DERMATOLOGIA
e procedimentos estéticos
Edição 8

Capítulo 1

PAPEL DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE PELE

RAFAELA ZELL[1]
ISABELLA SCHNORR PAGLIOLI[1]
MARIA CATARINA WILHELMS GUIMARÃES[2]

1. Discente - Curso de Medicina na Universidade Luterana do Brasil
2. Docente - Curso de Medicina na Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande Do Sul

Palavras-chave: *Epidermólise bolhosa; Câncer; Carcinoma espinocelular*

10.59290/978-65-6029-112-6.1

INTRODUÇÃO

A Epidermólise Bolhosa (EB) é uma condição genética, hereditária e não contagiosa que acomete a epiderme, se manifestando através da formação de bolhas na pele em resposta a pequenos atritos e traumas de leve intensidade (SESA, 2018). A EB faz referência a uma condição em que o paciente é portador de um fator genético relacionado com possível desenvolvimento de câncer de pele. Pacientes com epidermólise bolhosa recessiva severa que sobrevivem à infância possuem risco significativo de desenvolver carcinoma escamocelular agressivo em áreas de lesões crônicas (BOEIRA, 2012).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de março de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados disponibilizados em plataformas digitais como PubMed e Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Foram utilizados os descritores: Epidermólise bolhosa, câncer e carcinoma espinocelular. Desta busca foram encontrados 36 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2001 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 29 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a patologia, ressaltando a maneira de diferenciação histológica da doença, assim como foi abordado sobre o diagnóstico, tratamento, epidemiologia e as possíveis complicações da EB. Também foram consultados livros da área da Dermatologia e Cirurgia plástica, a fim de elucidar os conceitos trazidos pelos artigos de revisão.

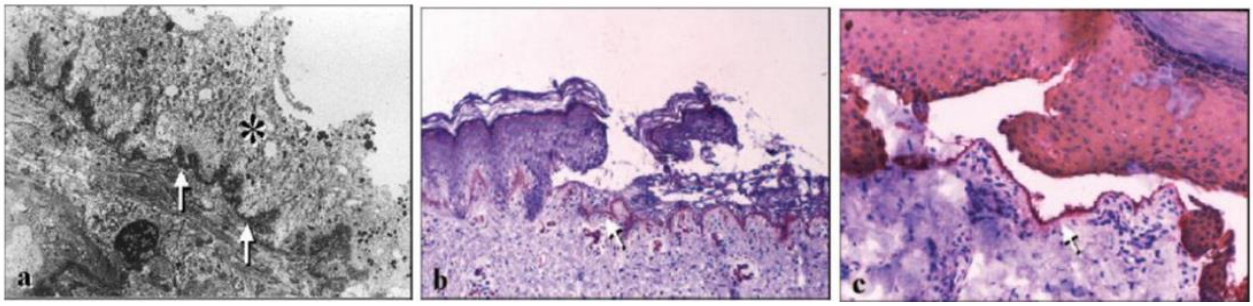
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Patologia

Epidermólise bolhosa é um grupo de desordens da pele caracterizado pela formação de bolhas geradas após ocorrência de atrito mínimo da epiderme com alguma superfície. De acordo com a literatura, existem três tipos mais recorrentes de EB, que são classificados de acordo com o nível histológico de formação da bolha: EB simples, EB juncional e EB distrófica. Também, é comum a inclusão de um quarto grupo (Síndrome de Kindler) após o terceiro consenso de EB. Estes três grupos principais são subdivididos de acordo com o padrão de herança, morfologia das lesões, distribuição do envolvimento, nível de clivagem e mutação envolvida (FINE *et al.*, 2008). Pacientes portadores da EB apresentam feridas com dificuldade de cicatrização, fibrose e inflamação na pele lesionada. Essas características expõem diretamente os pacientes a complicações graves da doença, incluindo o desenvolvimento de carcinomas cutâneos de células escamosas (CECs). Entre os tipos mais comuns da doença, a EB distrófica recessiva grave (RDEB-S), é um dos subtipos associados ao risco aumentado de carcinomas espinocelulares mucocutâneos agressivos, a principal causa de mortalidade no início da idade adulta associada a Epidermólise Bolhosa. A mortalidade associada ao carcinoma espinocelular foi alta no RDEB-S (64,5%), com sobrevida mediana após o primeiro carcinoma espinocelular de 2,4 anos (variação de 0,5 a 12,6 anos), significativamente menor do que

