



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Recebido em: 12/2020

Aceito em: 1/2021

Publicado em: 2/2021

Manejo da epidermólise bolhosa em crianças e adolescentes

Management of bullous epidermolysis in children and adolescents

Manejo de la epidermólisis ampollosa en niños y adolescentes

Ramon Felipe Alves Teixeira^{1*}, Thaís Rocha Salim², Alice Assunção Silva¹, Gabriel Coelho da Costa Américo de Oliveira Terceiro³, Isabella Reis de Sá¹, Joaquim Raminho Neto⁴, Mariane Luzia Arantes⁵, Nayara Roncoleta⁶, Rafael dos Santos Brotto⁴, Weldes Francisco da Silva Junior⁷.

Resumo: O objetivo do artigo foi discutir através de uma revisão narrativa sobre as atualizações terapêuticas que auxiliam no tratamento da Epidermólise Bolhosa (EB) em crianças e adolescentes. A EB é uma doença hereditária (autossômica dominante) causada por uma mutação nas proteínas de ancoragem entre a derme e a epiderme, manifestando-se com a formação de bolhas que afetam a pele e a mucosa. O tratamento requer uma equipe multiprofissional capacitada para o adequado controle multissistêmico do paciente, visto que ainda não há cura para a doença. Foi realizada uma revisão não sistematizada da literatura sobre os possíveis tratamentos farmacológicos de forma tópica e sistêmica, como a gentamicina e banhos de água salgada, e não farmacológicos, como uso de curativos, autoenxertos epidérmicos e terapias imunológicas e genéticas, a fim de garantir proteção das lesões e prevenir infecções secundárias e outras síndromes. A conclusão foi que por ser uma patologia ainda considerada rara e com dados de prevalência ainda baixos, seria ideal o uso combinado de diferentes estratégias terapêuticas, de acordo com a gravidade clínica das lesões, no cuidado paliativo de pacientes portadores de Epidermólise Bolhosa.

Palavras-chave: Epidermólise bolhosa, Conduta do tratamento medicamentoso, Pediatria.

Abstract: The objective of the article was to discuss through a narrative review about the therapeutic updates that assist in the treatment of Bullous Epidermolysis (EB) in children and adolescents. EB is an inherited (autosomal dominant) disease caused by a mutation in the anchoring proteins between the dermis and the epidermis, manifesting with the formation of bubbles that affect the skin and mucosa. The treatment requires a multidisciplinary team trained for the adequate multisystem control of the patient, since there is still no cure for the disease. A non-systematic review of the literature was carried out on possible pharmacological treatments in a topical and systemic manner, such as gentamicin and salt water baths, and non-pharmacological treatments, such as the use of dressings, epidermal autografts and immunological and genetic therapies, in order to ensure protection injuries and prevent secondary infections and other syndromes. The conclusion was that because it is still a rare condition and with low prevalence data, it would be ideal to use different therapeutic strategies, according to the clinical severity of the injuries, in the palliative care of patients with Epidermolysis Bullosa.

Key words: Bullous epidermolysis, Conduct of drug treatment, Pediatrics.

¹ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga – MG. *E-mail: ramon_amf@hotmail.com

² Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

³ Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN), São João del-Rei – MG.

⁴ Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha – ES.

⁵ Faculdade de Minas (FAMINAS- BH), Belo Horizonte – MG.

⁶ Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Porto Velho – RO.

⁷ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia – GO.

Resumen: El objetivo del artículo fue discutir a través de una revisión narrativa sobre las actualizaciones terapéuticas que ayudan en el tratamiento de la Epidermólisis Bullosa (EB) en niños y adolescentes. La EB es una enfermedad hereditaria (autosómica dominante) causada por una mutación en las proteínas de anclaje entre la dermis y la epidermis, que se manifiesta con la formación de burbujas que afectan la piel y las mucosas. El tratamiento requiere de un equipo multidisciplinario capacitado para el adecuado control multisistémico del paciente, ya que aún no existe cura para la enfermedad. Se realizó una revisión no sistemática de la literatura sobre posibles tratamientos farmacológicos de forma tópica y sistémica, como gentamicina y baños de agua salada, y tratamientos no farmacológicos, como el uso de apósitos, autoinjertos epidérmicos y terapias inmunológicas y genéticas, con el fin de asegurar la protección. lesiones y prevenir infecciones secundarias y otros síndromes. La conclusión fue que por tratarse de una patología aún poco frecuente y con datos de baja prevalencia, lo ideal sería utilizar diferentes estrategias terapéuticas, según la gravedad clínica de las lesiones, en los cuidados paliativos de los pacientes con Epidermólisis Bullosa.

