



Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana

Ana Paula Caio Zidorio

EPIDERMÓLISE BOLHOSA: UMA ABORDAGEM CLÍNICO-NUTRICIONAL

Brasília – DF

2019

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana

Ana Paula Caio Zidorio

EPIDERMÓLISE BOLHOSA: UMA ABORDAGEM CLÍNICO-NUTRICIONAL

Orientadora: Profa. Dra. Kênia Mara Baiocchi de Carvalho

Co orientadora: Profa. Dra. Eliane Said Dutra

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Nutrição Humana, área de concentração Nutrição e Saúde – dos indivíduos às coletividades.

Brasília/DF

2019

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Kênia Mara Baiocchi de Carvalho

Universidade de Brasília

Orientadora

Prof. Dra. Carla Maria Avesani

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Membro

Profa. Dra. Teresa Helena Macedo da Costa

Universidade de Brasília

Membro

Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

Universidade de Brasília

Membro

Profa. Dra. Patrícia Borges Botelho

Universidade de Brasília

Suplente

Dedico este trabalho primeiramente a Deus; por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, meu guia; à minha avó Zildete, “in memoriam”, pois sempre idealizou bons acontecimentos para mim e ao Célio e à Mariana, meus amores, pelo apoio que me auxiliou chegar nesta etapa da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas e instituições que colaboraram, de forma direta ou indireta, para a concretização deste trabalho. Ressalto especial reconhecimento:

Às Profs. Doutoras Kênia Mara Baiocchi de Carvalho e Eliane Said Dutra, pela orientação, total apoio, disponibilidade, pelo saber que transmitiram, pelas opiniões e críticas, total colaboração no solucionar de dúvidas, incentivo, acolhimento e credibilidade em mim depositada.

Ao programa de pós-graduação em Nutrição Humana da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e aos docentes, pela oportunidade de crescimento e amadurecimento profissional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela oportunidade da realização do doutorado sanduiche.

À Rosie Jones, nutricionista especialista em Epidermólise Bolhosa do Birmingham Childrens' Hospital/UK por ter me recebido com tanto carinho e por ter me dado a oportunidade de aprendizado especializado e da troca de experiências.

Ao EB Team do Birmingham Childrens' Hospital/UK pela imensa e inesquecível experiência.

À Iolanda Ferreira da Rocha e Anna Carolina Rocha da Associação de Parentes, Amigos e Portadores de Epidermólise Bolhosa Congênita, pelo apoio do começo ao fim da pesquisa, e por terem acreditado em mim.

À Unidade de Nutrição Clínica do Hospital Universitário no nome das chefias Meg Hoffmann e Vanessa de Menezes por terem auxiliado para que eu tivesse tempo disponível para estudo. E as nutricionistas do serviço pelos sacrifícios de trabalho em escala “apertada” nos momentos de minha ausência.

Aos Profs. Doutores Luiz Claudio Gonçalves de Castro e Eduardo Yoshio Nakano pela disponibilidade em me ajudar.

Aos membros da banca examinadora por aceitarem o convite e abrilhantarem a conclusão deste trabalho com as suas sugestões.

Às então alunas e agora nutricionistas, Dryelle Dias Oliveira de Leão, Daiana Constâncio de Assis, Rosana Lima de Oliveira e Camille Cristine Gomes Togo pelo auxílio e colaboração nas diversas etapas desta pesquisa.

Aos pacientes e familiares que voluntariamente aceitaram participar deste trabalho e colaboraram para sua execução.

Às colegas de trabalho Vanessa de Menezes, Elifras Minari, Adriana Abras e Juliana Rolin pelo companheirismo e por se orgulharem de mim.

RESUMO

Introdução: A epidermólise bolhosa (EB) é uma doença rara caracterizada pela fragilidade da pele e das mucosas que causa o desenvolvimento de bolhas. Dentre os tipos que acometem o estado nutricional, a EB distrófica recessiva (EBDR) é um dos mais graves. A condição clínico-metabólica de pessoas com EB tem sido comparada à de pessoas com queimaduras, devido a presença de lesão aberta de pele, risco de infecção, perda de calor, maior *turnover* de proteínas e elevado dispêndio energético. **Objetivo:** Estudar os aspectos clínico-nutricionais que afetam pessoas com EB. **Métodos:** Inicialmente foi realizada revisão sistemática da literatura sobre a efetividade da gastrostomia (GTT) na qualidade de vida (QV) e no estado nutricional das pessoas com EB, que envolveu a investigação da evolução dos dados antropométricos e os relatos da qualidade de vida antes e após a inserção da GTT. Em estudo original, foram estudados o gasto energético de repouso (GER), estimado tanto por calorimetria indireta (CI) quanto por fórmulas preditivas e a presença de catabolismo proteico por meio da realização de balanço nitrogenado em pessoas com EBDR. **Resultados:** Revisão sistemática: Grande parte dos estudos incluídos na revisão identificou que, após a inserção da GTT, houve melhora na evolução dos dados antropométricos e também resultados positivos na QV. As complicações com a GTT relatadas nesta revisão sistemática não diferem das observadas em pacientes com outras doenças. Artigo original: Foram avaliadas 10 pessoas com EBDR, 7 delas do sexo feminino, com idades que variaram entre 4 e 33 anos. Os valores preditos do GER por equação foram menores do que os valores aferidos pela CI, exceto para as duas participantes adolescentes. A magnitude das diferenças entre os valores aferidos e os valores preditos, entretanto, foi bastante variável. Todos os participantes apresentaram consumo dietético hiperproteico, sendo que para 5 deles o consumo foi de 4 a 5 gramas de proteína por quilograma de peso corporal. Ainda assim, o catabolismo proteico foi observado em aproximadamente 70% dos indivíduos, especialmente naqueles com maior superfície corporal com lesão (SCL) infectada. Todos os participantes com superfície corporal infeccionada estavam em catabolismo proteico, sendo que aqueles que manifestaram níveis mais elevados de catabolismo proteico apresentaram, comparativamente, os maiores valores percentuais de SCL. A maioria dos participantes manifestaram alto consumo energético, contudo apenas os menores de 17 anos que apresentaram consumo energético em torno de 130 quilocalorias por quilograma de peso corporal estavam em anabolismo. **Conclusões:** A GTT parece ser uma estratégia segura e eficaz para melhorar o estado nutricional e a QV das pessoas com EB. O GER é subestimado pela equação preditiva, e a presença de catabolismo proteico é consistente com maior SCL, o que sugere que pessoas com EBDR têm GER aumentado e balanço nitrogenado negativo. Estes resultados são relevantes ao fornecer dados mais concretos sobre o comprometimento nutricional das pessoas com EBDR.

Palavras-chave: Epidermólise Bolhosa, Gastrostomia, Gasto Energético, Balanço Nitrogenado, Catabolismo, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Background: Epidermolysis bullosa (EB) is a rare disease characterized by fragility of the skin and mucous membranes which causes repeatedly the development of blisters. The recessive dystrophic sub-type of EB (RDEB) strongly impacts on nutritional status, and its clinical-metabolic condition has been compared with the ones of burned people, due to the presence of open skin lesion, risk of infection, loss of heat, increased turnover of proteins and high energy expenditure. **Objective:** To study the clinical-nutritional aspects that affect people with EB. **Methods:** Initially, a systematic review about the effectiveness of gastrostomy (GTT) on the quality of life (QOL) and on the nutritional status of people with EB was performed, which involved anthropometric data evolution and reports of quality of life before and after the insertion of the GTT. It was studied the resting energy expenditure (REE), estimated by indirect calorimetry (IC) as well as by predictive formulas, and the presence of protein catabolism through nitrogen balance in people with RDEB. **Results:** Systematic review: Most of the studies included in the review identified that, after insertion of GTT, there was an improvement in the evolution of anthropometric data and positive results in QOL. Complications with GTT reported in this systematic review do not differ from those observed in patients with other diseases. Original article: Ten individuals with EBDR were evaluated, 7 of them were female, with ages range from 4 to 33 years. The GER values predicted by equation were lower than the IC values, except for the two adolescent participants. The magnitude of the differences between the values measured and the values predicted, however, was quite variable. All participants had hyperproteic dietary intake, and for 5 of them the intake was between 4 and 5 grams of protein per kilogram of body weight. Even so, protein catabolism was observed in approximately 70% of the subjects, especially those with greater body surface area (BSA) with infected skin. Most of the participants presented high energy intake. However, only those who presented energy consumption around 130 kilocalories per kilogram of body weight were in anabolism. **Conclusions:** GTT appears to be a safe and effective strategy to improve nutritional status and QOL of people with EB. REE was generally underestimated by the predictive equation, and the presence of protein catabolism is consistent with higher BSA, which suggests that people with RDEB present increased REE and negative nitrogen balance. These results are relevant in providing more concrete data on the nutritional commitment of people with EBDR.