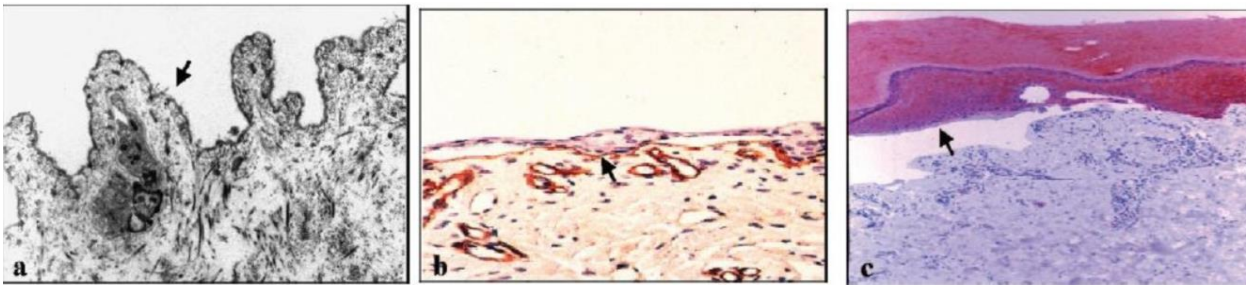
relatos anteriores, destacando a necessidade de vigilância precoce e melhor tratamentos (ROBERTSON *et al.*, 2021). A epidermólise bolhosa é clínica e geneticamente muito heterogênea, sendo classificada em quatro tipos principais de acordo com a camada da pele em que ocorre a formação de bolhas: epidermólise bolhosa simples (intraepidérmica), epidermólise bolhosa juncional (dentro da lâmina lúcida da membrana basal), epidermólise bolhosa distrófica (abaixo da membrana basal) e epidermólise bolhosa de Kindler (padrão misto de clivagem da pele). Além disso, a epidermólise bolhosa é estratificada em vários subtipos, que consideram as características clínicas, a distribuição das bolhas e a gravidade dos sinais cutâneos e extra cutâneos **(Figura 1.1, 1.2** e **1.3)** (MARIATH LM *et al.*, 2020).

Figura 1.1 Histopatologia da EB Simples: (a) Microscopia eletrônica mostrando a lâmina basal e a base dérmica com anexos citoplasmáticos remanescentes dos queratinócitos basais (asterisco); (b) Imunohistoquímica que evidencia o colágeno IV na base dérmica (seta); (c) Imunomarcação para evidenciar a queratina, mostrando a presença de queratina tanto no teto epidérmico quanto em uma formação da banda ao longo da base dérmica (seta). A banda é equivalente à queratina dos restos citoplasmáticos em (a)



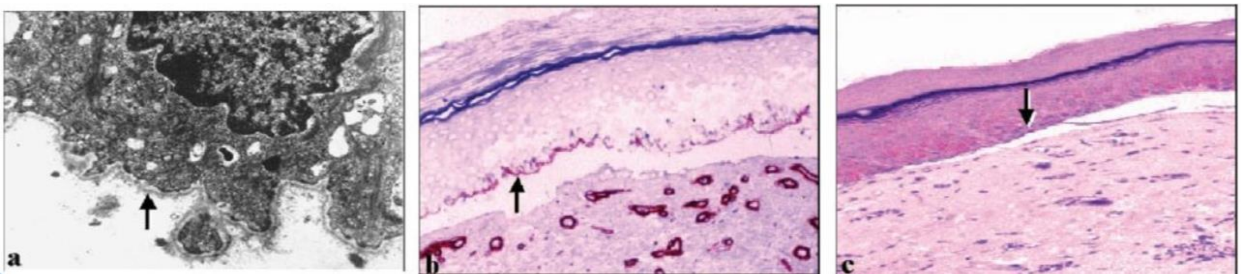
Fonte: Petronius D, Bergman R, Izhak OB *et al*. A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. Am J Dermatopathol, 2003,25(3):198-203).

