



INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA

INNOVATIONS IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA

INNOVACIONES EN EL TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA EPIDERMÓLISIS BULLOSA DISTRÓFICA

Nikhole Oliveira¹, Carla Mildeberg², Emily Nogueira Küster³, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulbeda⁴, Kamily Evan de Castro Mendes⁵, Katrine Capistrano Pereira Berteli⁶, Milena Magalhães Chaves⁷, Brenda Mendes Veloso⁸

e514773

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i1.4773>

PUBLICADO: 01/2024

RESUMO

A Epidermólise Bolhosa Distrófica é uma doença rara e hereditária caracterizada pela fragilidade da pele, que ocasiona bolhas na pele devido a pequenos traumas ou atritos, os quais surgem desde o nascimento. Seu manejo clínico baseia-se principalmente em tratamento de suporte sem o propósito de medidas curativas. Portanto, esta pesquisa emerge do questionamento: quais são as atualizações no manejo terapêutico frente a um quadro de Epidermólise Bolhosa Distrófica? Este estudo trata-se de uma revisão de bibliográfica do tipo integrativa de caráter qualitativo e abordagem exploratória. Para compor o estudo, após uma análise criteriosa, foram selecionados 16 artigos. Os principais resultados evidenciaram algumas terapias em ascensão como a injeção intradérmica de fibroblastos, a qual possui uma tendência de maximizar a aderência na junção dermoepidérmica, além de promover a síntese de colágeno tipo VII. Ainda, a utilização da gentamicina mostrou uma melhora na cicatrização das feridas, maior expressão de colágeno tipo VII e minimização da formação de novas bolhas desses pacientes. Por fim, o uso da losartana, um anti-hipertensivo que proporciona redução na atividade do TGF- β e se usado em associação com trametinibe demonstrou potencializar a sua ação anti-inflamatória sucedendo em atenuação das bolhas e melhora no estado nutricional, sendo notável o progresso clínico do paciente. Portanto, por se tratar de novas terapias farmacológicas, ainda se faz necessário novos estudos para confirmação e maiores delimitações sobre os indivíduos com Epidermólise Bolhosa que serão beneficiados com o manejo específico segundo a etiologia da doença, além da definição da dosagem dos fármacos em estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Gerenciamento clínico. Epidermólise Bolhosa. Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT

Dystrophic Epidermolysis Bullosa is a rare and hereditary disease characterized by skin fragility, which causes blisters on the skin due to minor trauma or friction, which appear from birth. Its clinical management is mainly based on supportive treatment without the aim of curative measures. Therefore, this research emerges from the question: what are the updates in therapeutic management in the face of Dystrophic Epidermolysis Bullosa? This study is an integrative literature review with a qualitative nature and an exploratory approach. To compose the study, after a careful analysis, 16 articles were selected. The main results highlighted some emerging therapies such as intradermal injection of fibroblasts, which has a tendency to maximize adherence at the dermal-epidermal junction, in addition to promoting the synthesis of type VII collagen. Furthermore, the use of gentamicin showed an improvement in wound healing, greater expression of type VII collagen and minimization of the formation of new blisters in these patients. Finally, the use of losartan, an antihypertensive that provides a reduction in TGF- β activity and if used in association with trametinib, has been shown to enhance its anti-inflammatory action, resulting in attenuation of blisters and improvement in nutritional status, with

¹ Graduanda em Medicina. Centro Universitário do Espírito do Santo, Colatina, Espírito Santo, Brasil.

² Graduanda em Medicina. Universidade Vila Velha, Vila Velha, Espírito Santo, Brasil.

³ Graduanda em Medicina. Centro Universitário do Espírito do Santo, Colatina, Espírito Santo, Brasil.

⁴ Graduanda em Medicina. Universidade Nove de Julho, Vila Prudente, São Paulo, Brasil.

⁵ Graduanda em Medicina. Centro Universitário do Espírito do Santo, Colatina, Espírito Santo, Brasil.

⁶ Graduanda em Medicina. Centro Universitário do Espírito do Santo, Colatina, Espírito Santo, Brasil.

⁷ Médica. Fundação Educacional do Município de Assis, Assis, São Paulo, Brasil.

⁸ Médica. Hospital Sílvia Avidos, Colatina, Espírito Santo, Brasil.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulveda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

notable patient's clinical progress. Therefore, as these are new pharmacological therapies, further studies are still needed to confirm and further define the individuals with Epidermolysis Bullosa who will benefit from specific management according to the etiology of the disease, in addition to defining the dosage of the drugs under study.

