

Dermatoses em renais crônicos em terapia dialítica

Skin lesions in chronic renal dialysis

AutoresLuis Alberto Batista Peres¹Sandra Regina Passarini²Michele Ferreira de Barros
Tocollini Branco²Luci Aparecida Kruger²¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil.² Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil.

Data de submissão: 17/08/2012.

Data de aprovação: 08/08/2013.

Correspondência para:Luis Alberto Batista Peres.
Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. Cascavel, PR, Brasil.
Rua Vicente Machado, nº 2687.
Cascavel, PR, Brasil.
CEP: 85813-250.
E-mail: peres@certto.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20140008

RESUMO

Objetivo: As desordens cutâneas e das mucosas são comuns em pacientes em hemodiálise a longo prazo. A diálise prolonga a expectativa de vida, dando tempo para a manifestação destas anormalidades. Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de problemas dermatológicos em pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise. **Métodos:** Cento e quarenta e cinco pacientes com doença renal crônica em hemodiálise foram estudados. Todos os pacientes foram completamente analisados para as alterações cutâneas, de cabelos, mucosas e unhas por um único examinador e foram coletados dados de exames laboratoriais. Os dados foram armazenados em um banco de dados do *Microsoft Excel* e analisados por estatística descritiva. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste *t* de *Student* e as variáveis categóricas utilizando o teste do qui-quadrado ou o teste Exato de Fischer, conforme adequado. **Resultados:** O estudo incluiu 145 pacientes, com idade média de $53,6 \pm 14,7$ anos, predominantemente do sexo masculino (64,1%) e caucasianos (90,0%). O tempo médio de diálise foi de $43,3 \pm 42,3$ meses. As principais doenças subjacentes foram: hipertensão arterial em 33,8%, diabetes mellitus em 29,6% e glomerulonefrite crônica em 13,1%. As principais manifestações dermatológicas observadas foram: xerose em 109 (75,2%), equimose em 87 (60,0%), prurido em 78 (53,8%) e lentigo em 33 (22,8%) pacientes. **Conclusão:** O nosso estudo mostrou a presença de mais do que uma dermatose por paciente. As alterações cutâneas são frequentes em pacientes em diálise. Mais estudos são necessários para melhor caracterização e manejo destas dermatoses.

Palavras-chave: dermatopatias; diálise; falência renal crônica.

ABSTRACT

Objective: Cutaneous and mucosal disorders are the most common problems in patients on long-term hemodialysis. The dialysis prolongs the life expectancy, giving time of these changes to manifest. The aim of this study was to evaluate the prevalence of dermatologic problems among patients with chronic renal disease (CRD) undergoing hemodialysis. **Methods:** One hundred forty-five patients with chronic renal disease undergoing hemodialysis were studied. All patients were thoroughly examined for skin changes, hair, nails and mucous membranes by a single examiner and laboratory tests were assessed. The data were stored in a database *Microsoft Excel* and analyzed using descriptive statistics. The continuous variables were compared using *Student's t*-test and categorical variables the chi-square test or Fisher's Exact test. **Results:** The study included 145 patients, mean age of 53.6 ± 14.7 years, predominantly male (64.1%) and caucasian (90.0%). The average time of dialysis was 43.3 ± 42.3 months. The main underlying diseases were: hypertension in 33.8%, diabetes mellitus in 29.6% and chronic glomerulonephritis in 13.1% of the patients. The main dermatologic manifestations observed were: xerosis in 109 (75.2%), ecchymosis in 87 (60.0%), pruritus in 78 (53.8%) and lentigo in 33 (22.8%) patients. **Conclusion:** Our study showed the presence of more than one alteration per patient. Cutaneous alterations are frequent in patients on dialysis. Further studies are needed to better characterization and management of these dermatosis.

Keywords: dialysis; kidney failure, chronic; skin diseases.

