caracteriza como uma das formas de apresentação da vasculite leucocitoclástica dos pequenos e médios vasos sanguíneos.

Suas lesões assemelham-se com as manifestações cutâneas presentes na urticária (BARREIRA et al., 2010). Caracterizam-se com erupções eritematosas que apresentam alterações histológicas quando comparadas com as lesões presentes na urticária (SARAIVA, 2019), além de apresentar também o envolvimento de vênulas pós-capilares (MENEGHELLO et al., 2011).

A vasculite urticariforme representa um conjunto de doenças com manifestações que variam desde uma urticária com o mínimo componente de vasculite, ao extenso comprometimento sistêmico com pouca lesão de pele (MENEGHELLO et al., 2011).

2 OBJETIVO

Relatar a respeito da vasculite urticariforme com o intuito de tornar essa rara patologia mais conhecida no meio médico e, dessa forma, auxiliar na identificação da doença e dos seus subtipos.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura em que foram compilados artigos obtidos nas bases de dados PubMed, Lilacs, SciELO e Google Scholar publicados entre os anos de 2004 e 2020. Os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) utilizados foram: “vasculite leucocitoclástica”, “vasculite urticariforme” e “doença inflamatória”. Os critérios de inclusão consistiram em estudos na íntegra publicados nos idiomas: português, espanhol e inglês, compreendidos no período adotado, além da relevância e temática compatível com o objetivo do estudo.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EPIDEMIOLOGIA

A vasculite urticariforme (VU) é uma entidade clinicopatológica incomum que pode ser hipocomplementêmica (com baixos níveis de complemento C1q e C4 e com níveis de complemento C3 de diminuição variável), ocorrendo quase que exclusivamente em pacientes do sexo feminino, ou normocomplementêmica (com níveis normais de complemento C1q, C4 e C3).

Pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais prevalente na quinta década de vida, sendo que as mulheres apresentam incidência duas vezes maior do que os homens de apresentarem VU (LORICERA, et al., 2014).

A prevalência relatada dessa vasculite varia em cerca de 5 a 10% nos pacientes com urticária crônica, nos quais os episódios de urticária estão caracteristicamente associados à vasculite leucocitoclástica. No entanto, o infiltrado inflamatório de linfócitos e eosinófilos, caracterizado como infiltrado misto, é observado com mais frequência do que o infiltrado isolado de leucócitos (CAU et al., 2018).

Ocorre em cerca de 30% dos pacientes com Síndrome de Sjögren e em 20% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Pode ocorrer também durante infecções (como as causadas pelos vírus da hepatite C e da hepatite B1, HIV, sífilis e mononucleose infecciosa), pelo uso de medicamentos, gamopatias monoclonais com marcadores IgM ou IgG positivos, doenças do soro, neoplasias (como leucemias ou tumores de mama, hipófise, tireoide, cólon e pâncreas), deficiências hereditárias do complemento, exposição à radiação ultravioleta ou ao frio, após prática de exercício físico e na Síndrome de Schnitzler (MENEGHELLO et al., 2011).

CAUSAS

Não se conhece a causa exata da vasculite urticariforme, mas provavelmente está relacionada à deposição de imunocomplexos em arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares presentes na pele. Ao se depositarem nos pequenos vasos sanguíneos, os imunocomplexos atuam como desencadeadores da cascata do complemento (MENEGHELLO et al., 2011).

A deposição de imunocomplexos constitui o mecanismo patogênico da vasculite leucocitoclástica, geralmente envolvendo imunoglobulinas IgG e IgM, que geram a ativação da cascata do complemento, como produção de fatores quimiotáticos para leucócitos (como o C5) e a expressão das moléculas de adesão. Dessa maneira, os neutrófilos migram para a região, liberando substâncias enzimáticas e derivados reativos do oxigênio, cuja ação é eliminar os antígenos. O processo inflamatório reacional é intenso e causa lesão na parede vascular, o que leva ao aumento da permeabilidade desses vasos, com saída de fluídos e extravasamento de hemácias (BRASILEIRO et al., 2004).