KEYWORDS: *Clinical management. Epidermolysis Bullosa. Drug Therapy.*

RESUMEN

La Epidermolisis Ampollosa Distrófica es una enfermedad hereditaria caracterizada por la fragilidad de la piel, que provoca ampollas en la piel debido a traumatismos menores, que aparecen desde el nacimiento. Su manejo clínico se basa en un tratamiento de soporte sin objetivo de medidas curativas. Esta investigación surge de la pregunta: ¿cuáles son las actualizaciones en el manejo terapéutico de la Epidermolisis Ampollosa Distrófica? Este estudio es una revisión integradora de la literatura de carácter cualitativo y de enfoque exploratorio. Para su composición se seleccionaron 16 artículos. Los principales resultados destacaron algunas terapias emergentes como la inyección intradérmica de fibroblastos, que tiene tendencia a maximizar la adherencia en la unión dermo-epidérmica, además de promover la síntesis de colágeno tipo VII. Además, el uso de gentamicina mostró una mejora en la cicatrización de heridas, una mayor expresión de colágeno tipo VII y una minimización de la formación de nuevas ampollas en estos pacientes. Finalmente, se ha demostrado que el uso de losartán, un antihipertensivo que proporciona una reducción de la actividad del TGF- β y que si se utiliza en asociación con trametinib, potencia su acción antiinflamatoria, lo que resulta en atenuación de las ampollas y mejora del estado nutricional, con notable evolución clínica del paciente. Por lo tanto, al tratarse de terapias nuevas, aún se necesitan estudios para confirmar y definir mejor los individuos con Epidermolisis Ampollosa que se beneficiarán de un manejo específico según la etiología de la enfermedad, además de definir la posología de los fármacos en estudio.

PALABRAS CLAVE: *Gestión clínica. Epidermolisis Ampollosa. Quimioterapia.*

1- INTRODUÇÃO

A Epidermólise Bolhosa Distrófica (EBD) é uma doença rara e hereditária caracterizada pela fragilidade da pele. Esta apresentação clínica é classificada como um subtipo de um grupo titulado por Epidermólise Bolhosa que também inclui os demais subtipos: Epidermólise Bolhosa Juncional (EBJ), Epidermólise Bolhosa Simples (EBS) e Síndrome de Kindler (Cohn; Teng, 2016).

A dermatose hereditária abordada é causada por mutações no gene COL7A1 que codifica C7, uma proteína da matriz extracelular secretada como homotrímeros na junção dermoepidérmica (JDE) através de queratinócitos epidérmicos juntamente com fibroblastos dérmicos. A proteína C7 passa por processo proteolítico, permitindo que os homotrímeros se transformem em fibrilas de ancoragem, as quais fixam a epiderme à derme subjacente, possibilitando estabilidade à pele. A EBD pode ser herdada de forma recessiva ou dominante, sendo a recessiva sua forma mais grave, gerando a separação do tecido dermo-epidérmico, apresentando bolhas e erosões cutâneas, pseudossindactilia, anemia, estenose esofágica e risco aumentado para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular metastático. Em especial, os indivíduos que apresentam Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva não produzem quantidades significativas de C7. Referente ao manejo clínico da EBD, nota-se a ausência de um tratamento com proposta curativa, desse modo, os cuidados são baseados em medidas de suporte (Jacków *et al.*, 2016).

Tendo em vista que a principal abordagem terapêutica para pacientes com EBD é o tratamento de suporte e sintomáticos, o cenário implica na necessidade e importância de buscar e inovar o manejo

RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulbeda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

de tal patologia, sendo o sucesso do tratamento a recuperação de C7, permitindo a formação de fibrilas de ancoragem na junção dermoepidérmica (Jacków *et al.*, 2016).

Conforme Hou *et al.*, (2021), pesquisas recentes evidenciam que terapias genéticas, terapias com proteínas recombinantes e abordagem de pequenas moléculas tem potencial para otimizar e promover alternativas de cuidados clínicos em pacientes portadores de EBD.

De acordo com o exposto, o presente estudo abrange como questionamento central: quais são as atualizações no manejo terapêutico frente a um quadro de Epidermólise Bolhosa Distrófica? Esta pesquisa tem como objetivo relatar as principais condutas clínicas e abordagens para o tratamento adequado e eficaz da dermatose em questão.

2- MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, de caráter qualitativo e abordagem exploratória, por meio de levantamentos bibliográficos em bases de dados livre Scielo e Pubmed, realizada nos períodos de julho e agosto de 2023.

