



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

RENAN DORFEY MOREIRA

**EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA: PERFIL CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA DE ARACAJU-SERGIPE.**

ARACAJU-SE
2019

RENAN DORFEY MOREIRA

**EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA: PERFIL CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA DE ARACAJU-SERGIPE.**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Dantas Oliveira

ARACAJU-SE
2019

RENAN DORFEY MOREIRA

**EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA: PERFIL CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA DE ARACAJU-SERGIPE.**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador:
Prof. Dr. Pedro Dantas Oliveira

Aprovada em: ___/___/___

Autor: _____
Renan Dorfey Moreira

Orientador: _____
Prof. Dr. Pedro Dantas Oliveira

Aracaju/SE
2019

*"Há homens que lutam um dia e são bons.
Há outros que lutam um ano e são melhores.
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.
Porém, há os que lutam toda a vida.
Esses são os imprescindíveis."*

Bertolt Brecht

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar forças diariamente e me permitir acreditar que sonhos se realizam.

A meus pais e irmão, Noeli, Kennedy e Rubens, por me mostrar que a vida pode ser repleta de amor.

A minha tia Jane, por estar ao meu lado em todos esses anos de faculdade, me apoiando e ajudando nos momentos difíceis. Você é uma inspiração.

Ao meus queridos amigos, Lucas, Ionara, Flávia, Carolina, Wallace, Thaila e Átala, por serem meus companheiros nas lutas e na risadas diárias.

A Dr Pedro, por ser um exemplo de profissional e ser humano, e por me permitir tantos anos de pesquisa e parceria na universidade.

A Dr Fedro, por todos seus ensinamentos sobre medicina e sobre a vida, e por sua disponibilidade em corrigir esse trabalho.

A todos os professores e funcionários do HU-UFS, pelos ensinamentos didáticos e lições de vida.

LISTA DE ABREVIATURAS

EB – Epidermólise Bolhosa

EBS – Epidermólise Bolhosa Simples

EBJ – Epidermólise Bolhosa Juncional

EBD – Epidermólise Bolhosa Distrófica

EBDD - Epidermólise Bolhosa Distrófica Dominante

EBDR – Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva

SK – Síndrome de Kindler

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados clinico-epidemiológicos (parte 1).

Tabela 2: Dados clinico-epidemiológicos (parte 2).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1: Classificação clínica dos pacientes com Epidermólise Bolhosa em Sergipe.

Figura 1: ilustração esquemática das principais moléculas envolvidas na patogênese em diferentes tipos de EB.

Figura 2: paciente 1, EB Distrófica.

Figura 3: Paciente 2, EB simples.

Figura 4: paciente 3, EB simples (subtipo Dowling-Meara).

Figura 5: paciente 4, simples (subtipo Dowling-Meara).

Figura 6: paciente 5, EB Distrófica, demonstrando deformidades ortopédicas.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	11
II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
II.1. DEFINIÇÃO.....	13
II.2. EPIDEMIOLOGIA.....	13
II.3. CLASSIFICAÇÃO	13
II.3.1. EPIDERMÓLISE BOLHOSA SIMPLES	14
II.3.2. EPIDERMÓLISE BOLHOSA JUNCIONAL	15
II.3.3. EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA	16
II.3.4. SÍNDROME DE KINDLER.....	17
II.4. COMPLICAÇÕES.....	18
II.4.1. ALOPECIA.....	18
II.4.2. TRATO GASTROINTESTINAL	18
II.4.3. ALTERAÇÕES LABORATORIAIS	19
II.4.4. CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS.....	19
II.4.5. INFECÇÕES.....	19
II.4.6. TRATO GENITURINÁRIO.....	19
II.4.7. OLHOS	19
II.4.8. OUVIDOS, NARIZ E GARGANTA	20
II.4.9. MANIFESTAÇÕES ODONTOLÓGICAS	20
II.4.10. SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO	20
II.4.11. CARDIOMIOPATIAS	20
II.4.12. TUMORES CUTÂNEOS	21
II.4.13. PSICOSSOCIAL.....	21
II.5. DIAGNÓSTICO.....	21
II.6. TRATAMENTO.....	22
II.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
III. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO:.....	26
IV. ARTIGO ORIGINAL.....	33
I. INTRODUÇÃO.....	36
II. MÉTODOS.....	36
II.1. DESENHO DE ESTUDO.....	36
II.2. AMOSTRA	36
II.3. VARIÁVEIS	36
II.4. DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL.....	37
II.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37

II.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
II.7. MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	37
II.8. ASPECTOS ÉTICOS.....	38
III. RESULTADOS	38
IV. DISCUSSÃO	41
V. CONCLUSÃO	45
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
APÊNDICE A. FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES.....	50
ANEXO A. IMAGEM DO AMBULATÓRIO DE EPIDERMÓLISE BOLHOSA....	54
ANEXO B. PARECER COMITÊ DE ÉTICA	56

I. INTRODUÇÃO

Epidermólise bolhosa (EB) hereditária refere-se a um amplo grupo de doenças que apresentam em comum características de fragilidade mecânica da pele e criação de bolhas, espontaneamente ou a partir de traumas mínimos.

São caracterizadas por mutações genéticas, apresentando alterações em genes que são responsáveis por codificarem pelo menos uma dúzia de proteínas, as quais residem na epiderme ou na zona de membrana basal cutânea - junção dermoepidérmica. (FINE, 2010^a; KHANI *et al.*, 2018)

A epidemiologia é constituída por uma prevalência e incidência de aproximadamente 8 para 1 milhão de habitantes em 1990, e 19 para 1 milhão de nascidos vivos entre 1986 e 1990. No Brasil, não foram descritos até o momento dados epidemiológicos nacionais a respeito de EB. (FINE 1996; FINE 1999; OLIVEIRA, 2010)

A classificação atualmente é feita em três tipos clássicos: simples, juncional e distrófica; e a partir do Terceiro Consenso Internacional de Diagnóstico e Classificação das Epidermólises Bolhosas Hereditárias, foi incorporado um quarto tipo conhecido, como a Síndrome de Kindler.(Boeira *et al.*, 2017) Para a classificação atual, são levados em consideração o modo de transmissão e uma combinação de achados fenotípicos, ultraestruturais, imuno-histoquímicos e moleculares. (FINE, 2010A; FINE *et al.*, 2014)

Subtipos considerados mais graves, como EB juncional e a EB distrófica, são comumente acompanhados por complicações dentro de outros órgãos além da pele, especialmente aqueles revestidos por epitélio. Tais complicações podem causar morbidade significativa, afetando dessa forma tanto a funcionalidade normal do dia a dia, quanto a qualidade de vida de seus portadores. Em casos mais severos, o óbito pode ocorrer ainda próximo ao nascimento. (FINE, 2010a)

Cada tipo principal de EB é diagnosticado pela determinação do nível ultraestrutural dentro do qual as bolhas se desenvolvem após pequena tração na pele. Os subtipos são então definidos com base no modo de transmissão, nos achados imunocitoquímicos e de microscopia eletrônica e no fenótipo clínico.(FINE, 2010b)

Uma vez existindo a necessidade de compreensão a respeito da epidemiologia da EB hereditária no Brasil, o trabalho em questão teve como objetivo reunir dados epidemiológicos, dando ênfase na classificação dos tipos de EB, além de pesquisar comorbidades, adesão a tratamento e aderência familiar em Sergipe. A partir da unificação dos atendimentos em um único serviço terciário de dermatologia, foi possível a criação de um ambulatório específico

para portadores de Epidermólise Bolhosa em Sergipe, sendo o mesmo fruto desse trabalho (anexo A).

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

II.1. DEFINIÇÃO

Epidermólise bolhosa (EB) hereditária refere-se a um amplo grupo de doenças que apresentam em comum características de fragilidade mecânica da pele e criação de bolhas, espontaneamente ou a partir de traumas mínimos. Caracterizadas por mutações genéticas, esse grupo compreende alterações em genes que são responsáveis por codificarem pelo menos uma dúzia de proteínas que residem na epiderme ou na zona de membrana basal cutânea - junção dermoepidérmica. (FINE, 2010a; KHANI *et al.*, 2018)

II.2. EPIDEMIOLOGIA

Entre os anos de 1986 e 2002 foi realizado nos Estados Unidos o mais rigoroso estudo já realizado sobre EB mundo, ficando conhecido como National EB Registry (NEBR). Nesse, um total de 3.271 paciente foram identificados, classificados, caracterizados clinicamente e acompanhados durante 16 anos. O resultado do estudo demonstrou uma prevalência e incidência de aproximadamente 8 para 1 milhão de habitantes em 1990, e 19 para 1 milhão de nascidos vivos entre 1986 e 1990, sendo a forma simples a de maior ocorrência. Os dados em questão foram então usados para estimar as frequências de portadores para EB dentro do Estados Unidos. As estimativas desse estudo são muito semelhantes às relatadas em outros países e evidenciado na literatura com uma estimativa de 1 caso para 20.000 habitantes na Escócia e de 1 caso para 100.000 habitantes na Itália. (FINE 1996; FINE 1999; OLIVEIRA, 2010; TABOLLI *et al.*, 2009)

Em relação aos tipos específicos de EB, dados estimam que a incidência de JEB esteja entre 3,59 e 6,7 por milhão por ano nos Estados Unidos, com uma taxa de mortalidade de 73%. (KELLY-MANCUSO *et al* 2014, HAMMERSEN *et al* 2016).

No Brasil, não foram descritos até o momento dados epidemiológicos nacionais a respeito de EB. Entretanto, visto o rigor utilizado no NEBR, acredita-se que os dados epidemiológicos dele derivados possam ser generalizados em todo o mundo. (FINE, 2010b)

II.3. CLASSIFICAÇÃO

O termo epidermólise bolhosa foi descrito pela primeira vez em 1886 por Koebner, entretanto apenas em 1962 surgiu o primeiro esquema de classificação proposto por Pearson.(Shinkuma, 2015) Essa classificação levava em consideração dados referentes à epidemiologia, biologia celular, imunologia e biologia molecular de um grande número de

pacientes clinicamente bem caracterizados. Tal esquema, baseava-se na utilização da microscopia eletrônica de transmissão e propunha uma divisão em três tipos principais: EB simples, EB lucidolítico (EB junctional) e EB dermolítico (EB distrófico). O mesmo já utilizava para classificação as diferenças no nível ultraestrutural em que as bolhas se desenvolviam, considerando que as mesmas surgissem espontaneamente ou após pequenos atritos ou traumas.(FINE, 2010b; FINE *et al.*, 2014)

Atualmente a divisão para EB hereditária é realizada em três tipos clássicos: simples, junctional e distrófica; e a partir do Terceiro Consenso Internacional de Diagnóstico e Classificação das Epidermólises Bolhosas Hereditárias, foi incorporado um quarto tipo conhecido, como a Síndrome de Kindler (SK) - antes considerada uma poiquilodermia fotossensível.(BOEIRA *et al.*, 2017)

Para a classificação atual, são levados em consideração o modo de transmissão e uma combinação de achados fenotípicos, ultraestruturais, imuno-histoquímicos e moleculares. Alterações em genes responsáveis por codificarem componentes estruturais dos queratinócitos e da junção dermo-epidérmica, acabam levando à alterações das proteínas e defeitos de adesão entre as estruturas que constituem a pele, levando dessa forma à formação de bolhas cutâneas. (FINE, 2010b; FINE *et al.*, 2014; OLIVEIRA, 2010). A figura 1 demonstra esquematicamente as principais proteínas afetadas nos diferentes tipos de EB.