Acredita-se que tal processo também lese células neutrofílicas, com subsequente liberação de substâncias inflamatórias. Em um estudo recente, Ghersetich e outros autores observaram que na patogênese das lesões tardias da vasculite pode estar presente uma resposta imune mediada por células e que as células de Langerhans e os linfócitos poderiam contribuir para a perpetuação do processo inflamatório. Além disso, as citocinas liberadas pelos leucócitos (como o fator de necrose tumoral-alfa) poderiam estimular a liberação do fator de inibição do ativador de plasminogênio (PAI) e alterar a secreção do ativador de plasminogênio endotelial, contribuindo para a redução da atividade fibrinolítica, fazendo com que houvesse o desencadeamento da deposição intravascular de fibrina e o surgimento das áreas de necrose (BRASILEIRO et al., 2004).

A VU pode ser um processo idiopático local ou ainda pode estar associada a doenças sistêmicas, principalmente doenças autoimunes do tecido conjuntivo, infecções,

uso de drogas ou doenças malignas (PINTO-ALMEIDA et al., 2013), podendo ocorrer de forma generalizada ou limitada à pele (MENEGHELLO et al., 2011). Na maioria dos casos, apresenta-se com manifestação idiopática (CAU et al., 2018).

Quando acomete a faixa pediátrica, a vasculite urticariforme geralmente é precedida por uma infecção do trato respiratório superior (IMBERNÓN-MOYA et al., 2017).

Atualmente são conhecidos ao menos três subtipos de VU: forma normocomplementêmica, forma hipocomplementêmica e síndrome de vasculite hipocomplementêmica.

A forma normocomplementêmica, que compreende entre 70% a 80% dos casos, geralmente é idiopática, benigna, autolimitada e restrita à pele.

A forma hipocomplementêmica apresenta-se na maioria dos casos em associação com doença inflamatória sistêmica, como artrite (50%), asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (20%) e doença intestinal (20%). É essa forma de apresentação que apresenta relação com a manifestação do LES e da Síndrome de Sjögren.

A síndrome de vasculite hipocomplementêmica é uma condição potencialmente grave e em geral está associada a anticorpos presentes em uma região similar ao colágeno do C1q. Está relacionada, em quase 100% dos casos, com irite, uveíte, episclerite, angioedema e doença pulmonar obstrutiva (MENEGHELLO et al., 2011).

A vasculite urticariforme comumente se apresenta com um número considerável de neutrófilos intactos e degenerados, resultando em “poeira nuclear”, que juntamente com edema de derme e necrose fibrinoide de vasos sanguíneos de pequeno diâmetro da derme superficial, compõem o padrão histopatológico típico dessa doença.

Recentemente, alguns autores mostraram que a fração ativada do complemento C5, quando ligada ao seu receptor na membrana dos neutrófilos, ativa essas células e passa a expressar fator tecidual em suas membranas citoplasmáticas. Além disso, o C5a pode induzir trombose aumentando a expressão de fator tecidual em células endoteliais e de monócitos em camundongos. Ritis e demais autores relataram em publicação recente que os mesmos resultados foram obtidos em humanos. A expressão do fator tecidual pode ativar a via extrínseca da coagulação gerando trombina e fibrina, que, sob fibrinólise, podem produzir dímero-D, sendo essa produção mais intensa durante o período de maior atividade da vasculite urticariforme (CRIADO et al., 2013).

Os medicamentos foram implicados em cerca de 10% dos casos de vasculite, sendo que o Diltiazem, a Cimetidina, os antibióticos como um todo, o Interferon, os anti-

inflamatórios não esteroidais (AINEs) em sua totalidade e o Iodeto de Potássio permanecem como drogas comumente implicadas. Glatiramer, Glimepirida, Enalapril, Telmisartan e Levetiracetam também foram relatados como desencadeantes de vasculite urticariforme, porém em menores proporções. Os fármacos parecem provocar vasculite urticariforme após um período variável da sua utilização, independentemente da dose e da frequência de administração do fármaco pelo paciente (CAU et al., 2018).

QUADRO CLÍNICO

Apesar de existir uma semelhança clínica em relação à urticária, a vasculite urticariforme surge, geralmente, acompanhada de dor (SARAIVA, 2019), ardência e sensação de queimadura e, menos frequentemente, associa-se com prurido (VALLE et al., 2016), persistindo, tipicamente, por mais de 24 horas.