Figura 1.2 Histopatologia da EB Juncional: (a) Microscopia eletrônica mostrando a lâmina basal na base dérmica acima da bolha (seta), sem nenhum remanescente de queratinócitos; (b) Imunomarcação para laminina (seta) evidenciando-a continuamente à base dérmica; (c) Imunomarcação mostrando queratinócitos mostrando queratina no teto epidérmico (seta)



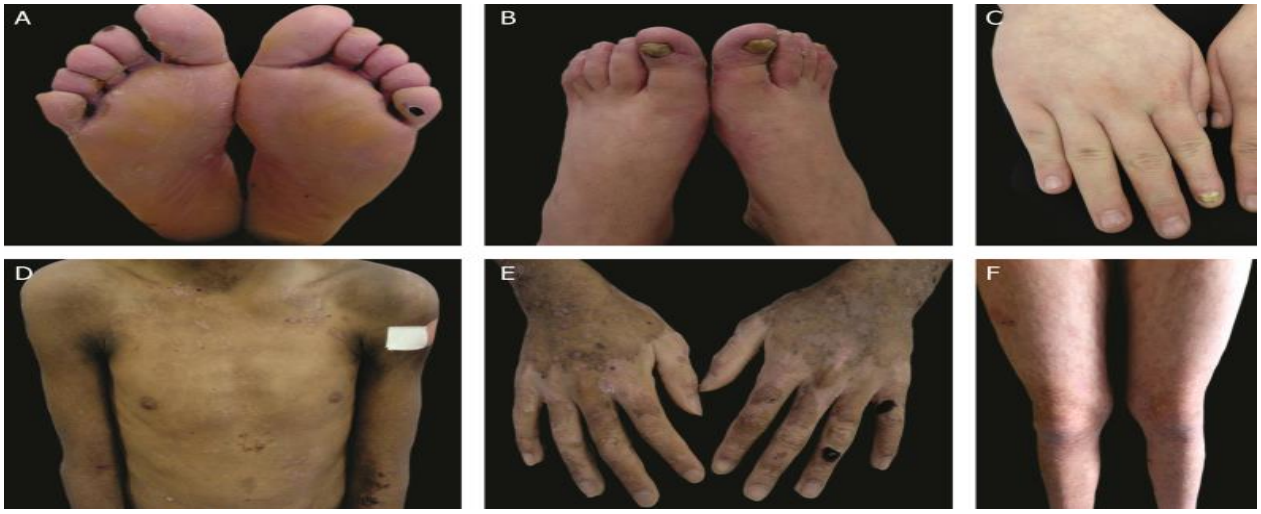
Fonte: Petronius D, Bergman R, Izhak OB *et al*. A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. Am J Dermatopathol, 2003,25(3):198-203)

Figura 1.3 Histopatologia da EB Distrófica: (a) Micrografia eletrônica mostrando. a lâmina basal no teto dérmico e bolhas com fibrilas de ancoragem (seta); (b) Imunohistoquímica mostrando colágeno IV (seta) de forma descontínua ao longo do telhado epidérmico da bolha; (c) Imunomarcação mostrando queratina no telhado epidérmico (seta). (Fonte: Petronius D, Bergman R, Izhak OB *et al.* A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. Am J Dermatopathol, 2003,25(3):198-203)



A epidermólise bolhosa simples (EBS) é caracterizada por clivagem e formação de bolhas ao nível epidérmico da pele, estando associada a fenótipos com espectro variável de gravidade. A EBS é o tipo de epidermólise bolhosa que compreende o maior número de subgrupos clínicos distintos. Na última classificação proposta por Has *et al*., esses autores apresentaram um total de 14 subtipos de EBS associados a sete genes diferentes (COULOMBE; KERNS *et al.*, 2009). A EBS localizada é caracterizada por bolhas limitadas às regiões das palmas das mãos e solas dos pés. As lesões também podem aparecer em outras regiões de traumas recorrentes e tendem a piorar nos meses mais quentes. As bolhas geralmente não estão presentes no nascimento, mas aparecem logo na infância, principalmente quando a criança começa a engatinhar e a andar. A ceratodermia palmoplantar focal (espessamento da pele das mãos e dos pés) pode ser observada em alguns casos durante a idade adulta. Dentre as possíveis complicações, as infecções secundárias a lesões bolhosas nos pés são as mais comuns. A EBS grave possui um fenótipo clínico único, com grandes bolhas generalizadas, que podem ocorrer em grupo (bolhas herpetiformes) e podem ser hemorrágicas. Durante a infância, as bolhas se desenvolvem por todo o corpo, atingindo mais frequentemente as mãos e os pés, a região ao redor da boca e as regiões do tronco e pescoço. Nesse subtipo são comuns o acometimento da mucosa oral, a ocorrência de ceratose palmoplantar progressiva e distrofia ungueal. As lesões geralmente cicatrizam sem deixar cicatrizes, mas pode ocorrer inflamação, especialmente em bolhas hemorrágicas, seguida de milia e hipo e hiperpigmentação da pele. Tal como nos outros subtipos de EBS, as bolhas tendem a melhorar com a idade; no entanto, a ceratodermia palmoplantar é mais grave na maioria dos casos. A EBS intermediária generalizada, manifesta-se frequentemente ao nascimento, com distribuição generalizada de bolhas, mas sem a formação de aglomerados herpetiformes. A apresentação clínica é mais leve em comparação à forma grave e não apresenta envolvimento extracutâneo. Embora a distribuição seja generalizada, as bolhas afetam predominantemente as mãos e os pés. Pode ser observada ceratodermia palmoplantar focal e as lesões tendem a piorar com o calor **(Figura 1.4)** (ARIN, 2009 *et al.*, 2009).