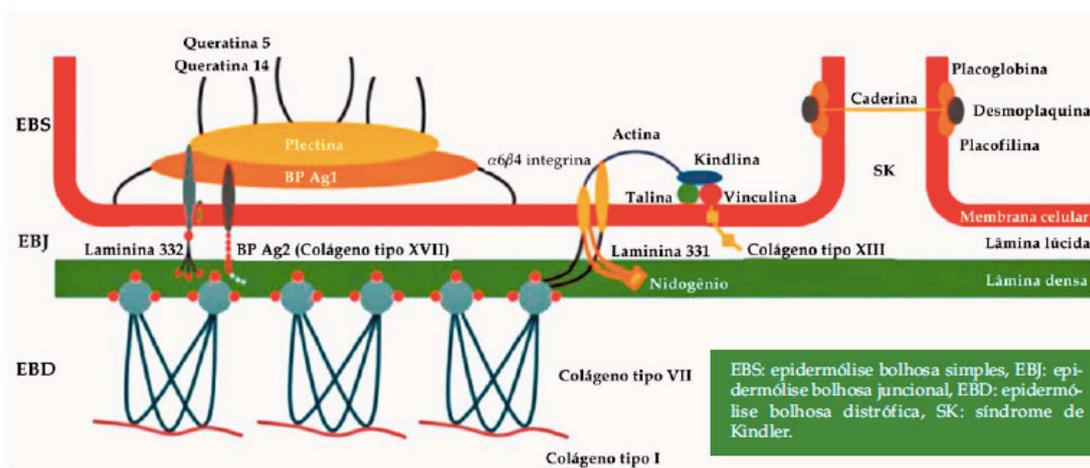


Figura 1: ilustração esquemática das principais moléculas envolvidas na patogênese em diferentes tipos de EB (Fonte: BOEIRA *et al.*, 2017).

II.3.1. EPIDERMÓLISE BOLHOSA SIMPLES

Epidermólise bolhosa simples tem por característica a ocorrência de desordem dos queratinócitos, formação de bolha intraepidérmica e um baixo envolvimento sistêmico.(BOEIRA *et al.*, 2017)

É caracterizada por clivagem intraepidérmica na porção inferior, devido a alterações citolíticas dos queratinócitos basais com defeitos nas citoqueratinas 5 (gene KRT5) e 14 (gene KRT14), e observado defeito de seus filamentos intermediários tipos I e II. Sua herança genética é tipicamente autossômica dominante, embora tenham sido documentado raros casos de herança autossômica recessiva. (BOEIRA *et al.*, 2017; GAVA *et al.*, 2005)

A classificação atual de epidermólise bolhosa inclui dois tipos principais e 17 subtipos menores de EBS; todos compartilham a característica comum de formação de bolhas acima da junção dermoepidérmica no nível ultraestrutural. Os quatro subtipos mais comuns de EBS são: EBS localizada (anteriormente conhecida como tipo Weber-Cockayne); EBS generalizada (anteriormente conhecido como tipo Koebner); EBS com pigmentação mosqueada; EBS herpetiforme (anteriormente conhecida como tipo Dowling-Meara). (PFENDNER, 2016)

O subtipo Weber-Cockayne caracteriza-se por bolhas, de leves a graves, e topografia palmoplantar, podendo o indivíduo apresentar hiper-hidrose concomitantemente. Nas formas graves, mãos, pés e extremidades também são áreas comumente envolvidas, embora, nestes casos, as bolhas geralmente ocorram logo após o nascimento. Hiperqueratose palmoplantar e erosões ocorrem principalmente no subtipo de Köebner. No subtipo Dowling-Meara, há envolvimento da mucosa oral e formação de bolhas herpetiformes. (FINE, 2008; SPRECHER 2010)

Formação variável de bolhas, seguida de distrofia muscular na vida adulta, pode ser observada na EBS com distrofia muscular, por defeito na expressão da plectina. A miopatia tardia decorre do fato de, na composição do citoesqueleto da musculatura esquelética, também haver plectina. A intensidade das lesões cutâneas não se correlaciona necessariamente ao grau de distrofia muscular. Outros achados comuns aos diferentes subtipos são distrofia ungueal, alopecia e lesões em mucosas podem ocorrer nas formas mais graves. Entretanto, comumente sua lesões cutâneas geralmente desaparecem sem deixar cicatrizes. A formação de bolhas tende a diminuir com o passar da idade de seu portador. (HERNÁNDEZ-MARTÍN E TORRELO, 2010)

II.3.2. EPIDERMÓLISE BOLHOSA JUNCIONAL

A epidermólise bolhosa juncional é classificada atualmente nos subtipos severo generalizado e intermediário generalizado (anteriormente chamados Herlitz e não Herlitz, respectivamente). (PFENDNER, 2015)

A clivagem ocorre na lâmina lúcida ou região central da zona de membrana basal, na qual a parte superior é representada pela epiderme e a inferior pela lâmina densa. Esse tipo de clivagem é resultado de alterações na laminina 5 (genes LAMA3, LAMB3, LAMC2), integrina $\alpha\beta 4$ (genes ITGA6 e ITGB4) e colágeno XVII transmembranoso (gene COL17A1). (ALMEIDA, 2002)

Na EBJ severo generalizado, as bolhas podem estar presentes ao nascimento ou tornarem-se aparentes no período neonatal. Malformações congênitas do trato urinário e da bexiga também podem ocorrer. Na EBJ intermediário generalizado, o fenótipo pode ser mais leve sendo caracterizado por bolhas localizadas nas mãos, pés, joelhos e cotovelos, com ou sem envolvimento renal ou ureteral. Em decorrência da criação de bolhas, ambos os subtipos podem apresentar lesões graves e o tecido de granulação pode se formar na pele ao redor das cavidades oral e nasal, dedos das mãos e pés, e internamente ao redor da via aérea superior. As bolhas geralmente cicatrizam sem cicatrizes significativas e alguns indivíduos podem não criar bolhas após o período neonatal. (PFENDNER, 2015)

II.3.3 EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA

Epidermólise bolhosa distrófica tem atualmente sua divisão feita em dois tipos principais, à depender do padrão de herança: epidermólise bolhosa distrófica recessiva e epidermólise bolhosa distrófica dominante. Cada tipo é dividido em vários subtipos clínicos. A ausência de uma história familiar conhecida de EBD não impede o diagnóstico. (PFENDNER e LUCKY, 2018)

A clivagem ocorre na sublâmina densa, sendo que a epiderme e a lâmina lúcida representam a parte superior da bolha, e a derme, a parte inferior. O único gene alterado é o gene COL7A1. (ALMEIDA, 2002)

Os achados clínicos no tipo recessivo incluem fragilidade da pele manifestada por formação de bolhas por mínimo trauma que tendem a cura com cicatrizes. Bolhas e erosões que afetam todo o corpo podem estar presentes no período neonatal. O envolvimento oral pode levar à formação de bolhas na boca, fusão da língua ao assoalho da boca e diminuição progressiva do tamanho da cavidade oral. As erosões esofágicas podem levar a tramas e estenoses que podem causar disfagia grave. Conseqüentemente, a desnutrição e a deficiência de vitaminas e minerais podem levar à restrição do crescimento em crianças pequenas. As erosões da córnea podem levar a cicatrizes e perda de visão. A formação de bolhas nas mãos e nos pés, seguida de cicatrização, funde os dedos nas mãos e nos pés da "luva", com

contraturas e pseudo-sindactilia. O risco de carcinoma espinocelular agressivo ao longo da vida é superior a 90%. (PFENDNER e LUCKY, 2018)

Em contraste, a formação de bolhas nas formas menos graves do tipo recessivo pode ser localizada nas mãos, pés, joelhos e cotovelos, com ou sem envolvimento de áreas de flexão e do tronco, e sem a cicatrização mutilante observada na EBDR grave generalizada. (PFENDNER e LUCKY, 2018)

No subtipo dominante, a formação de bolhas é geralmente leve e limitada a mãos, pés, joelhos e cotovelos, mas ainda cicatriza. Unhas distróficas, especialmente unhas dos pés, são comuns e podem ser a única manifestação. (PFENDNER e LUCKY, 2018)

Características adicionais compartilhadas pelo JEB e outras formas importantes de epidermólise bolhosa incluem ausência localizada congênita de pele (aplasia cutânea congênita), milia, distrofia ungueal, alopecia cicatricial, hipotricose, pseudo-sindactilia e outras contraturas. (PFENDNER e LUCKY, 2018)

II.3.4. SÍNDROME DE KINDLER

Síndrome de Kindler, um subtipo raro de epidermólise bolhosa hereditária, é caracterizada por fragilidade da pele e formação de bolha acral ao nascimento, atrofia cutânea difusa, fotossensibilidade (a qual tende a ser mais proeminente durante a infância e geralmente diminui após a adolescência), poiquilodermia, hiperqueratose palmoplantar difusa e pseudo-sindactilia. As manifestações da mucosa também são comuns e incluem mucosite hemorrágica e gengivite, doença periodontal, perda prematura dos dentes e leucoceratose labial. Outros achados mucosais podem incluir ectrópio, estenoses / estenoses esofágicas, estenose anal, colite, estenoses / estenoses uretrais e fimose grave. Complicações graves a longo prazo da SK incluem periodontite, estenoses da mucosa e carcinomas espinocelulares agressivos. As manifestações podem variar de leves a graves. (YOUSSEFIAN, VAHIDNEZHAD e UITTO, 1993)

A SK é uma genodermatose autossômica recessiva que, clinicamente, pode simular todos os três tipos clássicos de EB. O nível de clivagem das bolhas pode ser variável, sendo relatadas planas de clivagem intradérmica, juncional e dérmica em biópsia de um mesmo indivíduo. (WIEBE e LARJAVA, 1999; FINE 2010^a)

A análise do mapeamento de antígenos revela que o principal critério diagnóstico é o padrão de coloração intenso, amplo, reticulado e de ramificação com anticorpos direcionados contra laminina-332 e colágeno tipo IV e tipo VII. Embora a imunocoloração anti-kindlin-1

também seja aplicada como teste de diagnóstico para SK, a confirmação final é feita pelo teste genético molecular do gene FERMT1 (LANSCHUETZER et al 2003, BARZEGAR et al 2015)

II.4. COMPLICAÇÕES

Subtipos considerados mais graves, como EB juncional e a EB distrófica, são comumente acompanhados por complicações dentro de outros órgãos além da pele, especialmente aqueles revestidos por epitélio. Tais complicações podem causar morbidade significativa, afetando dessa forma tanto a funcionalidade normal do dia a dia quanto a qualidade de vida de seus portadores. Em casos mais severos, o óbito pode ocorrer ainda próximo ao nascimento. (FINE, 2010)

II.4.1. ALOPECIA

A formação de bolhas no couro cabeludo envolvendo a lâmina lúcida e abaixo, como nas formas juncional e distrófica EB, geralmente leva à alopecia cicatricial secundária ao processo inflamatório na epiderme interfolicular e na porção superior do folículo piloso. O grau de envolvimento da alopecia tendo a variar entre indivíduos com deficiência de colágeno do tipo XVII. A Síndrome de Kindler é associada à alopecia. (TOSTI, DUQUE-ESTRADA e MURRELL, 2010)