Nessa perspectiva, para identificação de estudos sobre o tema, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde nos idiomas português, inglês e espanhol, para configuração da seguinte fórmula de pesquisa que, em sequência, seria utilizada nas bases de dados: "(Epidermólise Bolhosa OR Acantólise Bolhosa OR *Epidermolysis Bullosa* OR *Epidermolisis Ampollosa* OR Epidermólise Bolhosa Distrófica OR Doença de Cockayne-Touraine OR Doença de Hallopeau-Siemens OR *Epidermolysis Bullosa Dystrophica* OR *Epidermolisis Ampollosa Distrófica*) AND (Terapêutica OR Ação Terapêutica OR Ações Terapêuticas OR Medida Terapêutica OR Medidas Terapêuticas OR Procedimento Curativo OR Procedimento de Terapia OR Procedimento de Tratamento OR Procedimento Terapêutico OR Procedimentos Curativos OR Procedimentos de Terapia OR Procedimentos de Tratamento OR Procedimentos Terapêuticos OR Propriedade Terapêutica OR Terapia OR Terapias OR Tratamento OR Tratamentos OR *Therapeutics* OR Terapêutica)".

Foram incluídos artigos que atendessem aos seguintes critérios: publicações no período de 2016 a 2023; artigos em português ou inglês; artigos de análise quantitativa e qualitativa; e artigos que respondessem à questão da pesquisa. Nesse contexto, foram excluídos aqueles publicados antes de 2016, bem como os trabalhos de revisão sistemática. Finalmente, após uma análise dos títulos e conteúdo dos respectivos estudos, restaram 16 artigos, os quais compõem esta revisão de literatura.

Os artigos obtidos neste processo foram avaliados de forma criteriosa a fim de responder à pergunta norteadora da pesquisa sobre as inovações no manejo clínico da Epidermólise Bolhosa Distrófica, a qual foi respondida no decorrer deste estudo.

3- RESULTADOS

Com o intuito de trazer melhor compreensão dos estudos escolhidos para realização desta pesquisa, a Tabela 1 traz de forma resumida os seus principais resultados obtidos.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
 Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulveda,
 Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

Tabela 1: Principais Resultados dos Artigos Selecionados para Pesquisa

Autor/Ano	Título	Principais Resultados
COHN, TENG, 2016	<i>Advancement in management of epidermolysis bullosa</i>	Os principais objetivos no tratamento de EB é a prevenção e melhoria da cicatrização de feridas feitas com espumas não aderentes, compressas absorventes e curativos lipídicos colóides. Além disso, o cuidado multidisciplinar deve ser priorizado, com participação da equipe de saúde e familiares, visando redução da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida desses pacientes.
CHAN et al., 2019	<i>Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines</i>	A terapia ocupacional desempenha um papel importante na habilitação e reabilitação do paciente com a Epidermólise Bolhosa, utilizando atividades do cotidiano para melhorar sua qualidade de vida e retardando o uso de cadeira de rodas.
MARINKOVICH, TANG, 2019	<i>Gene therapy for Epidermolysis</i>	O manejo de tecido alogênico com queratinócitos e fibroblastos; e o uso de células-tronco mesenquimais alogênicas demonstrou resultados positivos, sendo segura e eficaz para a cicatrização de feridas de pacientes com EB, porém ainda necessita de melhorias para prevenção de reações imunes.
PRODINGER et al., 2019	<i>Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment</i>	O resultado da administração de Nivolumab como forma de tratamento paliativo permaneceu limitado e de curta duração. Já o uso de catelicidina, regulada pela vitamina D, se relacionou com a redução da formação de colônias de bactérias que retardavam a cicatrização de feridas.
HAS, SOUTH E UITTO, 2020	<i>Molecular therapeutics in development for epidermolysis bullosa</i>	Como manejo clínico, tem-se os enxertos epidérmicos, os quais apresentaram boa recuperação em áreas de defeitos da pele, e as terapias de leitura de proteína e salto de exon que apresentaram êxito na eliminação da mutação que causa doença, como também



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
 Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulbeda,
 Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

		permite que a maquinaria translacional feita pelo uso de compostos de baixo peso molecular suprima mutações.
KASPERKIEWICZ et al., 2016	<i>Epidermolysis bullosa acquisita: from pathophysiology to Novel Therapeutic Options</i>	As novas propostas terapêuticas agem ativando células T, que incluem anticorpos contra CD3, CD4, IL-2R e CD40L. Atuam na prevenção da ligação de autoanticorpos e ajudam a potencializar a recalcitrância frequente. Esta terapia é uma opção promissora para pacientes com EBA.
ZHOU, LITTLE e ANTAYA, 2020	<i>Epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab</i>	Têm-se usado dupilumab, um anticorpo monoclonal, para controlar a progressão da doença, o qual foi notado uma diminuição do prurido e coceira repercutindo em uma boa estratégia paliativa para pacientes com Epidermólise Bolhosa Pruriginosa.
BOLTON, 2022	<i>New options to manage epidermolysis bullosa</i>	O uso de calcipotriol (VD3) acelerou a cicatrização de células RDEB e limitou a proliferação de células neoplásicas.
UITTO, VAHIDNEZHAD, 2020	<i>Losartan for treatment of epidermolysis bullosa: a new perspective</i>	Percebe-se que a losartana neutraliza o desenvolvimento de fibrose e interfere em vias biológicas na junção dermoepidérmica, resultando em uma rápida cicatrização de erosões e bolhas em pacientes com Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva.
OLDAKOVSKIY et al., 2023	<i>Our experience of using Losartan for esophageal stenosis in children with dystrophic form form of congenital epidermolysis bullosa</i>	A administração de losartana apresentou diminuição da frequência de reestenose e melhora nutricional em crianças com EB.
TARTAGLIA et al., 2023	<i>Trametinib-Induced epidermal thinning accelerates a mouse model of junction epidermolysis bullosa</i>	O Trametinibe causa redução da expressão de CD4 não muito significativa. Quando associado ao uso de Losartan mostrou redução na proliferação de células imunes, bem como redução na proliferação epidérmica.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulveda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