Palabras clave: Epidermólisis ampollosa, Realización de tratamiento de drogas, Pediatría.

INTRODUÇÃO

Epidermólise bolhosa (EB) é uma doença genética e congênita caracterizada, principalmente, por dermatites que cursam com a formação de bolhas e afetam pele e mucosa. Ocorre devido a mutações nas proteínas de ancoragem entre a derme e a epiderme. Essa doença é subdividida em 4 tipos que estão relacionados com a proteína mutante: 1) simples; 2) juncional; 3) distrófica ; 4) síndrome de Kindler (CHELLIAH MP, et al., 2018).

A de maior incidência é a simples, seguido pelo distrófico, que também é caracterizado como a forma mais grave, que pode levar até ao acometimento multissistêmico. Além disso, estudos demonstram que não há preferência por etnia, sexo ou por idade, no entanto a maior parte dos casos é detectada ainda na infância (LIMA LF e VASCONCELOS PF, 2019).

A epidermólise bolhosa simples apresenta padrão de herança autossômico dominante e ocorre em consequência de variações em diferentes genes. A sintomatologia da patologia manifesta-se por meio de bolhas localizadas, generalizadas, intermediárias ou graves. Seu diagnóstico é feito por meio de análise clínica e anatomopatológica, sendo necessária investigação genética embrionária para conhecer a mutação responsável pela condição e seu padrão de herança (CHRISTOFOLINI DM, et al., 2019).

De acordo com Angelo MMFC, et al. (2012) a EB é uma doença rara que ocorre em todas as etnias do mundo, não havendo diferença de incidência entre os sexos. Estima-se que sua prevalência na forma distrófica esteja entre 1 caso a cada 20.000 a 130.000 indivíduos, não havendo precisão. A EB possui importante morbimortalidade sem tratamento específico apenas sintomático e de suporte o que requer desenvolvimento de equipe multiprofissional treinada e capacitada para as particularidades da doença (ZIDORIO APC, et al., 2015).

Por ser uma patologia pouco conhecida pelos profissionais, este artigo tem como objetivo descrever através de uma revisão narrativa sobre as terapêuticas atuais que auxiliam na melhora das lesões de EB em crianças e adolescentes.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EB é marcada pela fragilidade da pele que causa traumas e lesões que geram morbidade por serem extremamente dolorosas. Além disso, as feridas expostas possuem risco de infecção e em alguns casos podem sofrer transformação maligna. Na EB há defeitos genéticos que causam a ausência ou a diminuição da codificação de proteínas estruturais levando assim a uma redução da resistência a tração da pele. As proteínas afetadas por essas alterações e suas localizações determinam a gravidade do quadro. Defeitos das proteínas da queratina (KRT5 e KRT14) estão envolvidos na forma epidérmica da EB, enquanto na epidermólise bolhosa juncional (EBJ) há alterações nas proteínas laminina e colágeno XVII, e as formas distróficas envolvem defeitos no colágeno VII (DENYER J, et al., 2015).

A EB apresenta a necessidade da realização de um tratamento de forma multissistêmica. O tratamento tradicionalmente é feito a partir da aplicação de ácidos graxos, antibióticos, assim como fármacos tópicos, que

auxiliam na cicatrização e evitam o desenvolvimento de infecções secundárias. Para, além disso, pode, ainda, ser feito um tratamento de forma mais invasiva, a partir de cirurgias de reconstrução das lesões de partes mais afetadas (LIMA L e VASCONCELOS P, 2019).

Zidorio APC, et al. (2015), afirmou que por ainda não haver um tratamento específico, este deve ser feito de forma multissistêmica a partir de uma redução dos sintomas clínicos, associada a uma terapia nutricional, voltados para as demandas metabólicas exigidas pelo organismo dos pacientes para se evitar o desenvolvimento de outras síndromes, como a síndrome anêmica.

