

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CARLA ARAÚJO DE OLIVEIRA SIQUEIRA
MARIA CAROLINY SOARES DE OLIVEIRA

VASCULITE URTICARIFORME: REVISÃO INTEGRATIVA

RIO DE JANEIRO
DEZEMBRO 2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CARLA ARAÚJO DE OLIVEIRA SIQUEIRA
MARIA CAROLINY SOARES DE OLIVEIRA

VASCULITE URTICARIFORME: REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Orientadora: Professora Andrea Huguenim Silva Pires

RIO DE JANEIRO
DEZEMBRO 2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO/AFYA – BIBLIOTECA BARRA DA TIJUCA

S618v Siqueira, Carla Araújo de Oliveira.
Vasculite urticariforme : revisão integrativa / Carla Araújo de Oliveira
Siqueira, Maria Carolyn Soares de Oliveira. – Rio de Janeiro, 2021.
50 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) –
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de
Ciências da Saúde, Duque de Caxias, 2021.

“Orientadora: Professora Andrea Huguenim Silva Pires”.

Referências: f. 48-50.

1. Medicina. 2. Vasculite. 3. Urticária. 4. Biópsia I. Oliveira, Maria
Carolyn Soares de. II. Pires, Andrea Huguenim Silva. III. Universidade
do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CARLA ARAÚJO DE OLIVEIRA SIQUEIRA
MARIA CAROLINY SOARES DE OLIVEIRA

VASCULITE URTICARIFORME: REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado

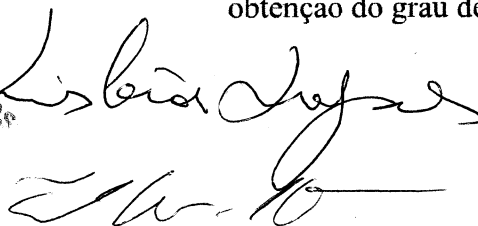
à Unigranrio como requisito para a

obtenção do grau de médico

Aprovado por: Prof Luis César Lopes da Silva

Prof Túlio Queto de Souza Pinto

Luis César Lopes
Cirurgia Vascular e Angiologia
CRM. 52525-2-1



Em 14 de Dezembro de 2021

RIO DE JANEIRO
DEZEMBRO 2021

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho à nossas famílias que sempre nos apoiaram e nos guiaram durante toda a jornada.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecemos a Deus, por nos permitir ter saúde para alcançarmos nossos objetivos durante todos os anos de estudos.

Aos nossos pais que sempre apoiaram e estiveram presentes nas nossas escolhas e nos encorajaram nos momentos mais difíceis.

À nossa coordenadora, Andrea Huguenim, professora médica alergista da Universidade do Grande Rio, por ter aceitado nos acompanhar neste projeto. O seu empenho foi essencial para nos manter motivadas e determinadas à medida que as dificuldades iam surgindo ao longo do percurso.

*“ Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis
a nós mesmos.”*

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Introdução: A vasculite urticariforme é uma vasculite leucocitoclástica que se apresenta com lesões urticariformes que se diferenciam da urticária comum por não serem fugazes, terem maior duração (>24 horas) e serem dolorosas podendo deixar lesões residuais hiperpigmentadas. Ela apresenta três formas clínicas: a vasculite urticariforme normocomplementemica, essa sendo a forma mais branda da doença, na qual o complemento está normal; a vasculite urticariforme hipocomplementemica, forma mais grave, em que o complemento se encontra reduzido; e a síndrome da vasculite urticariforme hipocomplementemica, na qual há envolvimento sistêmico podendo acometer mais de um órgão. Se trata de uma doença rara, de difícil diagnóstico o que muitas das vezes atrapalha em um tratamento eficaz prejudicando a qualidade de vida do paciente. **Objetivo:** O trabalho em questão tem como objetivo rever os critérios diagnósticos de vasculite urticariforme, doença essa rara, de difícil diagnóstico. **Métodos:** Foram analisados artigos entre os anos de 2015 a 2021, nos idiomas inglês e português, que abordam o tema vasculite urticariforme em pelo menos um dos tópicos: apresentação clínica, epidemiologia, fisiopatologia, histologia, laboratório e diagnóstico. Foram incluídos também relatos de caso devido a raridade da doença e sua grande associação com medicamentos. **Resultados:** Feito um quadro comparativo com os artigos selecionados para rever os critérios diagnósticos para vasculite urticariforme. **Conclusões:** Por fim, conclui-se que a Vasculite Urticariforme é uma doença rara, de difícil diagnóstico, necessitando de exames laboratoriais com certo nível de complexidade. Estudos recentes sugerem que a dermatoscopia pode ser utilizada para rastreio da doença, sendo uma alternativa à biópsia.

PALAVRAS-CHAVE: Biópsia; Prurido; Urticária; Vasculite; Vasculite Leucocitoclástica Cutânea;

ABSTRACT

Introduction: Urticarial vasculitis is a leukocytoclastic vasculitis that presents urticarial lesions. The urticarial vasculitis differs from common urticaria in that they are not fleeting, it presents a longer duration (>24 hours), it is painful and may lead to residual hyperpigmented lesions. It appears in three clinical forms: normocomplementemic urticarial vasculitis, being the mildest form of the disease, in which the complement is normal; hypocomplementemic urticarial vasculitis, a more severe form, in which the complement is reduced; and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, in which there is systemic involvement and may affect more than one organ. It is a rare disease, difficult to diagnose, which often hinders an effective treatment, impairing the patient's quality of life. **Objective:** This study aims to review the diagnostic criteria for urticarial vasculitis, a rare disease that is difficult to diagnose. **Methods:** Articles from 2015 to 2021, in English and Portuguese, addressing the topic of urticarial vasculitis where at least one of the topics were analyzed: clinical presentation, epidemiology, pathophysiology, histology, laboratory and diagnosis. Case reports were also included due to the rarity of the disease and its strong association with medications. **Results:** A comparative chart was made with the selected articles to review the diagnostic criteria for urticarial vasculitis. **Conclusions:** Finally, it is concluded that UV is a rare disease, difficult to diagnose, requiring laboratory tests with a certain level of complexity. Recent studies suggest that dermoscopy can be used for screening for the disease, being an alternative to biopsy.

KEYWORDS: Biopsy; Itching; Urticaria; Vasculitis; Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis;

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

AINEs	Antiinflamatórios não Esteróides
ANCA	Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
Anti-Tg	Anti-tireoglobulina
Anti-TPO	Anti-Tireoperoxidase
C1-q	Fração 1q do complemento
C3	Fração 3 do complemento
C3a	Fração 3a do complemento
C4	Fração 4 do complemento
C5a	Fração 5a do complemento
CH50	Complemento total
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FAN	Fator Antinuclear
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
JDE	Junção Dermo-epidérmica
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
SNC	Sistema Nervoso Central
SVUH	Síndrome de Vasculite Urticariforme hipocomplementêmica
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UCE	Urticária crônica espontânea
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VU	Vasculite Urticariforme
VUH	Vasculite Urticariforme hipocomplementêmica
VUN	Vasculite Urticariforme normocomplementêmica

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Apresentação da vasculite urticariforme em membros inferiores e sua histologia...	15
Figura 2 Hipersensibilidade tipo 3	16
Figura 3 Via de ativação do mastócito	17
Figura 4 Microscopia da biópsia da lesão de VU	18
Figura 5 Lâmina histológica de microcirculação normal	19
Figura 6 Exame de imunofluorescência	19
Figura 7 Exame de imunofluorescência direta em lesão de VU	20
Figura 8 Manchas urticariformes com equimose central em tronco	21
Figura 9 Diferenciação entre UCE (A) e VU (B)	21
Figura 10 Exame de vitropressão	22
Figura 11 Angioedema em lábio inferior como manifestação da VU	23
Figura 12 Diferenciação entre lesões de urticária comum (figura A) e vasculite urticariforme (figura B) pelo dermatoscópio.	24
Figura 13 Comparação entre os achados da lesão a olho nu (1a), histologia (1b) e dermatoscopia (1c) de paciente com UCE	24
Figura 14 Comparação entre os achados da lesão a olho nu (2a), histologia (2b) e dermatoscopia (2c) de paciente com VU	25
Figura 15 Comparação entre os achados da lesão a olho nu (3a) e dermatoscopia (3b, c, d) de paciente com VU	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 : Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa.	35
Quadro 2: Critérios diagnósticos	46

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1.	FISIOPATOLOGIA	15
2.2.	HISTOLOGIA	18
2.3.	EPIDEMIOLOGIA	20
2.4.	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	20
2.4.1.	ACHADOS DERMATOLÓGICOS	20
2.4.1.1.	DERMATOSCOPIA	23
2.4.2.	SINTOMAS SISTÊMICOS	25
2.4.2.1.	SINTOMAS MUSCULOESQUELÉTICOS	26
2.4.2.2.	SINTOMAS RENAIIS	26
2.4.2.3.	SINTOMAS PULMONARES	27
2.4.2.4.	SINTOMAS GASTROINTESTINAIS	27
2.4.2.5.	SINTOMAS OFTALMOLÓGICOS	28
2.4.2.6.	SINTOMAS CARDIOVASCULARES	28
2.4.2.7.	SINTOMAS NEUROLÓGICOS	28
2.5.	LABORATÓRIO	28
2.6.	ABORDAGEM DIAGNÓSTICA	29
2.7.	DIAGNÓSTICO	29
2.8.	TRATAMENTO	30
2.9.	PROGNÓSTICO	30
2.10.	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	31
3.	MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1.	DESENHO	32
3.2.	METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	32
3.3.	METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS	32

3.4.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
3.5.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	33
4.	RESULTADOS	34
5.	DISCUSSÃO	44
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1. INTRODUÇÃO

A vasculite urticariforme é definida como uma vasculite leucocitoclástica que se apresenta clinicamente com urticária crônica, em que as lesões se diferenciam da urticária comum por não serem fugazes, terem duração maior que 24 horas, serem dolorosas, e podendo deixar lesões residuais hiperpigmentadas⁽¹⁾.

Os primeiros relatos descritos sobre vasculite urticariforme (VU) foram feitos em 1971 pelo médico imunoalergista Agnello Vicente. Posteriormente, uma apresentação similar crônica da VU foi descrita pelo médico McDuffie como síndrome hipocomplementêmica sendo essa uma forma mais grave e sistêmica da VU. Em 1980 esta foi denominada síndrome da vasculite urticariforme hipocomplementêmica (SVUH)^(2,3).