GRETZMEIER et al., 2022	<i>Systemic collagen VII replacement therapy for advanced recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i>	O rC7 sistêmico reduziu a carga de fibrose enquanto reduziu a formação de novas bolhas e fechamento das feridas na pele.
ATANASOVA et al., 2017	<i>Amlexanox enhances premature termination codon read-through in COL7A1 and expression of full length type VII collagen: potencial therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i>	O tratamento com amlexanox, inibidor de NMD (decaência de mRNA mediada por nonsense), associado a gentamicina, aminoglicosídeo que age no ribossomo, proporcionaram aumento dos níveis de colágeno tipo VII.
WOODLEY et al., 2017	<i>Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients</i>	O objetivo da terapia com gentamicina é de aumentar o colágeno VII funcional para fornecer uma aderência boa entre a derme e epiderme da pele.
JACKÓW et al., 2016	<i>Gene-Corrected fibroblast therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa using a self-inactivating COL7A1 retroviral vector</i>	Injeções intradérmicas de fibroblastos usando o vetor retroviral restaura a expressão do colágeno VII, aderência entre a derme e epiderme e a formação de fibrilas de ancoragem funcional.
INAMADAR, 2020	<i>Losartan as disease modulating therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa</i>	Infere-se que a losartana é capaz de inibir a sinalização excessiva de TGF- β , que pode atuar tanto pró quanto anti-inflamatória sucedendo em atenuação das bolhas e melhora no estado nutricional, sendo notável para progresso clínico do paciente.

Fonte: os autores

Dentre os artigos analisados, 37,5% (n=6) relataram estudos clínicos utilizando terapia gênica como inovação no tratamento da Epidermólise Bolhosa e suas variantes, principalmente a Epidermólise Bolhosa Distrófica, em que usam a transferência de genes ex vivo retroviral (LAMB3, COL7A1 e COL17A1) para células dos pacientes (Prodingler *et al.*, 2019). Além disso, injeções intradérmicas de fibroblastos, que expressam C7 para produção de colágeno tipo VII, mostraram-se promissoras em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulveda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

modelos pré-clínicos (Marinkovich; Tang, 2019). Porém, segundo Gretzmeier *et al.* (2022), a administração intravenosa desses fibroblastos em pacientes adultos com doença estabelecida também já é utilizada no tratamento de Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva (RDEB).

Ainda, de acordo com Marinkovich e Tang (2019) e em consonância com Prodinge *et al.* (2019), o transplante de medula óssea com ou sem infusão de células tronco mesenquimais é uma opção, uma vez que, quando comparado com o transplante de enxerto, previne a rejeição. Além de ter como resultado a expressão de C7, apresenta uma melhora clínica transitória em pacientes com RDEB, porém os riscos de vida e custos são elevados.

Vale ressaltar que, em comparação com medicamentos já existentes, o uso do antibiótico gentamicina, por meio de injeções intradérmicas, melhora o fenótipo do paciente com mutação de PTC (códon de terminação prematura) (Prodinge *et al.*, 2019). A gentamicina age corrigindo a separação dermoepidérmica, dessa forma, reduz a formação de bolhas e proporciona o fechamento das feridas, podendo ser aplicada de forma tópica em pacientes com RDEB (Woodley *et al.*, 2017).

Outro medicamento promissor é a losartana que possui um efeito antifibrótico suprimindo o transformador de crescimento- β 1 (TGF- β 1), a qual, no estudo de Oldakovskiy *et al.* (2023) mostrou-se eficaz na prevenção de reestenose esofágica em pacientes com Epidermólise Bolhosa Distrófica. Além disso, quando associada com xarope contendo ciproheptadina, diminuiu o número de bolhas, melhorou a cicatrização, reduziu coceira e sudorese (Inamadar, 2020). Porém, ainda que aprovada pela *Food and Drug Administration (FDA)* em 2019 como medicamento órfão para EB, ela é *off label* em crianças, e sua eficácia necessita de mais estudos (Uitto; Vahidnezhad, 2020). Para mais, segundo Tartaglia *et al.* (2023), quando associada ao trametinib, um inibidor da MEK, reduziu a gravidade da doença, melhorando a espessura epidérmica em camundongos com Epidermólise Bolhosa Juncional (JEB).