INTRODUÇÃO

As lesões de pele são comuns em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC). Essas lesões atingem tanto a estrutura quanto a coloração dérmica.¹ Muitas patologias sistêmicas ocasionam manifestações cutâneas, que podem ocorrer antes ou após a manifestação sistêmica. Esses achados são de extrema importância na elucidação diagnóstica.²

A DRC faz referência a um diagnóstico síndrome de perda progressiva e irreversível da função renal. Caracteriza-se pela degradação das funções bioquímicas e fisiológicas de todos os sistemas do organismo, gerando distúrbios neurológicos, gastrointestinais, cardiovasculares, pulmonares, hematológicos, endócrino-metabólicos e dermatológicos, ocorrendo secundariamente ao acúmulo de catabólitos (toxinas urêmicas), entre outras alterações orgânicas.³

Estudos recentes mostram um aumento da DRC em vários países, sendo que a principal causa é o diabetes melito (DM) que, quando não tratada, evolui para o tratamento dialítico. Houve um acréscimo do número de pacientes diabéticos inclusos no processo de substituição da função renal nos últimos anos na maioria dos serviços de diálise, principalmente de pacientes diabéticos tipo 2, inclusive em nosso meio.⁴

Com o avanço tecnológico, a Nefrologia promoveu um aumento da sobrevida dos pacientes renais crônicos. Houve melhora na qualidade de vida, com terapias de substituição da função renal como diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante renal, e, conseqüentemente, surgiram algumas complicações da DRC e da diálise por tempo prolongado; dentre estas, as lesões de pele e mucosas.⁴⁻⁷

O prurido urêmico acomete mais da metade dos indivíduos dialisados e, quando intenso, gera comprometimento da qualidade de vida dos mesmos.⁸ A causa do prurido urêmico não está completamente estabelecida. Fatores implicados incluem xerose, hiperparatireoidismo secundário, aumento dos níveis séricos de fosfato e magnésio, proliferação de mastócitos intradérmicos, contato com materiais das membranas de diálise, níveis elevados de histamina no plasma e anemia ferropriva.^{9,10}

O aumento da pigmentação da pele pode ser decorrente da elevada concentração de melanina na camada basal e superficial da derme. O acúmulo de hormônio estimulador de beta-melanócitos (B-MSH) conseqüente à diminuição da função renal tem sido responsabilizado pela hiperpigmentação cutânea.

Dentre outros fatores, o vírus da hepatite C está relacionado com o distúrbio do metabolismo das porfirinas que podem gerar a hiperpigmentação cutânea.^{11,12}

Estima-se que mais de 70% da população em diálise apresenta alterações ungueais como: unhas meio a meio, que se caracteriza por palidez proximal e coloração eritemato-acastanhada na porção distal da unha; ausência de lúnula, sendo característica a não visualização da parte visível da matriz ungueal; hemorragia em estilhas surge como linhas filiformes, longitudinais, de coloração avermelhada escura na região distal da lâmina ungueal, dentre outras.^{13,14}

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a prevalência das principais dermatoses em pacientes em programa de hemodiálise em um único centro.

MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Assis Gurgacz (Parecer nº 227/2011-CEP/FAG), a pesquisa foi realizada na Renalclin, que atende a 25 municípios da região Oeste do Paraná, para realização de procedimentos dialíticos, hemodiálise e diálise peritoneal. No momento da pesquisa, 162 pacientes se encontravam em tratamento hemodialítico na instituição, sendo que foi oferecida a possibilidade de participação na pesquisa a todos os pacientes em hemodiálise (n = 145). O protocolo de atendimento incluiu: entrevista, exame físico e exames laboratoriais: ureia, creatinina, potássio, cálcio, fósforo, KT/V, TGO, paratormônio, hemoglobina, albumina, ferro sérico, ferritina, % saturação da transferrina e transferrina. O exame clínico foi realizado antes ou após o procedimento de hemodiálise individualmente em consultório anexo. O exame físico foi realizado de forma sistemática, avaliando os cabelos, a pele, as mucosas e as unhas.