As manifestações cutâneas da VU incluem: edema, livedo reticular, lesões bolhosas ou similares ao eritema polimorfo. Outras manifestações que podem ocorrer são as extra cutâneas que incluem: artropatias, com artralgia e artrite, acometimento renal com proteinúria e hematúria (glomerulonefrite leve), comprometimento pulmonar com tosse, dispneia, além de dor abdominal, náuseas e diarreia. As manifestações neurológicas incluem meningite asséptica, mononeurites e pseudotumor cerebral. Em cerca de 10% dos casos ocorre envolvimento oftalmológico, como uveítes, episclerite e conjuntivite. O Fenômeno de Raynaud é comum nesses pacientes⁽⁴⁾.

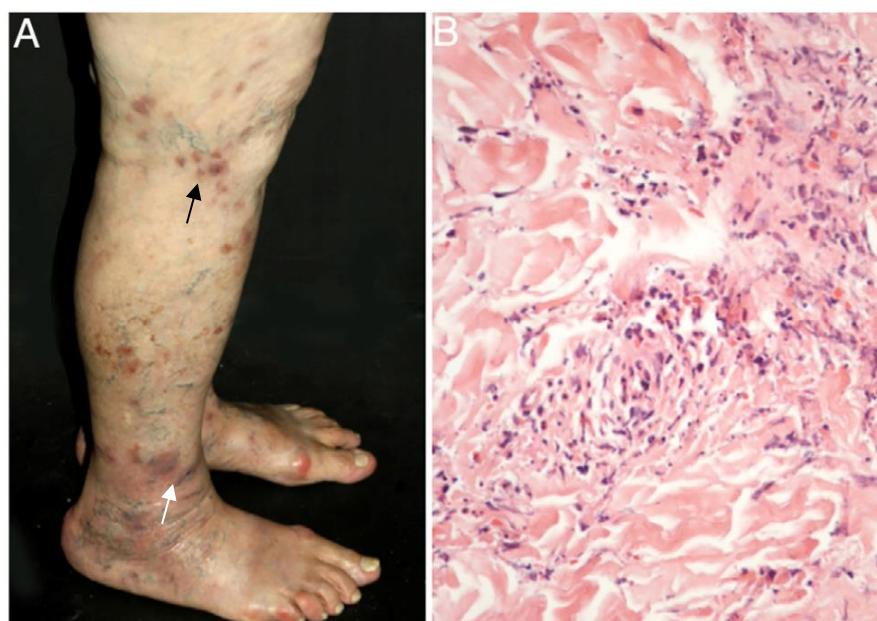
Esse trabalho tem como objetivo e justificativa realizar uma revisão bibliográfica sistemática sobre o tema vasculite urticariforme com ênfase nos critérios diagnósticos. Por se tratar de uma doença rara, a VU não possui um protocolo diagnóstico bem estabelecido para avaliação de uma resposta terapêutica.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. FISIOPATOLOGIA

A vasculite urticariforme é uma entidade clinico-patológica que consiste em manifestações de urticária e evidências de vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos (figura 1) ^(1,5–20). Baseando-se nos níveis de complemento sanguíneo (C1-q, C3 e C4) a VU pode ser dividida em: normocomplementêmica (VUN), hipocomplementêmica (VUH) e síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica (SVUH) também conhecida como síndrome de McDuffie ^(5,13–19,21).

Figura 1 Apresentação da vasculite urticariforme em membros inferiores e sua histologia

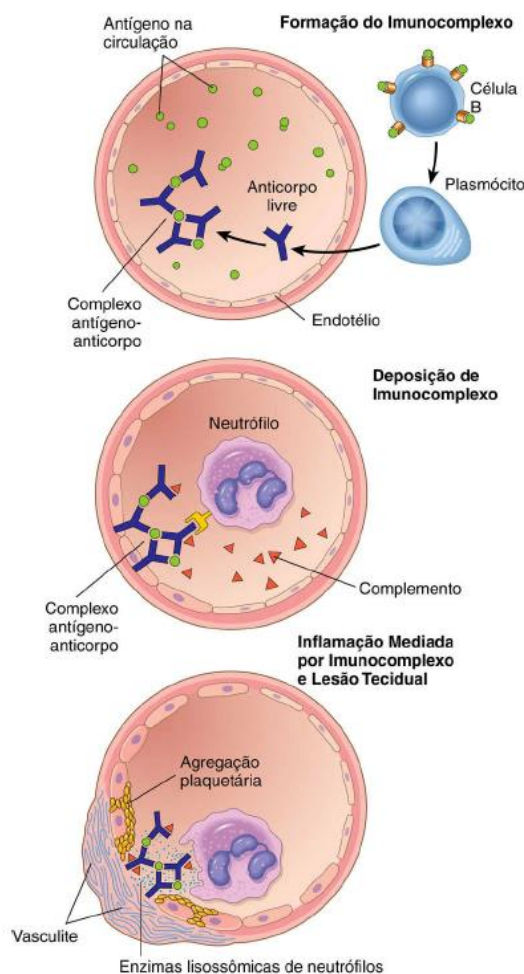


(A) púrpura palpável (seta preta) e úlceras necróticas (seta branca) nos membros inferiores; (B) necrose de células endoteliais da derme papilar superficial com deposição de fibrina, infiltração de neutrófilos e leucocitoclasia.

Fonte: adaptado de MORITA e col., 2020 ⁽²²⁾

Estima-se que a vasculite urticariforme seja resultado da formação de complexos antígeno-anticorpos no sangue e fatores do complemento que se depositam nas paredes dos pequenos vasos, sendo considerada como uma hipersensibilidade do tipo III (Figura 2) ⁽⁸⁾. Para corroborar com tal hipótese existem os achados na biópsia das lesões da pele, associação de VU com certas desordens que já possuem complexos antígeno-anticorpos bem definidos, e também a resolução das lesões urticariformes, após retirada dos imunocomplexos por plasmaferese ^(13,14).

Figura 2 Hipersensibilidade tipo 3



Desenho esquemático representando imunocomplexos circulantes no sangue e sua deposição nas paredes dos vasos levando a ativação da via clássica do complemento gerando lesão tecidual - Reação de hipersensibilidade do tipo III; **Fonte:** Adaptado de Robbins Patologia Básica 2018 ⁽²³⁾

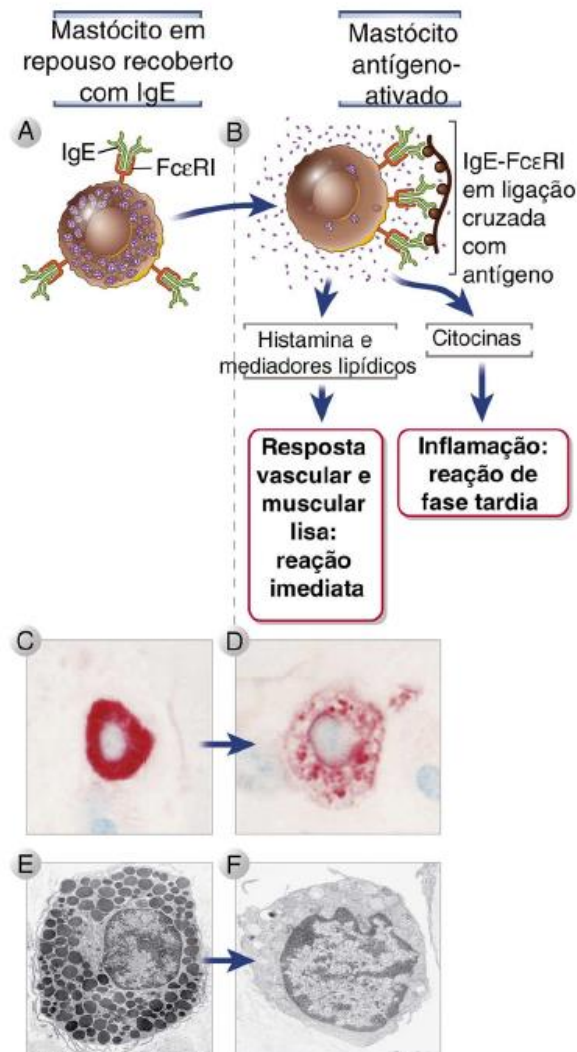
Em muitos casos os antígenos dos complexos são autólogos ou advindos de uma origem exógena como infecção ou drogas. Os vírus da hepatite B e C também estão implicados como antígenos em alguns casos ^(13,14).

Os medicamentos podem ser responsáveis em 10% dos casos, e parecem provocar a VU após um período variável, independente da dose e da frequência de administração. As drogas reportadas na literatura são: infliximabe, procainamida, antidepressivos, metotrexato, sulfametoxazol-trimetoprima, diltiazem, cimetidina, enalapril, glatiramer, glimepirida, telmisartan, levetiracetam e antiinflamatórios não esteróides (AINEs) ⁽¹⁴⁾.

Os complexos imunes antígeno-anticorpos conseguem ativar a via clássica do complemento, gerando C3a e C5a, com degranulação dos mastócitos e síntese de citocinas

(Figura 3). Além disso, incrementam a permeabilidade do vaso, promovem a quimiotaxia de neutrófilos com maior liberação de citocinas e quimiocinas. O infiltrado de neutrófilos liberam enzimas proteolíticas que causam edema e destruição tecidual ^(13,14).

Figura 3 Via de ativação do mastócito



(A e B) A ligação do antígeno à IgE faz ligação cruzada com moléculas de FcεRI nos mastócitos. Isso induz a liberação de mediadores causadores de reação de hipersensibilidade. Outros estímulos, incluindo o fragmento de complemento C3a e C5a (mecanismo presente na VU) também podem ativar os mastócitos; **(C)** fotomicrografia de um mastócito em repouso contendo abundantes grânulos citoplasmáticos corados em púrpura; **(D)** grânulos depletados de um mastócito ativado são mostrados na fotomicrografia; **(E)** micrografia eletrônica de um mastócito em repouso; **(F)** micrografia eletrônica de um mastócito ativado; **Fonte:** Adaptado Abbas Imunologia 9ª edição 2019 ⁽²⁴⁾

Os mastócitos também liberam fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), prostaglandinas, histamina, heparina, fator de ativação plaquetária, leucotrienos, fator quimiotático de neutrófilos A, protease neutra e triptase, promovendo o edema e a reação tecidual ⁽¹⁴⁾.

Existe a hipótese de que a interleucina 1 (IL-1) faça parte da patogênese da VU, com base na observação em algumas doenças autoinflamatórias na qual a IL-1 atua. Além disso, na prática clínica foi observado sucesso no tratamento com um antagonista da IL-1 e um anticorpo anti-IL-1 beta ⁽⁵⁾.