Ademais, foi aprovado pela FDA o uso teste do medicamento Amlexanox para ler mutações em PTC em paciente com RDEB, sendo seu resultado esperado a síntese do colágeno tipo VII (Atanasova *et al.*, 2017). Foi demonstrado, também, a eficácia do anticorpo monoclonal contra receptor alfa de IL-4 Dupilumab no tratamento de Epidermólise Bolhosa Pruriginosa Refratária (Zhou; Little; Antaya, 2020). Outro anticorpo monoclonal promissor é o Nivolumab para o tratamento de RDEB com carcinoma de células escamosas metastático/avançado, que é uma das consequências do dano tecidual crônico da doença, e que não responderam à outras terapias (PRODINGER *et al.*, 2019). No entanto, no estudo de Has, South e Uitto (2020), os resultados do tratamento com Nivolumab foram negativos, necessitando de mais pesquisas.

Por fim, nos estudos pré-clínicos de Prodinge *et al.* (2019) e Bolton (2022), foi relatado que a suplementação de calcipotriol (VD3) em baixa dose, acelerou a cicatrização em cultura de células de pacientes com RDEB e inibiu a proliferação de células neoplásicas, vale ressaltar, que essa vitamina está frequentemente deficiente nesses pacientes.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulbeda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

4- DISCUSSÃO

No tocante ao manejo clínico da Epidermólise Bolhosa Distrófica, nota-se que o cuidado de suporte ao paciente é considerado a abordagem terapêutica central, isto é, medidas que incluem o alívio dos sintomas e os cuidados com a ferida. A situação em questão é decorrente da persistente ausência de um tratamento com proposta curativa nos subtipos de Epidermólise Bolhosa na atualidade. Desse modo, inovações no cuidado de indivíduos com EB são constantemente necessárias (Inamadar, 2020). Associado ao cenário exposto, Hou *et al.*, (2021) informa que pesquisas baseadas em terapias genéticas, além de terapias com proteínas recombinantes e a abordagem de pequenas moléculas estão em desenvolvimento com o intuito de ampliação das intervenções na patologia citada.

4.1 Injeção intradérmica de fibroblastos

Referente a terapia baseada em células, a aplicação de injeções intradérmicas de fibroblastos apresentou resultados eficientes para o manejo em indivíduos com EB. Observou-se que método abordado melhorou a aderência na junção dermoepidérmica, proporcionou maior formação de fibrilas de ancoragem funcional, além de promover a restauração da produção do colágeno tipo VII. Os aspectos listados permitiram, por sua vez, a limitação do surgimento de bolhas nos pacientes (Jacków *et al.*, 2016). Em concordância com esse estudo, Hou *et al.* (2021) refere que a intervenção associada a injeção com fibroblastos autólogos, corrigidos por genes, evidenciaram segurança e eficácia. Ademais, a pesquisa atribui uma melhora significativa quanto ao fechamento de feridas a partir do tratamento em questão.

Outrossim, o estudo elaborado por Jacków *et al.* (2016) pontua que o uso terapêutico de injeção com fibroblastos apresenta a vantagem de baixo risco imunogênico de rejeição, além de grande facilidade de acesso e cultivo dessas células através de uma pequena biópsia por punção. A pesquisa concluiu que este tratamento também possui alto potencial na reparação dérmica de áreas com indicação de enxerto, porém de difícil reparo, por exemplo: articulações e dedos. A possibilidade de tratar lesões em áreas de mucosa, através de injeção local, e o uso do método para evitar a formação de bolhas e a aderência cicatricial também foram considerados pelos autores.

4.2 Antibioticoterapia

Segundo o banco de dados de mutação de genes humanos, cerca de 12% de todas as mutações relatadas são decorrentes de mutações sem sentido que resultam em códons de terminação prematura (PTCs). Na Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva, esse processo acarreta a formação de colágeno tipo VII truncado ou instável. Em virtude disso, medidas de supressão da alteração no material genético se tornou uma possibilidade importante no manejo clínico dos pacientes com EBDR, apresentando um grande benefício em aproximadamente 30% dos portadores de EBDR associada a mutações sem sentido. Outra alternativa terapêutica é o uso de antibióticos aminoglicosídeos, em especial, a gentamicina. Observou-se que estes fármacos promovem a leitura de PTCs, ligando-se a um local específico no RNA ribossômico de mamíferos, e limitando o reconhecimento do códon-



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulveda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

anticódon no local aceitador de RNA de transferência do radical aminoacil. Desse modo, o processo citado proporciona a produção de colágeno tipo VII de comprimento total (Woodley *et al.*, 2017). Ademais, Kwong *et al.* (2020) acrescenta que o tratamento com gentamicina também possui impacto significativo na redução da porcentagem de queratinócitos com morfologia anormal.