A coleta de dados ocorreu no período de dezembro de 2011 a janeiro de 2012. Os critérios de inclusão utilizados foram todos os pacientes em hemodiálise na Renalclin Oeste que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido autorizando a pesquisa. Os pacientes com necessidades de tratamento dermatológico foram encaminhados para especialistas co-orientadoras do estudo. Os dados foram armazenados em banco de dados do programa *Microsoft Excel* e analisados por meio das estatísticas descritivas: média aritmética, desvio padrão, valores mínimo e máximo, frequência bruta e percentual. As variáveis contínuas

foram comparadas usando o teste *t* de *Student* e as categóricas o teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher conforme o tamanho da amostra.

RESULTADOS

Participaram do estudo 145 pacientes com idade média de $53,7 \pm 14,7$ anos (variando de 19 a 83 anos), predominando o sexo masculino (64,1%) e a raça branca (90,0%), sendo que 13 não aceitaram participar do estudo e quatro foram a óbito. O tempo médio de diálise foi de $43,3 \pm 42,3$ meses (variando de dois a 192 meses). A duração da sessão de hemodiálise variou de 3 a 4 horas, com média de 3 horas e 30 minutos. A hemodiálise na Renalclin é realizada em máquinas *Fresenius 4008 B (Fresenius Medical Care, Berlim, Alemanha)*, com fluxo sanguíneo de 300-400 mL/min, utilizando dialisador de polisulfona ou acetato de celulose. A fístula arteriovenosa é a principal via de acesso para a realização da hemodiálise. As prescrições são individualizadas de acordo com as necessidades de cada paciente. A média da dose de eritropoietina utilizada foi de 36.428 U/mês, de calcitriol foi de 1,43 mcg/semana e de ferro parenteral foi de 300 mg/semana. As principais doenças de base foram: hipertensão arterial em 33,8%, diabete melito em 29,6% e glomerulonefrite crônica em 13,1%.

A Tabela 1 apresenta as principais características dos pacientes. Dos 145 pacientes avaliados, quatro apresentaram sorologia positiva para hepatite B, três para hepatite C e um sorologias positivas para ambas as hepatites. Não encontramos em nosso estudo nenhum paciente HIV positivo. As principais dermatoses observadas foram: xerose em 109 (75,2%), eciose em 87 (60,0%), prurido em 78 (53,8%) e lentigo em 33 (22,8%) pacientes. A Tabela 2 apresenta todas as dermatoses encontradas e a Tabela 3 as manifestações cutâneas e de mucosas observadas nos pacientes em programa de hemodiálise. Quando comparamos os pacientes com e sem prurido, observamos que houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de potássio, mais elevados nos pacientes com prurido. Os níveis plasmáticos de fósforo foram superiores no grupo com prurido, porém sem diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Com o avanço tecnológico, a Nefrologia promoveu um aumento da sobrevida dos pacientes renais

TABELA 1 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS 145 PACIENTES EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE

Variável	Frequência	Porcentagem (%)
Sexo		
Masculino	93	64,1
Feminino	52	35,8
Raça		
Branca	128	90,0
Negra	17	11,7
Causa da IRC		
Hipertensão arterial	49	33,8
Diabete melito	43	29,6
Glomerulonefrite	19	13,1
Indeterminada	23	15,9
Outras	11	7,6

TABELA 2 MANIFESTAÇÕES EM ANEXOS OBSERVADAS EM 145 PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Dermatoses	Total	Porcentagem (%)
Cabelos		
Queda de cabelo	48	33,1
Cabelo seco	39	26,9
Queda do pelo corporal	9	6,2
Hirsurtismo	1	0,7
Unhas		
Onicólise	33	22,7
Unhas meio a meio	32	22,0
Ausência de lúnula	29	20,0
Hemorragia em estilhas	28	19,3
Hiperqueratose subungueal	20	13,8
Onicomiose	16	11,0
Linhas de Beau	4	2,7
Paroniquia	2	1,4
Coiloniquia	2	1,4
Leuconiquia	1	0,6

crônicos, melhora na qualidade de vida dos mesmos por meio das terapias de substituição da função renal como diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante renal e, conseqüentemente, surgiram algumas complicações inerentes ao método dialítico ou à doença de base, dentre elas as lesões de pele.^{2,4,6}