Entre os doentes que apresentam vasculite urticariforme podem ser distinguidos dois grupos: com nível normal ou baixo de complemento.

Pacientes com vasculite urticariforme hipocomplementêmica (HUV) são mais propensos a apresentarem manifestações sistêmicas, nas quais se incluem sintomas constitucionais como febre, mal-estar geral, fadiga, dor abdominal, doença pulmonar obstrutiva, artralgia, artrite, serosite, glomerulonefrite, nefrite intersticial e fenômeno de Raynaud. Em 40% dos pacientes há a evolução com angioedema facial e laríngeo, associado a estridor e dispneia. Pode haver acometimento pulmonar em 30% dos casos, apresentando tosse, dispneia e hemoptise (DOMINGUES et al., 2011). Alguns pacientes podem ainda manifestar conjuntivite, episclerite e uveíte associadamente à vasculite urticariforme (SARAIVA, 2019). Úlceras cutâneas ou danos em múltiplos órgãos, como pulmões, olhos e rins, não são incomuns de ocorrer (CAU et al., 2018).

Outros casos, especialmente na síndrome de vasculite hipocomplementêmica, podem causar envolvimento dos pulmões e de outros órgãos com risco de vida e períodos de imunossupressão intensa (MENEGHELLO et al., 2011).

Mesmo na ausência de sintomas sistêmicos, os pacientes com HUV precisam de acompanhamento cuidadoso, visto que a progressão para uma síndrome multissistêmica não é incomum (PINTO-ALMEIDA et al., 2013).

Ao contrário da urticária idiopática, as lesões da VU perduram por mais de dois dias, com duração média entre 72 a 96 horas. Frequentemente as lesões têm um componente purpúrico e desaparecem deixando uma hiperpigmentação pós-inflamatória residual. Acomete principalmente tronco e extremidades, apresentando uma duração média da doença de três anos (MENEGHELLO et al., 2011).

Os pacientes que apresentam níveis séricos normais de complemento possuem uma doença mais branda (MENEGHELLO et al., 2011).

Uma significativa mortalidade é observada devido ao comprometimento considerável da qualidade de vida. Pacientes com VU frequentemente experimentam depressão e ansiedade associadamente, com estudos mostrando uma correlação positiva entre a intensidade da coceira e a gravidade da depressão. Os pacientes queixam-se repetidamente com síndromes de dor recorrente, cefaleia tensional e fibromialgia, além de distúrbios psiquiátricos como histeria, hipocondria e distúrbio de estresse pós-traumático (CHERREZ-OJEDA, et al., 2018).

DIAGNÓSTICO

Na vasculite urticariforme, assim como em outras doenças inflamatórias da pele, o manejo deve ter como objetivo quatro pilares: (a) excluir diagnósticos diferenciais, principalmente urticária espontânea crônica; (b) identificar gatilhos relevantes e/ou causas subjacentes; (c) avaliar atividade da doença, impacto e controle; e (d) tratamento adequado (KOLKHIR et al., 2020).

Para fechar o diagnóstico de vasculite urticariforme é obrigatório excluir doenças sistêmicas de base (PINTO-ALMEIDA et al., 2013). A biópsia cutânea de uma lesão é também necessária para auxiliar no diagnóstico (VALLE et al., 2016).

O diagnóstico de vasculite urticariforme deve ser considerado na presença de urticária persistente com achados clínicos sugestivos, achados sorológicos ou evidência de doença sistêmica.

Ao exame histopatológico, a VU demonstra sinais de vasculite leucocitoclástica como lesão do endotélio das vênulas pós-capilares, extravasamento de hemácias, fragmentação de leucócitos com debris nucleares, deposição de fibrina perivascular e infiltrado com predomínio de neutrófilos, na grande maioria dos casos. Pode ainda haver elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), FAN positivo e anti-DNA de dupla hélice positivos em 24% dos pacientes. As frações do complemento podem ser indetectáveis ou mesmo normais.