Keywords: Epidermolysis Bullosa, Gastrostomy, Energy Expenditure, Nitrogen Balance, Catabolism, Systematic Review.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	91
APÊNDICE B - Termo de assentimento para crianças de 4 a 9 anos.....	92
APÊNDICE C - Termo de assentimento para crianças de 10 a 12 anos.....	95
APÊNDICE D - Termo de assentimento para adolescentes de 13 a 17 anos.....	98
APÊNDICE E - Procedimento operacional padronizado para realização da calorimetria indireta em pessoas com epidermólise bolhosa.....	100
APÊNDICE F - Recomendações aos pacientes para o exame de calorimetria indireta.....	116
APÊNDICE G - Formulário de registro alimentar.....	117
APÊNDICE H - Orientações aos pacientes para a coleta de urina de 24 horas.....	121
ARTIGO 1: APÊNDICE 1 - Database search strategy.....	123
ARTIGO 1: APÊNDICE 2 - Excluded articles and reasons for exclusion.....	124

ANEXOS

ANEXO A - Parecer de aprovação no comitê de ética em pesquisa da Universidade de Brasília.....	125
ANEXO B - Formulário de identificação do percentual de superfície corporal com lesões de pele.....	133
ANEXO C - Registro alimentar preenchido por um dos participantes.....	135

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Comparação das alterações em pessoas com queimaduras e epidermólise bolhosa.....	25
TABELA 2 - Equações Preditivas de Schofield e Oxford.....	28
ARTIGO 1: TABELA 1 - Characterization of the included studies.....	57
ARTIGO 1: TABELA 2 - Gastrostomy-related adverse effects among individuals with epidermolysis bullosa.....	59
ARTIGO 1: TABELA 3 - Nutritional status and quality of life in individuals with and without gastrostomy.....	61
ARTIGO 1: TABELA S1 - Questionnaire used for evaluating the risk of bias in the included studies.....	66
ARTIGO 2: TABELA 1 - Resting energy expenditure predicted by Oxford equation.....	73
ARTIGO 2: TABELA 2 - Socio-demographic characteristics, growth and nutritional status of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.....	75
ARTIGO 2: TABELA 3 - Measured and predicted rest energy expenditure; nitrogen balance and its components in patients with recessive dystrophic epidermolysis.....	77

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Representação esquemática da epiderme, localização das proteínas envolvidas na patogênese da epidermólise bolhosa e os níveis em que as bolhas se desenvolvem em cada tipo da epidermólise bolhosa.....	18
FIGURA 2 - Erosões e cicatrizes extensas no dorso e glúteo de criança do sexo feminino com 7 anos de idade e com epidermólise bolhosa distrófica recessiva.....	19
FIGURA 3 - Procedimentos do estudo.....	42
ARTIGO 1: FIGURA 1 - Flow diagram of literature search and selection criteria.....	55
ARTIGO 2 - FIGURA 2 - Guide to calculate the percentage of body surface with skin lesion.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

BN: Balanço Nitrogenado

BSA: *Body Surface Area*

CI: Calorimetria Indireta

EB: Epidermólise Bolhosa/*Epidermolysis bullosa*

EBD: Epidermólise Bolhosa Distrófica

EBDR: Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva

EBJ: EB Juncional

EBS: EB Simples

FAO/WHO/UNU: Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations University Joint

GE: Gasto Energético

GEB: Gasto Energético Basal

GER: Gasto Energético de Repouso

GTT: *Gastrostomia/Gastrostomy*

IC: *Indirect Calorimetry*

IOM: Institute of Medicine

NUU: nitrogênio ureico urinário

Paba: Ácido para aminobenzóico

%SCL: Percentual de Superfície Corporal com Lesão

PPGNH: Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana

QOL:Quality of Life

QV: Qualidade de Vida

R24h: Recordatório de 24 horas

RA: Registro Alimentar

RDEB: *recessive dystrophic EB*

REE: *Resting Energy Expenditure*

SK: Síndrome de *Kindler*

TID: Termogênese Induzida pela Dieta

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 A EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA.....	18
2.2 REPERCUSSÃO NUTRICIONAL DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA.....	22
2.3 COMPARAÇÃO ENTRE A CONDIÇÃO CLÍNICO-METABÓLICA DE PESSOAS COM EB E QUEIMADURAS.....	24
2.4 DETERMINAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO.....	26
2.4.1 Equações preditivas.....	27
2.4.2 Calorimetria indireta.....	28
2.5 BALANÇO NITROGENADO.....	30
2.5.1 Determinação da quantidade de nitrogênio ingerido.....	30
2.5.2 Determinação da quantidade de nitrogênio excretado.....	32
2.5.3 Interpretação do balanço nitrogenado e suas limitações.....	32
2.5.4 Relação entre ingestão de proteína e energia em pessoas doentes.....	35
3.JUSTIFICATIVA.....	37
4. HIPÓTESE.....	38
5. OBJETIVOS.....	39
5.1 OBJETIVO GERAL.....	39
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
6. MÉTODOS.....	40
6.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	40
6.2 ASPECTOS ÉTICOS.....	40

6.3 COLETA DE DADOS.....	42
6.3.1 Procedimentos.....	42
6.3.1.1 <i>Coleta de dados em prontuário.....</i>	43
6.3.1.2 <i>Diagnóstico nutricional.....</i>	43
6.3.1.3 <i>Estimativa do percentual de superfície corporal com lesão.....</i>	44
6.3.1.4 <i>Calorimetria indireta.....</i>	44
6.3.1.5 <i>Estimativa do gasto energético por equações preditivas.....</i>	45
6.3.1.6 <i>Consumo de proteínas.....</i>	46
6.3.1.7 <i>Balanço nitrogenado.....</i>	46
6.4 ANÁLISE DOS DADOS.....	48
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
7.1 ARTIGO 1: “Effectiveness of gastrostomy for improving nutritional status and quality of life in patients with epidermolysis bullosa: a systematic review”	49
7.2 ARTIGO 2: “Resting energy expenditure and protein balance in children and adults with Epidermolysis Bullosa”	68
8. CONCLUSÃO.....	82
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
REFERÊNCIAS.....	84
APÊNDICES.....	90
ANEXOS.....	116

1 APRESENTAÇÃO

O presente projeto foi desenvolvido no contexto do Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana (PPGNH) da Universidade de Brasília, junto com o serviço de assistência às pessoas com Epidermólise Bolhosa (EB) do Hospital Universitário de Brasília. O hospital é referência no atendimento multiprofissional em EB há mais de 10 anos. Encontra-se, no momento, em processo de cadastramento e habilitação como centro de tratamento de doenças raras da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. O serviço está cadastrado na EB-Clinet, que é uma rede clínica de centros de EB e especialistas, de abrangência mundial, que permite trocas de conhecimentos e experiências, além de uma base de fomentos para ensaios clínicos, a fim de acelerar o caminho para a cura da doença.

Na prática, observa-se que os profissionais de saúde, de forma geral, desconhecem as particularidades do tratamento da EB, doença com comprometimentos que extrapolam o campo dermatológico, no qual via de regra se insere. Pessoas com EB apresentam uma grande variedade de manifestações clínicas, com conseqüente repercussão metabólica, psicológica e social, que podem afetar significativamente seu estado nutricional e sua qualidade de vida.

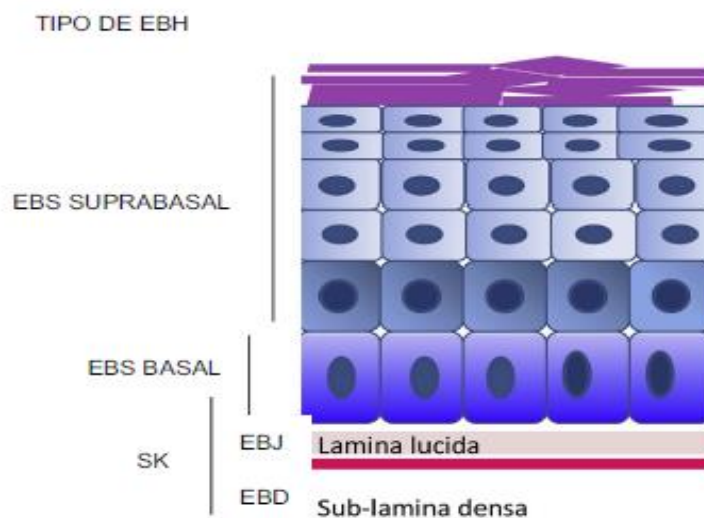
O referencial teórico relativo ao gasto energético e ao catabolismo proteico na EB tem se baseado em experiências clínicas, recomendações de grupos de *experts* ou em comparações realizadas com queimados, visto que estes têm o mesmo órgão afetado, a pele. Existe uma grande carência de estudos de boa qualidade para subsidiar condutas e protocolos direcionados à doença, o que foi a justificativa da presente tese. Nesse cenário, este trabalho trata de aspectos clínicos-nutricionais da EB com duas diferentes abordagens: (1) estudo da efetividade do emprego da gastrostomia (GTT) como via de alimentação, apresentado por meio de uma revisão sistemática; e (2) avaliação do gasto energético e do balanço nitrogenado a partir de um estudo original. Em ambos os casos, buscou-se esclarecer questionamentos recorrentes e com respostas ainda não esclarecidas, tais como: “A implementação da gastrostomia representaria um risco aumentado de complicações ou seria uma ferramenta segura para melhorar o aporte nutricional e a qualidade de vida das pessoas com esta doença?”; “Pessoas com o tipo de EB mais grave estariam em balanço nitrogenado negativo mesmo com consumo de proteínas aumentado?”; “Pessoas com EB apresentam dispêndio energético de repouso elevado?”

Esta tese é organizada em nove capítulos. O primeiro é o capítulo atual de apresentação, seguido do referencial teórico, que trata dos temas: epidermólise bolhosa hereditária; repercussão nutricional da EB; comparação entre a condição clínico-metabólica de pessoas com EB e queimaduras; determinação do gasto energético e balanço nitrogenado. Na sequência, são apresentados os objetivos e os métodos do estudo original. Os resultados e a discussão da tese são apresentados na forma de dois artigos científicos que compõem o capítulo 7. O primeiro artigo intitula-se “Effectiveness of gastrostomy for improving nutritional status and quality of life in patients with Epidermolysis Bullosa: a systematic review” e foi publicado no *The British Journal of Dermatology*; o segundo artigo, a ser submetido, intitula-se “Resting energy expenditure and protein balance in people with Epidermolysis Bullosa”. Os capítulos 8 e 9 apresentam as conclusões e as considerações finais, respectivamente. Por ser uma tese com formato de artigo, o leitor encontrará algumas repetições na redação dos capítulos, principalmente com relação à contextualização do problema e aos métodos. Contudo, este formato visa atender as recomendações do PPGNH com relação aos principais produtos do doutorado, quais sejam, seus artigos científicos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA

A EB hereditária refere-se a um grupo geneticamente heterogêneo de doenças raras caracterizadas pela fragilidade da pele e das membranas mucosas com formação de bolhas ao mínimo trauma. A EB é classificada em quatro grandes tipos: EB simples (EBS), EB juncional (EBJ), EB distrófica (EBD) e Síndrome de Kindler (SK) (figura 1). O sistema de classificação atual é chamado de “casca de cebola”, pois considera diferentes níveis de classificação. No primeiro nível, as doenças classificam-se em um dos quatro principais grupos da EB de acordo com o local da pele em que as bolhas têm formação. No próximo nível, leva-se em consideração as características fenotípicas presentes; no seguinte, o modo de transmissão determinado por meio de técnicas imuno-histoquímicas; e no posterior, mutações presentes em cada pessoa (1,2).



Legenda: EBH-epidermólise bolhosa hereditária; EBS - EB simples; EBJ - EB juncional; SK- síndrome de Kindler; EBD- EB distrófica.