Tratamentos de forma tópica

A administração de gentamicina na dose de 0,1%, numa frequência de três vezes ao dia, por duas semanas de forma tópica; e a administração de 8mg de forma intradérmica por dois dias; proporcionou o desenvolvimento de colágeno do tipo VII nas junções intradérmicas, esse colágeno recém-criado variou de 20% a 165% do expresso na pele humana normal e persiste por três meses. Observou-se ainda que a gentamicina promoveu uma correção na separação dermoepidérmica, melhorando o fechamento das feridas, reduzindo formação de bolhas e levando à efetiva cicatrização das feridas. Não foram evidenciados efeitos colaterais indesejados, como nefrotoxicidade ou desenvolvimento de autoanticorpos anti-colágeno do tipo VII (WOODLEY DT, et al., 2017).

Evidenciou-se que para pacientes com Epidermólise Bolhosa Juncional (EBJ), a administração de gentamicina de forma sistêmica parece ser mais promissora que a aplicação tópica, porque tem como alvo os músculos afetados. Essa melhora está ligada à leitura dos códons de terminação prematuros (PTCs) no gene LAMB3, e por ser um antibiótico aminoglicosídeo reduz as bactérias colonizadoras nas feridas cutâneas (HAMMERSEN J, et al., 2019). Desse modo, em ambos os estudos foram demonstradas melhoras significativas, havendo uma diminuição da fragilidade das lesões bolhosas, assim como uma menor formação de novas bolhas na pele. Contudo, evidenciou-se que a administração de gentamicina não evitou o déficit de crescimento em bebê com EBJ grave nem adiou o resultado letal da doença (HAMMERSEN J, et al., 2019).

Dentre os tratamentos tópicos, há os banhos de água salgada, os quais foram realizados variando de duas vezes por semana até diariamente, e variando a quantidade de sal utilizada, cuja variação não demonstrou importância frente ao efeito benéfico. Apontando ser um tratamento não invasivo, de baixo custo e recomendado a todos os tipos e idades de pacientes com EB. Demonstrou-se que 92% dos pacientes obtiveram redução de dor, 31% relataram menos odor na pele e 44% menos drenagem. Esse tratamento apontou uma queda no uso de anelgésicos e um maior conforto na hora do banho (PETERSEN BW, et al., 2015).

Tratamentos com curativos

Verificou-se também o uso de curativos, como o curativo Allevyn GB Lite que promove a melhoria da ferida com o auxílio de um ambiente úmido no local através de uma tripla camada que absorve exsudato. As três camadas consistem em uma camada superior respirável (torna-se mais permeável na presença de fluido), um núcleo de espuma hidrocélular (ajuda a manter um ambiente úmido na ferida) e por último uma camada de contato com a ferida (não aderente à ferida, permitindo o mínimo de ruptura do tecido em cicatrização). Os resultados foram satisfatórios, uma vez que ele teve uma boa adesão nos contornos do corpo, permitindo uma ligação segura e suave; Em sua remoção, o adesivo de silicone pode ser reposicionado sem perder a aderência, minimizando o trauma na ferida e a dor do paciente durante as trocas de curativos, podendo permanecer durante todo o dia. Resultando em melhora da qualidade de vida (QV), e gerando menores gastos (LYNNE V, et al., 2018).

Outra opção de curativos são as fibras gelificantes naturais. Altamente absorventes e compostas por quitosana natural e biodegradável. As fibras se ligam ao exsudato da ferida bloqueando o fluido e absorvendo agentes patogênicos, assim como proporcionam uma coagulação sanguínea de forma mais rápida e eficaz, para, além disso, se mostraram confortáveis para as crianças, de fácil aplicação e manuseio, evitando e diminuindo a dor. Essas fibras são vantajosas como curativos principalmente após a biópsia de pele realizada para diagnóstico do quadro (DENYER J e GIBSON E, 2015).

Dwiayana RF, et al. (2019), mostrou que o curativo de acetato de algodão revestido com cloreto de dialquil carbamoil (DACC) promove o fechamento mais rápido da ferida, tem efeito de desbridamento mecânico e muitas

vezes é associado a antibióticos. Além destes benefícios, o curativo DAAC não precisa ser trocado várias vezes ao dia, melhorando assim a adesão do paciente ao tratamento. Posteriormente, comparou-se a eficácia dos curativos de biocelulose, de carboximetilcelulose e os de solução salina normal. Verificou-se que a carboximetilcelulose tem capacidade de formar um gel, promovendo um ambiente ideal para a cicatrização de grande variedade de feridas permitindo que a troca do curativo se realize a cada três ou quatro dias. Já o curativo de biocelulose é transparente, permitindo a inspeção da ferida, apresenta alto nível de elasticidade, assim como capacidade de retenção de água, que permite sua aderência ao local por até sete dias. Comparados aos curativos de solução salina evidenciou-se que os curativos modernos possuem boa eficácia para o tratamento das lesões da EB, por não gerarem desbridamento mecânico não seletivo, como os curativos de solução salina.