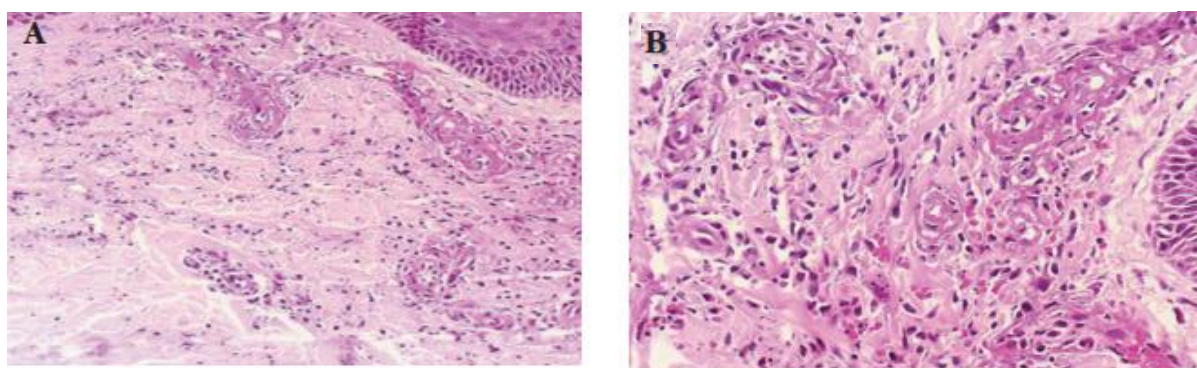
2.2. HISTOLOGIA

A biópsia da lesão representa o padrão ouro para o diagnóstico da VU, com a presença de depósitos leucocitoclásticos e fibrinóide que representam um sinal direto de dano nos vasos ^(13,14).

A chave histopatológica é a vasculite leucocitoclástica, que afeta capilares da derme e de vênulas pós-capilares, levando a inflamação dentro das paredes dos vasos e também na área perivascular (figura 4). Existe também uma relação entre quantidade e tipo de inflamação dos vasos quando observados histologicamente, desde um infiltrado perivascular esparsos sem leucocitoclasia até um infiltrado denso com leucocitoclasia franca e depósito de fibrina ⁽¹³⁾.

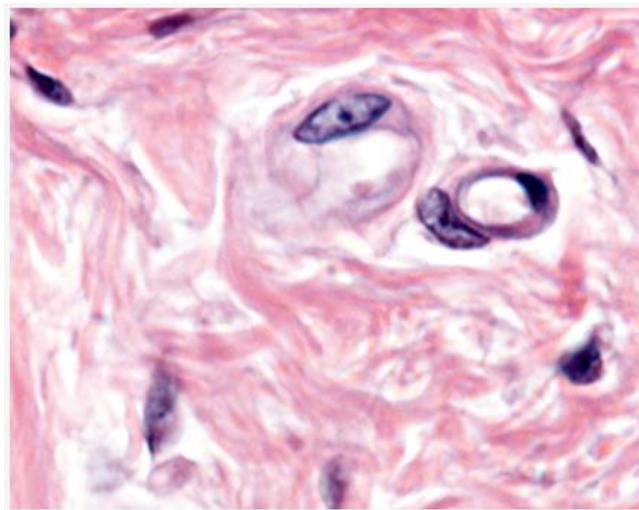
Se os achados histopatológicos envolverem capilares e vênulas pós-capilares em camadas mais profundas da pele, tecido subcutâneo e tecido conectivo submucoso classificamos como angioedema ⁽¹⁴⁾.

Figura 4 Microscopia da biópsia da lesão de VU



(A e B): Pequenos vasos sanguíneos da derme superficial com alteração fibrinóide de suas paredes, exsudato de neutrófilos íntegros e degenerados (leucocitoclasia) e extravasamento de eritrócitos; **Fonte:** Adaptado de Brandt e col. 2007 ⁽²⁵⁾

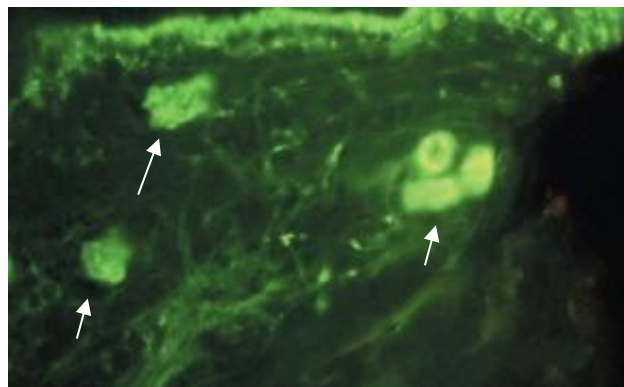
Figura 5 Lâmina histológica de microcirculação normal



Exemplo de lâmina histológica evidenciando capilar sanguíneo normal. Coloração: H&E, lâmina em grande aumento; **Fonte:** <https://mol.icb.usp.br/index.php/11-17-sistema-circulatorio/>

Como opção à análise histopatológica, podemos utilizar o exame de imunofluorescência direta, o qual revela depósitos de imunoglobulinas, complemento e/ou fibrinogênio dentro e ao redor das paredes dos vasos em 58-79% dos casos (Figura 6) ^(13,14).

Figura 6 Exame de imunofluorescência

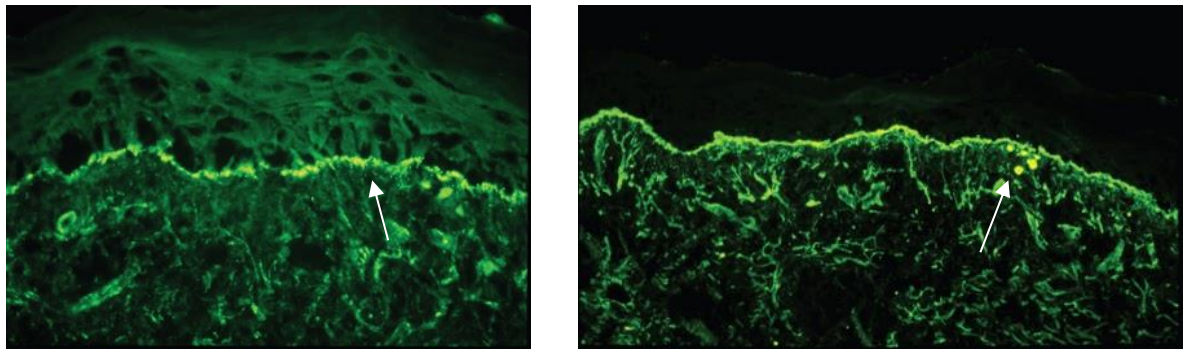


Imunofluorescência direta com depósitos de imunocomplexos (seta branca) nas paredes dos vasos da derme. **Fonte:** Adaptado de Brandt e col. 2007

Podem ser encontrados também, depósitos na zona de membrana basal da junção derme-epiderme (figura 7). As lesões urticariformes ativas permanecem positivas com depósitos de imunoglobulina e complemento em aproximadamente 80% dos casos. Porém não são específicas para VU, podendo ser encontrado em pele sadia sem lesões e em pacientes com

lúpus eritematoso sistêmico (LES), contudo tais achados auxiliam no diagnóstico de ambas as doenças ⁽¹⁴⁾.

Figura 7 Exame de imunofluorescência direta em lesão de VU



(A) e (B) Imunofluorescência direta de uma amostra de biópsia de um paciente com vasculite urticariforme, demonstrando depósitos de IgM ao longo da junção dermoepidérmica (setas brancas), bem como envolvimento das paredes dos vasos sanguíneos na derme; **Fonte:** Adaptado de UptoDate 2021

2.3. EPIDEMIOLOGIA

A vasculite urticariforme é um diagnóstico raro e a exata incidência é desconhecida por subdiagnóstico. Em um estudo realizado na Suécia, a incidência anual por milhão de habitantes foi estimada em 0,7. Mulheres compreendem cerca de 60-80% dos pacientes reportados e o pico de incidência é na quarta década de vida ^(13,14,26).

Os países com maior prevalência são Estados Unidos 18%, Turquia 15% e Brasil 7% ⁽⁵⁾.

2.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

2.4.1. ACHADOS DERMATOLÓGICOS

A vasculite urticariforme é caracterizada por lesões urticariformes disseminadas (figura 8), recorrentes e que persistem por mais de 4-6 semanas, até mesmo anos ⁽¹⁴⁾.

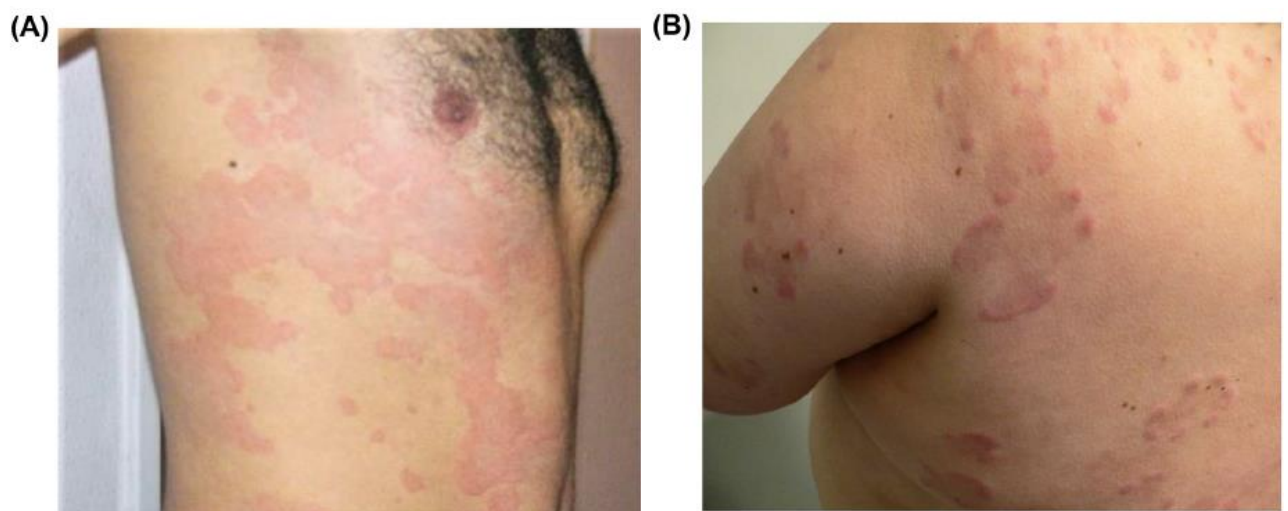
Figura 8 Manchas urticariformes com equimose central em tronco



Fonte: Adaptado de UptoDate 2021

Algumas características auxiliam na diferenciação de VU da urticária comum (figura 9). Por exemplo⁽¹³⁾:

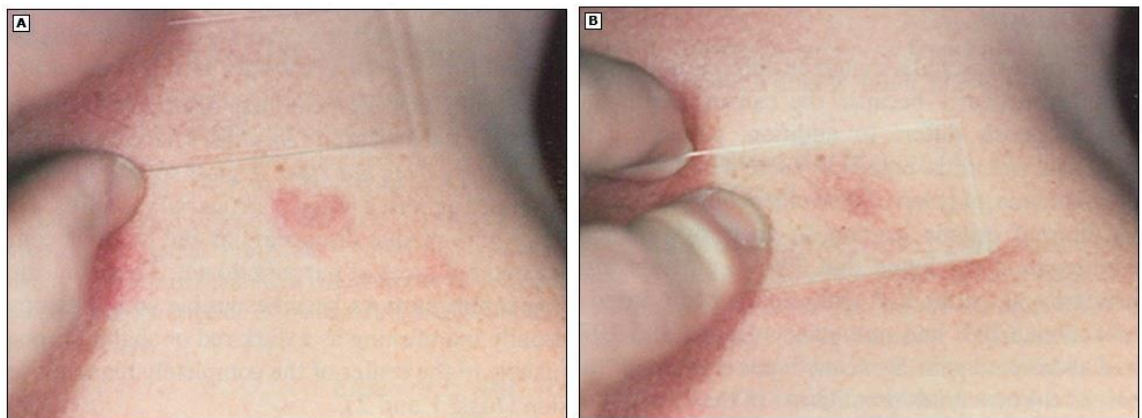
Figura 9 Diferenciação entre UCE (A) e VU (B)



(A) Lesão urticariforme de paciente do sexo masculino com UCE ativa; **(B)** Lesão urticariforme de paciente do sexo feminino com VU ativa; **Fonte:** Adaptado Puhl V e col. (2021)

- Urticária comum apresenta mais prurido do que dor, em comparação, um terço dos pacientes com VU apresentaram sensação de queimação ⁽¹³⁾, algumas lesões são pruriginosas e em alguns casos os pacientes relatam dor. Alguns pacientes podem ainda ser assintomáticos ⁽¹⁴⁾;
- As placas urticariformes da VU duram mais do que na urticária comum, persistindo por mais de 24 a 72 horas em 2/3 dos pacientes. Essas placas podem deixar lesão residual como hiperpigmentação, indicando extravasamento de hemácias ⁽¹²⁻¹⁴⁾;
- Quando examinadas, as pápulas podem ter uma mácula central vermelha escura ou marrom, significando púrpura subjacente e vasculite ^(13,20). Além disso, apresentam em torno de 0,5 a 5 cm de diâmetro e não desaparecem à vitropressão (Figura 10) ⁽¹²⁾;

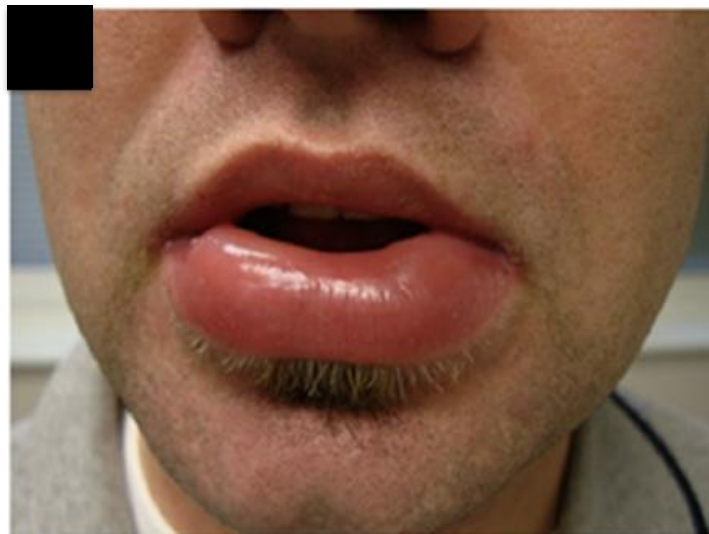
Figura 10 Exame de vitropressão



(A) lesão de VU em pescoço; (B) desaparecimento do halo eritematoso após vitropressão evidenciando púrpura clinicamente não aparente; **Fonte:** Adaptado de UptoDate 2021 ⁽¹³⁾

- A vasculite urticariforme pode cursar com angioedema quando há acometimento de capilares e vênulas pós-capilares das camadas profundas da derme (figura 11) ⁽¹³⁾, podendo evoluir com um hematoma residual ⁽¹⁴⁾.

Figura 11 Angioedema em lábio inferior como manifestação da VU



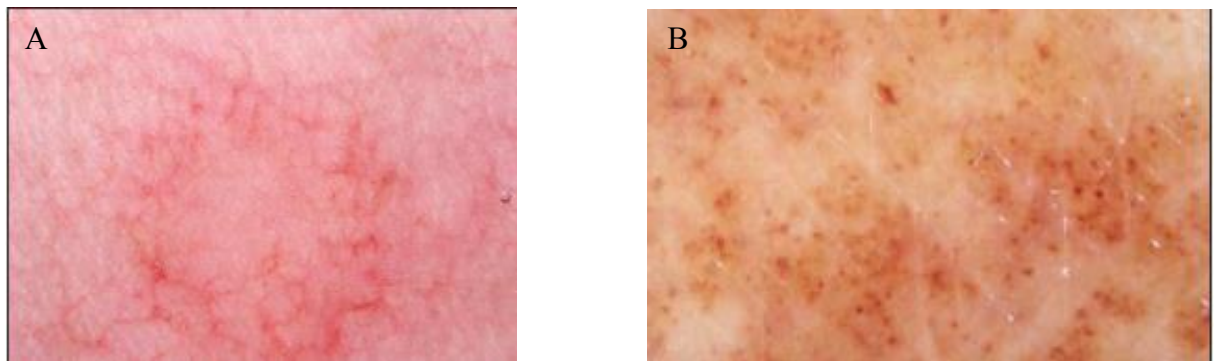
Fonte: Adaptado de Hamad e col. 2017

- Outras manifestações cutâneas associadas incluem: livedo reticular, erupções semelhantes a eritema multiforme e raramente erupções bolhosas ⁽¹³⁾.

2.4.1.1. DERMATOSCOPIA

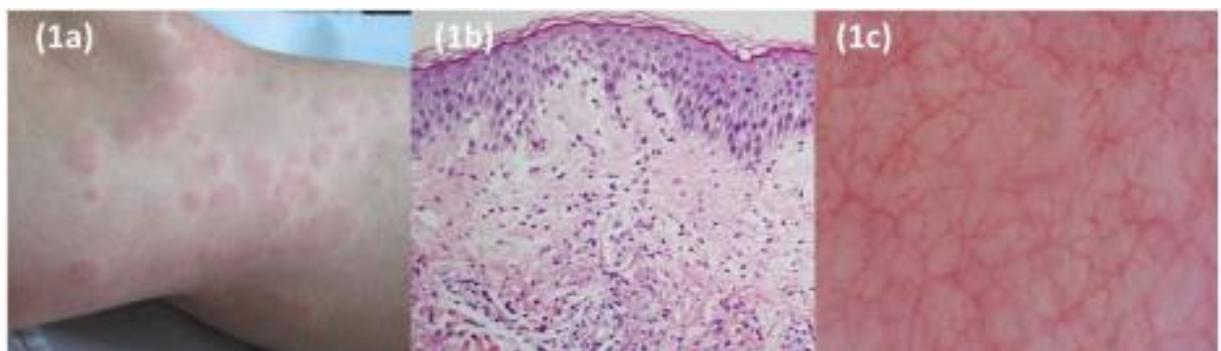
Em relação aos achados dermatoscópicos, vasos lineares vermelhos foram observados na maioria dos pacientes com VU e urticária crônica espontânea (UCE), mas a presença de pequenas manchas/glóbulos purpúricos irregulares/redondos foi altamente discriminativo, estando presente na maioria dos pacientes com VU mas apenas em uma minoria de pacientes com UCE ⁽¹⁸⁾ (figuras 12,13,14 e 15)

Figura 12 Diferenciação entre lesões de urticária comum (figura A) e vasculite urticariforme (figura B) pelo dermatoscópio.



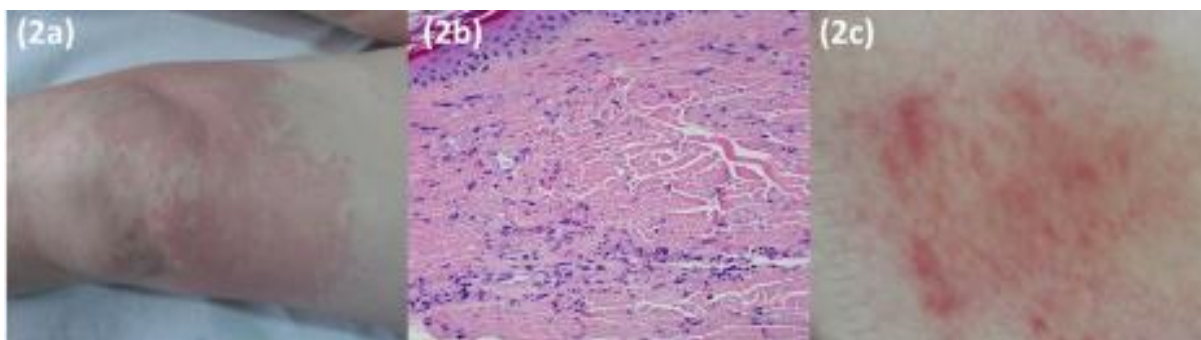
(A) aumento de 10x no exame dermatoscópico de uma lesão de urticária comum, revelando linhas reticulares vermelhas, correspondentes histologicamente à vasos ectásicos, horizontais, subpapilares; (B) aumento de 10x no exame dermatoscópico evidenciando pontos/glóbulos purpúricos com fundo laranja-marrom, associados com extravasamento e degradação de glóbulos vermelhos. **Fonte:** Adaptado de Vásquez-López e col. 2008 ⁽²⁷⁾

Figura 13 Comparação entre os achados da lesão a olho nu (1a), histologia (1b) e dermatoscopia (1c) de paciente com UCE