Fonte: Adaptado de Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al (1).

Figura 1 - Representação esquemática da epiderme, localização das proteínas envolvidas na patogênese da Epidermólise Bolhosa e respectivos níveis de desenvolvimento das bolhas

Desde 1988, quatro reuniões de consenso internacional sobre diagnóstico e classificação da EB foram realizadas. Nestes últimos 30 anos, desde a primeira reunião de

consenso, vários subtipos clínicos foram identificados, e os nomes dos subtipos que usavam epônimos foram eliminados e substituídos por termos descritivos (1). Na mais recente classificação proposta, existem 40 subtipos de EB (1). A determinação dos subtipos é realizada por meio de estudos imuno-histoquímicos, ultraestruturais e genéticos. Todavia, a análise genética não está disponível na maioria das cidades e dos serviços de assistência médica brasileiros. A subclassificação auxilia no aconselhamento genético, no estabelecimento do risco de comprometimento mucoso, de aparecimento de neoplasias e de morte prematura (3).

A incidência da EB parece não ser influenciada pela raça ou pelo sexo dos indivíduos, e o percentual real de nascidos com EB no mundo é desconhecido (4). De acordo com diversos registros de pessoas com EB, a prevalência global desta doença foi estimada em 8-10 por milhão de nascimentos, e da EBD em 2-6 por milhão de nascimentos (4,5). Conforme dados divulgados no 2º Simpósio Internacional de Dermatologia Pediátrica, que ocorreu em 2018 (6), no Brasil deve existir em torno de 1.600 pessoas com EB, e 570 delas já foram cadastradas.

As manifestações cutâneas da EB hereditária, além da pele frágil e do conseqüente surgimento de bolhas ou erosões (figura 2), podem incluir também: milia (minúsculas pápulas brancas firmes); distrofia ou ausência da unha; tecido de granulação exuberante (axilas, nuca, coluna lombosacra, pregas ungueais etc.); queratoderma e despigmentação das palmas das mãos e das plantas dos pés; e diminuição ou redução de cabelo. Tais manifestações podem depender da idade, algumas são ausentes em recém-nascidos ou lactentes, por exemplo, a granulação exuberante e a milia, que podem aparecer com o passar dos meses (4).



Fonte: Ambulatório do Hospital Universitário de Brasília

Figura 2. Erosões e cicatrizes extensas no dorso e glúteo de criança do sexo feminino com 7 anos de idade e com epidermólise bolhosa distrófica recessiva.

Alguns tipos e subtipos de EB hereditária podem desenvolver complicações extracutâneas. Fine *et al.* (2009) descrevem as manifestações que podem surgir em diversos órgãos, dentre eles, olhos, trato gastrointestinal e geniturinário, nariz, orelha, vias aéreas superiores (7). Nos olhos, principalmente nos tipos EBJ e EBD recessiva (EBDR), são observadas bolhas dolorosas e recorrentes e consequentes erosões, que, quando não tratadas, podem levar a cicatrizes e a progressiva deficiência visual. O comprometimento do trato gastrointestinal é comumente visto em diferentes tipos de EB e resulta em morbidade considerável. Dentre as manifestações estão: dificuldade de deglutição, estenose de esôfago, perfuração espontânea do esôfago, doença do refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato, gastrite, atresia de piloro, duodenal e anorectal, enteropatia perdedora de proteína, constipação, fissura anal, prolapso retal, hemorróidas, diarreia crônica e megacólon. As complicações do trato geniturinário são mais observadas na EBJ e na EBD, especificamente no subtipo EBDR. As pessoas podem apresentar dentre as complicações: estenose uretral, bolhas macroscópicas dentro da bexiga, glomerulonefrite, insuficiência renal crônica, ulcerações na glândula do pênis, fusão parcial dos lábios vaginais, estreitamento do canal vaginal, refluxo urinário para a vagina e preenchimento urinário da cavidade uterina. Uma variedade de complicações otorrinolaringeanas podem surgir na EB.

A mais grave é a oclusão parcial ou completadas vias aéreas superiores, vista quase exclusivamente em subtipos de EBJ. A oclusão das vias aéreas geralmente ocorre como resultado de severa estenose em nível próximo das cordas vocais, sendo que seu início e progressão podem ser rápidos. Se não tratada, pode levar à morte. Outras complicações observadas são: bolhas e erosões auriculares com possibilidade de infecção bacteriana secundária; cicatrizes e estenose no canal auditivo; rinite; oclusão parcial ou completa das narinas; e voz rouca.

Além das manifestações já citadas, a presença de dor, odor e perda da mobilidade têm impacto na qualidade de vida das pessoas com EB. A carga da doença pode incluir dificuldades na realização de cuidados pessoais e no envolvimento com o estudo ou com o trabalho, além do aumento das despesas financeiras. Depressão e ansiedade também são comuns e podem contribuir ainda mais para o isolamento social (8).

O manejo básico para pessoas com EB consiste em evitar o aparecimento de bolhas (por meio de cuidados específicos nas atividades diárias e de protetores de pele), prevenir a infecção secundária e controlar a dor e o prurido (4,8). Aqueles com tipos EBJ e EBDR, que apresentam maior risco de complicações extra cutâneas, necessitam de vigilância cuidadosa e da implementação de apropriadas medidas de intervenção, principalmente médica, cirúrgica, odontológica, nutricional e psicológica. Por exemplo, na presença de sinais e sintomas de doença na córnea, deve ocorrer pronta avaliação por um oftalmologista, para prevenir o desenvolvimento de cicatrizes permanentes e o prejuízo da visão. No caso de estenoses esofágicas sintomáticas, pode haver necessidade de dilatação, muitas vezes, repetidamente, a fim de manter a ingestão adequada de nutrientes pela via oral (4).

O prognóstico da EB é altamente dependente do tipo e do subtipo da doença. Complicações crônicas, como anemia, septicemia e cardiomiopatia dilatada, são comuns, especialmente no subtipo EBDR (9). A maioria das pessoas com EB, particularmente aquelas com EBS e EBD dominante, têm normal expectativa de vida e boa qualidade de vida, desde que a prevenção e os cuidados com as bolhas sejam instituídos. Em contrapartida, aquelas com determinados subtipos da EBJ, como a EBJ generalizada severa e a EBJ generalizada intermediária, apresentam grande risco de morte durante os primeiros anos de vida, e aquelas com EBDR do subtipo generalizada severa apresentam

risco de morte no início da idade adulta, devido às complicações renais e ao carcinoma espinocelular metastático (4,10).

2.2 REPERCUSSÃO NUTRICIONAL DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA

Devido ao comprometimento de múltiplos órgãos na evolução da doença, as pessoas com EB podem apresentar repercussões nutricionais que podem afetar significativamente o seu estado nutricional. Estas ameaças, por um lado, aumentam as necessidades nutricionais, por outro, impedem a adequada ingestão e absorção de nutrientes (11,12). No que se refere ao aumento das necessidades nutricionais, a perda de sangue e proteínas através das bolhas abertas e o processo constante de cicatrização de feridas podem resultar em anemia, balanço nitrogenado negativo, decréscimo da imunocompetência, aumento do risco de infecções, hipermetabolismo e retardo de crescimento (12-14). Com relação aos fatores que influenciam o consumo alimentar, as pessoas com EB podem apresentar dentes estruturalmente defeituosos. Muitas vezes, devido ao esmalte de má qualidade, podem ter dentes fracos, com maior probabilidade de se deteriorar e de desenvolver doenças que causam extensa perda da superfície dentária por erosão, o que afeta a ingestão de alimentos (12,14).

As bolhas na boca e no esôfago são manifestações principalmente da EBD. As bolhas na orofaringe são bastante dolorosas, principalmente em bebês, e podem dificultar a amamentação e a introdução da alimentação complementar (25). Quando recorrentes, estas bolhas são seguidas de cicatrizes que resultam em microstomia e anquiloglossia, as quais restringem severamente a ingestão de alimentos (14). A estenose esofágica limita a consistência dos alimentos que podem ser ingeridos, de modo que, no princípio, ocorre disfagia para alimentos sólidos, que progride para alimentos pastosos e, eventualmente, para alimentos líquidos. Sem a intervenção apropriada, pode impedir até a deglutição da saliva (7,12).

A constipação intestinal é uma das manifestações clínicas mais comuns na EB, relatada em todos os tipos da doença, especialmente em EBDR, na qual ocorre em 40% a 75% dos casos (7). Quando a defecação é dolorosa devido a presença de bolhas e fissuras perianais, há retenção fecal e conseqüente presença ou aumento no quadro de constipação. A dificuldade na mastigação e na deglutição resultam em uma dieta pobre em

fibras que, combinada com atividade física reduzida e uso de ferro medicamentoso, muitas vezes essencial para a pessoa com EB, pode exacerbar os sintomas de constipação (9,14).

O crescimento inadequado das crianças com EB, com reduzido ganho pondero-estatural para a idade, é identificado pelos profissionais que tratam delas (16-18). Schwieger-Briel *et al.* (18) desenvolveram um instrumento de fácil uso para estudos de intervenção, o *IscorEB*, que identifica parâmetros para medir a severidade da doença. As informações com relação a estes parâmetros vieram de profissionais de dezenove países e compreendem a magnitude da superfície corporal afetada por bolhas, disfagia, necessidade de gastrostomia, anemia, baixa qualidade de vida e ganho ponderal insatisfatório, entre outros. Com base em dados do Registro Nacional de EB do período de 1986 a 2002 (7), um estudo realizado nos Estados Unidos constatou retardo de crescimento nos mais severos subtipos de EB, como no tipo distrófico recessivo generalizado, sintoma que ocorre precocemente, no primeiro ano de vida. O risco acumulativo do retardo de crescimento foi maior nos subtipos mais graves, o juncional *Herlitz*, de 52,59% aos 2 anos de vida, e distrófico recessivo *Hallopeau-Siemens*, de 79,41% aos 20 anos. Das 60 crianças com EB avaliadas por Birge (19), 35 apresentavam EBDR. Destas, 77% apresentaram comprometimento nutricional. Já Barbosa *et al.* (20) encontraram prevalência de 63% de comprometimento nutricional entre crianças com EBDR e EBJ. Em estudo conduzido por Zidorio *et al.*, foram observados baixo peso e baixa estatura em todos os participantes com EBDR (17).