II.4.2. TRATO GASTROINTESTINAL

O trato gastrointestinal em toda sua extensão é um dos locais mais comuns de lesão extracutânea na EB hereditária. O desenvolvimento de bolhas e erosões dolorosas podem ocorrer em cavidade oral, esôfago, intestinos delgado e grosso, reto e ânus. As cicatrizes decorrentes desses processos podem levar ao desenvolvimento de estenoses, sendo as esofágicas associadas a disfagia ou odinofagia, o que pode prejudicar a ingestão via oral de forma adequada. As mesmas podem ainda reduzir o desejo do paciente de comer. Outra complicação, a estenose retal, pode resultar em constipação crônica e até megacólon. A defecação dolorosa resultante de erosões e fissuras anais pode exacerbar ainda mais a constipação crônica e reduzir a disposição do paciente em comer. A formação de bolhas na mucosa oral pode ocorrer em todos os tipos de EB e pode ser perceptível no nascimento devido à atividade de sucção fetal no útero. Bolhas são frequentemente a boca do ânus, independentemente do tipo de tecido epitelial envolvido. (FINE *et al.*, 2007; SILVA, SILVA E CRUZ, 2004)

II.4.3. ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

As erosões intestinais possuem a característica de levar à perda crônica de proteína e sangue, contribuindo dessa forma para o desenvolvimento de anemia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, má absorção e retardo de crescimento. A anemia multifatorial grave é uma complicação em crianças e adultos com EB e distrófica e juncional e é apenas parcialmente melhorado por transfusões e suplementação de ferro. (FINE E MELLERIO, 2009a; SILVA, SILVA E CRUZ, 2004)

II.4.4. CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

A cicatrização cutânea pode ser alterada por múltiplos fatores como corpos estranhos, bactérias, deficiência de fatores nutricionais e hipóxia de tecidos. Agentes externos ao indivíduo, como glicocorticoides e penicilamina, parecem contribuir para o comprometimento da cicatrização. A adequada ocorrência da cicatrização é feita através do controle desses fatores. Pacientes com EBJ severo generalizado cicatrizam lentamente, possivelmente devido à deficiência de laminina-5. (FINE E MELLERIO, 2009a)

II.4.5. INFECÇÕES

Infecções cutâneas ou sistêmicas, e até mesmo sepse, podem estar presentes e levar à uma maior morbidade e mortalidade, principalmente nos primeiros anos de vida. Os agentes etiológicos mais envolvidos são *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, entretanto infecções por bactérias gram-negativas também possam ocorrer. Todos esses processos acabam influenciando e causando uma pior resposta cicatricial do paciente. (FINE E MELLERIO, 2009a)

II.4.6. TRATO GENITURINÁRIO

Processos obstrutivos em decorrência da formação de vesículas ao longo da uretra, na juncado ureterovesical e nos ureteres, o que pode acabar culminando com hidronefrose. Essa complicação pode acabar levando à insuficiência renal crônica, glomerulonefrite estreptocócica, doença do IgA mesangial e amiloidose. (FINE E MELLERIO, 2009a)

II.4.7. OLHOS

O acometimento ocular pode surgir devido a erosões ou bolhas formadas frequentemente. Sua maior frequência é vista na EBJ e EBDR. Ambas podem ocorrer na

infância, ocasionando cicatrizes e progressiva diminuição da acuidade visual se não tratadas. (FINE E MELLERIO, 2009a e FINE E MELLERIO, 2009b)

II.4.8. OUVIDOS, NARIZ E GARGANTA

O acometimento do trato respiratório está associado predominantemente à EB juncional e distrófica, e geralmente afeta a área laringotraqueal. (SILVA, SILVA E CRUZ, 2004)

II.4.9. MANIFESTAÇÕES ODONTOLÓGICAS

Alterações dentárias podem ser encontradas.⁴ Os dentes podem apresentar problemas estruturais, frequentemente com má qualidade do esmalte, o que leva à fragilidade dentária com maior probabilidade de deterioração, periodontite e grande perda da superfície dentária pela erosão. Todos estes problemas, por consequência, comprometem a ingesta alimentar. (HUBBARD *et al.*, 2011)

II.4.10. SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

A principal complicação debilitante associada ao sistema osteomuscular é o desenvolvimento de pseudo-indactilia. É associada principalmente à EB distrófica recessiva, tende a surgir em decorrência bolhas repetidas das mãos e dos pés. Inicialmente ocorre a fusão parcial ou a formação de sinéquias entre as porções proximais de um ou mais espaços interdigitais. Se os mesmos não forem corretamente acompanhados podem se tornar progressivamente fundidos, levando a contraturas em garra. No decorrer da doença, toda a extremidade distal pode eventualmente ficar envolta em uma luva ou casulo cicatrizado. Este casulo epitelial fisicamente restritivo é composto por uma epiderme hiperplásica contendo um estrato córneo que é cinco vezes mais espesso que a epiderme remanescente abaixo. Alguns subtipos de epidermólise bolhosa, como EB distrófica, apresentam ainda um risco de lesão grave da medula óssea e do sistema músculo-esquelético, sendo osteopenia e osteoporose achados comuns nesses pacientes.⁴ (FINE E MELLERIO, 2009b; PFENDNER e LUCKY, 2018)

II.4.11. CARDIOMIOPATIAS

Pacientes com EBD são mais propensos à alterações cardíacas. Cardiomiopatia dilatada é complicação incomum mas presente no tipo distrófica e pode eventualmente ser

fatal, especialmente naqueles com insuficiência renal crônica concomitante. A causa parece ser multifatorial, incluindo deficiência de micronutrientes (selênio e carnitina), sobrecarga de ferro associada à transfusão e miocardite viral. (FINE e MELLERIO, 2009a)

II.4.12. TUMORES CUTÂNEOS

Portadores de EB apresentam maior propensão ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular ou melanoma maligno. Sendo esse último, se não devidamente tratado, podendo resultar em morbidade ou mortalidade. Carcinomas espinocelulares potencialmente fatais podem se desenvolver já na segunda década de vida, principalmente em pacientes com EB distrófica recessiva. (FINE e MELLERIO, 2009a)

II.4.13. PSICOSSOCIAL

Sequelas psicossociais importantes da EB grave incluem atraso na puberdade, falta de autoestima, percepção alterada da imagem corporal, depressão, ideação ou gestos suicidas e interrupção da unidade familiar, incluindo o divórcio dos genitores. A incapacidade das crianças de participar de atividades cotidianas devido aos sintomas da doença parece contribuir para sequelas psicológicas e sociais. Crianças relataram sentimentos de isolamento devido a dificuldades em se engajar com os colegas e praticar atividades em grupo. (JAIN E MURRELL, 2018; FINE e MELLERIO, 2009a)

II.5. DIAGNÓSTICO

Cada tipo principal de EB é diagnosticado pela determinação do nível ultraestrutural dentro do qual as bolhas se desenvolvem após pequena tração na pele. Os subtipos são então definidos com base no modo de transmissão, nos achados imunocitoquímicos e de microscopia eletrônica e no fenótipo clínico. (FINE, 2010b)

O diagnóstico da maioria dos pacientes é realizado próximo ao nascimento ou nos meses logo em subsequência. Entretanto, formas mais leves podem não se tornar aparentes até o final da infância ou início da vida adulta. Uma vez que a realidade da maioria das cidades brasileiras não permite a utilização de exames mais sofisticados como a microscopia eletrônica de transmissão (padrão ouro de diagnóstico porém dispendiosa), o mesmo é realizado através da clínica apresentada pelo paciente somada à exames laboratoriais. Questionários são um tipo de ferramenta que podem auxiliar na compreensão do diagnóstico e nas condições de saúde dos portadores de EB (Apêndice A). (FINE, 2010a; OLIVEIRA, 2010).

Outra opção diagnóstica de excelência é o imunomapeamento. Esse processo possui a vantagem em relação à microscopia eletrônica de rapidez de execução e leitura. Através do uso de anticorpos monoclonais, apresenta possibilidade de diferenciação de maiores subtipos de EB e de diferentes proteínas estruturais mutadas. Em adição, permite a visualização da clivagem como um todo, possibilitando a diferenciação das formas dominante e recessiva de EBD, além de possibilitar a colocação da peça obtida por biópsia em meio de transporte (meio de Michel) para ser enviado ao local de análise, em qualquer lugar do planeta. (GOLDSMITH LA, 1983; FINE *et al.*, 2008; Fine, 1984)

II.6. TRATAMENTO

Até a atualidade não foi identificada uma terapia específica para EB. Medidas de cuidados para evitar ocorrência de novas lesões e complicações relacionadas, são a base do tratamento. O mesmo é realizado através do controle de traumas leves, como roupas com tecidos mais espessos, até traumas mais graves, como quedas ou batidas. (PFENDNER E LUCKY, 2018)

O aconselhamento genético é o processo de fornecer aos indivíduos e famílias informações sobre a natureza, herança e implicações dos distúrbios genéticos de forma a ajudá-los a tomar decisões médicas e pessoais informadas, e possui grande indicação na EB. (PFENDNER E LUCKY, 2018)

O uso de materiais de proteção, como compressas e gazes, para cercar as áreas de atrito pode ser benéfico, bem como a compressão cuidadosa de bolhas extensas com compressas frias. O tratamento das lesões cutâneas deve ser feito com limpeza e secagem local, seguidas de uma cobertura em três camadas (primeira: não aderente; segunda: para estabilidade e proteção; terceira: possuir propriedades elásticas para garantir a integridade); dessa forma protegendo contra forças de cisalhamento. Associado, no tecido de granulação, há indicação de uso de esteróides tópicos de alta potência, nitrato de prata, eletrocautério ou enxertos autólogos de pele; antibióticos e anti-sépticos podem se fazer necessários para o tratamento de feridas e infecção. (SILVA, SILVA e CRUZ, 2004; PFENDNER e LUCKY, 2018)

A indicação do uso de antibióticos tópicos ou sistêmicos é de período curto de tempo, visando evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana e sensibilização do indivíduo. Especificamente em relação ao uso tópico, os seguintes pontos são indicativos de uso: ferida que não cicatriza, aumento de exsudato, eritema, presença de tecido friável, presença de tecido morto e mau cheiro. Já em relação ao uso sistêmico, no mínimo três das características

que seguem devem estar presentes: ferida de tamanho aumentado, diferença de temperatura maior que 5,4°C em relação à área adjacente, exposição óssea, novas áreas de degradação, eritema ou edema na orla da ferida, exsudação excessiva e mau cheiro. (OLIVEIRA, 2010; SHIN *et al.*, 2011)

Para as lesões associadas, os tratamentos devem ser voltados ao problema em questão. Em relação às lesões do tubo gastrointestinal, por exemplo, dilatação de estenoses esofágicas, traqueostomia, gastrostomia podem ser necessários. Tratamentos de doenças urológicas e renais, devem seguir tratamentos padrão para cada complicação (PFENDNER E LUCKY, 2018)

Outras indicações são calçados apropriados e fisioterapia para promover / preservar a deambulação; apoio psicossocial, incluindo serviços sociais e aconselhamento psicológico; manejo adequado da dor crônica, através do uso de analgésicos; e atendimento odontológico regular. (Pfundner e Lucky, 2018)

Como forma de prevenção de complicações secundárias é importante acompanhamento de fluidos e eletrólitos em bebês gravemente afetados (especialmente os níveis de sódio); suporte nutricional incluindo alimentação gastrostomia quando necessário; suplementos de cálcio, vitamina D, zinco e ferro. (PFENDNER E LUCKY, 2018)

II.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, H. Genética Molecular das Epidermólises Bolhosas * Molecular Genetics of Epidermolysis Bullosa *. **Continuing Medical Education**, v. 77, n. 5, p. 519–532, 2002.
- BOEIRA, V.; YAMAKAWA, S.; SOUZA, E. S.; ROCHA, B. D. O.; DANTAS, P. Epidermólise bolhosa hereditária : aspectos clínicos e terapêuticos. v. 88, p. 1–13, 2017.
- ELLEN G PFENDNER, A. L. B. Epidermolysis bullosa simplex. **Ugeskr Laeger**, v. 168, p. 4222–4224, 2016.
- FINE, J.-D. KF1 monoclonal antibody defines a specific basement membrane antigen defect in dystrophic forms of epidermolysis bullosa. **J Invest Dermatol.**, 1984.
- FINE, JD: Epidemiology and the study of genetic diseases. Edited by: Grob JJ, MacKie R, Stern R, Weinstock M. Epidemiology and prevention of skin diseases London: Blackwell Science; 1996.
- FONE JD, *et al.*: The epidemiology of inherited EB: findings within American Canadian and European study populations. Edited by: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:101-113.