De acordo com Woodley *et al.* (2017), a gentamicina pode ser administrada por via tópica e através de injeção intradérmica, sendo visualizados nos locais de aplicação do antibiótico uma melhora na cicatrização das feridas. Além disso, evidenciou-se uma minimização significativa quanto a formação de novas bolhas nos indivíduos em questão. Acerca da aplicação de gentamicina por via tópica a 0,1%, os estudos demonstraram segurança e eficácia na promoção da expressão de colágeno do tipo VII em pacientes com EBDR, predominantemente em portadores de mutações no PTCs. Outro fator importante observado, foi o longo período de administração da medicação para evidenciar uma melhora clínica nos pacientes, sendo um período mínimo de aproximadamente 3 meses de uso. A pesquisa de Mahajan *et al.* (2022) ressalta que novos estudos são necessários para definir a dosagem de creme a ser aplicado para promover uma eficácia clínica duradoura nos usuários.

Além disso, Hou *et al.* (2021) pontua que a gentamicina possui a propriedade, de interferência no centro de codificação dos ribossomos. Desse modo, o antibiótico listado atua induzindo a leitura do PTC, fator que, por sua vez, é responsável por restaurar a produção do colágeno funcional tipo VII. Em concordância com o exposto, uma pesquisa realizada por Woodley *et al.* (2017) obteve resultados promissores com a administração da gentamicina em lesões cutâneas, sendo evidenciado melhores taxas de cicatrização através dos mecanismos de leitura de PTC e geração de novos colágenos tipo VII. No entanto, o estudo destaca que os resultados obtidos foram por meio da análise de feridas cutâneas com baixa contagem bacteriana, diferentemente da maioria das lesões de pele que apresentam ampla colonização bacteriana.

Referente ao malefício do uso dos aminoglicosídeos para o quadro clínico, observa-se, principalmente, a alta toxicidade do antibiótico, fator que impede a sua aplicação clínica generalizada. Desse modo, uma alternativa para esse cenário é o uso do antialérgico amlexanox, uma vez que o tal fármaco possui ação no aumento da transcrição de COL7A1 pela inibição do NMD, o mRNA de COL7A1. Em relação a comparação da gentamicina com amlexanox, o estudo demonstrou que o tratamento com amlexanox resultou em níveis mais elevados de colágeno tipo VII. Outrossim, foi demonstrado que o medicamento amlexanox possui propriedades anti-inflamatórias que auxiliam o tratamento, visto que a redução dos processos inflamatórios diminui a degradação proteolítica das feridas, levando a uma melhor estabilidade do colágeno tipo VII (Atanasova *et al.*, 2017).

4.3 Efeitos do uso de Losartana

A Epidermólise Bolhosa também possui apresentações clínicas graves, como as cicatrizes e contraturas progressivas, provocadas pelo aumento da sinalização de TGF- β . Dessa forma, evidenciaram que a losartana, medicamento de classe anti-hipertensiva, é capaz de reduzir a atividade do TGF- β , sendo considerado, portanto, uma alternativa terapêutica nos casos de maior gravidade da



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulbeda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

doença abordada (Hou *et al.*, 2021). À vista disso, uma pesquisa realizada por Uitto e Vahidnezhad (2020) relata que o medicamento além de antagonizar a via de sinalização do TGF- β , também está envolvido na sinalização dos receptores AT-2, com impacto em outras vias metabólicas. A pesquisa acentua que a eficácia da losartana ainda requer novos estudos para definição do fármaco como uma via de manejo em pacientes com Epidermólise Bolhosa.

4.4 Associação medicamentosa da Losartana e Trametinibe

Conforme Tartaglia *et al.* (2023) o trametinibe é um quimioterápico capaz de reduzir o conteúdo celular e, conseqüentemente, o espessamento da pele. Assim, foi realizado um estudo sobre os efeitos da medicação em questão nos pacientes com Epidermólise Bolhosa Distrófica, sendo demonstrado que a combinação da medicação citada com a losartana apresentou efeitos que potencializaram a ação anti-inflamatória do trametinibe.