A alimentação via GTT tem sido considerada uma alternativa para melhorar o estado nutricional das pessoas com EB (15,21). Dentre os motivos que afetam o estado nutricional e que levam à inserção da GTT nas pessoas com EB, Haynes *et al.* (22) elencaram: estresse contínuo dos pais em relação à alimentação oral, constipação intratável, dor para evacuar e recusa à ingestão oral de medicamentos e suplementos nutricionais. Falha de crescimento (23) e disfagia (24) também foram motivos relatados. No estudo de Colomb *et al.* (15), a inserção da GTT foi decidida para aqueles incapazes de se alimentar oralmente e/ou que apresentaram declínio na curva de crescimento em pelo menos 1 desvio-padrão, comparado com o seu melhor nível de crescimento. A dificuldade em atingir as necessidades nutricionais por via oral também foi critério para a decisão de inserção da GTT em estudo que avaliou seus efeitos em longo prazo (25). O mesmo critério foi destacado por Patel *et al.* (26). Contudo, alguns autores relatam o risco da GTT, relativo ao

estresse e ao aumento da ferida (15,27), o que demonstra ainda não haver consenso quanto ao melhor protocolo de intervenção nutricional.

2.3 COMPARAÇÃO ENTRE AS CONDIÇÕES CLÍNICO-METABÓLICAS DE PESSOAS COM EPIDERMÓLISE BOLHOSA E DE PESSOAS COM QUEIMADURAS

As repercussões clínicas de pessoas com EB têm sido comparadas às de pessoas com queimaduras devido à presença de lesão aberta de pele, ao potencial aumento das taxas de infecção e das taxas metabólicas, ao *turnover* de proteínas e à perda de calor. Uma vez que a superfície corporal queimada tem relação direta com o gasto energético, vários autores (9,19,28,29) sugerem uma análise comparativa do gasto energético com a superfície corporal atingida por bolhas.

Gamelli (28) relata que o percentual de mudança na atividade metabólica após a queimadura é de 115% a 125% a mais quando comparada aos níveis de pré-queimadura. Na pessoa com queimadura, ocorre uma dramática alteração na utilização de nutrientes. Este quadro é bem diferente quando há privação de alimentos e fome, uma vez que no jejum ocorreu uma resposta hipometabólica com relativa conservação dos estoques de proteína corporal, estabilização do *pool* de carboidratos e preferência pela utilização do tecido adiposo como fonte de energia. No caso de hipermetabolismo, ocorre aumento da utilização de glicose e hiperglicemia, potencializada pela acentuada gliconeogênese. Ocorre ainda nesse caso proteólise dos músculos esqueléticos, em parte, para servir de substrato para a gliconeogênese. Além disso, a restauração das feridas é um processo dependente de proteína e representa outra demanda para os estoques corporais de proteína (28). Ocorrem também perdas de nitrogênio devido à exsudação de proteínas pela pele queimada (30). Contudo, não há, até o momento, com base no estudo do balanço nitrogenado, estudos que tenham avaliado a magnitude do catabolismo em pessoas com EB.

Assim, existem muitas semelhanças entre as respostas metabólicas das pessoas com queimaduras e das pessoas com EB. Além da pele como órgão afetado, as necessidades metabólicas da pessoa com queimadura podem tanto fornecer informações sobre as mudanças que ocorrem na pessoa com EB como orientar potenciais intervenções terapêuticas (28). A tabela 1 apresenta as alterações em pessoas com queimaduras e

identifica algumas possíveis comparações que podem auxiliar em uma compreensão mais aprofundada das alterações na pessoa com EB.

Tabela 1 – Comparação das alterações em pessoas com queimaduras e em pessoas com Epidermólise Bolhosa (9,12,28,31,32)

ALTERAÇÕES EM PESSOAS COM QUEIMADURAS	SUPOSTAS ALTERAÇÕES EM PESSOAS COM EB
<ul style="list-style-type: none"> • Perda de calor em cada mililitro de fluido evaporado das queimaduras. Esta perda compõe o gasto energético. • A resposta hipermetabólica após a queimadura é diretamente proporcional ao percentual de superfície corporal queimada. • A cicatrização das feridas de queimadura é um processo dependente de proteína e representa uma demanda para os estoques de proteína do corpo. • Queimados experimentam uma fase hiperdinâmica crônica caracterizada por aumentos na temperatura corporal, na frequência cardíaca e no débito cardíaco, desenvolvimento de anemia progressiva, depleção de massa magra com perda de nitrogênio e hipoalbuminemia. • A alteração percentual na atividade metabólica após a queimadura pode ser de 115% a 125% em comparação com os níveis de pré-queimadura. • Pessoas grandes queimadas necessitam de via alternativa de alimentação. A alimentação via sonda é uma boa solução para fornecer os nutrientes necessários. • A nutrição não pode por si só fechar as lesões da queimadura, contudo o desenvolvimento de deficiências nutricionais não permite que as pessoas com queimaduras curem com sucesso suas feridas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de calor através da pele devido a ferida/bolha aberta pode compor o gasto energético da pessoa com EB. • A resposta metabólica relacionada as bolhas e as bolhas infeccionadas é diretamente proporcional ao percentual de superfície cutânea com lesão. • Nas crianças e nos adolescentes com EB, parte das proteínas é desviada do crescimento para a cicatrização de feridas e para o combate das infecções de pele. • Pessoas com EB podem apresentar estado crônico de necessidade de manutenção da temperatura corporal devido às feridas abertas, anemia devido à perda de fluidos através das bolhas, depleção de massa magra e hipoalbuminemia, decorrentes da desnutrição. • Alguns autores orientam, de acordo com a prática clínica, que as pessoas com EB dos tipos mais graves têm necessidades aumentadas de 100% a 150% (9,12). • As pessoas com EB dos tipos mais graves que não conseguem ingerir calorias suficientes devido a doença esofágica ou oral necessitam de via alternativa de alimentação. Isso pode ser um problema particular dessas pessoas. Embora seja fácil manter uma sonda de pequeno calibre em queimados, essa pode não ser a solução para a pessoa com EB. A gastrostomia pode ser considerada para aqueles que necessitam de nutrição em longo prazo. • A nutrição não evita o aparecimento de bolhas, visto que a EB é uma doença genética, mas as deficiências nutricionais influenciam na cicatrização das feridas e no desenvolvimento de infecções de pele.

A necessidade energética das pessoas com queimaduras pode ser estimada com base em equações que consideram o percentual de superfície corporal queimada (32). Birge (19) apresenta uma equação para o cálculo das necessidades energéticas das crianças com EB dos tipos mais graves que considera o percentual de superfície corporal com lesão de pele (%SCL). A equação estima a necessidade de energia por meio de cálculo baseado na idade corrigida pela altura no percentil 25 das curvas de crescimento e nos fatores adicionais de %SCL, sepsis e *catch up growth* (recuperação de crescimento). Contudo, a pontuação da fórmula é subjetiva. Para adultos com EB, até o momento não há equação específica. No capítulo seguinte, serão descritos os determinantes do gasto energético e as diferentes formas de estimar seu valor.

2.4 DETERMINAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO

O gasto energético (GE) diário de um ser humano compreende o gasto energético basal (GEB), o dispêndio da atividade física e a termogênese induzida pela dieta (TID). O gasto energético basal representa 60% a 75% do total e inclui a energia gasta pelo organismo para manter suas funções vitais, entre elas, o funcionamento dos sistemas cardiovascular e respiratório, e pelos mecanismos termorregulatórios responsáveis pela regulação da temperatura corporal. A condição basal não é encontrada nas situações clínicas habituais. O dispêndio energético em repouso costuma ser 10% maior do que o dispêndio basal (33,34). Ambos são influenciados pela idade, pelo sexo e pela composição corporal, principalmente a massa magra, que constitui o compartimento corporal metabolicamente mais ativo. A energia correspondente a TID refere-se ao gasto provocado pela digestão, pela absorção, pelo transporte, pela transformação, pela assimilação e/ou pelo armazenamento dos nutrientes, que varia de acordo com o substrato consumido. Após a ingestão de uma refeição, o GE aumenta por 4 a 8 horas, sua intensidade e duração são dependentes da quantidade e do tipo de macronutriente ingerido. Para uma dieta mista habitual, a TID, em tese, representa 5 a 7% do gasto energético total (33,34).

O GE é influenciado por vários fatores, além dos citados anteriormente, a saber: temperatura corporal, atividade cerebral, perfil endócrino, doença, inflamação, contrações musculares ou paralisia, temperatura ambiente e drogas, como estimulantes alfa adrenérgicos, betabloqueadores, sedativos e relaxantes musculares (35). As enfermidades clínicas e cirúrgicas, em geral, elevam o GE como parte da resposta metabólica ao estresse

que desencadeiam (33). O gasto energético de repouso (GER) na pessoa doente inclui a injúria (35). Vale ressaltar que na pessoa doente não é possível separar a injúria do GEB ou do GER. Para a avaliação do GE, são disponíveis os seguintes métodos (36):

1. Técnica da água duplamente marcada: este método consiste na ingestão de água duplamente marcada com H_2 e O_{18} . Sua taxa de desaparecimento do fluido corporal (água) deve ser monitorada pelo período de, aproximadamente, 7 a 21 dias. A diferença entre as taxas de desaparecimento dos dois isótopos, corrigidas pelo *pool* de água corporal, permite estimar a taxa de produção de dióxido de carbono que, por equações de calorimetria indireta, deriva do gasto energético total do indivíduo.

2. Equações preditivas: equações disponíveis que utilizam variáveis como sexo, peso, estatura e idade. Embora bastante utilizadas, de forma geral, não são precisas.

3. Calorimetria direta: este método utiliza uma câmara com isolamento térmico para medir diretamente o calor gerado pelo organismo. A calorimetria direta apresenta alta precisão (1% a 2% de erro), porém é pouco utilizada em virtude de seu alto custo operacional.

4. Calorimetria indireta: método que mede o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono que ocorrem na respiração celular e permite calcular o GE de um indivíduo.