FINE, J.-D.; JOHNSON, L. B.; WEINER, M.; SUCHINDRAN, C. Gastrointestinal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 117, n. 9, p. 1652–1660, 2007.

FINE, J. D. *et al.* The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 6, p. 931–950, 2008.

_____. Inherited epidermolysis bullosa: Past, present, and future. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1194, p. 213–222, 2010a.

_____. Inherited epidermolysis bullosa Review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 161, n. AUG22, p. 141, 2010b.

_____. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 6, p. 1103–1126, 2014.

FINE, J. D.; MELLERIO, J. E. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part II. Other organs. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 61, n. 3, p. 387–402, 2009a.

_____. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part I. Epithelial associated tissues. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 61, n. 3, p. 367–384, 2009b.

GAVA, T.; GÜRTLER, R.; MARTINS DINIZ, L.; BASILIO, J.; FILHO, S. Epidermólise bolhosa distrófica recessiva mitis-Relato de caso clínico * Recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis-Case report *. v. 80, n. 5, p. 503–508, 2005.

GOLDSMITH LA, B. R. Monoclonal antibodies to anchoring fibrils for the diagnosis of epidermolysis bullosa. **J Invest Dermatol.**, 1983.

HERNÁNDEZ-MARTÍN, A.; TORRELO, A. Inherited epidermolysis bullosa: From diagnosis to reality. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 101, n. 6, p. 495–505, 2010.

HUBBARD, L.; HAYNES, L.; SKLAR, M.; MARTINEZ, A. E.; MELLERIO, J. E. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: Proceedings of a multidisciplinary team study day. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 36, n. 6, p. 579–584, 2011.

JAIN, S. V.; MURRELL, D. F. Psychosocial impact of inherited and autoimmune blistering diseases. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 4, n. 1, p. 49–53, 2018.

KHANI, P.; GHAZI, F.; ZEKRI, A.; NASRI, F.; BEHRANGI, E.; AGHDAM, A. M.;

- MIRZAEI, H. Keratins and epidermolysis bullosa simplex. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 1, p. 289–297, 2018.
- L., H. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. **Dermatologic Clinics**, v. 28, n. 2, p. 289–301, 2010.
- OLIVEIRA. Imunomapeamento nas epidermólises bolhosas hereditárias. **El estilo del mundo**, p. 195–203, 2010.
- PFENDNER, ELLEN; LUCKY, A. Dystrophic epidermolysis bullosa. **Actas Dermosifiliogr**, v. 50, p. 584–585, 2018.
- PFENDNER, E. G. Junctional Epidermolysis Bullosa. p. 1–27, 2015.
- SHIN, K. C.; PARK, B. Y.; KIM, H. K.; KIM, W. S.; BAE, T. H. The use of cultured allogenic keratinocyte grafting in a patient with epidermolysis bullosa simplex. **Annals of Dermatology**, v. 23, n. SUPPL. 3, p. 393–397, 2011.
- SHINKUMA, S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review: a review. **Chinese Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 15, n. 5, p. 472–478, 2015.
- SILVA, L.; SILVA, P.; CRUZ, R. A. Clinical evaluation of patients with epidermolysis bullosa : Review of the literature and case reports. **Spec Care Dentist**, p. 22–27, 2004.
- TABOLLI, S.; SAMPOGNA, F.; PIETRO, C. DI; PARADISI, A.; URAS, C.; ZOTTI, P.; CASTIGLIA, D.; ZAMBRUNO, G.; ABENI, D. Quality of life in patients with epidermolysis bullosa. **British Journal of Dermatology**, v. 161, n. 4, p. 869–877, 2009.
- TOSTI, A.; DUQUE-ESTRADA, B.; MURRELL, D. F. Alopecia in Epidermolysis Bullosa. **Dermatologic Clinics**, v. 28, n. 1, p. 165–169, 2010.
- WIEBE, C. B.; LARJAVA, H. S. Abnormal deposition of type VII collagen in Kindler syndrome. **Archives of Dermatological Research**, v. 291, n. 1, p. 6–13, 1999.
- YOUSSEFIAN, L.; VAHIDNEZHAD, H.; UITTO, J. Kindler Syndrome. **GeneReviews®**, 1993.

III. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO:

INFORMAÇÕES GERAIS

O periódico **Anais Brasileiros de Dermatologia**, indexado nas bases de dados *MedLine*, *Web of Science*, *Scopus*, *Embase – Excerpta Medica*, *Latindex*, *LILACS*, *Periódica*, *Tropical Diseases Bulletin (TDB)* –, e incluído na coleção da biblioteca eletrônica SciELO Brasil, é uma publicação bimestral destinada à divulgação de trabalhos técnico-científicos inéditos, resultantes de pesquisas ou revisões de temas dermatológicos e correlatos. Permutas com outras publicações poderão ser aceitas e, conforme consta no Estatuto da Sociedade Brasileira de Dermatologia, sua distribuição é gratuita aos seus associados.

Os Anais Brasileiros de Dermatologia seguem os "Requisitos de Uniformidade para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos" (normas de Vancouver), cujo texto original atualizado, em inglês, está disponível no endereço eletrônico www.icmje.org. Trabalhos originados de experimentos em seres humanos e animais devem atender às normas oficiais vigentes (Resolução CNS 466/12). Pesquisas que envolvam intervenção em seres humanos e animais precisam ter aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição, que deve ser informada nos manuscritos.

A submissão aos Anais Brasileiros de Dermatologia requer que os manuscritos não tenham sido publicados anteriormente, exceto na forma de resumos, e nem estejam sendo considerados para publicação em outros periódicos.

Os originais recebidos são encaminhados a especialistas para emissão de pareceres. Nomes de autores e de pareceristas são mantidos em sigilo. Nomes de instituições, cidades, estados e países, onde o trabalho foi realizado, deverão ser omitidos no título e no corpo do texto no início da submissão. Os autores são informados quanto aos pareceres emitidos e devem cuidar da revisão dos originais quando sugeridas modificações substanciais.

As opiniões e declarações contidas na revista são de responsabilidade única e exclusiva de seus autores, não sendo, necessariamente, coincidentes com as da Equipe Editorial, do Conselho Consultivo ou da Sociedade Brasileira de Dermatologia. A Equipe Editorial dos Anais Brasileiros de Dermatologia e a Sociedade Brasileira de Dermatologia não garantem nem endossam os produtos ou serviços anunciados – as propagandas são de responsabilidade única e exclusiva dos anunciantes – nem qualquer promessa relacionada a serviço ou produto anunciado na revista.

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE ORIGINALS

Desenvolvimento, Elementos essenciais

Encaminhar os originais por meio do sistema de submissão *online*, de acordo com as orientações do mesmo. A fonte a ser utilizada deverá ser Times New Roman, tamanho 12.

Todos os trabalhos deverão ser submetidos em LÍNGUA INGLESA; no entanto, autores que têm o português como idioma nativo, sejam brasileiros ou estrangeiros, deverão apresentar a versão do trabalho TAMBÉM EM LÍNGUA PORTUGUESA.

Optar pela seção a que se destina o manuscrito e verificar o título completo do artigo, os nomes dos autores, por extenso e abreviados, suas afiliações, com o nome da instituição a que estão vinculados, cidade, estado e país, local em que o trabalho foi realizado, com nome da instituição, o endereço completo do autor correspondente, seus telefones, e-mail, eventual suporte financeiro e conflitos de interesse. Informar ainda, em declaração assinada pelo autor principal, a participação específica de cada autor na execução do trabalho, quando solicitada pelo Conselho Editorial (veja adiante em "Critérios de autoria").

Indicar, no mínimo, três e, no máximo, dez descritores (palavras-chave), em inglês e português, que identifiquem os assuntos tratados no texto e que estejam incluídos na publicação da Bireme "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS), disponível no endereço <http://decs.bvs.br> ou no *Medical Subject Headings (MeSH)*, do *Index Medicus*, disponível no endereço www.nlm.nih.gov/mesh.

Critérios de autoria

A inclusão como autor subentende substancial contribuição intelectual na elaboração do trabalho, que compreende a participação na concepção e no planejamento do estudo, na obtenção, análise e interpretação dos dados, na redação ou revisão crítica do manuscrito e na aprovação de sua versão final.

Outras participações, como obtenção de financiamento, simples coleta e catalogação de dados, auxílio técnico na execução de rotinas, encaminhamento de pacientes, interpretação de exames de rotina e chefia de serviço ou departamento, que não estejam diretamente envolvidas no estudo, não constituem critérios para autoria. Entretanto, caso tenham contribuído substancialmente para o estudo, merecerão citação nos "Agradecimentos", ao final do texto, para o que será preciso autorização escrita dos responsáveis.

Referências

As referências bibliográficas completas, em ordem de citação, devem incluir apenas as publicações mencionadas na matéria e obedecer aos "Requisitos de Uniformidade para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos" (estilo Vancouver). Os títulos de periódicos devem ser abreviados como no *Index Medicus*, cuja lista de abreviaturas pode ser obtida na publicação da *NLM List of Serials Indexed for Online Users*, que está disponível no endereço <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>. É de responsabilidade dos autores a exatidão das referências bibliográficas.

Exemplos mais comuns

Artigo de periódico

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

Se o artigo tiver vários autores, mencionar, no máximo, seis; havendo mais, citar os seis primeiros, seguidos da expressão "*et al.*".

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK *et al.* Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935:40-6.

Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Tese ou dissertação

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Nery JAC. Reação na hanseníase: uma descrição epidemiológica [tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 1995. 129 p.

Livro

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Portal da internet

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org>.

Saude.gov.br [Internet]. Prevalência da hanseníase no Brasil, macrorregiões e estados, 1985 - 2003 [acesso 22 fev 2005]. Disponível

em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hansen_prevalencia.pdf. No caso de uma referência existir somente na internet, conservar cópia do arquivo para fornecer a leitores interessados, no caso de mudança ou desativação da URL.