Já o Oleogel-S10 modula mediadores inflamatórios e estimula a migração e diferenciação de queratinócitos, ativando a cicatrização das feridas, reduzindo a carga total de feridas, as dores, as coceiras e o uso de curativos. Contudo como em muitas terapêuticas para EB, evidenciou-se que a ferida não se fecha totalmente, tendo um curso recorrente e remitente, essa situação altamente dinâmica ocorre devido às mutações genéticas resultando na clivagem da pele (KERN JS, et al., 2019).

Tratamentos com células tronco

Além dos tradicionais tratamentos tópicos utilizados e das terapias imunomoduladoras, existem ainda terapias baseadas em transplantes, dentre estas se destaca o uso de células hematopoiéticas do progenitor (HPCs). Essa terapia mostrou-se capaz de diminuir a formação de bolhas, aumentar a deposição de COL7 e diminuir o quimerismo dérmico misto principalmente na junção dermoepidérmica de crianças com epidermólise bolhosa. Porém, mesmo com os resultados positivos, notou-se que 2 dos 7 pacientes morreram devido à provável toxicidade associada ao condicionamento mieloablativo e/ou infecção oportunista (GEYER MB, et al., 2015).

Semelhante a isso, Hammersen et al. evidenciou, em seu estudo, que o transplante de células tronco como tratamento para a EBJ não é muito recomendado já que crianças participantes do estudo apresentaram um estado de saúde indesejável. Dessa forma, são necessários mais estudos voltados para essa terapêutica, a fim do seu descarte (HAMMERSEN J, et al., 2016).

Para além da administração tópica de medicamentos, evidenciou-se que o autoenxerto epidérmico trouxe resultados positivos no tratamento de EB. As feridas tiveram epitelização rápida e em alguns casos completa, com os efeitos persistindo por quatro meses, aumentando assim a qualidade de vida (QV). O tempo de epitelização de cada paciente variou devido à proporção de queratinócitos nos autoenxertos. Acredita-se ser benéfico o uso desses a longo prazo em pacientes com EB grave. A terapia se mostrou segura, sem eventos adversos graves (MATSUMURA W, et al., 2019).

Outro tratamento nessa linha é a cácia gel de plaquetas de sangue do cordão umbilical (CBPG), que após 7 dias de administração apresentou reepitelização e cicatrização das feridas, reduzindo as lesões recentes e aliviando a dor, levando, assim, a uma melhora da QV. CBPG é eficaz para tratamento de recém-nascidos com EB, no entanto, em feridas crônicas foram observadas nenhuma ou poucas melhoras. Outro desafio vivenciado é o tratamento das lesões intraorais nas crianças com EB, e a experiência clínica preliminar evidenciou que o CBPG sozinho não gerou melhoras significativas nas lesões, devido aos fatores ambientais, como umidade do local e salivação. Contudo, ao conciliar CBPG com a terapia de fotobiomodulação, terapia que se baseia na interação da luz com os tecidos, observaram-se efeitos positivos, assim como diminuição do desconforto nas bolhas e erosões orais (GELMETTI A, et al., 2018).

Kaipe H, et al. (2015) em seu estudo avaliou o uso das células estromais decíduais (DSCs) de placentas a termo como terapia para epidermólise bolhosa junctional (EBJ), onde há uma falha na produção de laminina 332 funcional. Evidenciou-se uma melhora das feridas graves com o uso de Membranas Amnióticas (AMs), mas de caráter transitório. No entanto, após duas infusões foram encontrados anticorpos específico anti-HLA, associados ao Complexo de Histocompatibilidade (MHC) de classe I, mas nenhum anticorpo para a laminina- 332 foi encontrado. Percebeu-se então que mesmo com o aparecimento de anticorpos anti-HLA, a chance de aloimunização por DSCs é baixa, dessa forma, o tratamento para EBJ, a partir de DSCs, apresenta uma boa efetividade.