2.4.1 Equações preditivas

As equações preditivas foram elaboradas com a intenção de determinar o gasto energético dos indivíduos de maneira mais rápida e simples. Para empregá-las são usadas, basicamente, as medidas antropométricas do indivíduo, como peso e/ou altura, sexo e idade. A equação de Harris-Benedict (37) foi a primeira a utilizar parâmetros biométricos para o cálculo do GER e tornou-se uma equação popular devido à sua simplicidade. Contudo, esta equação foi destinada a prever o GER apenas de adultos. Entre as equações preditivas para o cálculo do GER que podem ser utilizadas com crianças e adultos, destaca-se a equação de Schofield, que constitui a base para se estimar as necessidades energéticas da Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations University Joint (FAO/WHO/UNU) de 1985 (38,39). O relatório de 2004 publicado pela FAO/WHO/UNU sobre as necessidades de energia humana

recomendou, após robusto estudo, que a equação publicada em 1985 poderia ser mantida (40). Outra equação preditiva, a de Oxford, foi elaborada com a intenção de corrigir algumas falhas identificadas na equação de Schofield e incluiu maior número de pessoas dos países tropicais (41). A tabela 2 apresenta as equações de Schofield e Oxford.

Tabela 2 – Comparação ,por sexo e faixa etária, entre os valores das equações preditivas do gasto energético em repouso de Schofield (38) e Oxford (41)

Sexo/faixa etária (anos)	Schofield GER (kcal/dia)	Oxford GER (kcal/dia)
Sexo masculino		
3-10	22,706 P + 504.3	23,3 P + 514
10-18	17,686 P + 658.2	18,4 P + 581
18-30	15,057 P + 692.2	16,0 P + 545
30-59	11,472 P + 873.1	14,2 P + 593
Sexo feminino		
3-10	20,315 P + 485.9	20,1 P + 507
10-18	13,384 P + 692.6	11,1 P + 761
18-30	14,818 P + 486.6	13,1 P + 558
30-59	8,126 P + 845.6	9,74 P + 694

Legenda: GER = gasto energético de repouso; kcal/dia = quilocalorias por dia; P= peso em kilogramas.

As equações preditivas são largamente utilizadas por serem de fácil uso e apresentarem custo bastante reduzido. No entanto, elas podem ser imprecisas quando empregadas em uma extensa variedade de situações clínicas (42). Em pessoas com doenças agudas, o GE é variável, e mesmo quando corrigido para o grau de estresse e desnutrição, valores preditos podem diferir acentuadamente dos valores reais. Uma abordagem mais confiável é aferir o gasto energético com o uso da calorimetria indireta (43).

2.4.2 Calorimetria indireta

A calorimetria indireta (CI) é o método pelo qual o GE é estimado *in vivo*, com base em medições de troca gasosa. Esta técnica fornece informações fidedignas, não é invasiva e pode ser vantajosa quando combinada com outros métodos experimentais para investigar vários aspectos, como a assimilação de nutrientes, a termogênese e o gasto energético pelo exercício físico (35). Para o cálculo do gasto energético de repouso de 24 horas são utilizadas as seguintes fórmulas (34):

Taxa de metabolismo de repouso (kcal/min) = 3,9 [VO₂ (L/min)] + 1,1 [VCO₂ (L/min)]

Gasto energético de repouso (kcal/24h) = taxa de metabolismo de repouso × 1.440 minutos.

O valor de 1.440 refere-se ao número de minutos em um dia, VO₂ ao volume de oxigênio consumido e VCO₂ ao volume de dióxido de carbono produzido em litros por minuto.

A troca gasosa medida pela CI também permite o cálculo do quociente respiratório (QR) (volume de CO₂ produzido ÷ volume de O₂ consumido). Os valores fisiológicos do QR humano estão dentro de um intervalo de 0,67 a 1,3, sendo que valores obtidos fora deste intervalo sugerem erros de procedimento. Uma medição é de baixa qualidade se há vazamentos de ar no circuito respiratório, se a pessoa está em estado de extrema dor ou agitação durante a medição ou se a pessoa passou por procedimento que afeta as trocas gasosas, como a hemodiálise. Portanto, o QR pode ser usado como um marcador de validade do teste de calorimetria, isto é, para confirmar se os valores estão no intervalo fisiológico (35,44).

A CI pode ser usada em pessoas com déficits ou riscos nutricionais, fatores de estresse físico e em condições nas quais o uso de equações preditivas não seja eficaz, como, por exemplo: trauma neurológico; paralisia; doença pulmonar obstrutiva crônica; pancreatite aguda; trauma múltiplo; amputações; pessoas cujo peso e altura não podem ser medidos com acurácia; pacientes que requerem uso prolongado de cuidado intensivo; sepse grave; pessoas extremamente obesas; pacientes com hiper ou hipometabolismo grave; pessoas em ventilação mecânica; pessoas com Doença de Crohn, entre outras. É contraindicado realizar a CI em pacientes que tenham passado por retirada de ventilação mecânica para avaliação que tenha resultado em hipóxia, bradicardia ou outro efeito adverso. É também contraindicado utilizá-la quando o indivíduo está em uso de drogas sedativas que provocam a redução do VO₂ (34).

A CI é mais empregada em protocolos de pesquisa do que na prática clínica. Pode ser realizada por meio de três tecnologias: o sistema *canopy*, em que o indivíduo respira dentro de uma campânula; a respiração direta “*breath-by-breath*”; e a câmara de mistura. O vazamento de ar pode ocorrer no sistema *canopy* e na câmara de mistura, o que pode ser importante fator de erro. Contudo, as três técnicas fornecem resultados confiáveis

quando se garante o fluxo constante, a precisão nos analisadores de fluxo e a calibração do aparelho (35). A CI, embora seja atualmente considerada um “padrão ouro”, possui limitações técnicas bem conhecidas, tais como: exigência de pessoal treinado com disponibilidade de tempo, necessidade de uma fração de oxigênio inspirado menor do que 0,6 e custo elevado do equipamento (35).

2.5 BALANÇO NITROGENADO

Os resultados de estudos de balanço nitrogenado (BN) foram utilizados pelo Institute of Medicine (IOM) para a determinação das necessidades proteicas dos indivíduos nos diversos ciclos da vida (45). O BN também é um indicador do nível de estresse metabólico, comumente usado em cuidados intensivos e com pessoas que apresentam queimaduras, para determinação dos estados de anabolismo ou catabolismo. O estudo clássico de Tayek e Blackburn (46) avaliou a perda de nitrogênio urinário, identificou que a resposta ao estresse representa a respectiva quantidade de perda de nitrogênio urinário em relação ao tipo e à gravidade do prejuízo (31,47-49).

O BN consiste na diferença entre o nitrogênio ingerido, presente nas proteínas dietéticas, e o nitrogênio excretado (urina, fezes e outras perdas) durante um determinado tempo, geralmente um período de 24 horas (30). O método clássico para o cálculo do BN (50) é representado pela equação abaixo e as suas constantes serão explicitadas nos próximos capítulos:

$$\text{BN (gramas/dia)} = \text{proteína ingerida (gramas/dia)} / 6.25 - \text{nitrogênio ureico urinário (gramas/dia)} - 4$$

2.5.1 Determinação da quantidade de nitrogênio ingerido

A primeira parte da equação para cálculo do BN é a determinação do nitrogênio ingerido. O nitrogênio ingerido é estimado com base no valor da proteína dietética, consumida em 24 horas, dividido por 6,25, que representa o valor médio de 16% da sua composição em nitrogênio (51).

Quando se deseja quantificar a ingestão de nutrientes, os instrumentos mais indicados são aqueles que possibilitam a coleta de informação detalhada sobre o consumo no que se refere ao alimento e a sua quantidade. Os métodos mais utilizados para este fim são o Recordatório de 24 horas (R24h) e o Registro Alimentar (RA) (52).

O R24h é o método que consiste em identificar detalhadamente o tipo e a quantidade de alimentos ingeridos em um período de vinte e quatro horas antes da entrevista. A fim de facilitar a memória, pergunta-se sobre a alimentação do dia anterior da entrevista e sobre parâmetros da rotina diária do indivíduo, como horário que acordou ou rotina do trabalho. A qualidade da informação depende da memória e da cooperação do entrevistado, assim como da habilidade do profissional. A capacidade de recordar do entrevistado esta diretamente ligada, entre outros fatores, a idade, sexo e nível de escolaridade. A idade é um dos fatores que mais influencia as respostas, principalmente as idades extremas, quando é necessário um responsável para relatar as informações, ou quando o indivíduo é idoso e apresenta déficit de memória (52).

A memória com relação aos alimentos ingeridos começa a diminuir uma hora após a refeição, entretanto há procedimentos para minimizar esta falha. Uma breve história sobre as atividades do dia anterior antes de iniciar perguntas sobre a ingestão de alimentos facilita a memória e auxilia no estabelecimento de estágios para perguntas específicas, como, por exemplo: “Você comeu alguma coisa na casa do seu amigo?”. Baseado em princípios cognitivos e experiência prática, o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos desenvolveu um método que emprega cinco passos sequenciais para a entrevista o *Multiple-Pass Method* (MPM) (53). São eles: 1. fazer com o entrevistado uma rápida lista dos alimentos consumidos no dia anterior (sem considerar uma sequência cronológica); 2. perguntar sobre algum alimento esquecido dentro de uma lista de grupos de alimentos mais consumidos; 3. Perguntar o horário e a ocasião de consumo de cada alimento; 4. sondar detalhes dos alimentos, quantidade consumida, alimentos ingeridos entre os eventos alimentares citados; e 5. Sondar se algo foi esquecido. Observou-se que o consumo de energia e de macronutrientes não é significativamente diferente entre o método MPM para coleta do R24h e a mensuração direta dos alimentos ingeridos (54). Uma das vantagens do R24h é ele ser um método de rápida aplicação cujo período de coleta de dados é próximo ao evento, o que facilita a memória e incentiva a participação do entrevistado (52).

Da mesma maneira que o R24h, o RA coleta informações sobre o consumo atual do indivíduo. O método consiste no registro em formulário específico, pela pessoa ou responsável, de todos os alimentos consumidos ao longo do dia. Devem ser registrados de forma detalhada o nome da preparação, os ingredientes que a compõem, a marca do alimento e a forma de preparação, bem como informações sobre a adição de sal, açúcar, óleo e molhos, se a casca do alimento foi ingerida e também se o alimento ou bebida consumido era regular, *diet ou light*. O registro no momento do consumo é um procedimento importante do método, pois o viés de memória é minimizado (52).