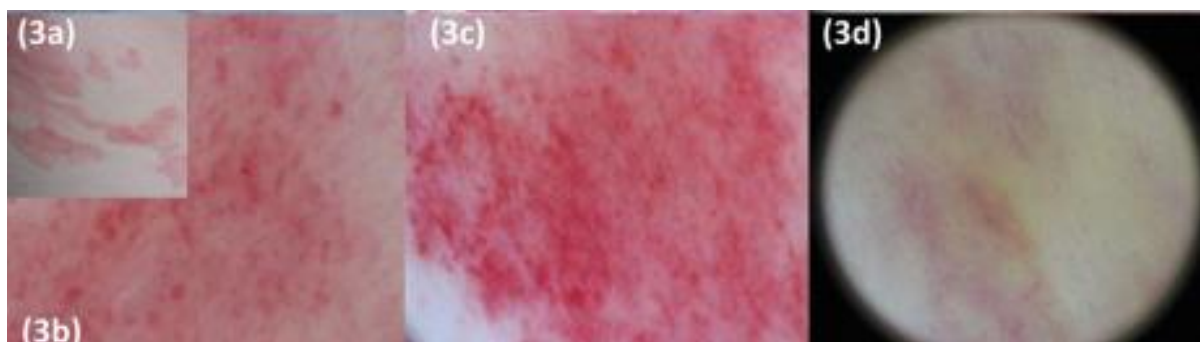
(1a) múltiplas pápulas em paciente do sexo feminino com lesões urticariformes; (1b) edema na derme reticular superior e papilar e infiltrado inflamatório misto (linfócitos, eosinófilos e neutrófilos) -coloração H&E, ampliação de 20x-; (1c) dermatoscopia evidenciando rede bem definida de linhas vasculares vermelhas; **Fonte:** Adaptado de García-García e col. 2020

Figura 14 Comparação entre os achados da lesão a olho nu (2a), histologia (2b) e dermatoscopia (2c) de paciente com VU



(2a) pápulas e placas urticariformes confluentes, eritematosa e edemaciada localizada em perna; (2b) infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico, afetando as paredes vasculares e associado a extravasamento de sangue e poeira nuclear -coloração H&E, ampliação de 40x-; (2c) dermatoscopia evidenciando pequenas manchas purpúricas irregulares e linhas vasculares vermelhas; **Fonte:** Adaptado de García-García e col. 2020

Figura 15 Comparação entre os achados da lesão a olho nu (3a) e dermatoscopia (3b, c, d) de paciente com VU



(3a) pápulas e placas eritematosas urticariformes localizadas no tronco (3b e 3c) dermatoscopia evidenciando diferentes graus de pequenas manchas purpúricas borradas e linhas vasculares vermelhas com fundo eritematoso; (3d) dermatoscopia de lesão residual de longa duração evidenciando uma descoloração residual amarelo/laranja; **Fonte:** Adaptado de García-García e col. 2020 ⁽¹⁸⁾

2.4.2. SINTOMAS SISTÊMICOS

Se desenvolvem principalmente em pacientes hipocomplementêmicos, esses frequentemente apresentam doença sistêmica subjacente. As manifestações dos pacientes com VUH ocorrem na presença ou não de doença subjacente ^(14,28).

Os sintomas podem ser agravados com situações como estresse, alteração emocional, ansiedade, exercícios e consumo excessivo de álcool. Além disso, alimentos quentes e/ou condimentados podem aumentar o prurido e/ou as lesões urticariformes e, roupas apertadas ou estreitas podem desenvolver lesões de VU por pressão ⁽¹⁴⁾.

A vasculite urticariforme pode às vezes ser um sinal de apresentação de LES ou apresentar quadro clínico semelhante ao LES. Alguns pacientes possuem VUH idiopático autoimune com quadro clínico semelhante ao lúpus, quadro esse denominado SVUH. Esses pacientes geralmente apresentam envolvimento sistêmico associado, envolvendo mais de um sistema orgânico. Ocorrendo principalmente em mulheres jovens ⁽¹⁴⁾.

A síndrome de Schnitzler é uma das condições clínicas que pode estar relacionada a VU, é definida como presença de VU em associação com gamopatia monoclonal principalmente de IgM e marcadores aumentados de inflamação sistêmica ^(7,14).

2.4.2.1. SINTOMAS MUSCULOESQUELÉTICOS

Artralgias e artrite são as manifestações mais comuns nos pacientes com VU, com cerca de 50% dos pacientes apresentando artralgia. A dor costuma ser migratória e transitória, afetando principalmente pequenas e médias articulações, como mãos, cotovelos, pés, tornozelos e joelhos ⁽¹³⁾.

A artropatia de Jaccoud é observada na SVUH, embora seja mais frequentemente associada ao LES. É caracterizada por deformidades típicas de artrite reumatóide, na ausência de evidências radiográficas de destruição articular. Pode estar associada a um risco aumentado de valvulopatia aórtica e mitral, o que justifica uma avaliação ecocardiográfica nesses paciente ^(13,14).

O envolvimento muscular não está bem documentado e pode ser em grande parte subclínico. Embora existam relatos de biópsias musculares evidenciando miosite ⁽¹³⁾.

2.4.2.2. SINTOMAS RENAIIS

Caracterizado por proteinúria e hematúria microscópica ⁽¹⁴⁾. A doença renal da VU pode não ser distinguível, podendo incluir glomerulonefrite proliferativa, vasculite necrotizante focal, glomerulonefrite crescente, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefrite tubulointersticial ⁽¹³⁾.

A doença renal leve não progressiva é típica da VU, embora existam relatos ocasionais de doença renal em estágio terminal necessitando de hemodiálise. Em contrapartida, pacientes com SVUH em geral apresentam proteinúria moderada a intensa e insuficiência renal leve ^(13,29);

O envolvimento renal da VU tende a ser mais grave em crianças. Embora seja raro na população pediátrica, a VU deve ser considerada quando a criança apresentar uma combinação de lesões urticariformes, glomerulonefrite, artrites ou artralgia e doença pulmonar coexistente ⁽¹³⁾.

2.4.2.3. SINTOMAS PULMONARES

Principais causas de morbidade e mortalidade na VU, pode incluir tosse, dispneia, hemoptise, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, pleurite, derrames pleurais ou enfisema. Estenose traqueal também pode ocorrer ^(13,14);

As manifestações mais comuns são DPOC e asma, observadas em até 20% dos pacientes com VU ⁽¹³⁾. Os pacientes fumantes com VUH podem desenvolver um comprometimento pulmonar mais grave e progressão para DPOC ⁽¹⁴⁾;

A destruição pulmonar é dada como ocorrendo a partir de vasculite no tecido pulmonar, levando a liberação neutrofílica de elastase e ao desenvolvimento de doença pulmonar enfisematosa. Acredita-se que o ato de fumar acelere o processo ajudando no recrutamento de neutrófilos. Com isso, é recomendado que os pacientes com VU e SVUH evitem o consumo de cigarros ⁽¹⁴⁾;

Existe ainda, a hipótese de que os anticorpos anti-C1q podem apresentar reação cruzada com as apoproteínas do surfactante pulmonar, que também apresenta uma região de ligação semelhante ao colágeno C1q. Essa reatividade cruzada pode ser um fator contribuinte para a doença pulmonar ⁽¹³⁾.

2.4.2.4. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Observados em até um terço dos pacientes, incluem dor epigástrica, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia e sensação de desconforto gastrointestinal ^(13,14). Hepatomegalia e esplenomegalia também podem estar presentes. O sangramento gastrointestinal não está relacionado a VU. Os sintomas são causados por uma vasculite gastrointestinal, uma vez que foram encontrados casos comprovados por exame histopatológico em pacientes com SVUH ⁽¹³⁾.

2.4.2.5. SINTOMAS OFTALMOLÓGICOS

Observados principalmente em pacientes com VUH, os sintomas podem incluir episclerite, uveíte e conjuntivite ^(13,14).

2.4.2.6. SINTOMAS CARDIOVASCULARES

Raros nos pacientes de VU, porém podem incluir pericardite, tamponamento cardíaco, doença valvular e derrame pericárdico. Doença vascular foi observada em pacientes com SVUH e artropatia de Jaccoud ^(13,14).

2.4.2.7. SINTOMAS NEUROLÓGICOS

O envolvimento do SNC inclui pseudotumor cerebral, meningite asséptica, paralisia dos nervos cranianos, neuropatia periférica e mielite transversa ⁽¹³⁾.

2.5. LABORATÓRIO

Os achados laboratoriais anormais mais comumente associados a vasculite urticariforme incluem ⁽¹³⁾:

- Taxa de hemossedimentação elevada (VHS);
- Hipocomplementemia (CH50, C1q, C3 e C4);
- Circulação de imunocomplexos pelo teste de fase sólida C1q e/ou ensaio de anticorpo anti-C1q;
- Anticorpos antinucleares positivos (FAN).

Outros achados laboratoriais incluem sorologia positivas para hepatite B ou C, títulos elevados do vírus Epstein-Barr ou sorologias positivas para espécies de *Borrelia* ⁽¹³⁾.

Pacientes com anticorpos anti-C1q positivos apresentam SVUH, angioedema, livedo reticular, envolvimento musculoesquelético, oftálmico, renal, gastrointestinal e pulmonar menos frequente que os pacientes sem esses anticorpos ⁽¹⁴⁾.

2.6. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O diagnóstico de vasculite urticariforme deve ser considerado na presença de lesões urticariformes persistentes ou recorrentes com características clínicas sugestivas, achados sorológicos ou evidência de doença sistêmica ⁽¹³⁾;

2.7. DIAGNÓSTICO

É confirmado pela presença de manifestações clínicas de lesões urticariformes e evidências histopatológicas de vasculite leucocitoclástica ⁽¹³⁾;

Duas biópsias de lesão devem ser realizadas, uma para histopatologia de rotina e outra para imunofluorescência direta. As biópsias devem ser realizadas nas lesões iniciais, que possuem no máximo 24-48 horas de vida ⁽¹⁴⁾.

A classificação ideal de pacientes com VU deve ser feita por múltiplas medições de C1q, C3 e C4 durante a observação clínica de vários meses de duração. Essas medições devem ser realizadas durante os períodos ativo e quiescente da doença ⁽¹⁴⁾.

O diagnóstico de VU induzida por drogas, geralmente é um diagnóstico de exclusão, levando em conta outras causas conhecidas, correlação temporal entre a ingestão da droga e o aparecimento dos sintomas, correlação clínico patológica e melhora do quadro após retirada da medicação ⁽²⁰⁾.

Outro método que se mostra como uma promissora ferramenta de diagnóstico da VU, é a dermatoscopia. Estudos mostram que o modelo clínico-dermatoscópico, aumentou a sensibilidade e acurácia do exame, esboçando assim o papel da dermatoscopia na melhora do diagnóstico não invasivo correto da VU. Sendo uma técnica de ampliação cutânea, permite uma verdadeira exploração subclínica in vivo da pele, além de não precisar que as lesões tenham 24-48 horas de vida. O dermatoscópio, instrumento utilizado além de aumentar as lesões, cerca de 10 vezes, possui feixes de luzes que conseguem ver estruturas mais profundas da pele, guiando assim para o diagnóstico ⁽¹¹⁾.

2.8. TRATAMENTO

O manejo da doença é orientado pela clínica do paciente e os agentes escolhidos possuem como base a gravidade da doença e a presença de envolvimento sistêmico. Os glicocorticóides sistêmicos são considerados a base da terapia para a VU ⁽¹³⁾.