Figura 1.4 Aspectos clínicos da epidermólise bolhosa simples (EBS). (A–C) Ceratodermia plantar, unhas distróficas e grossas nas mãos e pés de pacientes com EBS localizada. (D–F). Bolhas e erosões distribuídas de forma generalizada em pacientes com EBS intermediária. A presença de nevos na epidermólise bolhosa é comum em todos os subtipos de EBS (MARIATH *et al*., 2020)



A epidermólise bolhosa juncional (EBJ) é caracterizada por clivagem e formação de bolhas na lâmina lúcida da pele. A separação dermoepidérmica neste tipo de EB resulta de alterações genéticas que afetam as funções de componentes essenciais da zona da membrana basal. A EBJ está associada a um amplo espectro fenotípico, variando de um extremo caracterizado por letalidade precoce a outro extremo com sinais clínicos tão sutis que são quase indistinguíveis dos subtipos mais leves de EB. Mutações em sete genes diferentes levam a diferentes subtipos de EBJ. O EBJ é classificado em nove subtipos diferentes, de acordo com os sinais clínicos apresentados e a gravidade do fenótipo. Os subtipos mais frequentes de EBJ são causados por variantes patogênicas nos genes que codificam a proteína laminina 332 e o colágeno tipo XVII. O tipo de alteração genética e sua consequência para a expressão proteica estão diretamente ligados à gravidade fenotípica (KIRITSI *et al.*, 2013). A EBJ está associada a um amplo espectro fenotípico, variando de um extremo caracterizado por letalidade precoce a outro extremo com sinais clínicos tão sutis que são quase indistinguíveis dos subtipos mais leves de EB. A EBJ grave se caracteriza por um quadro clínico de extensa fragilidade da pele e das mucosas. Bolhas e erosões mucocutâneas estão presentes desde o nascimento e são observadas em toda a superfície do corpo, resultando em perda de proteínas, líquidos e ferro, o que aumenta a suscetibilidade a infecções. Forma-se tecido de granulação exuberante, principalmente ao redor do nariz e da boca, nas nádegas e nas dobras ungueais. Os pacientes sofrem de dores extremas e as consequências a longo prazo incluem atraso no desenvolvimento, dificuldade na cicatrização de feridas, anemia, complicações respiratórias e infecções que eventualmente levam à morte nos primeiros anos de vida.(KIRITSI *et al.*, 2013 & LAIMER *et al.*, 2010).O subtipo JEB intermediário, compreende um grupo clinicamente heterogêneo, com distribuição generalizada de bolhas, que cicatrizam e deixam atrofia sutil e hipopigmentação nos locais da lesão.A gravidade da doença é mais leve quando comparada ao subtipo mais grave, embora as membranas também possam ser afetadas. Outras manifestações incluem alopecia, defeitos de esmalte e distrofia ou ausência de unhas, em diferentes níveis de gravidade. Tecido de granula-

ção, formação de feridas crônicas e envolvimento extracutâneo na córnea, laringe e trato urinário também podem estar associados **(Figura 1.5)** (FINE *et al.*, 2014).