No estudo de Petrof G, et al. (2015), administraram-se endovenosamente células estromais mesenquimais da medula óssea (BM-MSCs), avaliando três infusões de BM-MSCs, ocorreram 163 eventos adversos. Dois considerados graves, mas que posteriormente foram negados quanto à associação com a BM-MSCs. Náuseas e dores abdominais foram os mais relatados, contudo, transitórios, determinando que tais efeitos não eram plausíveis para a interrupção do tratamento com MSCs. Foi possível verificar, a partir de biópsia, a ausência de proteínas C7, assim como de fibrilas de ancoragem; evidenciou-se ainda ausência de quimerismo das células do doador, por análise de hibridização *in situ* de fluorescência (FISH). Tais achados indicam que a administração de BM-MSCs é bem aceita pelo paciente. Portanto, as MSCs podem ser administradas em um curto tempo, cerca de 10 minutos, não havendo necessidade de sedação o que possibilita o retorno das atividades normais da criança em 1 hora. Além disso, o emprego desta terapia está associado a uma redução de custos tendo em vista que diminui o tempo necessário de um cuidador e a utilização de curativos constantemente (PETROF G, et al., 2015).

Tratamentos imunológicos

Novas terapêuticas que vêm apresentando resultados positivos no manejo das lesões por EB são as terapias de cunho imunológico uma vez que o curso da doença apresenta intenso infiltrado dérmico de linfócitos CD3+ e CD4+, de neutrófilos, eosinófilos e aumento da imunocoloração para CXCL9 e CXCL10 na pele com bolhas. Associado também a altos níveis de citocinas Th17 na pele lesionada, sugerindo uma possível imunidade mediada por células. A partir disso, foi feito um tratamento progressivo com Apremilaste, uma molécula que inibe AMP cíclico fosfodiesterase-4, assim como a ativação dos linfócitos Th1 e Th17. Após 30 dias observou-se uma melhora significativa das bolhas da EB, assim como uma boa tolerância ao medicamento. Após sete meses de tratamento os pacientes apresentaram dor abdominal leve e diarreia, mas que desapareceram dentro de um mês, no entanto, um dos pacientes relatou náuseas recorrentes, desistindo do tratamento, nele foi observado o reaparecimento de bolhas dois dias após cessar o uso de Apremilaste. Em um dos pacientes não foram observadas novas feridas após oito meses de tratamento, já em outro obteve-se o mesmo resultado, mas com dez meses de tratamento (CASTELA E, et al., 2019).

Seguindo o tratamento imunológico existe o tratamento subcutâneo com fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) que se mostrou capaz de aumentar o recrutamento, a migração e a função da medula óssea e de células derivadas, bem como de células imunológicas, promovendo uma melhora da granulação e da cicatrização. Evidenciou-se que o uso do G-CSF é bem tolerado e eficaz na redução da contagem geral das bolhas e do tamanho das feridas, não observando nenhum efeito adverso (FINE JD, et al., 2015).

Tratamentos genéticos

Outro ponto de tratamento é o genético, uma vez que as mutações no gene do colágeno tipo VII são características nos pacientes com EB distrófica. Ao receberem infusão de células troncos não hematopoéticas da medula óssea (NHBMSC) o número de novas bolhas reduziu-se significativamente, além de terem um tempo de cura mais rápido, se mostrando um tratamento eficaz (EL-DAROUTI M, et al., 2016).

Moravvej H, et al. (2017), compara os efeitos da injeção intradérmica de fibroblastos halogênicos em cultura com os da administração de fibroblastos semeados em estruturas de membrana amniótica acelular (FAMS) para a cicatrização de feridas por EB Distrófica Recessiva. Foi constatado que ambas as terapias promoveram melhoras na cicatrização das feridas, no entanto, evidenciou-se que somente nas áreas onde foram aplicadas as injeções intradérmicas de fibroblastos houve o desenvolvimento contínuo de colágeno. Essa melhora foi observada com duas semanas de tratamento com FAM, já no tratamento com injeções intradérmicas esse resultado foi observado a partir de 12 semanas. Quanto à durabilidade do tratamento observou-se uma manutenção do fechamento das lesões sem remissão das mesmas por um período de duas a doze semanas após a terapia, em ambos os grupos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise bibliográfica desse estudo, conclui-se que há necessidade de um tratamento de forma multissistêmica e paliativo para epidermólise bolhosa em crianças. Nesse cenário, foram analisados estudos

que trouxeram possíveis tratamentos como o uso tópico e sistêmico da gentamicina proporcionando o crescimento de colágeno tipo VII, o uso de curativos para melhoria das lesões, autoenxertos epidérmicos diminuindo o tempo de cicatrização e ainda terapias de cunho imunológico e genético. Alguns dos estudos apresentados mostraram maior efetividade comparados a outros, sendo importante o uso conjunto de diferentes manejos no cuidado paliativo de pacientes portadores de epidermólise bolhosa.