Pacientes com doença leve geralmente são tratados sintomaticamente com anti-histamínicos e/ou AINE e corticoide tópico ^(13,14).

Pacientes com doença moderada que não apresentam resposta aos AINES e/ou anti-histamínicos podem ser tratados com glicocorticóides e/ou Dapsona, Colchicina e Hidroxicloroquina ⁽¹³⁾.

Pacientes com doença sistêmica grave, sintomas refratários ou aqueles com manifestações de doença que ameaçam os órgãos ou a vida, devem ser utilizados outros agentes em combinação com glicocorticóides. Os agentes são Micofenolato de mofetil, Metotrexato, Azatioprina, Ciclosporina A, Rituximabe, Anakinra, Canacinumab e Omalizumab ⁽¹³⁾.

Os tratamentos de primeira linha usados foram determinados como sendo principalmente corticosteróides, hidroxicloroquina e colchicina para pacientes com VUH. Os tratamentos de segunda e terceira linhas foram corticosteróides, hidroxicloroquina e agentes imunossupressores. Em pacientes com infecção por hepatite C e crioglobulinemia a terapia antiviral eficaz com interferon-alfa e ribavirina deve ser instituída ⁽¹⁴⁾.

O angioedema pode se desenvolver a qualquer momento do curso da VU, podendo acometer a laringe. O tratamento inicial é feito com epinefrina ⁽¹⁴⁾.

2.9. PROGNÓSTICO

É uma doença com desfecho imprevisível, porém, geralmente tem curso benigno e sem sequelas permanentes naqueles pacientes com níveis normais de complemento. A duração média é de 3 a 4 anos, embora haja relatos de casos onde a doença perdurou por mais de 20 anos ^(13,14).

Pacientes com hipocomplementemia apresentam curso de doença mais grave e podem apresentar morbidade e mortalidade significativas ⁽¹³⁾.

2.10. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Urticária comum, eritema multiforme, angioedema adquirido, dermatose urticariforme neutrofílica, doença do soro, urticária multiforme, púrpura de Henoch-Schönlein, artrite urticariforme, pápulas e placas pruriginosas da gravidez, pênfigo bolhoso, síndromes periódicas associadas à criopirina e síndrome de Schnitzler^(13,14).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. DESENHO

Revisão sistemática do tipo integrativa de abordagem qualitativa da literatura teórica nos anos de 2015 a 2021 e livro publicado em 2000 pela orientadora deste trabalho, com base na questão norteadora “quais são os critérios diagnósticos para vasculite urticariforme?”.

3.2. METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Foram consultadas as bases de dados NCBI, SciELO, Medline e livros publicados que abordam o tema, nos idiomas português e inglês, no período de 2015 a 2021. Visando encontrar artigos que abordam a doença nos seguintes tópicos: apresentação clínica, epidemiologia, fisiopatologia, histologia, laboratório, diagnóstico e tratamento, os quais foram incluídos neste estudo. Já os artigos referentes a outros tipos de urticárias foram excluídos.

A estratégia de busca foi utilizando as palavras chave “urticarial vasculitis” e “vasculite urticariforme” nas bases de dados selecionadas para este estudo.

3.3. METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS

Após a definição do período de análise dos dados, foram selecionados os artigos cujo resumo disponível nas bases de dados selecionados, se enquadraram nos critérios previamente estabelecidos. A partir daí os artigos foram analisados integralmente para definir se seriam ou não incluídos nesta revisão, de acordo com a relevância.

Para a análise e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão foi disposto um quadro sinóptico especialmente construído para este fim, que abordou os seguintes aspectos considerados pertinentes: nome do artigo; autores; tipo de estudo; intervenção estudada; resultados; conclusões;

A apresentação dos resultados e discussão dos dados obtidos foi feita de forma qualitativa, possibilitando ao leitor um conhecimento amplo sobre o tema abordado a fim de avaliar a aplicabilidade dos critérios diagnósticos propostos como objetivo deste estudo.

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos artigos que abordam o tema vasculite urticariforme em pelo menos um dos tópicos: apresentação clínica, epidemiologia, fisiopatologia, histologia, laboratório e diagnóstico, publicados entre 2015 e 2021, nos idiomas inglês e português, sendo incluídos também relatos de caso devido a raridade da doença e sua grande associação com medicamentos.

3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os artigos referentes a outros tipos de urticária, relacionados apenas a síndrome da vasculite urticariforme hipocomplementêmica, aqueles que são anteriores à demarcação temporal do estudo e aqueles que se referem apenas a interação da doença com algum medicamento.

4. RESULTADOS

Foram encontrados 350 artigos na base de dados NCBI com os devidos descritores - ("urticaria" [MeSH Terms] OR "urticaria" [All Fields] OR "urticarial" [All Fields]) AND "vasculitis" [MeSH Terms] -, dos quais 241 foram excluídos ao aplicar filtro de data de publicação, destes 92 foram eliminados pela leitura do título por não abordarem vasculite urticariforme ou vasculite leucocitoclástica na língua inglesa, restando 17 artigos. Após a leitura dos resumos, foram removidos 16 artigos por não apresentarem os critérios estabelecidos para essa pesquisa. Totalizando 1 artigo apto para análise e inclusão.

Na base de dados Scielo utilizando-se como descritor “urticarial vasculitis” foram encontrados 9 artigos e todos foram excluídos por não preencherem os critérios estabelecidos.

Na base de dados Medline pesquisada a partir do PubMed foram encontrados 1250 artigos com o termo “urticarial vasculitis”, desses 960 foram excluídos ao aplicar o filtro de tempo. Dos 290 restantes, 190 foram excluídos após leitura do título. Após a leitura dos resumos, foram retirados 76 artigos por não se adequarem aos critérios estabelecidos e 7 artigos foram retirados devido a impossibilidade de acesso ao texto completo. Restando 17 artigos aptos para análise e inclusão.

Na base de dados UpToDate foi encontrada uma sessão com descritor “Urticarial Vasculitis” que foi incluído nesta revisão bibliográfica.

Para a pesquisa da base histórica da doença, foi utilizado um artigo do ano de 1997 por ausência de relatos nos demais artigos.

Também foram utilizadas outras fontes bibliográficas de apoio, tais como livros clássicos de medicina interna, como Medicina Interna de Harrison, e revistas científicas de dermatologia, como “Anais Brasileiros de Dermatologia” que abordam o tema estudado. Além do capítulo do livro “A Comprehensive Review of Urticaria and Angioedema”, e do livro “Urticária e angioedema diagnóstico e tratamento”.

Foram incluídos 18 artigos e excluídos 1609 artigos por não se enquadrarem na metodologia estabelecida.

Abaixo apresentamos o quadro comparativo com os artigos selecionados (quadro 1):

Quadro 1 : Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa.

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
Urticarial vasculitis (2021)	Stephanie L. Gu BS e Joseph L. Jorizzo MD	Revisão bibliográfica	Epidemiologia, patogenia, apresentação clínica, achados histológicos, diagnóstico diferencial e tratamento da VU.	A VU é uma entidade clínico-patológica rara, que se apresenta com pápulas endurecidas clássicas. Essas lesões têm algumas características distintivas, como uma duração superior a 24 horas e a presença de uma hiperpigmentação residual, que auxiliam no diagnóstico, com confirmação diagnóstica por biópsia.	Doença geralmente idiopática, podendo estar associada a algumas infecções, medicamentos, doenças autoimunes e doenças malignas.
Real-World Experience on Omalizumab Treatment for Patients with Normocomplementemic Urticarial Vasculitis (2021)	Taoming Liu e col.	Série de casos	Avaliar a resposta clínica e a segurança do Omalizumab para o tratamento de pacientes com VU	Cinco pacientes foram incluídos. Três receberam 6 doses de 150 ou 300 mg de Omalizumab por via subcutânea a cada 4 semanas. No seguimento de 24 semanas, evidenciou-se melhora. Na 24ª semana, houve recorrência de pápulas leves em um paciente que foi administrado apenas com Omalizumab por 4 vezes. Um paciente não respondeu à terapia com Omalizumab.	O Omalizumab pode ser uma escolha potencial no tratamento de pacientes com VU

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria (2021)	Puhl V., e col.	Estudo retrospectivo (2006 a 2019)	Desenvolver um sistema de pontuação diagnóstica que melhorar a discriminação histopatológica entre VU e UCE.	As maiores diferenças entre as amostras de VU e UCE foram relacionadas a infiltrado leucocitoclástico, extravasamento de eritrócitos e depósitos de fibrina.	Sugerem que o score de vasculite urticariforme, seja uma avaliação quantitativa combinada dos três critérios: infiltrado leucocitoclástico, depósitos de fibrina e eritrócitos extravasados, permitindo a distinção da VU e da UCE pela histopatologia da pele.
Normocomplementemic Urticarial Vasculitis: An Unusual Presentation (2020)	Manappallil R. G. e col	Relato de caso	Descrição de apresentação rara da VU	Presença de lesão vesico-bolhosa em uma paciente do sexo feminino, com VU.	VU raramente se apresenta como lesões bolhosas, porém o diagnóstico da doença é realizada com base na história clínica, laboratório e exame histopatológico.
Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective (2020)	Kolkhir P. e col.	Estudo transversal quantitativo	Como os pacientes com VU são diagnosticados e tratados por especialistas internacionais, incluindo diferenças nas abordagens e os maiores desafios no tratamento de pacientes com UV em todo o mundo.	VU foi relatado como raro na prática clínica, com uma média de 5 pacientes por médico por ano e, mais de dois-terços dos médicos relataram pápulas, queimação na pele e hiperpigmentação residual em 60 -100% dos pacientes com VU.	VU é uma doença desafiadora e, recomendações baseadas em consenso internacional para a classificação de VU e a investigação diagnóstica e tratamento, bem como estudos prospectivos avaliando drogas potencialmente seguras e eficazes para o tratamento de UV, são necessários.