4.5 Administração de C7 Recombinante

A fibrose progressiva é uma das principais complicações presentes em pacientes com Epidermólise Bolhosa. Dentre os prejuízos associados, nota-se a redução da funcionalidade do tecido, além de estabelecer um microambiente propício para o desenvolvimento de carcinomas de alto risco. Desse modo, a proteína da matriz extracelular de colágeno VII (C7) apresenta-se como uma oportunidade terapêutica no quadro clínico em questão, considerando a sua função de promoção de adesão das camadas epidérmica e dérmica, associação com a regulação da biodisponibilidade de fatores envolvidos na inflamação e capacidade de minimizar a formação de cicatrizes. Em vista do exposto, a reposição de C7 recombinante (rC7) foi considerada um manejo inovador, sendo realizado uma pesquisa em animais com Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva para melhores esclarecimentos. O estudo pré-clínico evidenciou que as aplicações de injeções de rC7 foram bem toleradas em camundongos e cães adultos com a doença. Observou-se que os camundongos apresentaram uma minimização significativa do processo de fibrose da pele e região dos olhos, esse efeito foi possível pela redução da disponibilidade de TGF β , fator importante na sinalização da cascata inflamatória. A pesquisa citada sugere que o manejo intravenoso repetitivo de C7 recombinante seja uma oportunidade no tratamento da patologia abordada para o controle da cicatrização e redução na formação de novas bolhas (Gretzmeier *et al.*, 2022).

4.6 Uso tópico de Calcipotriol (VD3)

Os pacientes com Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva apresentam além de fibrose, a queixa de prurido intenso e doloroso, aspecto de possibilita maiores taxas de infecções e ocorrência de câncer. Referente ao cenário listado, um ensaio clínico randomizado destacou o uso tópico da pomada de calcipotriol, um derivado sintético da vitamina D3, que atua no processo de proliferação e diferenciação das células da pele como uma forma de opção no tratamento da Epidermólise Bolhosa.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulbeda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

A pesquisa observou a aceleração da cicatrização de células e a limitação da proliferação de células neoplásicas como os benefícios da prática de aplicação tópica de VD3 (Bolton, 2022).

4.7 Terapia ocupacional

Cerca de 98% dos pacientes com a forma grave da Epidermólise Bolhosa, aos 20 anos de idade, vão apresentar deformidades em pés, mãos e articulações, atrofia de dedos e perda da funcionalidade total ou parcial das mãos e pés, por isso são necessárias intervenções precoces, como a terapia ocupacional (TO) para minimizar este quadro. A terapia ocupacional é um método terapêutico que enquadra atividades da vida cotidiana do paciente em seu tratamento visando sua habilitação e reabilitação (Chan et al., 2019). Na Epidermólise Bolhosa a TO é utilizada principalmente na recuperação da função das mãos e pés, de forma a melhorar seu desenvolvimento perceptivo e motor. Muitas crianças usam táticas de engatinhar, explorando o ambiente deslizando sobre as nádegas, evitando-se assim joelhos, abdome, cotovelos ou solas dos pés devido feridas ou bolhas abertas, sendo ideal o uso de tapetes de apoio liso para facilitar o processo de rastejamento. Ainda, deve-se usar bolas de terapia e almofadas de neoprene para proteger as extremidades corporais e o tronco nas tentativas de engatinhar. Vale considerar também o uso de chinelos e assentos de triciclos com forro de pele de carneiro. Para a inclusão dessas crianças nas escolas existem computadores com telas sensíveis com reconhecimento de toques mínimos e fala, canetas e lápis ergonômicos macios, e roupas com tecidos de fácil deslizamento como sedas ou pele de carneiro. Mesmo com os riscos do aumento das atividades físicas para esses pacientes, a terapia ocupacional se mostrou eficaz dando a eles maior autonomia, independência e retardando o uso de cadeira de rodas (Cohn; Teng, 2016).

5- CONSIDERAÇÕES

A Epidermólise Bolhosa Distrófica é uma doença hereditária de caráter recessivo ou dominante, sendo desencadeada por mutações no gene COL7A1 que codifica C7, uma proteína da matriz extracelular secretada como homotrímeros na junção dermoepidérmica (JDE) por meio de queratinócitos epidérmicos associados aos fibroblastos dérmicos. A patologia abordada apresenta uma fragilidade epitelial que predispõe a formação de bolhas na pele. Dessarte, observa-se um avanço significativo nas alternativas de manejo em pacientes com EBDR que inclui a injeção intradérmica de fibroblastos que demonstrou uma tendência de maximizar a aderência na junção dermoepidérmica, além de promoção da síntese de colágeno tipo VII. Ademais, a antibioticoterapia baseada em aminoglicosídeos, principalmente, a gentamicina evidenciou melhora na cicatrização das feridas, maior expressão de colágeno tipo VII e minimização da formação de novas bolhas. Referente ao uso de losartana, o anti-hipertensivo em questão proporcionou redução na atividade do TGF- β . Outro efeito avaliado foi a associação medicamentosa de losartana e trametinibe que demonstrou potencializar a ação anti-inflamatória do trametinibe. É importante destacar que as medidas terapêuticas abordadas ainda requerem novos estudos para confirmação e maiores delimitações sobre a população dos indivíduos com Epidermólise Bolhosa Distrófica que serão beneficiadas com o manejo específico



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulbeda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

segundo a etiologia recessiva ou dominante da doença, além da definição da dosagem dos fármacos em estudo.