Os pacientes cujos níveis séricos de complemento permanecem normais durante as crises frequentemente têm uma doença autolimitada e demandam pouca terapia. Nesses casos, geralmente, as queixas são apenas de ordem estética e um breve curso de corticoterapia oral pode resolvê-las (MENEGHELLO et al., 2011).

O diagnóstico de vasculite urticariforme induzida pelo uso de drogas, na maioria dos casos, ocorre por exclusão de outras causas conhecidas. Deve-se realizar a correlação

temporal e clinicopatológica entre a ingestão da droga e o surgimento das erupções cutâneas e melhora dos sintomas após a suspensão do medicamento suspeito ou, ainda, provocação com o medicamento após reexposição (CAU et al., 2018).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Um dos grandes exemplos para diagnóstico diferencial da vasculite urticariforme é a urticária (JOÃO, 2017).

Outra condição a ser excluída é a artrite urticariforme, caracterizada por surtos de artrite, urticária com duração menor que 24 horas e angioedema facial em pacientes HLA-B51 positivos.

Deve-se também descartar a presença de doenças do tecido conjuntivo subjacente, principalmente o LES, e ainda uma provável malignidade (LORICERA, et al., 2014).

Lesões urticariformes anulares presentes em crianças devem obrigatoriamente estabelecer um diagnóstico diferencial com urticária multiforme, urticária comum, edema hemorrágico agudo da infância, eritema marginatum, eritema anular centrifugo, eritema anular na infância, eritema multiforme, Síndrome de Sweet, Schönlein-Henoch, púrpura, LES, vasculites sistêmicas e doença do soro (IMBERNÓN-MOYA, et al., 2017).

TRATAMENTO

O tratamento da vasculite urticariforme é direcionado à resolução da condição subjacente (PINTO-ALMEIDA et al., 2013).

Os casos com complemento normal ou apresentação idiopática geralmente respondem a anti-histamínicos ou AINEs. Pacientes com organopatia ou doença grave requerem corticosteroides sistêmicos ou outros medicamentos modificadores do curso da doença, como Hidroxicloroquina, Colchicina, Dapsona, Azatioprina ou Ciclofosfamida (CAU et al., 2018).

Os anti-histamínicos são úteis para o alívio sintomático da coceira e geralmente são prescritos para doença cutânea leve sem envolvimento sistêmico. Os corticosteroides orais são utilizados para controlar a exacerbação dos sintomas cutâneos ou sistêmicos, sendo administrados em pacientes com maiores manifestações (GHAZANFAR; THOMSEN, 2015).

As decisões terapêuticas na síndrome de vasculite hipocomplementêmica devem ser individualizadas de acordo com o estado clínico do paciente. Há relatos de sucesso terapêutico em pacientes com a utilização de Colchicina na dose de 0,6mg com duas administrações diárias, dose que costuma ser bem tolerada. O uso da Dapsona também tem sido muito indicado. Nos casos mais graves e refratários, a Azatioprina tem

apresentado resultados satisfatórios. Porém, há ainda pacientes que não respondem bem a nenhum dos tratamentos administrados (MENEGHELLO et al., 2011).

Anticorpos monoclonais, como Omalizumabe, também foram sugeridos para o tratamento da vasculite urticariforme. O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE humanizado que foi recentemente aprovado para o tratamento da urticária crônica. Estudos demonstraram que o Omalizumabe reduz significativamente a atividade e os sintomas da urticária crônica, além de também reduzir a necessidade de medicação adicional e ainda melhora a qualidade de vida. Os estudos clínicos das fases II e III concluíram que a dose ideal de Omalizumabe para o tratamento da urticária crônica é de 300mg com administração subcutânea uma vez a cada quatro semanas (GHAZANFAR; THOMSEN, 2015).

Suspensão de determinados medicamentos, tratamento antiviral da hepatite C crônica e terapia cirúrgica, quimioterapia e/ou radioterapia de neoplasias malignas geralmente estão associados à melhora ou à cura da vasculite urticariforme (KOLKHIR et al., 2020).

Concomitantemente a terapêutica medicamentosa, emprega-se também a necessidade da terapia não farmacológica com elevação e repouso das áreas afetadas pela vasculite (GONÇALVES, 2019).