Figura 1.5 Imagem que mostra aspectos clínicos da epidermólise bolhosa juncional como anomalias do esmalte dentário, feridas crônicas e ausência de unhas em paciente com EBJ grave. Aspectos clínicos da epidermólise bolhosa juncional (JEB). Anomalias do esmalte dentário, feridas crônicas e ausência de unhas em paciente com EBJ grave (MARIATH *et al.*, 2020)



A epidermólise bolhosa distrófica (EBD) é caracterizada pela clivagem da pele na região da sub lâmina densa, na porção superior da derme. A EBD pode ser herdada com um padrão autossômico dominante e também autossômico recessivo. Essa divisão está associada a um amplo espectro fenotípico e de gravidade, que vai desde a ocorrência isolada de distrofia ungueal leve até a formação generalizada de bolhas com cicatrizes mutilantes nas mãos e pés, envolvimento extracutâneo grave e morte prematura. A EBD é classificada em dois grupos principais de acordo com o padrão de herança associado: EBD dominante (DDEB) e EBD recessiva (RDEB). Pode ser subdividida em pelo menos 11 subtipos clínicos, que também levam em consideração as características fenotípicas envolvidas. Aspectos clínicos da epidermólise bolhosa distrófica. A EBD está associada a um amplo espectro fenotípico e de gravidade, que vai desde a ocorrência isolada de distrofia ungueal leve até a formação generalizada de bolhas com cicatrizes mutilantes nas mãos e pés, envolvimento extracutâneo grave e morte prematura. RDEB grave apresenta sinais clínicos clássicos, estes são a formação de bolhas generalizadas pelo corpo desde o nascimento e cicatrizes mutilantes que levam à pseudosindactilia (fusão dos dedos) nas mãos e nos pés e que resultam em contraturas articulares. Além disso, úlceras crônicas de difícil cicatrização, mília e distrofia ungueal são outros sinais típicos. As bolhas podem ser observadas na mucosa oral, na região da córnea e no epitélio gastrointestinal; a estenose esofágica é descrita em muitos casos. Anemia, atraso no desenvolvimento e carcinoma de células escamosas associados à morte precoce permanecem componentes do padrão desse subtipo. A RDEB intermediária também é caracterizada pelas bolhas de distribuição generalizada; no entanto, é menos grave **(Figura 1.6)** (FINE *et al.*, 2014).

Figura 1.6 Mostra os aspectos clínicos da epidermólise bolhosa distrófica como distrofia localizada das unhas dos pés e das mãos de pacientes, pseudosindactilia (fusão dos dedos) e distribuição generalizada de bolhas e cicatrizes extensas. Além de bolhas e cicatrizes generalizadas, principalmente em joelhos, pernas, pés e mãos; a hiperqueratose das mãos e dos pés leva a contraturas em flexão. Bolhas e lesões restritas a mãos e pés e distrofia ungueal (A) Paciente com DEB dominante, pré-tibial. (B–C) Distrofia localizada das unhas dos pés e das mãos de pacientes com DEB dominante. (D–E) Pseudosindactilia (fusão dos dedos) e distribuição generalizada de bolhas e cicatrizes extensas em paciente com DEB recessiva, grave. (G–H) Bolhas e cicatrizes generalizadas, principalmente em joelhos, pernas, pés e mãos em paciente com DEB recessiva, intermediária; a hiperqueratose das mãos e dos pés leva a contraturas em flexão. (F, I) Bolhas e lesões restritas a mãos e pés e distrofia ungueal em pacientes com DEB recessiva, localizada (MARIATH *et al.*, 2020)



A epidermólise bolhosa de Kindler, anteriormente conhecida como síndrome de Kindler, só recentemente foi classificada como um dos principais tipos de EB, a partir da constatação de que as bases clínicas e biológicas envolvidas são compatíveis com ela. É um subtipo raro de EB. O KEB foi diferenciado dos outros três tipos de EB devido às suas características peculiares. Primeiramente, diferentemente dos demais tipos, na KEB a clivagem da pele pode ocorrer em múltiplas camadas (intraepidérmica, juncional ou sublâmina densa), impedindo sua inclusão em um dos outros grupos da doença. Além disso, características clínicas distintas são muito comuns no KEB, especialmente a poiquilodermia, que combina hiper ou hipopigmentação da pele e a ocorrência de aglomerados de vasos sanguíneos logo abaixo da pele (telangiectasias), e a fotossensibilidade, que se manifesta como eritema e queimadura de sol. (HAS *et al.*, 2011; HAS *et al.*, 2020 & FINE *et al.*, 2008).