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
Development of a clinical-dermoscopic model for the diagnosis of urticarial vasculitis (2020)	B. García-García e col.	Coorte retrospectiva (2003 a 2014)	Investigar o valor da dermatoscopia para o diagnóstico diferencial de erupções urticariformes de UCE e VU, e avaliar a acurácia de um modelo de diagnóstico clínico-dermatoscópico versus uma abordagem clínica para discriminar ambas as doenças.	Em relação aos achados dermatoscópicos, vasos lineares vermelhos foram observados na maioria dos pacientes com VU e UCE (85% e 74%), mas a presença de pequenas manchas/glóbulos purpúricos irregulares /redondos foi altamente discriminativo, estando presente na maioria dos pacientes com VU (n = 19, 70,4%) mas apenas em uma minoria de pacientes com UCE (n = 11; 10,2%).	A dermatoscopia é uma técnica de ampliação cutânea não invasiva, que permite uma verdadeira exploração subclínica in vivo da pele. No presente estudo, foi confirmado o valor da dermatoscopia para o diagnóstico diferencial entre urticária comum e VU, acrescentando pela primeira vez a avaliação de um modelo clínico-dermatoscópico versus uma necessidade de biópsia para diferenciar UCE e VU.
A case report of hypocomplementemic urticarial vasculitis presenting with membranoproliferative glomerulonephritis (2020)	Kalliopi Vallianou e col.	Relato de caso	Relato de uma paciente feminina com história de uveíte crônica que apresentou artralgias, rash urticariforme, síndrome nefrótica, hematuria glomerular e baixo nível de complemento sérico.	Pacientes tratados com Rituximabe pareceram manter a remissão por mais tempo e sofrem menos recaídas.	Deve-se ter em mente entidades menos usuais como o SVUH que possui poucos casos relatados, como também a grande heterogeneidade entre os sistemas e sintomas afetados.

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
Omalizumab as a Successful Therapy in Normocomplementemic Urticarial Vasculitis: A Series of Four Patients and Review of the Literature (2019)	Ece Nur Degirmentepe e col.	Série de casos	Uso de Omalizumab para tratamento de VUN	Remissão completa das lesões de VU em um mês com uso de Omalizumab.	O Omalizumab pode ser útil no tratamento da VU, especialmente com níveis normais de complemento.
Eosinophilic infiltration: an under-reported histological finding in urticarial vasculitis (2019)	Kambiz Kamyab e col.	Coorte retrospectiva (setembro de 2015- agosto de 2016)	Diferença entre a urticária e a VU com base na apresentação histológica da doença	Ambas as amostras de urticária e VU mostraram um infiltrado predominantemente linfocítico com mais de 10 células por campo de grande aumento (98,2% de urticária, 98,8% de UV), e apenas dois pacientes (0,8%) com VU tiveram predominância infiltração neutrofílica .	Foi descoberto que tanto a urticária quanto a VU mostraram uma infiltração predominantemente linfocítica junto com extravasamento de hemácias, edema de células endoteliais e deposição de fibrina na VU.

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
Dermal C4d Deposition and Neutrophil Alignment Along the Dermal-Epidermal Junction as a Diagnostic Adjunct for Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis (Anti-C1q Vasculitis) and Underlying Systemic Disease (2019)	Jeffrey Damman e col.	Coorte retrospectiva (2010 - 2018)	Encontrar características histopatológicas específicas associadas com VUH e doença sistêmica subjacente em VU.	Dos 43 pacientes analisados com VU, 8 (19%) tiveram hipocomplementemia. De todas as características histopatológicas, o alinhamento dos neutrófilos ao longo da junção dermo-epidérmica (JDE) e a deposição dérmica de Cd-4 granular foram encontrados por estarem fortemente associados com VUH e LES subjacente.	Tanto o alinhamento de neutrófilos ao longo da JDE quanto a deposição dérmica de Cd4 estão fortemente associados a VUH e LES. Portanto, essas características imuno-histopatológicas podem ser utilizadas como auxílio para o diagnóstico e detecção precoce de doenças sistêmicas subjacentes em VU.
Autoimmune thyroid disease and urticarial vasculitis: is there a significant association? (2019)	Ivan Cherez-Ojeda e col.	Carta para o editor	Comparação entre VU e UCE com base nos níveis de anti-TPO e anticorpo antitireoglobulina	Comparação entre VU e UCE por meio de análises retrospectivas, que revelam que 41,7% dos pacientes com VU apresentaram antitireoperoxidase (anti-TPO) e /ou anticorpo antitireoglobulina (anti-Tg) acima do intervalo de referência, enquanto apenas 4% dos pacientes com UCE tinham esses anticorpos elevados.	Mais pesquisas são necessárias para abordar adequadamente a relação entre VU e autoimunidade da tireoide e explorar qualquer potencial processo fisiopatológico subjacente entre as duas doenças.

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
Patient-reported outcomes in urticarial vasculitis treated with omalizumab: case report (2018)	Ivan Cherrez-Ojeda e col.	Relato de caso	Uso de anticorpos monoclonais (Omalizumab) como tratamento para Vasculite Urticariforme	Melhora dos sintomas após 5 doses de 150mg de omalizumab	O uso de anticorpos monoclonais se mostraram mais eficazes para o controle e tratamento de VU que os tratamentos feitos com anti-histamínicos de acordo com o relato do paciente.
Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review (2018)	Pavel Kolkhir e col.	Revisão sistemática	Eficácia das opções atuais de tratamento para VU.	Corticosteróides e produtos biológicos são eficazes para o tratamento de sintomas cutâneos na maioria dos pacientes com VU, a adição de agentes imunomoduladores ou imunossupressores permite a redução dos corticosteróides e melhora a eficácia da terapia, já os medicamentos comumente utilizados não são eficazes na maioria dos pacientes com VU.	Nenhum dos medicamentos relatados como eficazes no tratamento de pacientes com VU foram aprovados para esse fim, e as recomendações de tratamento são baseadas principalmente em relatos de casos e estudos retrospectivos.

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases (2018)	Mark D.P. Davis e col.	Série de casos	Abordagem específica de vasculite urticariforme e as síndromes autoinflamatórias	Pacientes que apresentam placas dolorosas e persistentes e que duram mais de 24 horas e resultam em hematomas na pele, deve-se considerar o diagnóstico de VU. Em pacientes com história persistente de placas urticariformes recorrentes associadas a sinais de inflamação sistêmica, deve-se considerar doenças autoinflamatórias	A biópsia deve ser realizada para determinar o diagnóstico de VU e, marcadores inflamatórios elevados como PCR / SSA, leucocitose e sorologias negativas do tecido conjuntivo, são indicativos de distúrbios auto inflamatórios.
Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis) (2018)	Christopher Sjöwall e col.	Coorte retrospectiva (16 anos)	Descrever as características clínicas e epidemiológicas da vasculite urticariforme hipocomplementêmica (VUH; vasculite anti-C1q) em duas áreas geograficamente definidas da Suécia	As manifestações mais frequentes ao diagnóstico foram urticária (100%), artrite (88%), seguido por glomerulonefrite comprovada por biópsia (19%), episclerite / esclerite (19%) e dor abdominal recorrente (13%)	A vasculite urticariforme hipocomplementêmica constitui uma condição rara, mas nem sempre benigna. As manifestações renais e pulmonares foram graves em alguns casos, destacando a necessidade de rastreamento e monitoramento cuidadoso dessa condição potencialmente grave.

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
Urticarial vasculitis and associated disorders (2017)	Ahmad Hamad; Warit Jithpratuck; Guha Krishnaswamy	Relato de caso	Associação de vasculite urticariforme e síndrome de Schnitzler	A manifestação clínica mais comum na VU é cutânea. Pacientes com VU são mais propensos a descrever as lesões urticariformes como ardentes ou dolorosas, embora a maioria as descreva como também pruriginosas. As lesões podem durar mais de 24 horas, deixando hematomas na pele.	VU e síndrome de Schnitzler são doenças raras que podem ser observadas na prática de alergias. A compreensão desses distúrbios, o diagnóstico diferencial e o uso habitual de terapias imunossupressoras ou antagonismo de citocinas podem permitir melhores resultados desses distúrbios inflamatórios sistêmicos.
A Case of Crescentic Glomerulonephritis Complicated with Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome and ANCA-Associated Vasculitis (2017)	Marenao Tanaka e col.	Relato de caso	Relato de caso de VUH com vasculite associado a ANCA e glomerulonefrite.	Nesse caso, a microscopia de luz mostrou lesão celular ou fibrocelular crescente e depósitos mesangiais e subendoteliais com IgG, IgM, C3, C4 e C1q positivos. Portanto, especula-se que dois mecanismos patológicos, ou seja, vasculite associada a ANCA e associada a imunocomplexos, foram relacionados ao aparecimento de glomerulonefrite neste caso.	A VUH é uma doença rara, e um maior relato de casos é necessário para entender a patogênese da doença.

Nome do artigo	Autor	Tipo de estudo	Intervenção estudada	Resultados	Conclusões
Omalizumab for Urticarial Vasculitis: Case Report and Review of the Literature (2015)	Misbah Nasheel Ghazanfar e Simon Francis Thomsen	Relato de caso	Uso de Omalizumab em paciente do sexo masculino com VU	Estudos clínicos demonstraram que o Omalizumab tem grande efeito na urticária crônica e, embora o Omalizumab não seja a escolha do tratamento para a VU, parece ter um efeito benéfico nesses pacientes. No entanto, os mecanismos de ação do Omalizumab para a VU permanecem, em parte, não resolvidos.	Estudos clínicos com um número maior de pacientes com vasculite urticariforme que compararam o tratamento padrão com Omalizumab são necessários.

5. DISCUSSÃO

A vasculite urticariforme é uma entidade clínico-patológica que consiste em manifestações de urticária e evidências de vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos ^(1,5-10,12-20,30). É uma doença rara e de difícil diagnóstico, mas é consenso que se apresenta em forma de lesões semelhantes à urticária, porém que permanecem por mais de 24 horas e que regridem deixando uma hiperpigmentação local na maioria dos estudos revisados ^(7,13,16,20).

Os sintomas mais descritos pelos pacientes são dor e/ou sensação de queimação no local da lesão ^(5,13,14). O exame padrão ouro para diagnóstico de VU ainda segue sendo a biópsia ^(13,14,20,28), mas encontramos na literatura o uso de dermatoscópio, método minimamente invasivo, descrevendo a presença de pequenas manchas/glóbulos purpúricos irregulares/redondos sendo um achado altamente discriminativo, estando presente na maioria dos pacientes com VU (n = 19, 70,4%) mas apenas em uma minoria de pacientes com UCE (n = 11; 10,2%) o que pode facilitar o diagnóstico sendo uma alternativa à biópsia para diferenciação entre VU e UCE ⁽¹⁸⁾. Já Davis M. e Hilst J. (2018) defendem o uso da biópsia para determinação do diagnóstico de VU e da pesquisa de marcadores inflamatórios elevados como PCR, leucocitose e sorologias negativas do tecido conjuntivo em pacientes com suspeita de distúrbios auto inflamatórios ⁽²⁸⁾.

Puhl, V. e colaboradores (2021) desenvolveram um sistema de pontuação visando uma melhor discriminação histopatológico entre VU e UCE, eles sugerem que hajam pelo menos três critérios quantitativos para identificar a VU ⁽⁶⁾. São eles o infiltrado leucocitoclástico, os depósitos de fibrina e o extravasamento de eritrócitos, permitindo assim uma distinção entre os dois tipos de urticária ^(6,8). Kamyab K. e colaboradores (2019) também sugerem um edema de células endoteliais ⁽⁸⁾. Damman J. e colaboradores (2019) sugerem que o alinhamento dos neutrófilos ao longo da junção dermo-epidérmica e a deposição dérmica de Cd4 estão fortemente associados a VUH e LES, discorrem ainda que os achados imuno-histopatológicos podem ser utilizados para corroborar no diagnóstico e detecção precoce de doenças sistêmicas associadas a VU ⁽⁹⁾.