Está disponível, também, uma lista completa de exemplos de citações bibliográficas (requer Adobe Acrobat Reader).

Ilustrações

As ilustrações compreendem quadros, tabelas, gráficos, figuras e vídeos, justificando-se sua inclusão apenas quando servirem, efetivamente, para complementar as informações do texto ou simplificar sua compreensão. Por esse motivo, serão aceitas somente até o limite determinado para o tipo de artigo, salvo melhor juízo da Equipe Editorial.

Referir as ilustrações no texto e numerá-las em algarismos arábicos, em sequência própria para cada tipo, conforme a ordem de entrada.

Anexar todas as ilustrações nos campos apropriados disponíveis no sistema de submissão.

Inserir imagens digitalizadas sob a forma de arquivos nos formatos com extensão ".jpg" e resolução mínima de 300 dpi. Vídeos poderão ser aceitos até 10 MB com extensões ".mpg", ".avi" e ".wmv".

Quadros, tabelas e gráficos

Os quadros servem para apresentação tabular de informações textuais, sem dados estatísticos, ao contrário das tabelas, que têm por objetivo indicar resultados numéricos e valores comparativos, permitindo avaliação estatística. Nos gráficos, os dados são apresentados sob a forma de desenho, preferencialmente como diagramas de barras ou circulares.

Quadros, tabelas e gráficos devem ter título sucinto e claro, com explicações, se necessárias, como notas de rodapé.

Se, nos quadros e nas tabelas, forem usados dados de outra fonte, publicados ou não, será necessário obter permissão e informar a autoria, a data e a localização dos dados. A fonte deverá ser citada nas referências, e os créditos devem aparecer abaixo do quadro, tabela ou gráfico.

Figuras e vídeos

Figuras compreendem as demais formas de ilustração, principalmente fotografias e fotomicrografias, devendo ser informados método de coloração e aumento. Anexar as fotos na extensão ".jpg", e especificar e identificar as legendas com a respectiva numeração.

Se uma figura já tiver sido publicada, mencionar a fonte original e enviar permissão por escrito do detentor dos direitos autorais para a sua reprodução. Documentos de domínio público constituem exceção.

Para os vídeos, é necessário inserir legendas contendo informações, como título do manuscrito, autoria, instituição e outros comentários pertinentes.

Para usar fotografias de pacientes, sua identidade deverá ser resguardada; do contrário, será preciso anexar-lhes permissão, por escrito, para divulgação (v. "Proteção dos direitos e privacidade dos pacientes que participam de pesquisas").

Proteção dos direitos e privacidade dos pacientes que participam de pesquisas

Informações que permitam identificar participante de pesquisa ou relato de caso clínico não devem ser publicadas sob a forma de descrições, fotografias ou genealogias, a menos que a informação seja essencial para os propósitos científicos, e o paciente, ou seu responsável, dê permissão, por escrito, para a publicação.

O consentimento, por escrito, para esses propósitos exige que se mostre ao paciente, ou ao responsável, o manuscrito a ser publicado. Na publicação deverá constar que se obteve a autorização.

Na busca do anonimato, nunca alterar nem falsificar os dados do paciente. Omitir os detalhes que sirvam para identificar as pessoas, caso não sejam essenciais.

Não usar o nome do paciente, suas iniciais ou registro que lhe tiver sido conferido no hospital, especialmente no material ilustrativo.

Quando se tratar de experimentação com animais, deverá ser informada a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal da instituição onde foi realizada a pesquisa.

Reprodução de imagens

O periódico poderá permitir o direito de reprodução de imagens mediante solicitação prévia aos editores, desde que citada a fonte e dados os devidos créditos a todos os envolvidos.

Unidades de medida e abreviações

Abreviações não são permitidas no Título nem recomendáveis no Resumo, exceto em situações excepcionais. O termo completo deverá preceder a abreviatura quando esta for utilizada pela primeira vez no texto.

Todas as medidas devem estar de acordo com o Sistema Internacional de Medidas (SI), encontradas no portal <http://physics.nist.gov/cuu/Units/units.html>. Informar as temperaturas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg).

Conteúdo

Redigir o original para publicação nos Anais Brasileiros de Dermatologia e enquadrá-lo em uma das diferentes seções da revista:

INVESTIGAÇÃO

Artigo original, abrangendo estudos observacionais e de intervenção, caracterizados como ensaios controlados e randomizados; estudos quanto à fisiopatogenia das doenças e/ou sobre associações nosológicas; estudos sobre testes diagnósticos e prognósticos, assim como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter, no máximo, 6.000 palavras, excluídas ilustrações e referências bibliográficas. No manuscrito, deverão constar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e o número do protocolo do documento. O número máximo

de referências é 50 e o de ilustrações, dez. Os Anais consideram aceitável o limite máximo de seis autores para artigos desta seção. Entretanto, poderão admitir, em caráter excepcional e a juízo da Equipe Editorial, maior número de autores em trabalhos de maior complexidade, que deverão ser acompanhados de justificativa convincente da participação excedente. Incluir os seguintes tópicos:

1. Introdução;
2. Métodos;
3. Resultados;
4. Discussão;
5. Conclusão;
6. Referências.

Estruturar o Resumo, em inglês e português, com, no máximo, 250 palavras, nos seguintes tópicos:

1. Fundamentos (estado atual do conhecimento);
2. Objetivos;
3. Métodos;
4. Resultados;
5. Limitações do estudo;
6. Conclusões (com nível exato de significância da estatística clínica para evitar especulação).

IV. ARTIGO ORIGINAL

Perfil clínico epidemiológico de portadores de epidermólise bolhosa em Sergipe, Brasil

Clinical epidemiological profile of epidermolysis bullosa patients in Sergipe, Brazil

Renan Dorfey Moreira¹, Ana Luiza Furtado Aragão², Pedro Dantas Oliveira^{1,2}

¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão-SE-Brasil.

² Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju-SE-Brasil.

RESUMO

Fundamentos: Epidermólise bolhosa (EB) hereditária refere-se a um amplo grupo de doenças que apresentam em comum características de fragilidade mecânica da pele e criação de bolhas, espontaneamente ou à partir de traumas mínimos.

Objetivos: O presente estudo objetivou avaliar a prevalência de EB, seus subtipos e complicações, no estado de Sergipe.

Métodos: Tratou-se de um estudo de série de casos, obtido a partir da análise de dados coletados através da aplicação de questionário, consulta aos prontuários e avaliação clínica de pacientes acompanhados em serviço terciário de dermatologia de Sergipe, Brasil.

Resultados: Do total de 12 pacientes, a maioria era do sexo masculino, dependia exclusivamente de atendimento via SUS e teve seu diagnóstico ainda na infância. Metade da amostra apresentou familiares com EB. Dentre as apresentações clínicas, EB distrófica apresentou-se em 41,6% dos pacientes, assim como EB Simples – valendo destacar que dessas, duas eram do subtipo Dowling-Meara. Os 16,6% restantes foram de EB Juncional. Todos apresentavam lesões cicatriciais e 66,6% apresentavam lesões em mucosa.

Limitações do estudo: Uma única consulta de avaliação foi realizada com os pacientes em decorrência da baixa disponibilidade de locomoção do mesmos.

Conclusões: A descrição da epidemiologia e das principais comorbidades associadas à EB em Sergipe pode servir como ferramenta de estudo para melhor adequação das medidas de saúde voltadas para esse público no estado e em esfera nacional.

Palavras-chave: Epidermólise Bolhosa; Epidemiologia; Comorbidades;

ABSTRACT

Background: Hereditary epidermolysis bullosa (EB) refers to a group of diseases that present in common characteristics of skin mechanical fragility and the creation of blisters, spontaneously or from minimal traumas.

Objective: The present study aimed to evaluate the prevalence of EB, its subtypes and complications, in the state of Sergipe, Brazil.

Methods: It's a case series study, obtained from the analysis of data collected through questionnaire application, medical records and clinical evaluation of patients followed up at a tertiary dermatology service in Sergipe, Brazil.

Results: From the total of 12 patients, the majority were male, depended exclusively on care through public health and had its diagnosis in childhood. Half of the sample presented relatives with EB. Among the clinical presentations, dystrophic EB was present in 41.6% of the patients, as well as Simple EB - worth noting that of these, two were of the Dowling-Meara subtype. The remaining 16.6% were EB Juncional. All had cicatricial lesions and 66.6% presented mucosal lesions.

Study's limitations: A single evaluation was performed with the patients due to their low locomotion availability.

Conclusion: The epidemiology description and main comorbidities associated with EB in Sergipe can serve as a study tool for better adaptation of health measures aimed at this public in the state and at the national level.

Keywords: Epidermolysis Bullosa; Epidemiology; Comorbidities;

I. INTRODUÇÃO

Epidermólise bolhosa (EB) hereditária refere-se a um amplo grupo de doenças que apresentam em comum características de fragilidade mecânica da pele e criação de bolhas, espontaneamente ou à partir de traumas mínimos.¹ Uma vez que pesquisas a respeito da epidemiologia da EB no Brasil são escassos, esse estudo visou descrever os aspectos clínico-epidemiológicos da Epidermólise Bolhosa Hereditária em pacientes atendidos em um serviço terciário de dermatologia em Sergipe, Brasil. Buscou-se a descrição do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com EB no estado de Sergipe, identificando as principais manifestações clínicas e comorbidades associadas, a avaliação da adesão terapêutica e da resposta aos tratamentos adotados, tendo em vista uma compreensão das necessidades dos pacientes para adequação do atendimento do serviço terciário de dermatologia, na qual o estudo foi realizado.

II. MÉTODOS

II.1. DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de série de casos, obtido a partir da análise de dados coletados através da aplicação de questionário, consulta aos prontuários e avaliação clínica de pacientes com diagnóstico de Epidermólise Bolhosa (EB), acompanhados em serviço terciário de dermatologia de Sergipe.

II.2. AMOSTRA

A amostra de conveniência foi composta por todos os indivíduos portadores de EB atendidos no serviço terciário de dermatologia, provenientes do serviço e de ONG's de portadores de doença raras, e que concordarem com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O referido local presta atendimento por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo reconhecido como centro de referência em dermatologia no estado de Sergipe. Os indivíduos menores de idade explicitarão sua anuência em participar da pesquisa através do Termo de Assentimento do Menor, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais.

II.3. VARIÁVEIS

Os indivíduos convidados a participar da pesquisa e que concordaram com a mesma através da sua assinatura ou de seu responsável legal através dos termos, foram

avaliados pela aplicação de um questionário de avaliação. Os questionários continham informações a cerca da história clínica do indivíduo (identificação, diagnóstico, antecedentes familiares, comorbidades associadas, história de internamentos, avaliação sistemática, avaliação psicossocial, tratamento e adesão terapêutica). Os exames laboratoriais que poderiam ser avaliados (hemograma, radiografias e biópsia) já fazem parte da avaliação clínica de rotina desses pacientes e, portanto não foram solicitados para realização da pesquisa. O exame físico dos pacientes foi feito pelo médico assistente e acompanhado pelo pesquisador em sala fechada na companhia obrigatória de um acompanhante/responsável do paciente. As lesões foram descritas quanto à localização, tamanho, integridade e constituição, e foram fotografadas após a autorização dos pacientes por meio do Termo de Autorização de uso de imagem e depoimento. Os prontuários foram consultados para coleta de dados referentes a história clínica do paciente, e os dados coletados foram analisados e descritos de forma que possibilite conhecer o perfil clínico e epidemiológico dos participantes.