O uso do RA e do R24 horas permite que haja flexibilidade considerável na análise dos dados, o que possibilita a análise por nutrientes, alimentos ou refeições. Por meio deles, é possível avaliar a dieta atual e estimar valores quantitativos sobre a ingestão de energia e nutrientes (54). Comparando-se o RA com o R24h, o problema da omissão de alimentos é reduzido, pois no primeiro o registro é feito no momento do consumo. Além disso, a medição das quantidades de alimentos consumidos em cada ocasião fornece porções mais precisas, ao contrário de quando o entrevistado busca recordar as porções dos alimentos que ingeriu anteriormente (55). Tanto o R24h como o RA podem apresentar dados subestimados ou superestimados, pois os indivíduos influenciados pela percepção de alimentos bons para a saúde podem direcionar suas respostas (R24h) ou sua ingestão (registro alimentar) (52). Portanto, algumas perguntas devem ser respondidas a fim de determinar qual o método mais adequado para se avaliar uma dieta para uma pesquisa em particular. Estas questões incluem: se a informação necessária se refere aos alimentos, aos nutrientes, a outros constituintes alimentares ou a um comportamento dietético específico; se o que se quer avaliar é o consumo médio de um grupo ou a ingestão de cada indivíduo; se há interesse no período de tempo; quais são as restrições da pesquisa em termos de tempo, dinheiro, pessoal e características do entrevistado; qual o nível de precisão necessário (54).

2.5.2 Determinação da quantidade de nitrogênio excretado

A segunda parte da equação para o cálculo do BN é a determinação do nitrogênio excretado, em que o nitrogênio ureico urinário (NUU) é medido através da ureia urinária de 24h e uma constante de número 4. O NUU é quantificado por meio da coleta de urina de

24h, com a qual se obtém o valor de ureia urinária. Para se obter a quantidade de nitrogênio da ureia urinária, seu valor deve ser multiplicado pela constante 0,46, uma vez que o peso molecular da ureia é 60 e o peso molecular do nitrogênio ureico é 28 (nitrogênio ureico = ureia urinária \times 28/60 = ureia urinária \times 0,46) (56). A constante 4 representa a estimativa de 2 gramas de excreção de nitrogênio urinário não ureico (NUñU), como amônia, ácido úrico, creatinina, aminoácidos, e 2 gramas de perdas gastrointestinais e tegumentares. O ideal seria a quantificação do nitrogênio contido também nos outros compostos da urina, que não a ureia (51,57). Contudo, a determinação do nitrogênio dos outros compostos da urina é bastante delicada, pois a amônia é volátil e necessita ser mantida em ambiente acidificado para evitar a evaporação que a converte em cloreto de amônia solúvel em solução líquida (51).

2.5.3 Interpretação do e suas limitações

A interpretação do BN se dá da seguinte maneira: se mais nitrogênio é ingerido do que excretado, então se considera que a pessoa está em BN positivo ou em estado anabólico, isto é, proteínas estruturais de seu corpo estão sendo reconstruídas. Se mais nitrogênio estiver sendo excretado do que o consumido, considera-se que a pessoa está em BN negativo ou em estado catabólico, isto é, a taxa proteólise excede a taxa de síntese proteica e, neste caso, o BN pode ser um indicador do nível de estresse metabólico (51). Nas pessoas sem estresse metabólico, as perdas totais de nitrogênio do corpo são de aproximadamente 3 a 4 gramas por dia (perdas fecais, pele e perdas urinárias de amônia), porém, nas situações de estresse metabólico, como infecções graves, trauma esquelético e queimaduras, as perdas podem chegar a mais de 20 gramas de nitrogênio ureico por dia (51). Devido à necessidade de se obter um BN mais fidedigno nas diversas situações de estresse metabólico, foram idealizadas adaptações do método clássico de cálculo do BN. Por exemplo, para estimar o nitrogênio total da urina (NUU e NUñU) em pessoas internadas em unidades de cuidado intensivo, utiliza-se a constante 0,85, a ser dividida pelo valor do NUU e, assim, obter-se uma estimativa do NuñU (51). Outra maneira de avaliar pessoas em estresse metabólico é multiplicar o valor da ureia urinária por 1,25, considerando-se que o nitrogênio da ureia representa 80% do nitrogênio urinário (51,58). Contudo, os estudos em relação ao NUñU são controversos e, a depender da extensão do estresse, os valores podem não estar de acordo com as perdas (51).

Para os pacientes com diarreia, as perdas de nitrogênio também são maiores. A perda média é de aproximadamente 3 gramas de nitrogênio por dia (51). Para as pessoas com queimaduras, que apresentam perdas proteicas através das feridas, as perdas de nitrogênio relativas à pele são substancialmente maiores, e o percentual de superfície corporal atingido deve ser considerado (51). Nestes casos, os protocolos mais frequentemente utilizados para o cálculo do BN são:

1.

$$\text{BN (g/24h)} = \text{Proteína ingerida}/6,25 - (\text{ureia urinária} + 20\% \text{ ureia urinária} + 2) \quad (31)$$

*representa perdas pela superfície corporal queimada

2.

$$\text{BN} = ((\text{proteína ingerida em 24 horas (g)})/6,25) - \{ \text{nitrogênio ureico urinário (g/24h)} + 4 [(0,2 \text{ g} \times \% \text{ queimadura de terceiro grau}) + (0,1 \text{ g} \times \% \text{ queimadura de segundo grau})] \} \quad (28)$$

As pessoas com queimaduras são aquelas que provavelmente mais se assemelham às pessoas com EB, pois apresentam perdas proteicas através da pele. As perdas de nitrogênio pelas queimaduras e por outros locais devem ser levadas em conta para um cálculo mais rigoroso do BN. A omissão destas perdas pode resultar em BN falsamente positivo (59). O BN é uma técnica não invasiva e acessível. É um bom parâmetro para avaliar a ingestão e a degradação protéica e, portanto, a repleção dos desnutridos (seguimento e monitoração do tratamento), mas só deve ser realizado quando a função renal não está comprometida (60). Contudo, alguns desafios precisam ser superados para garantir a fidedignidade dos resultados, como a necessidade de acondicionamento adequado da urina, a coleta completa da urina de 24h e a estimativa corretada proteína consumida. De fato, a refrigeração deve ser garantida a fim de prevenir a destruição de compostos orgânicos mediada pelo crescimento bacteriano (61). Da mesma forma, a coleta da amostra deve ocorrer de forma inequívoca. O elevado percentual de coletas incompletas (62) compromete o resultado do exame. O cumprimento de protocolos de segurança pode minimizar os erros.

Uma das formas de controle de qualidade é pela administração do Ácido Para Aminobenzóico (Paba) nas refeições, para posterior medição da quantidade de seus metabolitos na urina. Segundo alguns autores, este método permite identificar indivíduos que coletaram equivocadamente sua produção de urina, uma vez que o Paba é excretado

quase totalmente em 24h (63,64). Contudo, a utilização do método é comprometida em algumas situações, por exemplo, com o uso de paracetamol e sulfonamidas, que podem modificar a excreção urinária do Paba (62). Além disso, discute-se a validade do Paba como controle de qualidade da coleta, uma vez que, em alguns estudos (62,64), a relação da taxa de excreção de Paba diminuiu com a idade, o que representa uma limitação do método. O esquecimento da ingestão dos tabletes de Paba durante as refeições invalida a checagem da coleta completa da urina, o que também pode ser uma limitação do método.

Outro método de checagem é pela variação individual da excreção de creatinina. Como a variação sofre influência da dieta e da composição corporal individual (61), esse método pode ser considerado bastante impreciso (64).

Portanto, pode ser muito fácil superestimar a ingestão de nitrogênio e subestimar sua excreção, o que resulta em balanços nitrogenados falsamente positivos. O estabelecimento de protocolo de pesquisa, treinamento da equipe de trabalho e orientação adequada aos participantes buscam minimizar resultados equivocados.

2.5.4 Relação entre ingestão de proteína e energia em pessoas com doenças

Sabe-se que a retenção de nitrogênio é influenciada pela disponibilidade de energia dietética (39). O princípio metabólico pelo qual a proteína dietética deve ser acompanhada de uma quantidade proporcional de consumo energético é consistente com base no entendimento das vias envolvidas no metabolismo energético, apoiado em estudos experimentais e observacionais feitos com voluntários saudáveis. No estudo de Ziegler *et al.* (65), que avaliou o balanço nitrogenado em crianças saudáveis, foi observado que a ingestão de energia e proteína estavam altamente correlacionadas. Esta situação ainda não foi estudada o suficiente em pessoas com doença crônica ou grave. A hipótese de resistência anabólica, que é caracterizada pela estimulação reduzida da síntese de proteína muscular mesmo com oferta adequada de energia e proteínas, foi postulada pela primeira vez na década de 1930 e é apoiada por estudos mais recentes (66,67). Briassoulis *et al.* (68) avaliaram o efeito da nutrição enteral precoce em crianças criticamente doentes e encontraram que, apesar do fornecimento adequado de energia, mais da metade apresentou depleção grave do *status* de proteína e não alcançou BN positivo. Da mesma forma, em estudo com pessoas com queimaduras de diversas extensões, o fornecimento

adequado de energia não teve grande impacto nas perdas de nitrogênio ureico entre aquelas com extensas queimaduras (49). Isto pode ser explicado pelo fato de que, no estresse severo, a utilização das proteínas para produção de energia pode estar aumentada, e o catabolismo tecidual permanece elevado mesmo com o consumo de energia adequado, o que indica o estado de resistência anabólica (68).

Assim, existe grande dificuldade em avaliar a magnitude do estresse metabólico traduzido no balanço energético-proteico e as repercussões nutricionais em situações especiais, como é o caso da EB.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando que a EB, especialmente os tipos mais graves, apresenta sérias repercussões nutricionais e que por ser uma doença rara existem poucos estudos nesta temática, justifica-se o presente trabalho que aborda especificamente a efetividade da GTT nas repercussões da doença e o GER e BN.