PROGNÓSTICO

Embora a resolução espontânea ocorra geralmente em casos normocomplementêmicos ou idiopáticos, o prognóstico depende do grau de comprometimento sistêmico e/ou cutâneo adjacente (CAU et al., 2018).

Nos casos de vasculite urticariforme que estão associados a uma doença específica, o prognóstico depende da doença de base. Já nos casos idiopáticos, a VU geralmente é benigna, podendo ainda seguir um curso crônico com duração de até três anos (LORICERA, et al., 2014).

5 CONCLUSÃO

A vasculite urticariforme é uma das formas de apresentação clínica da vasculite leucocitoclástica. Apesar de rara, é uma patologia com importante impacto na saúde, devido ser mais prevalente na quinta década de vida e causar alterações de imunocomplexos. Além disso, é uma doença de difícil diagnóstico por se tratar de diagnóstico de exclusão, sendo assim, a identificação primária da doença e o início precoce do tratamento são cruciais para uma melhor e mais rápida resolução da doença.

REFERÊNCIAS

1. BARREIRA, P. et al. Aspectos clínicos da urticária física. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 18, n. 1, p. 7-19, 2010.
2. BRASILEIRO, J. L. et al. Vasculite leucocitoclástica crônica: relato de um caso e revisão bibliográfica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 3, n. 4, p. 392-396.
3. CAU, L. P. et al. Vasculite urticariforme e exantema: uma reação de hipersensibilidade tardia mista a dimenidrinato – relato de caso. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 2, n. 2, p. 270-274, 2018.
4. CHAMBEM, M. et al. O mundo da urticária, com e sem alergia. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 27, n.1, p. 84-94, 2011.
5. CHERREZ-OJEDA, I. et al. Patient-reported outcomes in urticarial vasculitis treated with omalizumab: case report. **BMC Dermatology**, v. 18, p. 1-8, 2018.
6. CRIADO, P. R. et al. Avaliação dos níveis séricos de dímero D entre pacientes com urticária crônica, psoríase e vasculite urticariforme. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 3, p. 355-360, 2013.
7. DOMINGUES, V. et al. O aparelho respiratório e as doenças reumáticas da infância e da adolescência. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 1, p. 88-96, 2011.
8. GHAZANFAR, M. N., THOMSEN, S. F. Omalizumab for Urticarial Vasculitis: Case Report and Review of the Literature. **Hindawi Publishing Corporation**, v.2015, p. 1-3, 2015.
9. GONÇALVES, M. S. Vasculites: desafio diagnóstico e terapêutico. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 4, p. 174-190, 2019.
10. IMBERNÓN-MOYA, A. et al. Urticaria vasculitis in a child: a case report and literature review. **Clinical Case Report Published**, v. 5, n. 8, p. 1255-1257, 2017.
11. JOÃO, S. P. S. Urticária Crônica em em Idade Pediátrica: A propósito de um Caso Clínico. **Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**. Clínica Universitária de Pediatria, Julho de 2017, 30p.
12. KOLKHIR, P. et al. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective. **World Allergy Organization Journal**, v. 13, n. 3, p. 1-14.
13. LORICERA, J. et al. Urticarial Vasculitis in Northern Spain. Clinical Study of 21 Cases. **MD Journal**, v. 93, n. 1, p. 53-60, 2014.
14. MENEGHELLO, L. P. et al. Vasculite urticariforme com comprometimento renal glomerular. Relato de caso. **Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 4, 2011.

15. PINTO-ALMEIDA, T. et al. Lesões cutâneas e baqueteamento digital revelando vasculite urticariforme hipocomplementêmica e hepatite C com crioglobulinemia mista. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 6, p. 973-976, 2013.
16. SARAIVA, M. F. P. S. Manifestações Cutâneas do Lúpus Eritematoso. Relação com as suas Manifestações Sistêmicas. **Dissertação (Mestrado na Área Científica de Dermatologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Abril de 2019, 32p.
17. VALE, S. O. R. et al. O que há de novo na urticária crônica espontânea? **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v. 4, n. 1, p. 9-25, 2016.