II.4. DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho amostral foi definido por conveniência. Estimou-se inicialmente de que cerca de 12 pacientes fariam parte da pesquisa.

II.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos na pesquisa os indivíduos que concordaram em participar da mesma por meio de sua assinatura ou de seu responsável legal do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do Termo de Assentimento, quando menores.

II.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa os indivíduos que não concordaram em participar da mesma, se recusando a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Assentimento, quando menores.

II.7. MÉTODOS ESTATÍSTICOS

A estatística descritiva foi realizada com o auxílio do programa de computação Microsoft Excel 2013[®], sendo as variáveis contínuas descritas por meio de médias (\pm desvio padrão) e mediana, e as variáveis categóricas como proporções.

II.8.ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa deste trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe, atendendo à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e aprovado por meio do CAAE: 85219718.6.0000.5546 (apêndice B). As informações obtidas fazem parte da avaliação clínica rotineira dos pacientes acompanhados no serviço, e foram divulgados de forma anônima, utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto.

Os participantes que concordaram com o Termo de autorização do uso de imagem e depoimento tiveram ter suas lesões fotografadas e anexadas aos resultados da pesquisa, com a finalidade de melhor descrição do quadro clínico.

Os riscos potenciais relacionados ao desenvolvimento da pesquisa incluíam dor no momento do exame clínico, constrangimento durante a entrevista e observação do exame clínico-dermatológico, além da espera prolongada pelo atendimento e incômodo ao responder a quantidade de perguntas presentes no questionário.

O exame físico realizado com cautela, a limitação do número de profissionais no local da consulta, o agendamento prévio dos pacientes, disponibilidade dos pesquisadores em responder dúvidas e questionamentos referentes ao paciente e à pesquisa constituíram artifícios que foram utilizados a fim de minimizar os riscos descritos anteriormente. No casos em que foram observadas alterações psicológicas decorrentes da exposição da criança, ou ainda, por demanda dos responsáveis, os pacientes foram encaminhados a um serviço de psicologia. Os dados coletados foram manipulados cuidadosamente pelos pesquisadores com intuito de resguardar a confidencialidade do sujeito participante do estudo.

III. RESULTADOS

Foram cadastrados um total de 12 pacientes. Os dados clínico-epidemiológicos estão dispostas nas tabelas 1 e 2, e as imagens das lesões cutâneas mais relevantes nas figuras 2, 3, 4, 5 e 6.

Paciente	Idade atual	Sexo	Procedência	Plano de saúde	Caso EB na família	Idade Diagnóstico
1.	3 meses	Feminino	Aracaju (SE)	Sim	Sim	Ao nascimento
2.	9 anos	Feminino	Aracaju (SE)	Não	Não	1º ano de vida
3.	7 anos	Masculino	Aracaju (SE)	Não	Não	15 dias de vida
4.	6 anos	Masculino	Estância (SE)	Não	Sim	2º ano de vida
5.	9 anos	Masculino	Aracaju (SE)	Não	Não	Ao nascimento
6.	8 anos	Masculino	Malhada dos Bois (SE)	Não	Sim	6º ano de vida
7.	7 anos	Masculino	Malhada dos Bois (SE)	Não	Sim	5º ano de vida
8.	28 anos	Feminino	Malhada dos Bois (SE)	Não	Sim	26º ano de vida
9.	5 anos	Masculino	Frei Paulo (SE)	Não	Não	Ao nascimento
10.	11 anos	Masculino	Itabaiana (SE)	Não	Não	Ao nascimento
11.	21 anos	Masculino	Aracaju (SE)	Sim	Não	Ao nascimento
12.	33 anos	Feminino	Carira (SE)	Não	Sim	Ao nascimento

Tabela 1: Dados clinico-epidemiológicos (parte 1).

Paciente	Apresentação clínica	Lesões cicatriciais	Lesão em mucosa	Comorbidades	Internação hospitalar	Uso de curativos especiais
1.	EB Distrófica	Sim	Sim	Não	Não	Sim
2.	EB Simples	Sim	Sim	Não	Não	Não
3.	EB Dowling-Meara	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
4.	EB Dowling-Meara	Sim	Não	Não	Não	Sim
5.	EB Distrófica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6.	EB Juncional	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
7.	EB Juncional	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
8.	EB Simples	Sim	Não	Não	Não	Não
9.	EB Distrófica	Sim	Sim	Sim	Não	Não
10.	EB Distrófica	Sim	Não	Não	Não	Não
11.	EB Distrófica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12.	EB Simples	Sim	Não	Não	Não	Não

Tabela 2: Dados clinico-epidemiológicos (parte 2).

Todos os diagnósticos foram realizados clinicamente, sendo apenas um constatado por mapeamento genético realizado previamente à consulta.

A classificação dos tipos de EB estão demonstradas no gráfico 1.

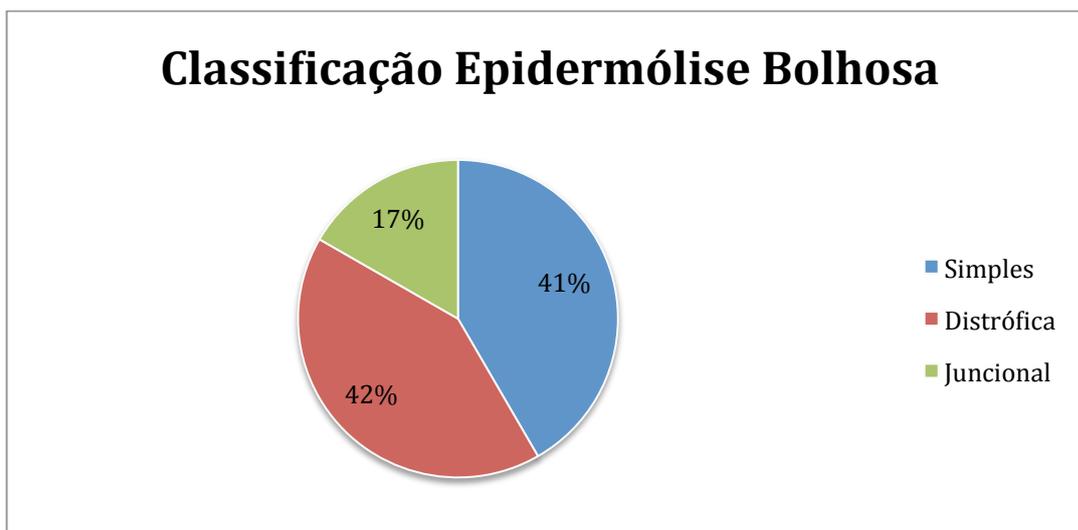


Gráfico 1: Classificação clínica dos pacientes com Epidermólise Bolhosa em Sergipe.

Sobre a caracterização do quadro clínico, 75% do total apresentavam algum grau de dor (3, 5, 8, 9 e 10, em uma escala de 0 a 10) – sendo 10 descrito por 3 dos pacientes, 75% deles apresentavam prurido, e 66% comorbidades gástricas, como lesões ulcerativas em palato.

Todos os pacientes avaliados apresentaram boa aderência aos tratamentos sugeridos. Todos faziam uso regular de hidratante corporal, 58% fazia uso regular de curativos especiais e redes elásticas para sustentação dos curativos. Os pacientes que não faziam uso, não apresentavam lesões cutâneas que justificassem seu uso ou não possuíam renda suficiente para compra dos mesmos.

O uso de antibiótico tópico (Mupirocina) era realizado por 33% dos casos, e o uso de antibiótico oral (Cefalexina ou Doxiciclina) por 25%, ressaltando que dois dos pacientes fazia o uso concomitante dos diferentes tipos de antibióticos. Suplementação alimentar se mostrou necessária em 33% dos casos, sendo utilizada fórmula que sugere auxílio na cicatrização de feridas.

Curativos especiais eram utilizados por 58% dos pacientes de forma contínua. À respeito de outras comorbidades, anônquia estava presente em 58% os pacientes, e deformidades levando à imobilidade do paciente eram presentes em dois dos casos (distrofia de mãos e pés).

Apenas 33% do grupo pesquisado era acompanhado ou já havia sido consultado pela genética médica, sendo que apenas um deles (8,3% do total) já havia passado por mapeamento genético, conseguido através de judicialização.

A aderência familiar ao tratamento se mostrou boa em todos os casos. A confiabilidade das informações dos acompanhantes foi considerada boa em todos os casos, e o grau de instrução foi considerado bom em 80% e regular em 20%.

Dentre todas as famílias pesquisadas, 25% recebiam algum tipo de auxílio financeiro do governo (auxílio doença ou bolsa família).

IV. DISCUSSÃO

Epidermólise Bolhosa Hereditária consiste numa gama de doenças que possuem em comum a fragilidade cutânea e criação de bolhas à partir de mínimos traumas.(1) Uma vez existindo a necessidade de um acompanhamento clínico dos pacientes portadores, esse trabalho visou a descrição clínico-epidemiológica de pacientes com diferentes tipos de EB, buscando uma melhor compreensão da realidade da mesma no estado de Sergipe.

Estudos clínico-epidemiológicos sobre EB são raros no Brasil.(2,3,4,5) Entretanto, segundo o mais rigoroso estudo já realizado sobre EB mundo, realizado nos Estados Unidos entre os anos de 1986 e 2002, a prevalência e incidência encontrava-se aproximadamente em 8 para 1 milhão de habitantes em 1990, e 19 para 1 milhão de nascidos vivos entre 1986 e 1990.(6)(7) Em nosso estudo, foram encontrados 12 portadores de EBH para uma população total de 2.278.308 pessoas em 2018, segundo dados do IBGE.(8) O sexo masculino foi predominante, compreendendo uma total de 66% da amostra. Dados da literatura não demonstram predominância da EB por sexo ou etnia.(1) A maior parte dos pacientes atendidos (75%) foram crianças, com idades de três a onze anos. Esse dado pode ser associado às altas comorbidades que podem estar presentes desde o nascimento, levando a um desenvolvimento inadequado e uma expectativa de vida menor(9–11) Vale ressaltar que o óbito ainda nos primeiros dias de vida é possível, especialmente em decorrência de desequilíbrio hidroeletrólítico.(12)

Todos os participantes apresentaram lesões cutâneas sugestivas da doença ainda nos primeiros dias de vida, e a maioria do grupo (80%) teve seu diagnóstico feito ainda no 1º ano de vida. O surgimento de bolhas de repetição associadas à traumas mínimos, logo após o nascimento ou na infância, é conhecido como característica da EB.(13) Uma vez que a doença apresenta mutações em genes que codificam proteínas estruturais cutâneas, é esperado que as manifestações cutâneas surtem de forma muito precoce na vida do portador.(1)

A maior parte dos entrevistados (58%) residia no interior do estado de Sergipe. O dado caracteriza uma necessidade de locomoção para adequado acompanhamento médico

pelo SUS, uma vez que a maior parte dos serviços dermatológicos terciários públicos em Sergipe estão localizados na capital do estado.(14) Apenas um dos pacientes em questão possuía plano de saúde e era acompanhado por médico da rede particular de saúde.