Cherrez-Ojeda I. e colaboradores (2019) propuseram a comparação entre VU e UCE com base nos níveis de anti-TPO e anti-Tg, e demonstraram que pacientes com VU apresentavam níveis elevados desses anticorpos, levantando assim, a hipótese de uma relação entre a VU e autoimunidade ⁽¹⁷⁾.

As formas associadas a medicamentos ou doenças malignas representam um grande percentual sendo as lesões por vezes resolvidas com a retirada dessas drogas e/ou cura ⁽²⁰⁾.

Na pesquisa conduzida por Kolkhir P. e colaboradores (2020) em relação a prática clínica e os diagnósticos de VU no mundo, chegou-se a um número de 5 casos/ano por profissional, demonstrando assim a raridade dessa doença além da necessidade de mais pesquisas e divulgação critérios claros e objetivos para essa doença ⁽⁵⁾. Gu S. e Jorizzo J. (2021) propuseram um algoritmo para avaliar as lesões e a evolução da VU que se baseia no tempo de lesão, nos achados da biópsia e na dosagem de marcadores séricos e do nível de complemento sanguíneo ⁽²⁰⁾.

Manappallil R. e colaboradores (2020) relataram uma manifestação rara de lesões vesico-bolhosas em uma paciente do sexo feminino com VU, reforçando a necessidade de uma história clínica, exame laboratorial e histológico para compreensão do diagnóstico ⁽³¹⁾. Tanaka M. e colaboradores (2017) apresentaram uma associação entre VUH, vasculite associada a ANCA e glomerulonefrite e discutiram a possível associação entre esses dois mecanismos patológicos e a glomerulonefrite apresentada pelo paciente relatado ⁽²⁹⁾.

Em estudo realizado em duas regiões da Suécia por Sjöwall C. e colaboradores (2018), em coorte de 16 anos, foram identificados um total de 16 pacientes com UV, sendo 14 do sexo feminino, demonstrando a raridade dessa doença. Além disso, discutiram também sobre as manifestações clínicas apresentadas por essa população, onde 100% apresentaram urticária, 88% artrite, 19% glomerulonefrite comprovada por biópsia, 19% episclerite/esclerite e por fim 13% dor abdominal recorrente ⁽²⁶⁾.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a revisão, constatamos que a vasculite urticariforme é uma doença de difícil avaliação clínica. O uso da biópsia cutânea permanece como padrão ouro. Os exames laboratoriais de complementos séricos também são bons aliados ao diagnóstico. É importante uma boa anamnese junto ao paciente, observando o tempo da lesão, sintomas sistêmicos, bem como presença de dor e sensação de queimação na lesão. Há necessidade de novos estudos sobre essa doença, sua fisiopatologia e manejo clínico, pois dependendo do tipo de VU, múltiplos sistemas podem ser envolvidos prejudicando a qualidade de vida do paciente.

Como perspectiva, sugerimos testes clínicos utilizando o dermatoscópio em busca de mais uma ferramenta diagnóstica, acessível a nível ambulatorial e não invasiva, além de sua validação para tal fim.

Neste trabalho foi realizado uma revisão bibliográfica, visando a revisão e atualização dos critérios diagnósticos para vasculite urticariforme. Com base nos achados da literatura consultada, sugerimos os seguintes critérios apresentados no quadro abaixo (quadro 2):

Quadro 2: Critérios diagnósticos

Critérios maiores:
Lesão urticariforme disseminada com duração >24 horas com dor e/ou sensação de queimação no local da lesão e hiperpigmentação residual
Presença de infiltrado leucocitoclástico na biópsia ou visualização de pequenas manchas/glóbulos purpúricos irregulares/redondos na dermatoscopia.

Critérios menores
Dosagem de complemento sérico (C1q, C3, C4 e CH50) (valores normais - VUN / valores baixos - VUH)
Prurido
Angioedema
Lesão que não desaparece a vitropressão
Sintomas constitucionais (febre, mal-estar, fadiga)
Artralgia / artrite
Doença renal (proteinúria, hematúria, insuficiência renal)
Sintomas gastrointestinais (dor epigástrica, náuseas, vômitos, diarreia, desconforto intestinal)

Taxa de hemossedimentação elevada (VHS)
Anticorpo Anti-C1q
Anticorpos antinucleares (FAN)

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de fevereiro de 2019;143(2):458–66.
2. Pereira IA, Pereira RMR, Borba EF, Gonçalves CR, Yoshinari NY, Cossermelli W. Vasculite urticariforme hipocomplementêmica como primeira manifestação do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43(4):311–3.
3. Grattan CEH. Urticária e Angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer J V., organizadores. *Dermatologia*. 3ª. 2015. p. 4324.
4. Sampaio AL, Bressan AL, Vasconcelos BN, Gripp AC. Manifestações cutâneas associadas a doenças sistêmicas - Parte 1. *An Bras Dermatol* [Internet]. setembro de 2021;96. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036505962100204X>
5. Kolkhir P, Bonnekoh H, Kocatürk E, Hide M, Metz M, Sánchez-Borges M, et al. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective. *World Allergy Organ J*. 1 de março de 2020;13(3).
6. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, Hawro T, Weller K, von den Driesch P, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 1 de abril de 2021;11(2).
7. Hamad A, Jithpratuck W, Krishnaswamy G. Urticarial vasculitis and associated disorders. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 1 de abril de 2017;118(4):394–8.
8. Kamyab K, Ghodsi SZ, Ghanadan A, Taghizadeh J, Karimi S, Nasimi M. Eosinophilic infiltration: an under-reported histological finding in urticarial vasculitis. *Int J Dermatol*. 1 de julho de 2019;58(7):825–9.
9. Damman J, Mooyaart AL, Seelen MAJ, Van Doorn MBA. Dermal C4d Deposition and Neutrophil Alignment Along the Dermal-Epidermal Junction as a Diagnostic Adjunct for Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis (Anti-C1q Vasculitis) and Underlying Systemic Disease. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2019; Available at: www.amjdermatopathology.com
10. Nur Degirmentepe E, Kızıltac K, Etikan P, Singer R, Memet B, Kocaturk E. Omalizumab as a successful therapy in normocomplementemic urticarial vasculitis: A series of four patients and review of the literature. Vol. 31, *Annals of Dermatology*. Korean Dermatological Association; 2019. p. 335–8.
11. Vallianou K, Skalioti C, Liapis G, Boletis JN, Marinaki S. A case report of hypocomplementemic urticarial vasculitis presenting with membranoproliferative glomerulonephritis. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):351.
12. Pires AHS. Urticaria e Angioedema Diagnóstico e Tratamento. In 2000. p. 117.

13. Jerry D Brewer, MD, MS, FAAD, Mark DP Davis, MD F. Urticarial vasculitis. UpToDate [Internet]. 2020; Available at: <https://www.uptodate.com/contents/urticarial-vasculitis/print>
14. Erol Koç BA and AT. A Comprehensive Review of Urticaria and Angioedema. In: Intech. 2016. p. 61–81.
15. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Omalizumab for Urticarial Vasculitis: Case Report and Review of the Literature. Case Rep Dermatol Med. 2015;2015:1–3.
16. Cherrez-Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata VL, Cherrez A. Patient-reported outcomes in urticarial vasculitis treated with omalizumab: Case report. BMC Dermatol. 2018;18(1):1–8.
17. Cherrez-Ojeda I, Vanegas E, Mata VL, Felix M, Ramon GD, Cherrez S, et al. Autoimmune thyroid disease and urticarial vasculitis: Is there a significant association? Allergy, Asthma Clin Immunol [Internet]. 2019;15(1):1–3. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0339-0>
18. García-García B, Aubán-Pariente J, Munguía-Calzada P, Vivanco B, Argenziano G, Vázquez-López F. Development of a clinical-dermoscopic model for the diagnosis of urticarial vasculitis. Sci Rep. 2020;10(1):2–7.
19. Kasper, Fauci, Longo, Jameson L. Medicina Interna de Harrison. 2017. 11437 p.
20. Gu SL, Jorizzo JL. Urticarial vasculitis. Vol. 7, International Journal of Women's Dermatology. Elsevier Inc.; 2021. p. 290–7.
21. Liu T, Bai J, Ying S, Li S, Pan Y, Fang D, et al. Real-world experience on omalizumab treatment for patients with normocomplementemic urticarial vasculitis. J Asthma Allergy. 2021;14:433–7.
22. Morita TCAB, Criado PR, Criado RFJ, Três GFS, Sotto MN. Atualização em vasculites: visão geral e aspectos dermatológicos relevantes para o diagnóstico clínico e histopatológico - Parte II. An Bras Dermatol [Internet]. julho de 2020;95(4):493–507. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365059620301458>
23. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Patologia Básica. 10ª. Elsevier Editora Ltda.; 2018. 491 p.
24. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia Celular e Molecular. Vol. 9. Elsevier Editora Ltda.; 2019. 1156 p.
25. Brandt HRC, Arnone M, Valente NYS, Criado PR, Sotto MN. Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos - Parte I. An Bras Dermatol. 2007;82(5):387–406.
26. Sjöwall C, Mandl T, Skattum L, Olsson M, Mohammad AJ. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). Rheumatol (United Kingdom). 1 de agosto de 2018;57(8):1400–7.

27. Vázquez-López F, Fueyo A, Sánchez-Martín J, Pérez-Oliva N. Dermoscopy for the screening of common urticaria and urticaria vasculitis. *Arch Dermatol*. 2008;144(4):568.
28. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 1 de julho de 2018;6(4):1162–70.
29. Tanaka M, Moniwa N, Mita T, Tobisawa T, Matsumoto T, Mochizuki A, et al. A Case of Crescentic Glomerulonephritis Complicated with Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome and ANCA-Associated Vasculitis. *Case Reports Nephrol Dial*. 27 de setembro de 2017;7(3):144–53.
30. Vallianou K, Skalioti C, Liapis G, Boletis JN, Marinaki S. A case report of hypocomplementemic urticarial vasculitis presenting with membranoproliferative glomerulonephritis. *BMC Nephrol*. 18 de agosto de 2020;21(1).
31. Manappallil RG, Pallivalappil B, Martin AM, Mampilly N, Rao A. Normocomplementemic urticarial vasculitis: An unusual presentation. *Indian J Dermatol*. 1 de maio de 2020;65(3):208–10.