REFERÊNCIAS

ATANASOVA, V. S. *et al.* Amlexanox Enhances Premature Termination Codon Read-Through in COL7A1 and Expression of Full Length Type VII Collagen: Potential Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 9, p. 1842–1849, 1 set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.011>. Acesso em: 12 jul. 2023.

BOLTON, L. New Options to Manage Epidermolysis Bullosa. **Wounds: a compendium of clinical research and practice**, v. 34, n. 12, p. 297–299, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.25270/wnds/22-297299>. Acesso em: 12 jul. 2023.

CHAN, J. M. *et al.* Occupational therapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, n. 1, 7 jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1059-8>. Acesso em: 15 dez. 2023.

COHN, H. I.; TENG, J. M. C. Advancement in management of epidermolysis bullosa. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 28, n. 4, p. 507–516, ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000380>. Acesso em: 12 jul. 2023.

GRETZMEIER, C. *et al.* Systemic Collagen VII Replacement Therapy for Advanced Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 142, n. 4, p. 1094–1102.e3, 1 abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.09.008>. Acesso em: 12 jul. 2023.

HAS, C.; SOUTH, A.; UITTO, J. Molecular Therapeutics in Development for Epidermolysis Bullosa: Update 2020. **Molecular Diagnosis & Therapy**, v. 24, n. 3, p. 299–309, 23 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00466-7>. Acesso em: 12 jul. 2023.

HOU, P. *et al.* Investigational Treatments for Epidermolysis Bullosa. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 22, n. 6, p. 801–817, 22 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00626-3>. Acesso em 15 ago. 2023.

INAMADAR, A. C. Losartan as disease modulating therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 6, 5 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.14279>. Acesso em: 12 jul. 2023.

JACKÓW, J. *et al.* Gene-Corrected Fibroblast Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa using a Self-Inactivating COL7A1 Retroviral Vector. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 136, n. 7, p. 1346–1354, 1 jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.02.811>. Acesso em: 12 jul. 2023.

KASPERKIEWICZ, M. *et al.* Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 136, n. 1, p. 24–33, jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/JID.2015.356>. Acesso em: 12 jul. 2023.

KWONG, A. *et al.* Gentamicin Induces Laminin 332 and Improves Wound Healing in Junctional Epidermolysis Bullosa Patients with Nonsense Mutations. **Molecular Therapy**, v. 28, n. 5, p. 1327–1338, 17 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.03.006>. Acesso em: 15 ago. 2023.

MAHAJAN, R. *et al.* Topical Gentamicin 0.1% Promotes Collagen 7 Expression in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 13, n. 4, p. 480–483, 1 jul. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_554_21. Acesso em: 15 ago. 2023.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INOVAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA DISTRÓFICA
Nikhole Oliveira, Carla Mildeberg, Emily Nogueira Küster, Gabriella Assunção Alvarinho Sepulbeda,
Kamily Evan de Castro Mendes, Katrine Capistrano Pereira Berteli, Milena Magalhães Chaves, Brenda Mendes Veloso

MARINKOVICH, M. P.; TANG, J. Y. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 139, n. 6, p. 1221–1226, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.11.036>. Acesso em: 12 jul. 2023.

OLDAKOVSKIY, V. I. *et al.* Our experience of using Losartan for esophageal stenosis in children with dystrophic form of congenital epidermolysis bullosa. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 58, n. 4, p. 619–623, 1 abr. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.11.001>. Acesso em: 12 jul. 2023.

PRODINGER, C. *et al.* Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. **Experimental Dermatology**, v. 28, n. 10, p. 1176–1189, 8 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/exd.13979>. Acesso em: 12 jul. 2023.

TARTAGLIA, G. *et al.* Trametinib-Induced Epidermal Thinning Accelerates a Mouse Model of Junctional Epidermolysis Bullosa. **Biomolecules**, v. 13, n. 5, p. 740–740, 25 abr. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom13050740>. Acesso em: 12 jul. 2023.

UITTO, J.; VAHIDNEZHAD, H. Losartan for treatment of epidermolysis bullosa: A new perspective. **Dermatologic Therapy**, v. 34, n. 1, 25 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.14638>. Acesso em: 12 jul. 2023.

WOODLEY, D. T. *et al.* Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 8, p. 3028–3038, 1 ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI92707>. Acesso em: 15 ago. 2023.

ZHOU, A. G.; LITTLE, A. J.; ANTAYA, R. J. Epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab. **Pediatric Dermatology**, v. 38, n. 2, p. 526–527, 18 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pde.14493>. Acesso em: 12 jul. 2023.