REFERÊNCIAS

1. ANGELO MMFC, et al. Clinical Manifestations of Epidermolysis Bullosa: A Literature Review. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, 2012; 12(1):135-142.
2. CASTELA E, et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment. *Br J Dermatol.*, 2019;180(2):357-364.
3. CHELLIAH MP, et al. Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.*, 2018; 35(4).
4. CHRISTOFOLINI DM, et al. Opções reprodutivas para pacientes com epidermólise bolhosa distrófica. *Einstein (São Paulo)*, 2019; 17(3):1-3.
5. DENYER J, et al. Keratin gel in the management of Epidermolysis bullosa. *J Wound Care*, 2015;24(10):446- 450.
6. DENYER J, GIBSON E. Use of fibre dressings in children with severe epidermolysis bullosa. *Br J Nurs.*, 2015;24(6):S38-S43.
7. DWIYANA RF, et al. Clinical efficacy of biocellulose, carboxymethyl cellulose and normal saline dressing in epidermolysis bullosa. *J Wound Care.*, 2019;28(Sup10):S4-S9.
8. DWIYANA RF, et al. Clinical efficacy of dialkylcarbamoylechloride-coated cotton acetate dressing versus combination of normal saline dressing and 2% mupirocin ointment in infected wounds of epidermolysis bullosa. *Dermatol Ther.*, 2019;32(5):e13047.
9. EL-DAROUTI M, et al. Treatment of dystrophic epidermolysis bullosa with bone marrow non-hematopoietic stem cells: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther.*, 2016;29(2):96-100.
10. FINE JD, et al. Systemic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) enhances wound healing in dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): Results of a pilot trial. *J Am Acad Dermatol.*, 2015;73(1):56-61.
11. GELMETTI A, et al. Cord blood platelet gel for the treatment of inherited epidermolysis bullosa. *Transfus Apher Sci.*, 2018;57(3):370-373.
12. GEYER MB, et al. Reduced Toxicity Conditioning and Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Pediatr.*, 2015;167(3):765-9.
13. HAMMERSEN J, et al. Attenuation of Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa by Systemic Treatment with Gentamicin. *Dermatology*, 2019;235(4):315-322.
14. HAMMERSEN J, et al. Genotype, Clinical Course, and Therapeutic Decision Making in 76 Infants with Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.*, 2016;136(11):2150-2157.
15. KAIPE H, et al. Immunogenicity of decidual stromal cells in an epidermolysis bullosa patient and in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Stem Cells Dev.*, 2015;24(12):1471-1482.
16. KERN JS, et al. Oleogel-S10 Phase 3 study "EASE" for epidermolysis bullosa: study design and rationale. *Trials*, 2019;20(1):350.
17. LIMA LF, VASCONCELOS PF. Epidermólise bolhosa: suas repercussões restritivas na vida diária do paciente. *J. Health Biol Sci*, 2019; 7(4):423-428.
18. LYNNE V, et al. Epidermolysis bullosa: management complexities for paediatric patients. *Br J Nurs.*, 2018;27(Sup12):S20-S25.
19. MATSUMURA W, et al. Cultured Epidermal Autografts from Clinically Revertant Skin as a Potential Wound Treatment for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*, 2019;139(10):2115-2124.
20. MORAVVEJ H, et al. Cultured allogeneic fibroblast injection vs. fibroblasts cultured on amniotic membrane scaffold for dystrophic epidermolysis bullosa treatment. *Br J Dermatol*, 2018;179(1):72-79.
21. PETERSEN BW, et al. Effectiveness of saltwater baths in the treatment of epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*, 2015;32(1):60-63.
22. PETROF G, et al. Potential of Systemic Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Children with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*, 2015;135(9):2319-2321.
23. WOODLEY DT, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest*, 2017;127(8):3028-3038.
24. ZIDORIO APC, et al. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *An. Bras. Dermatol*, 2015; 90(2): 217-223.