Diagnóstico

O diagnóstico de EB, de forma generalizada, é baseado em achados clínicos e laboratoriais. É importante dar ênfase para a história familiar do paciente, assim como a relação consanguínea entre os pais. Também, a confirmação diagnóstica dos subtipos da doença só podem ser realizados através de análise imunológica e ultra-estrutural, onde podem ser diferenciados entre si. A subclassificação é importante na determinação do risco de envolvimento da mucosa, o desenvolvimento de neoplasias e morte prematura, além de fornecer subsídios para o aconselhamento genético (HERNÁNDEZ-MARTIN *et al.*, 2010). O padrão ouro para diagnosticar a EB é através da microscopia eletrônica (ME). Entretanto, se a

amostra for manejada de forma incorreta, o tecido não permite um diagnóstico fiel. Essas dificuldades apresentadas pela técnica podem ser superadas com a utilização concomitante de imunofluorescência, buscando mapear a membrana basal em secções congeladas, com uma variedade de anticorpos (PETRONIUS *et al*., 2003).

Epidemiologia

As taxas de incidência da EB têm aumentado nos últimos anos, possivelmente devido ao aprimoramento das técnicas de diagnóstico e ao maior reconhecimento da doença pela comunidade médica (ARAÚJO *et al*., 2023). A EB é uma doença caracterizada por acometer homens e mulheres, não sendo afetada pela raça. Geralmente, se inicia entre a quarta e quinta década de vida, tendo sua incidência anual correspondendo entre 0,08 a 0,5 casos por milhão de indivíduos mundialmente (SBD, 2022). No Brasil, segundo a Associação DEBRA, são 802 pessoas diagnosticadas com EB no período de um ano. Nos últimos cinco anos foram registradas 121 mortes por complicações da Epidermólise Bolhosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Complicações

As manifestações clínicas da epidermólise bolhosa distrófica apresenta sintomas que variam de acordo com a gravidade, podendo ter desde bolhas leves nas mãos e pés que não deixam cicatrizes até formas mais severas com ulcerações, cicatrizes extensas e complicações em órgãos como olhos e trato gastrointestinal (ANGELO *et al*., 2012).

Os pacientes com EB apresentam inicialmente pseudosindactilia e perda de elasticidade na palma da mão, levando a contraturas em flexão dos dedos e adução do polegar. Se não tratadas, estas contraturas podem evoluir para deformidades (PAULA, 2002). Além disso, a doença pode afetar os órgãos que são revestidos por epitélio, como no trato gastrointestinal e vias respiratórias, levando a complicações como estenose esofágica, anemia e infecções respiratórias (ANGELO *et al*., 2012).

Tratamento

O tratamento das lesões da epidermólise bolhosa é um desafio. Diante da suspeita de um recém-nascido com EB, deve-se identificar o tipo de lesão realizando um mapeamento das áreas acometidas e documentação fotográfica. O seguimento regular do paciente consiste em suporte clínico, nutricional, manejo da dor e das lesões cutâneas (Revista Brasileira de Cirurgia Plástica; 2023). Cuidados gerais com os recém-nascidos devem ser tomados: proteger as proeminências ósseas; evitar incubadoras; evitar grampos umbilicais, evitar aspiração excessiva de naso e orofaringe. As roupas devem ser de fácil vestimenta e não devem conter costura. Fraldas não devem conter elásticos e aquelas com velcro deve se evitar que as partes adesivas colem na pele (EL HACHEM, *et al.*, 2014) A frequência do banho deve ser individualizada de acordo com o tipo e curativo utilizado. Pode ser realizado com solução salina ou água. O Ácido acético pode ser utilizado com objetivo de melhor controle bacteriano (POPE, *et al.*, 2012). Em lesões muito infectadas, pode ser acrescentada clorexidina 0,1%. Em lesões crostosas, podem ser usados emolientes ou óleos (MELLERIO *et al.*, 2007). Para o manejamento das bolhas, as novas devem ser puncionadas e drenadas para evitar dissecção e extensão da mesma, entretanto, a pele da bolha pode ser mantida para facilitar a reepitelização, evitar infecção e reduzir a dor. Pele ressecada e com crostas pode ser tratada com emolientes, o que ajuda a reduzir a dor e prurido (LARA-