O envolvimento cutâneo na DRC é caracterizado por uma heterogeneidade de manifestações, e muitos pacientes apresentam várias lesões associadas, conforme mostrado em nosso estudo. As principais

TABELA 3 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS E DE MUCOSAS OBSERVADAS EM 145 PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Dermatoses	Total	Porcentagem (%)
Pele		
Xerose	109	75,2
Ecmose	87	60,0
Prurido	78	53,8
Lentigo	33	22,8
Ceratose	33	22,8
Púrpura senil	23	15,9
Ca da pele	5	3,4
Escoriações neuróticas	5	3,4
Membranas Mucosas		
Aftas	25	17,2
Língua saburrosa	21	14,5
Hipercromia conjuntival	8	5,5
Queilite angular	4	2,7
Herpes simples	3	2,0

TABELA 4 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES EM PROGRAMA DE HEMODIÁLISE COMPARANDO AQUELES COM E SEM PRURIDO

Variável	Com Prurido (n = 78)	Sem Prurido (n = 67)	Valor de p
Sexo			
Masculino	52 (66,6%)	41 (61,1%)	0,493*
Feminino	26 (33,3%)	26 (38,8%)	
Idade	54,3 + 15,3	52,9 + 14,0	0,569†
Raça Branca	69 (88,5%)	59 (88,1%)	0,940*
Causas de DRC			
Hipertensão arterial	25 (32,0%)	24 (35,8%)	0,691*
Diabete melito	24 (30,7%)	19 (28,4%)	0,765*
Glomerulonefrite	10 (12,8%)	9 (13,4%)	0,914*
Exames laboratoriais			
Ureia Pré	136 + 40,8	137 + 37,9	0,879†
Ureia Pós	44 + 18,1	45 + 17,6	0,737†
Creatinina	10,3 + 3,1	10,9 + 4,0	0,321§
Potássio	5,8 + 1,2	5,1 + 1,4	0,001†
PRU	0,66 + 0,0	0,66 + 0,0	±1,000†
Cálcio	9,2 + 0,9	9,0 + 1,2	0,265§
Fósforo	6,3 + 6,0	5,9 + 1,8	0,577§
Paratormônio	317,6 + 435,8	335,4 + 238,0	0,757§
Hemoglobina	10,8 + 2,0	10,6 + 1,9	0,540†

* Teste de qui-quadrado; † Teste t para variâncias homogêneas; ‡ Teste exato de Fisher; § Teste t para variâncias não homogêneas.

dermatoses observadas foram xerose, ecmose, prurido e consequentes escoriações e o lentigo, dentre outras manifestações de pele, anexos e de mucosas.^{4,15,16}

A xerodermia é uma complicação frequentemente relatada pelos doentes renais crônicos terminais e a literatura revela uma prevalência ao redor de 70% pacientes em programa dialítico, dado corroborado por nosso estudo. O mecanismo fisiopatogênico da xerose é desconhecido, podendo estar numa anormalidade estrutural ou funcional das glândulas écrinas em indivíduos com DRC em estágio avançado¹⁴⁻¹⁶.

A equimose é uma alteração cutânea comum em hemodialisados, ocorrendo secundariamente a distúrbios plaquetários. Elevadas concentrações de ureia podem levar a alterações da agregação plaquetária, ocorrendo também o acúmulo de ácido guanidinossuccinico. Esse ácido inibe a atividade plaquetária induzida pela adenosina difosfato, consistindo, assim, em um dos fatores responsáveis pelo sangramento urêmico.^{15,16}

A causa do prurido urêmico não é completamente compreendida, há fatores desencadeantes como xerose, hiperparatireodismo secundário, elevados níveis séricos de fosfato e magnésio, proliferação de mastócitos intradérmicos, materiais das membranas de diálise, aumento dos níveis de histamina no plasma e anemia ferropriva. Pode se apresentar de forma localizada ou generalizada, e é um sintoma frequente da DRC, especialmente em pacientes em programa dialítico.^{17,18} Em nosso estudo, 53,8% dos pacientes apresentaram prurido, dado semelhante ao observado por Lupi *et al.* em estudo recente.^{15,16,19}

Quando comparamos pacientes com e sem prurido observamos níveis mais elevados de potássio e fósforo naqueles com prurido, o que pode apontar para uma falta de aderência dietética ou menores doses de diálise nestes indivíduos. Verificamos que o KT/V encontra-se baixo, e o tempo de diálise abaixo do recomendado. Uma melhor abordagem do paciente adequando a dose de diálise pode reduzir a incidência do prurido.