Em relação a história familiar de EB, metade dos pacientes possuíam algum parente portador. Vale ressaltar que três dos pacientes eram membros de uma mesma família. Essa informação vem mais uma vez demonstrar o caráter genético da doença (15–18)

Do total de dose pacientes, cinco apresentavam Epidermólise Bolhosa Simples, cinco Epidermólise Bolhosa Distrófica e dois Epidermólise Bolhosa Juncional (gráfico 1). Dos casos de EB simples, dois foram do subtipo Dowling-Meara, conhecido por uma clínica de maior gravidade. (16) Estudo realizado em Salvador-Bahia, do total de 14 pacientes, 50% possuíam EBD e 50% EB indeterminada. (19)

Todos os diagnósticos foram realizados clinicamente, sendo apenas um constatado por mapeamento genético. Uma vez que a realidade da maioria das cidades brasileiras não permite a utilização de exames mais sofisticados, como a microscopia eletrônica de transmissão (padrão ouro de diagnóstico porém dispendiosa)(20), o mesmo é realizado comumente através de avaliação clínica e seus tipos diferenciados através de análise imunológica e ultraestrutural.(21,22)

Em relação a complicações: 33% dos pacientes já haviam sido internados; 66% apresentavam comorbidades gástricas como lesões ulcerativas em palato e 8,3% restrição esofágica e constipação; 8,3% atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e redução da acuidade visual. Complicações como restrições no esôfago, estenose anal e uretral, fimose e escaras na córnea, além de anemia e déficit no desenvolvimento, ambos decorrentes da má absorção de nutrientes(3), são quadros associados e que podem agravar o estado de saúde do paciente.(10,11)

Outra comorbidade presente foi anoníquia, em 58% os pacientes. Especificamente em relação ao subtipo distrófica, dois indivíduos apresentavam deformações ortopédicas graves que lhes impossibilitava mobilidade sem uso de cadeira de rodas. Bolhas e erosões que podem levar a pseudo-sindactilite mutiladora das mãos e pés em formas graves de EBDR.(12) Seus portadores tendem a fazer contratura e pseudo-sindactilia dos dedos, resultando em uma mão em forma de casulo ou “luva de box” e conseqüente comprometimento da função e diminuição da qualidade de vida.(23) Embora a fusão dos dedos não seja sempre prejudicial à função, bolhas dolorosas e contraturas progressivas do pé e do tornozelo, bem como as articulações maiores (joelhos, quadris, pescoço) podem interferir na deambulação e na função. (12)

Sobre a caracterização do quadro clínico, 75% do total apresentavam algum grau de dor (3, 5, 8, 9 e 10, em uma escala de 0 a 10) – sendo 10 descrito por 3 pacientes diagnosticados com EBD. Em estudo realizado por Fine et al. em 2004, 14–19% de todas as crianças com EBS, EBJ e EBDD foram classificadas com mais de 5 em uma escala de dor cutânea de 0–10. Em contraste, 32% de todas as crianças EBDR relataram sofrerem de muita dor. Esse dado é consistente com a extensão da desproteção da superfície cutânea na maioria dos pacientes com EBDR de forma crônica, bem como a profundidade relativa das lesões estar associada à exposição das terminações nervosas cutâneas dérmicas dentro dessas feridas.(9) Feridas dolorosas generalizadas têm um grande impacto na morbidade geral e contribuem para o comprometimento funcional e a incapacidade. É conhecido também que feridas cutâneas crônicas são os locais preferenciais nos quais os carcinomas espinocelulares potencialmente letais surgem em pacientes com o tipo distrófica recessiva.(24)

O prurido cutâneo era presente em 75% dos casos. Em estudo realizado por Tabolli et al. em 2009, foi verificado que de um total de 79 pacientes, 51% apresentavam prurido cutâneo.(25) O mecanismo pelo qual o prurido é sentido não está completamente esclarecido. Entretanto, parece existir uma relação direta com dermatoses inflamatórias, dentre elas as doenças bolhosas.(26)

Todos os pacientes avaliados apresentaram boa aderência aos tratamentos sugeridos previamente à consulta de avaliação desse estudo. Todos faziam uso regular de hidratante corporal; 58% fazia uso regular de curativos especiais e redes elásticas para sustentação dos curativos de forma contínua, sendo que apenas para dois estavam sendo disponibilizados gratuitamente pelo governo do Estado, porém de forma irregular. O uso de materiais de proteção, como compressas e gazes, para cercar as áreas de atrito pode ser benéfico, assim como a compressão cuidadosa de bolhas extensas com compressas frias.(27) O tratamento das lesões cutâneas deve ser feito com limpeza e secagem local, seguidas de uma cobertura em três camadas (primeira: não aderente; segunda: para estabilidade e proteção; terceira: possuir propriedades elásticas para garantir a integridade); dessa forma realizando proteção contra forças de cisalhamento.(18) Existe uma grande variabilidade na tolerância a diferentes tipos de materiais usados na camada não aderente do curativo; alguns indivíduos com EBS podem usar bandagens comuns. Alguns curativos são impregnados com um emoliente, como vaselina anti-séptica ou tópica (por exemplo, Vaseline® Gauze, Adaptic®, Xeroform). Produtos antiaderentes (por exemplo, Telfa ou N-Terface®) ou produtos à base de silicone não adesivo (por exemplo, Mepitel® ou Mepilex®) também são populares, principalmente em casos de

lesões mais graves.(16) Os pacientes que não faziam uso, não apresentavam lesões cutâneas que justificassem seu uso ou não possuíam renda suficiente para compra dos mesmos.

O uso de antibiótico tópico (Mupirocina) era realizado por 33% dos casos, e o uso de antibiótico oral (Cefalexina ou Doxiciclina) por 25%, ressaltando que dois dos pacientes fazia o uso concomitante dos diferentes tipos de antibióticos. Suplementação alimentar se mostrou necessária em 33% dos casos, sendo utilizada fórmula que sugere auxílio na cicatrização de feridas. Associado ao uso de curativos, há indicação de uso de esteróides tópicos de alta potência, nitrato de prata, eletrocautério ou enxertos autólogos de pele no tecido de granulação; antibióticos e anti-sépticos podem se fazer necessários para o tratamento de feridas e infecção cutânea.(18)

Apenas 33% do grupo pesquisado era acompanhado ou já havia sido consultado pela genética médica, sendo que apenas um deles (8,3% do total) já havia passado por mapeamento genético, conseguido através de judicialização. O diagnóstico através da microscopia eletrônica de transmissão é considerada o padrão ouro, entretanto ainda apresenta um alto custo.(20) O imunomapeamento genético, por outro lado, possui a vantagem em relação à microscopia eletrônica de rapidez de execução e leitura de seus resultados.(28) Além disso, o aconselhamento genético pode servir como forma de fornecer aos indivíduos e familiares informações sobre a natureza, herança e implicações dos distúrbios genéticos de forma a ajudá-los em tomada de decisões médicas e pessoais informadas.(18)

A aderência familiar ao tratamento se mostrou boa em todos os casos. A confiabilidade das informações dos acompanhantes foi considerada boa em todos os casos, e o grau de instrução foi considerado bom em 80% e regular em 20%.

Dentre todas as famílias pesquisadas, 25% recebiam algum tipo de auxílio financeiro do governo (auxílio doença ou bolsa família). O uso de curativos especiais, especialmente em pacientes com lesões mais graves, acaba sendo de alto custo para os familiares, uma vez que possuem tecnologias diferenciadas do curativos comuns.(16) Uma vez que apenas 16% recebiam curativos especiais através de órgão público, o tratamento dos demais se demonstrava aquém do que poderia ser realizado.

A partir do trabalho em questão, foi criado um horário específico de atendimento para pacientes no serviço terciário de dermatologia no qual o estudo foi realizado. Uma vez que grande parte dos pacientes pesquisados não possuía plano de saúde e não eram acompanhados com regularidade por dermatologistas, esse horário ofertará um atendimento mais adequado às necessidades desse grupo de indivíduos, de forma a trazer uma melhor cuidado sobre seu estado de saúde global e, conseqüentemente, melhora na sua qualidade de vida.

Como ponto negativo da pesquisa, a mesma foi realizada apenas por um grupo de dermatologistas e pesquisadores, não tendo inicialmente uma equipe multidisciplinar para o atendimento e cuidado dos pacientes. Por ser uma doença de pouco conhecimento pelos profissionais em geral, e possuir manifestações cutâneas e manifestações clínicas extracutâneas, seu tratamento requer o envolvimento de uma equipe multiprofissional capacitada em todos os aspectos envolvidos em seu cuidado.(2)

Como perspectiva, à partir da criação do ambulatório específico para EB, espera-se a participação de outras especialidades e de profissionais de outras áreas da saúde no intuito de disponibilizar um atendimento global voltado às necessidades desses pacientes.

V. CONCLUSÃO

Percebe-se que mesmo sendo considerada uma doença genética rara, a Epidermólise Bolhosa está presente na população do estado de Sergipe e que seus portadores necessitam de uma atenção à saúde voltada para suas necessidades, dessa forma permitindo-lhes uma melhor qualidade e prognóstico.

Lista de imagens de parte dos pacientes atendidos.



Figura 2: paciente 1, EB Distrófica.



Figura 3: Paciente 2, EB simples.



Figura 4: paciente 3, EB simples (subtipo Dowling-Meara).



Figura 5: paciente 4, simples (subtipo Dowling-Meara).



Figura 6: paciente 5, EB Distrófica, demonstrando deformidades ortopédicas.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa: Past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1194:213–22.
2. Zidorio P, Dutra E, Leão D, Costa I. Aspectos nutricionais de crianças e adolescentes epidermólise bolhosa : revisão de literatura * portadores de. *An Bras Dermatol.* 2015;90.
3. Dea C, Paula R De, Tauil PL, Carvalho IM. Correlação entre as características nutricionais , hematológicas e infecciosas e a classificação do tipo de epidermólise bolhosa de pacientes atendidos no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília *. *An Bras Dermatol.* 2015;90:10–2.
4. Gava T, Gürtler R, Martins Diniz L, Basilio J, Filho S. Epidermólise bolhosa distrófica recessiva mitis-Relato de caso clínico * Recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis-Case report *. *An Bras Dermatol.* 2005;80(5):503–8.
5. Boeira V, Yamakawa S, Souza ES, Rocha BDO, Dantas P. Epidermólise bolhosa hereditária : aspectos clínicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol* 2017;88:1–13.