CORRALES *et al.*, 2010.). Agentes queratolíticos podem ser usados para tratamento da hiperceratose palmo-plantar, porém cuidados especiais devem ser tomados em crianças pequenas (KHAN, 2010) A conjuntiva deve ser regularmente lubrificada. Além disso, a lubrificação nasal deve ser realizada constantemente (FIGUEIRA *et al.*, 2010). O paciente com EB em seus subtipos mais graves é cronicamente desnutrido e muitas vezes anêmico. Assim, o suporte nutricional deve ser precoce. Para o alívio do prurido em crianças maiores e em adultos, pode ser usado anti-histamínicos (ALLEGAERT *et al.*, 2010). A abordagem da dor deve ser tanto preventiva, evitando traumas, disseminação das bolhas e infecção local, quanto terapêutica. Na condução terapêutica, o tratamento pode ser farmacológico ou não farmacológico (POPE *et al.*, 2012). Anestésicos tópicos podem ser usados para minimizar a dor durante curativos e punções venosas em procedimentos de manipulação, podendo ser utilizados opioides. No caso de dor crônica, anti-inflamatórios não hormonais podem ser utilizados. Em casos de dor neuropática, pode-se associar pregabalina, gabapentina ou antidepressivos tricíclicos. No caso de dor aguda, além de paracetamol e opioides, são descritos bloqueios anestésicos locais e aplicação de toxina botulínica para relaxamento do esfíncter anal em caso de erosões e fissuras (ANAND, 2001). A escolha de curativos deve ser realizada de acordo com as características da lesão. Em feridas secas ou levemente exsudativas usa-se curativos de silicone não adesivo ou placas de lipídio coloide; fina e macia camada de poliuretano siliconado e hidrogéis. Nas feridas muito exsudativas, curativos com hidrofibra ou com espuma de silicone super absorvível são preferidos. Esponjas macias de silicone e membranas poliméricas também são indicadas. Alguns desses curativos precisam de um outro curativo secundário, uma vez que não aderem bem. Em feridas criticamente colonizadas e infectadas, trabalhos sugerem colher *swab* e realizar tratamento de acordo com culturas, enquanto outros indicam uso de hidrofibra, alginato e antibióticos para esse tipo de ferida (DENYER *et al.*, 2016).

Além dessas condutas, intervenções curativas baseadas em abordagens moleculares (terapia gênica e proteica) e celulares estão sendo desenvolvidas e estudadas (CONDORELLI *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Em síntese, epidermólise bolhosa é uma doença genética que representa um desafio significativo no cuidado dermatológico, não apenas só pelas suas manifestações cutâneas agressivas, mas sim pelo aumento do risco de desenvolvimento de câncer de pele. Os pacientes com esta condição apresentam uma vulnerabilidade aumentada a lesões cutâneas, que podem evoluir para carcinomas, devido à contínua irritação e cicatrização. A melhor compreensão da interação entre a epidermólise bolhosa e o câncer de pele é de suma importância para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes. Ademais, a educação e o acompanhamento regular desses pacientes são essenciais para a detecção precoce além do tratamento adequado das lesões malignas, tendo como objetivo melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEGAERT, K.; NAULAERS, G. Gabapentin as part of multimodal analgesia in a newborn with epidermolysis bullosa. Paediatr Anaesth., v. 20, n. 10, p. 972-973, 2010.

ANAND, K. J.; International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Arch Pediatr Adolesc Med., v. 155, n. 2, p. 173-180, 2001.

BOEIRA, Vanessa Lys Simas Yamakawa. Epidermólise bolhosa hereditária: uma revisão de literatura. Salvador: Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2012. p. 18-20. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/8117/1/Vanessa%20Lys%20Simas%20Yamakawa%20Boeira%20%282012_1%29.pdf. Acesso em: 3 mar. 2024.

CAMPOS, Nayara Ferreira *et al*. Epidermólise bolhosa distrófica. Revista InterSaúde, [S.l.], v. 1, n. 3, p. 53-66, nov. 2020. ISSN 2674-869X. Disponível em: http://revista.fundacaojau.edu.br:8078/journal/index.php-/revista_intersaude/article/view/151. Acesso em: 3 março. 2024.

COMDORELLI, A. G. *et al*. Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. Int J Mol Sci., v. 20, n. 22, 5707, 14 nov. 2019. DOI: 10.3390/ijms20225707. PMID: 31739489; PMCID: PMC6888002.

CORRÊA, Fernanda Bianco *et al*. Tratamento geral e das feridas na epidermólise bolhosa hereditária: indicação e experiência usando curativo de hidrofibra com prata. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, v. 31, p. 565-572, 2023.

COULOMBE, P. A.; KERNS, M. L.; FUCHS, E. Epidermólise bolhosa simplex: um paradigma para distúrbios de fragilidade tecidual. J Clin Invest., v. 119, p. 1784-1793, 2009.