A estomatite aftosa crônica é uma afecção frequente da mucosa bucal, caracterizando-se pelo aparecimento de lesões ulcerativas em qualquer região da mucosa oral. As lesões podem variar em tamanho, número e local de acometimento. Geralmente, regredem de forma espontânea, podendo ser recorrente. Possui etiologia multifatorial, estando relacionada a traumas, ou doenças sistêmicas, como as infecções e

as doenças imuno-hematológicas. Em nossa pesquisa, encontramos uma prevalência de 17,2%.^{20,21}

Alterações da língua foram observadas em 14,5% dos pacientes, caracterizando a língua saburrosa (língua branca e pregueada), dado menos frequente do que observado por Junior *et al.*, em estudo realizado em 2001, no qual verificaram a ocorrência superior a 50%, caracterizando a língua saburrosa como a alteração de mucosa mais frequente.^{4,21}

Foram encontradas outras desordens capilares como queda de cabelo em 33,1% e cabelo seco em 26,9%. Sua causa nos hemodialisados crônicos tem sido atribuída à heparina, às desordens endócrinas, à hipervitaminose A, às toxinas acumuladas e à terapia medicamentosa utilizadas no manejo da DRC ou ao efeito de drogas, como betabloqueadores, indometacina, metildopa, cimetidina e alopurinol, bem como a anemia ferropriva.^{4,8,11}

As manifestações ungueais observadas em nosso estudo foram onicólise em 22,7%, unhas meio a meio em 22% e ausência de lúnula em 20%. Martinez *et al.*, em estudo recente realizado numa população brasileira, observaram ausência de lúnula em 62,9% dos pacientes e unhas meio a meio em 14,4% dos mesmos, alterações mais frequentes na população dialítica quando comparada com controles.^{14,15,21,22}

A ausência de lúnula caracteriza-se pela não visualização da parte visível da matriz ungueal, podendo ocorrer em consequência de uma variedade de manifestações metabólicas, incluindo a anemia. A hemorragia em estilhas surge como linhas filiformes, longitudinais, de coloração avermelhada escura, na região distal da lâmina ungueal, sendo uma manifestação ungueal frequente nestes pacientes.^{14,15,21,22}

Lentigo, púrpura senis e a alteração da cor da pele também foram observadas em nosso estudo. Acredita-se que a palidez ocorre devido à anemia crônica e o tom amarelo-acinzentado se deva ao acúmulo de carotenoides e pigmentos nitrogenados na derme. Já a hiperpigmentação pode ser decorrente do excesso de melanina na camada basal e superficial da pele. Múltiplas análises levam a crer que o lentigo, púrpuras e outras dermatoses ocorrem devido ao envelhecimento acelerado da pele de acordo com o tempo de diálise.^{4,13,16}

CONCLUSÃO

Manifestações cutâneas são muito comuns em doentes renais crônicos e influenciam na qualidade

de vida desses pacientes. Com o avanço da medicina, estes pacientes são melhor conduzidos atualmente e algumas dermatoses tornaram raras, como a neve urêmica. Porém, algumas dermatoses ainda são de difícil controle como a xerodermia e o prurido urêmico. Verificamos em nosso estudo a presença de mais do que uma dermatose por paciente. Outros estudos são necessários para melhor caracterização e manejo destas dermatoses.