6. Fine JD: Epidemiology and the study of genetic diseases. Edited by: Grob JJ, MacKie R, Stern R, Weinstock M. Epidemiology and prevention of skin diseases London: Blackwell Science; 1996.
7. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Moshell A, Gedde-Dahl T: The epidemiology of inherited EB: findings within American Canadian and Europeanstudypopulations. Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:101-113.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [visitado em 2018, Jan 6]. Disponível em: ibge.org.br
9. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol. 2004;29(2):122–7.
10. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part I. Epithelial associated tissues. J Am Acad Dermatol [Internet]. Elsevier Inc; 2009;61(3):367–84.
11. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa. Part II. Other organs. J Am Acad Dermatol [Internet]. Elsevier Inc; 2009;61(3):387–402.
12. Pfindner E; Lucky A. Dystrophic epidermolysis bullosa. Gener Review. 2018;50:584–5.
13. Koebner H. Hereditare anlage zur blasenbil- dung (epidermolysis bullosa hereditaria). Dtsch Med Wochenschr. 1886;12: 21–22.
14. Secretaria de Saúde do Estado. [visitado em 2018 Jan 10]. Disponível em: saude.se.gov.br
15. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa Review. Orphanet J Rare Dis. 2010;161(AUG22):141.
16. Pfindner EG. Epidermolysis bullosa simplex. Gener Review. 2016;168:4222–4.
17. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. Chinese J Infect Chemother. 2015;15(5):472–8.
18. Pfindner EG. Junctional Epidermolysis Bullosa. Gener Review. 2015;1–27.
19. Pinto, RF; Rêgo, VRP; Paim MSO. Epidermólise bolhosa: aspectos clínicos e epidemiológicos de indivíduos atendidos em um centro de referência de Salvador – Bahia (Brasil). Universidade Federal da Bahia. 2015

20. Oliveira Z, Périgo A, Fukumori L, Aoki V. Imunomapeamento nas epidermólises bolhosas hereditárias. *El estilo del mundo*. 2010;195–203.
21. Pagliarello C TS. Factors affecting quality of life in epidermolysis bullosa. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010; 10:329-38.
22. Hernández-Martín A TA. Inherited epidermolysis bullosa: from diagnosis to reality. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:495-505.
23. Eismann EA, Lucky AW CR. Hand function and quality of life in children with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:176–82.
24. Fine, J.-D., L.B. Johnson MW. Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of life- threatening skin-derived cancers: experience of the Na- tional EB Registry, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60: 203–21.
25. Tabolli S, Sampogna F, Di Pietro C, Paradisi A, Uras C, Zotti P, et al. Quality of life in patients with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):869–77.
26. Brás, S; Amaro, C; Cardoso J. Prurido Crónico. *R Soc Port Dermatologia e Venereol*. 2014;72(4):451–69.
27. Silva L, Silva P, Cruz RA. Clinical evaluation of patients with epidermolysis bullosa : Review of the literature and case reports. *Spec Care Dent*. 2004;22–7.
28. Hintner H, Fritsch PO, Foidart JM, Stingi G SG, SI. K. Expression of basement membrane zone antigens at the dermo-epibolic junction in organ cultures of human skin. *J Invest Dermatol*. 1980;74:200-4.

APÊNDICE A. FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Universidade Federal de Sergipe

Hospital Universitário – Ambulatório de Dermatologia
Rua Cláudio Batista, s/n, Cidade Nova, Aracaju-SE
Tel: (79) 2105-1700

IDENTIFICAÇÃO			
NOME:			N° DO PRONTUÁRIO:
IDADE:	SEXO:	FOTOTIPO:	PROFISSÃO:
PROCEDÊNCIA:		TELEFONE:	DATA:
NATURAL:		HORA:	
ENDEREÇO:		DATA DE NASCIMENTO:	
AVALIAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA			
1. CLASSIFICAÇÃO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA (EB) HEREDITÁRIA			
SIMPLES	()	JUNCIONAL	()
DISTRÓFICA	()	NÃO DETERMINADA	()
2. DIAGNÓSTICO			
INÍCIO DAS MANIFESTAÇÕES	() AO NASCIMENTO	() 1 ^{os} DIAS VIDA	() ATÉ 2 ANOS
IDADE AO DIAGNÓSTICO:			
ACOMPANHAMENTO COM A GENÉTICA	() NÃO	() SIM	() TARDIO
ANOTAÇÕES:			
<hr/>			
3. ANTECEDENTES FAMILIARES			
CASOS DE EB NA FAMÍLIA	() NÃO	() SIM	Parentesco:
PARENTESCO ENTRE OS PAIS	() NÃO	() SIM	
HISTÓRIA DE ABORTO MATERNO	() NÃO	() SIM	N°:
INTERCORRÊNCIAS NA GRAVIDEZ	() NÃO	() SIM	Quais:
OUTRAS DERMATOSES NA FAMÍLIA	() NÃO	() SIM	Quais:
4. COMORBIDADES ASSOCIADAS			
() DIGESTIVA:	() OTORRILARINGOLÓGICA:	() DESNUTRIÇÃO:	
() CARDIOPATIA:	() COGNITIVA:	1. PESO:	
() ODONTOLÓGICA:	() NEUROLÓGICA:	2. ALBUMINA:	
() OUTRAS DERMATOSES:	() OUTROS:	3. HEMOGLOBINA:	
ANOTAÇÕES:			
<hr/>			
5. HISTÓRIA DE INTERNAMENTOS			
INTERNAMENTOS/ EMERGÊNCIA	() NÃO	() SIM	N°:
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	() NÃO	() SIM	

MOTIVO DO INTERNAMENTO: () INFECÇÃO () SEPSE () DIST ELETROLÍTICO ()
 CIRURGIAS () NÃO () SIM Quais:

ANOTAÇÕES:

6. AVALIAÇÃO SISTEMÁTICA E FÍSICA

A. Dor: () NÃO () SIM GRAU NA ESCALA DE DOR:

QUANDO OCORRE:

MEDICAÇÕES: () NÃO () SIM QUAIS:

COMO UTILIZA:

B. Prurido: () NÃO () SIM

MEDICAÇÕES: () NÃO () SIM QUAIS:

COMO UTILIZA:

C. Mobilidade / Habilidades:

DEFORMIDADES () NÃO () SIM ONDE:

SINÉQUIAS DIGITAIS/ OCULARES () NÃO () SIM ONDE:

DIFICULDADE DE MOBILIDADE DAS MÃOS () NÃO () SIM

DIFICULDADE PARA ANDAR () NÃO () SIM

UTILIZAÇÃO DE UTENSÍLIOS PARA MOBILIDADE () NÃO () SIM

D. Pele/ Anexos:

BOLHAS ÍNTEGRAS: N°

BOLHAS ROMPIDAS: N°

BOLHAS EXSUDATIVAS: N°

LESÃO ATÍPICA () NÃO () SIM

LESÃO EM MUCOSA () NÃO () SIM

ALOPECIA () NÃO () SIM

ALTERAÇÃO UNGUEAL () NÃO () SIM

NECROSE: N°

LESÕES INFECTADAS: N°

SANGRAMENTO:

BIÓPSIA:

TIPO/ ONDE:

ONDE:

USO DE ANTIBIÓTICOS () NÃO () SIM QUAIS/ COMO:

CURATIVO UTILIZADO NAS LESÕES:

PROTEÇÃO DA PELE CONTRA TRAUMAS:

TECIDO/ ROUPAS UTILIZADOS:

HIGIENE CORPORAL: MODO E

FREQÜÊNCIA

UTILIZAÇÃO DE PROTEÇÃO SOLAR () NÃO () SIM

UTILIZAÇÃO DE HIDRATANTE () NÃO () SIM

Universidade Federal de Sergipe

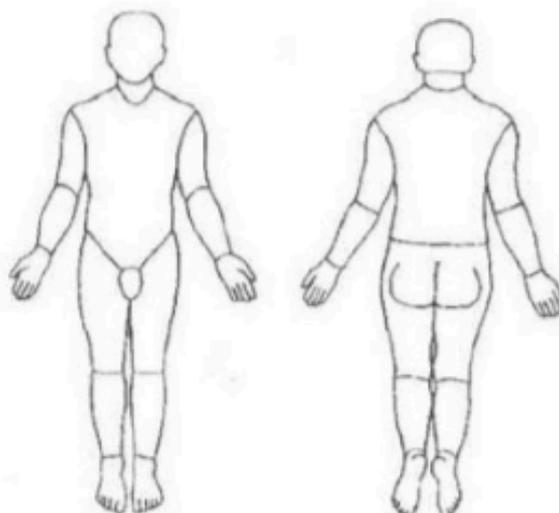
Hospital Universitário – Ambulatório de Dermatologia

Rua Cláudio Batista, s/n, Cidade Nova, Aracaju-SE

Tel: (79) 2105-1700

IDENTIFICAÇÃO			
NOME:			Nº DO PRONTUÁRIO:
IDADE:	SEXO:	FOTOTIPO:	PROFISSÃO:
PROCEDÊNCIA:		DATA:	
NATURAL:			DATA DE NASCIMENTO:
ENDEREÇO:			

AVALIAÇÃO INICIAL DAS LESÕES DOS PORTADORES DE EPIDERMÓLISE BOLHOSA



LESÕES	ASPECTO						
	Bolha íntegra	Aberta (Não exudativa)	Aberta (Exudativa)	Infectada	Escarificada	Granulosa	Tamanho
Lesão 1							
Lesão 2							
Lesão 3							
Lesão 4							
Lesão 5							
Lesão 6							
Lesão 7							
Lesão 8							
Lesão 9							
Lesão 10							

ANEXO A. IMAGEM DO AMBULATÓRIO DE EPIDERMÓLISE BOLHOSA

ANEXO B. PARECER COMITÊ DE ÉTICA

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidermólise bolhosa hereditária: perfil clínico-epidemiológico de pacientes atendidos em centro de referência de Aracaju-Sergipe

Pesquisador: Pedro Dantas Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 85219718.6.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.587.307

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa sob a supervisão do professor Pedro Dantas, parece ser com alunos de graduação que trata de um estudo de série de casos, obtido a partir da análise de dados coletados através da aplicação de questionário, consulta aos prontuários e avaliação clínica de pacientes com diagnóstico de Epidermólise Bolhosa (EB), acompanhados no serviço de dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever os aspectos clínico-epidemiológicos da Epidermólise Bolhosa Hereditária em pacientes atendidos no serviço de dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS).

Objetivo Secundário:

Identificar as principais manifestações clínicas e comorbidades associadas apresentadas por portadores de Epidermólise Bolhosa. Avaliar a adesão terapêutica aos tratamentos em uso. Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com EB no estado de Sergipe. Compreender a necessidade dos pacientes e adequar o atendimento do serviço de dermatologia do HU/UFS.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

Continuação do Parecer: 2.587.307

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os possíveis riscos relacionados com a realização da pesquisa incluem dor e onstrangimento no momento da consulta e do exame físico, espera prolongada para o atendimento e incômodo ao responder a quantidade de perguntas presentes no questionário. Tais riscos serão minimizados pela realização cuidadosa do exame físico, agendamento prévio das consultas e efetividade no atendimento.

Benefícios:

Adquirir conhecimento sobre o perfil dos pacientes no estado a fim de desenvolver um atendimento profissional mais direcionado, além de gerar informações úteis para o planejamento de políticas de ações de saúde pública. Ações de suporte para esses pacientes, seja por doações, auxílio governamental ou medidas educativas.

Os pesquisadores não apresentaram benefícios direto aos pacientes participantes do estudo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é viável, relevante, será amostra de conveniência, serão aplicados questionários, além do exame físico e coleta de dados dos prontuários. Paciente atendidos no ambulatório do HU.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinada;

Cronograma início da coleta de dados para maio;

Orçamento assumido pelo pesquisador;

TCLE adequado, falta apenas corrigir o prefixo do telefone que mudou

Recomendações:

Corrigir, no TCLE, o prefixo do telefone do comitê de ética que mudou.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1067895.pdf	06/03/2018 17:35:28		Aceito

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 2.587.307

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.docx	01/02/2018 15:43:06	Pedro Dantas Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	01/02/2018 15:42:54	Pedro Dantas Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Epidermolise_Bolhosa_Sergipe.docx	01/02/2018 15:41:00	Pedro Dantas Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/02/2018 15:12:04	Pedro Dantas Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 09 de Abril de 2018

Assinado por:
Anita Hermínia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE **Município:** ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br