EL HACHEM, M. *et al*. Multicenter consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis., v. 9, 76, 2014.

FIGUEIREDO, Rafael Costa. Epidermólise Bolhosa: Abordagem a um Caso Clínico. Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 2014. p. 3-10. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/24-431/1/RafaelCFigueiredo.pdf. Acesso em: 3 mar. 2024.

FIGUEIRA, E. C. *et al*. Ophthalmic involvement in inherited epidermolysis bullosa. Dermatol Clin., v. 28, n. 1, p. 143-152, 2010.

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. J Am Acad Dermatology, v. 58, p. 931-950, 2008. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962208002089.

FINE, J. D. *et al*. Epidermólise bolhosa herdada: recomendações atualizadas sobre diagnóstico e classificação. J Am Acad Dermatol., v. 70, p. 1103-1126, 2014.

HAS, C. *et al*. Síndrome de Kindler: extensão do espectro mutacional FERMT1 e história natural. Hum Mutat., v. 32, p. 1204-1212, 2011.

HAS, C. *et al*. Reclassificação de consenso de epidermólise bolhosa herdada e outros distúrbios com fragilidade da pele. Br J Dermatol., 4 fev. 2020.

KHAN, M. T. Podiatric management in epidermolysis bullosa. Dermatol Clin., v. 28, n. 2, p. 325-333, 2010.

KIRITSI, D.; HAS, C.; BRUCKNER-TUDERMAN, L. Laminin 332 em epidermólise bolhosa juncional. Célula Adh Migr., v. 7, 2013.

LAIMER, M.; LANSCHUETZER, C. M.; DIEM, A.; BAUER, J. W. Epidermólise bolhosa juncional. Clínica Dermatol., v. 28, p. 55-60, 2010.

LARA-CORRALES, I.; ARBUCKLE, A.; ZARINEHBAF, S.; POPE, E. Principles of wound care in patients with epidermolysis bullosa. Pediatr Dermatol., v. 27, n. 3, p. 229-237, 2010.

MARIATH, L. M. *et al*. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. An Bras Dermatol., v. 95, n. 5, p. 551-569, set.-out. 2020. DOI: 10.1016/j.abd.2020.05.001. PMID: 32732072; PMCID: PMC7563003.

MELLERIO, J. E. *et al*. Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. Int J Dermatol., v. 46, n. 8, p. 795-800, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Epidermólise Bolhosa: o que é, características, tratamento e cuidados. 2019. 9 p. Disponível em: https://saude.gov.br/saude-de-a-z/epidermolise-bolhosa. Acesso em: 1 mar. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Epidermólise Bolhosa. s.d. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/epidermolise-bolhosa. Acesso em: 5 mar. 2024.

MIYAMOTO, Denise *et al*. Epidermolise Bolhosa Adquirida. Anais Brasileiros de Dermatologia (ABD), v. 97, p. 409-423, 2022.

PETRONIUS, Dan; BERGMAN, Reuven; IZHAK, Ob *et al*. A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. Am Jour Dermatopathol., v. 25, n. 3, p. 198-203, 2003. DOI: 10.1097/00000372-200306000-00003. PMID: 12775981. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12775981/. Acesso em: 8 mar. 2024.

PACHECO, Oselame, Thamires; GLEIDSON. Epidermólise bolhosa: revisão narrativa. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, Universidade Católica de Brasília (UCB), v. 4, n. 3, p. 350-357, dez. 2015. Disponível em: https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/6192. Acesso em: 27 mar. 2024.

POPE, E. *et al*. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol., v. 67, n. 5, p. 904-917, 2012.

ROBERTSON, S. J. *et al*. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa: a 28-year Retrospective Study. Acta Derm Venereol, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230977/. Acesso em: 18 mar. 2014.pidermolysis bullosa: from diagnosis to reality. Actas Dermosifiliogr., v. 101, n. 6, p. 495-505, jul. 2010. DOI: 10.1016/s1578-2190(10)70834-9. PMID: 20738968. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20738968/. Acesso em: 8 mar. 2024.

SESA (Secretaria do Estado da Saúde do Espírito Santo). Disponível em: https://saude.es.gov.br/Not%C3%ADcia-/epidermolise-bolhosa-doenca-genetica-e-marcada-pela-fragilidade-da-pele. Acesso em: 27 de mar. 2024.