REFERÊNCIAS

- Choi HK, Thomé FS, Orlandini T, Barros E. Hiperpigmentação cutânea em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise infectados pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:24-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302003000100029>
- Headley CM, Wall B. ESRD-associated cutaneous manifestations in a hemodialysis population. *Nephrol Nurs J* 2002;29:525-7.
- Peres LAB, Biela R, Hermann M, Matsuo T, Ann HK, Camargo MTA, et al. Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no oeste do Paraná. Uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. *J Bras Nefrol* 2010;32:51-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000100010>
- Peres LAB, Matsuo T, Delfino VDA, Peres CPA, Almeida Netto JH, Ann HK, et al. Aumento na prevalência de diabetes melito como causa de insuficiência renal crônica dialítica: análise de 20 anos na região Oeste do Paraná. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:111-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000100018>
- Reis CK, Guirardello EB, Campos CJG. O indivíduo renal crônico e as demandas de atenção. *Rev Bras Enferm* 2008;61:336-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672008000300010>
- Queiroz MVO, Dantas MCQ, Ramos IC, Jorge MSB. Tecnologia do cuidado ao paciente renal crônico: enfoque educativo-terapêutico a partir das necessidades dos sujeitos. *Texto & Contexto Enferm* 2008;17:55-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000100006>
- Arenas VG, Barros LFNM, Lemos FB, Martins MA, David-Netto E. Qualidade de vida: comparação entre diálise peritoneal automatizada e hemodiálise. *Acta Paul Enferm* 2009;22:535-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002009000800017>
- Hajheydari Z, Makhloogh A. Cutaneous and mucosal manifestations in patients on maintenance hemodialysis: a study of 101 patients in Sari, Iran. *Iran J Kidney Dis* 2008;2:86-90.
- Kucharski E, Castro ACLC. Prurido urêmico. *Rev Cienc Méd (Campinas)* 1999;8:96-8.
- Welter EQ, Moreira LL, Bonfá R, Weber MB, Petry V. Relação entre o grau de prurido e qualidade de vida de pacientes em hemodiálise. *An Bras Dermatol* 2008;83:137-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962008000200006>
- Masmoudi A, Ben Hmida M, Mseddi M, Meziou TJ, Walha N, Hachicha J, et al. Manifestations cutanées chez les hémodialysés chroniques. Etude prospective de 363 cas. *Presse Med* 2006;35:399-406. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74603-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74603-6)
- Moon SJ, Kim DK, Chang JH, Kim CH, Kim HW, Park SY, et al. The impact of dialysis modality on skin hyperpigmentation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2803-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp143>
- Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshmi C, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:119-25. PMID: 16707817 DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.25636>

14. Martinez MAR, Gregório CL, Santos VP, Bérnago RR, Machado Filho CDS. Alterações ungueais nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise. *An Bras Dermatol* 2010;85:318-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000300004>
15. Gerhardt CMB, Gussão BC, Matos JPS, Lugon JR, Pinto JMN. Alterações dermatológicas nos pacientes em hemodiálise e em transplantados. *J Bras Nefrol* 2011;33:268-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000200024>
16. Lupi O, Rezende L, Zangrando M, Sessim M, Silveira CB, Sepulcri MAS, et al. Manifestações cutâneas na doença renal terminal. *An Bras Dermatol* 2011;86:319-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000200015>
17. Pipili C, Grapsa E, Vasilopoulos K, Tzanatos H. Multiple histopathological skin alterations in a hemodialysis patient with severe pruritus. *Ren Fail* 2012;34:394-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2011.647339>
18. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2008;21:161-5.
19. Picó MR, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL, Burgos-Calderón R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. *Int J Dermatol* 1992;31:860-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4362.1992.tb03543.x>
20. Fraiha PM, Bittencourt PG, Celestino LR. Estomatite aftosa recorrente revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68:571-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992002000400019>
21. Onelmis H, Sener S, Sasmaz S, Ozer A. Cutaneous changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31:286-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15569527.2012.657726>
22. Salem A, Al Mokadem S, Attwa E, Abd El Raoof S, Ebrahim HM, Faheem KT. Nail changes in chronic renal failure patients under haemodialysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1326-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02826.x>