4 HIPÓTESE

- O uso da gastrostomia para pessoas com epidermólise bolhosa repercute positivamente no estado nutricional e na qualidade de vida.
- O gasto energético de repouso de pessoas com epidermólise bolhosa distrófica recessiva é subestimado pela equação preditiva de Oxford quando comparado com o gasto energético de repouso aferido por calorimetria indireta.
- Aplicando-se equação para o cálculo do balanço nitrogenado desenvolvida para pessoas com queimaduras, com adaptações para as pessoas com epidermólise bolhosa, é observado que a presença de lesão de pele infeccionada em pessoas com epidermólise bolhosa distrófica recessiva provoca um estado de catabolismo.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Estudar aspectos clínico-nutricionais que afetam pessoas com EB.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar sistematicamente a efetividade da gastrostomia em melhorar o estado nutricional e a qualidade de vida de pessoas com EB.
- Avaliar o gasto energético de repouso e o balanço nitrogenado de pessoas com EBDR.

6 MÉTODOS

Os métodos empregados na revisão sistemática estão descritos em sua totalidade no artigo correspondente. Este capítulo descreve em detalhes a metodologia referente ao estudo original.

6.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo de uma série de casos. A população foi composta por pessoas com EBDR a partir dos 4 anos de idade em acompanhamento no ambulatório de nutrição do Hospital Universitário de Brasília. A idade mínima para participação foi estabelecida em função da possibilidade de realização do exame de CI e BN. Optou-se por estudar crianças e adultos a fim de contemplar diferentes fases da vida de pessoas com uma doença rara. As pessoas com função renal comprometida foram incluídas no estudo, contudo não fizeram o BN. Foram excluídos aqueles com feridas graves que impossibilitassem a execução dos exames, os quais poderiam comprometer seu bem-estar. Todas as crianças e adultos em acompanhamento que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão aceitaram participar do estudo.

A coleta de dados foi realizada entre o 2º semestre de 2016 e o 1º semestre de 2017 pelo pesquisador principal e um aluno da graduação em Nutrição, treinado e supervisionado em todas as atividades do estudo.

6.2 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília sob o número 1.626.894 (anexo A). Todos os participantes e seus responsáveis legais receberam explicações detalhadas sobre a pesquisa. Os pais ou os responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice A), as crianças maiores de 4 anos e os adolescentes assinaram o Termo de Assentimento (apêndices B, C e D), elaborado com imagens e palavras adequadas à idade dos participantes, para propiciar o entendimento da pesquisa por eles. Foi garantido aos participantes que seus respectivos

nomes seriam mantidos em rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que pudessem identificá-los. Foi também garantido que poderiam deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que houvesse prejuízo na assistência em saúde recebida no Hospital Universitário de Brasília.

6.3 COLETA DE DADOS

6.3.1 Procedimentos

A figura 3 descreve, de forma resumida, os procedimentos e o universo amostral do estudo. Em sequência são descritos, de forma detalhada, todos os procedimentos do estudo.

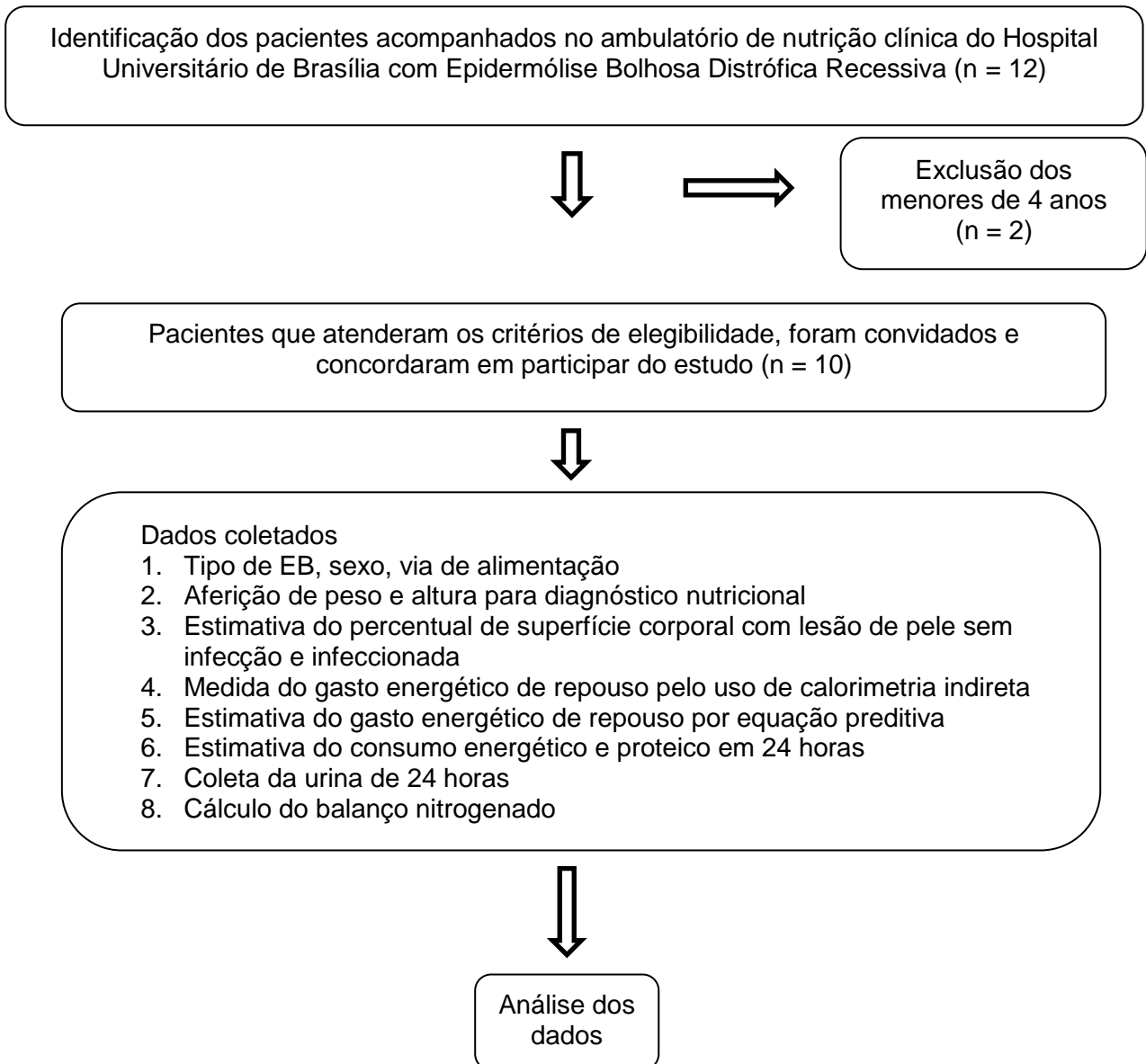


Figura 3 - Procedimentos do estudo

6.3.1.1 Coleta de dados em prontuário

Foi realizada consulta em prontuário para coleta da idade e identificação do tipo de EB. O diagnóstico da doença foi realizado através de exame clínico e laboratorial.

6.3.1.2 Diagnóstico nutricional

O diagnóstico nutricional foi realizado com base nos dados antropométricos. Em virtude da fragilidade da pele das pessoas com EB, a antropometria compreendeu exclusivamente a aferição de peso e altura, sem o uso de instrumentos que comprimissem a pele. A padronização adotada para coleta das medidas de peso e altura foi a preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil, por meio da Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição (69).

Em um dos participantes da pesquisa, a determinação da altura pelos métodos convencionais não foi possível em função das limitações físicas, da deformação óssea, das contraturas e da distrofia. A aferição da altura por equações que utilizam a altura do joelho ou do braço também não foi possível devido às anquiloses e à aderência dos membros. Portanto, o participante que era cadeirante e apresentava limitações físicas severas teve sua altura estimada através das medidas dos segmentos, deitado em decúbito dorsal e sem a extensão forçada dos membros inferiores. Depois, foram somadas as medidas.

O índice de altura/idade (A/I) foi verificado para todos os participantes menores de 17 anos, utilizando-se a tabela de percentil (p) proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (70). O índice de massa corporal (IMC) foi utilizado para o diagnóstico nutricional, sendo que p do IMC/I foi utilizado para os menores de 17 anos, conforme classificação OMS segundo o sexo (67). A fim de padronizar os resultados foi aplicada a seguinte classificação, levando-se em conta a nomenclatura da OMS (69,70):

- Magreza

Crianças/adolescentes até 17 anos com $IMC/I = p 1 - 3$

Adultos com $IMC = 17 - 18,4 \text{ kg/m}^2$ (classificação original magreza grau I)

- Magreza acentuada

Crianças/adolescentes até 17 anos com IMC = $<p1$

Adultos com IMC = $< 16,9\text{kg/m}^2$ (classificação original magreza grau II e III)

As medidas antropométricas foram aferidas no mesmo dia da realização do exame de CI.

4.3.1.3 Estimativa do percentual de superfície corporal com lesão

O formulário para o cálculo do percentual de superfície corporal com lesão (%SCL) (anexo B) (11) apresenta a imagem de uma pessoa de costas e de frente, cujo corpo aparece subdividido em 100 caixas, sendo que cada caixa representa 1% da superfície corporal total. Os participantes foram orientados a preencher o formulário colorindo as áreas com lesão sem infecção de rosa e as áreas com lesão infeccionada de amarelo. O preenchimento do formulário foi realizado em casa, pelo participante ou cuidador, na hora da troca dos curativos, no dia anterior à realização da CI. No dia do exame, os participantes apresentaram o formulário preenchido, que foi conferido, a fim de certificar se todas as partes com lesão corporal foram devidamente identificadas no formulário. A conferência do formulário foi realizada pelo investigador com o auxílio do cuidador do participante. O cálculo do %SCL sem infecção foi realizado com base no somatório do número de áreas coloridas de rosa. Para a determinação do %SCL infeccionada, foi efetuado o somatório do número de áreas coloridas de amarelo.

4.3.1.4 Calorimetria indireta

Preliminarmente, foi elaborado um procedimento operacional padronizado (POP) (apêndice E) para o exame de CI específico para pessoas com EB, considerando-se os cuidados necessários devido à doença. O procedimento foi construído em três etapas. A primeira, foi a descrição da utilização do Calorímetro Invoice Sistema Vmax® Nutritional Assessment 29 (Sensormedics, Viasys Health Care, USA). A segunda, o detalhamento do pré-preparo para o exame: alimentação prévia, tempo de jejum, higienização do equipamento, tempo de repouso e adequação da maca para o exame. A terceira etapa consistiu em um pré-teste com voluntários com EB e sem a doença para ajustes no procedimento, quando foram levantadas as necessidades de melhoria com base nas

informações dos executores e dos voluntários. Constam também no POP os recursos materiais necessários para realização do exame, do fluxograma de execução, das atividades críticas, dos cuidados especiais e das ações corretivas.

A CI foi realizada no Laboratório de Nutrição Clínica da Faculdade de Ciências da Saúde/UnB. Os participantes receberam orientação detalhada sobre o pré-preparo do exame (apêndice F). As condições necessárias para a estimativa do GER foram seguidas conforme as instruções do *International Multicentric Study Group for Indirect Calorimetry* (35): pelo menos 5 horas após a última refeição; mínimo de 2 horas após a ingestão de álcool e nicotina; mínimo de 4 horas após a ingestão de cafeína; em posição supina; livre de estresse físico ou psicológico; e acordado. Os participantes fizeram repouso de 30 minutos antes de começar o exame. Com relação à temperatura ambiente, foi adotada a faixa de temperatura que o equipamento de CI determina, que é de 21°C a 24°C.

Foi utilizado o calorímetro mediante sistema *canopy*, sem fornecimento direto de oxigênio, no qual o indivíduo respira dentro de uma campânula. Para a medição do GER pelo *canopy*, sem fornecimento direto de oxigênio, o VO_2 e o VCO_2 foram calculados pelo equipamento, por meio da diferença entre a concentração de O_2 no ar ambiente e a concentração de O_2 e CO_2 medida no gás expirado, coletado pelo *canopy*. Com a realização da CI, foi obtido o valor médio do GER, em quilocalorias por dia (kcal/dia) e em quilocalorias por quilo de peso (kg/kg de peso), e o QR.

4.3.1.5 Estimativa do gasto energético por equações preditivas

A equação de Oxford (41) foi utilizada para estabelecer o GER predito e a escolha da equação foi devido ser adaptada às pessoas dos países tropicais. Para os participantes com idade inferior a 17 anos que apresentaram o índice de A/I abaixo do p_3 , foi realizada a correção da idade (14), considerando-se a idade para a altura atual no p_{25} das curvas de crescimento da OMS (16), e, assim, utilizada a equação correspondente para a faixa etária da idade corrigida. Os percentuais de diferença entre os valores do GER medido e do GER estimado foram assim calculados: $[(\text{GER estimado} - \text{GER medido}) / \text{GER medido}] \times 100$ (21).

4.3.1.6 Consumo de proteínas e energia

O registro alimentar (RA) (72) foi utilizado para estimativa da ingestão proteica e energética, a fim de efetuar do cálculo do balanço nitrogenado e do consumo energético, respectivamente. Assim estes dados não foram utilizados para a estimativa do consumo alimentar habitual de energia e proteína. Optou-se pela utilização do registro alimentar para minimizar o viés de memória, uma vez que o registro é efetuado no momento do consumo. Cada participante ou responsável recebeu o formulário de registro alimentar (apêndice G), instruções verbais quanto ao adequado preenchimento do formulário e um material explicativo. Foi também orientado a fazer o registro do consumo de fórmula nutricional especializada industrializada, caso fizesse uso. No dia do preenchimento do registro, o participante recebeu um telefonema a fim de averiguar se estava havendo alguma dificuldade no preenchimento. Quando houve, foram dados os devidos esclarecimentos. O preenchimento do registro alimentar foi realizado no dia anterior à CI e no mesmo dia da coleta de urina de 24h. No dia agendado para a entrega do RA, houve a conferência do registro alimentar com o participante/cuidador, para confirmar os alimentos, as quantidades, os tipos de preparação e as medidas caseiras e, assim, complementar algum dado ou esclarecer algum registro. O anexo C mostra RA preenchido por um dos participantes.

O *software* CalcNut (73) foi utilizado para os cálculos nutricionais. Teve-se como referência a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (74) e a Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil (75). Dados adicionais, não disponíveis nessas tabelas, foram inseridos com base em informações obtidas de rótulos de produtos industrializados e de fórmulas nutricionais especializadas. Foram estimadas, nas últimas 24 horas, a ingestão proteica, em gramas e por quilograma (kg) de peso, e a ingestão energética, em quilocalorias (kcal) por kg de peso.

4.3.1.7 Balanço nitrogenado

O cálculo do balanço nitrogenado se deu mediante uso de equação para queimados que considera as perdas de nitrogênio por percentual de superfície corporal queimada (28), com adaptações para a EB. Optou-se pela utilização desta equação por ela ser compatível

com as características da pessoa com EB e permitir considerar o percentual da superfície corporal com lesões de pele (19). Partiu-se do pressuposto de que há maior gravidade em casos de queimaduras de terceiro grau do que em casos de queimaduras de segundo grau (76). Portanto, foi realizada a seguinte adaptação na equação: a porcentagem de superfície corporal queimada de segundo grau e a de terceiro grau foram substituídas pela %SCL sem infecção e pela %SCL infeccionada, respectivamente. Com a adaptação, a equação utilizada neste trabalho foi:

$BN (g) = (ingestão\ proteica\ em\ 24\ horas\ (g)/6,25) - \{NUU\ (g/24h) + 4 [(0,2\ g \times \%SCL\ infeccionada) + (0,1g \times \%SCL\ sem\ infecção)]\}$, em que BN = balanço nitrogenado; NUU= nitrogênio ureico urinário e %SCL= percentual de superfície corporal com lesão.

Os dados de ingestão proteica obtidos pelo RA foram inseridos na primeira parte da equação, referente ao consumo de nitrogênio. Na segunda parte da equação, referente à excreção de nitrogênio, foram inseridos a quantidade de NUU e os percentuais de SCL sem infecção e infeccionada identificados pelo formulário de estimativa do %SCL. O NUU foi determinado pelo valor da ureia urinária de 24 horas, obtido pelo exame de urina de 24 horas multiplicado pela constante de 0,467, uma vez que o peso molecular da ureia é 60 e o peso molecular do nitrogênio ureico é 28 (56). Dessa forma, a estimativa de NUU foi obtida pela equação: nitrogênio ureico = ureia \times 28/60 = ureia \times 0,46.

A coleta de urina de 24 horas foi feita em período concomitante ao RA e na véspera da CI. A análise da urina foi feita pelo método Kjeldahl (77) no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário de Brasília. Para assegurar a completa coleta da urina e prevenir esquecimentos, foram fornecidos um recipiente específico e uma etiqueta-lembrete para afixar na roupa de baixo (61). Os participantes receberam orientação verbal e escrita quanto à correta coleta e ao correto armazenamento da urina (apêndice H). Foram também orientados a registrar o horário de início e o horário de término da coleta, se houve uso de medicamento oral ou tópico no dia da coleta (registro do nome e quantidade), bem como se houve alguma intercorrência durante a coleta. Na coleta, descartou-se a primeira urina matinal e coletaram-se todas as demais urinas do dia, inclusive a primeira urina matinal do dia seguinte. Todas as coletas foram realizadas aos domingos devido à dificuldade de coleta em dia de aula/trabalho. A conferência da coleta completa da urina foi realizada pela equipe de pesquisa.

Os participantes que apresentaram resultado de BN negativo foram considerados em catabolismo proteico; os participantes com valores positivos, em anabolismo proteico. Aqueles com resultados entre -1 e +1 foram considerados em equilíbrio.

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram expressos em percentuais para cada participante e apresentados de acordo com a fase da vida (adulto e criança). Comparações entre o GER aferido e o GER estimado foram feitas calculando-se o percentual de diferença entre as variáveis.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

ARTIGO 1: “Effectiveness of gastrostomy for improving nutritional status and quality of life in patients with epidermolysis bullosa: a systematic review”

Summary

Background: Epidermolysis bullosa (EB) is a rare genetic condition characterized by blisters on the skin and mucous membranes that may severely compromise patient nutritional status and quality of life (QoL). Gastrostomy (GTT) placement may minimize those complications, although no definitive data on such outcomes are currently available. **Objective:** The aim of the present study was to conduct an evidence-based systematic review of the effectiveness and safety of GTT and its effect on the nutritional status and QoL of individuals with EB. **Methods:** This review was registered in PROSPERO under the number CRD4201604013. Studies were searched in EMBASE, LILACS, PubMed, Science Direct, Scopus, and Web of Science databases. Neither time nor language restrictions were applied. The inclusion criteria gathered studies that evaluated individuals of any age with EB who had GTT placed for food administration, described anthropometric parameters (weight, height, body mass index) and also reported data on QoL or level of satisfaction after GTT. **Results:** Seven case series met all the inclusion criteria, totalling 145 individuals. GTT-related adverse effects were reported in six studies (frequency range: 20 to 71.4%). All but one study reported effectiveness of GTT in improving anthropometric parameters or at least in avoiding their deterioration. Positive outcomes in QoL were also reported in the studies, regardless of the evaluation method. **Conclusions:** The current data suggest that GTT is a safe and effective strategy for improving the nutritional status and QoL of patients with EB. Although not an adverse event-free procedure, subjective data on satisfaction and improvement of QoL have been clearly reported by patients and their relatives.

Keywords: epidermolysis bullosa, gastrostomy, nutritional status, quality of life, systematic review

Introduction

Inherited epidermolysis bullosa (EB) is a group of rare genetic disorders clinically characterized by a wide range of skin and mucosal blistering after minor trauma¹. This condition is caused by mutations on genes coding for structural proteins of the skin and affects both genders from all ethnic groups, and its estimated prevalence is about 500,000 cases worldwide².

According to the severity of the disease, individuals with EB may present a broad spectrum of growth impairment, multi-organ disorders and compromised quality of life (QoL). This panorama comes from the wild variability found among patients in the extent of skin and mucosal blisters and the degree of extra cutaneous complications, such as microstomia, ankyloglossia, dental problems, dysphagia, odynophagia, anaemia and renal, hepatic and skeletal muscle dysfunction³. The greater the severity of the disease, the greater the individual nutritional and caloric needs. The provision of nutrients through a gastrostomy tube (GTT) may minimize EB-related malnourishment. Nevertheless, this procedure may lead to skin injuries and be a risk factor for infection at the GTT insertion site^{4,5}.

To date, there are no definitive data on the effectiveness and safety of a GTT for improving nutritional status and QoL of individuals with EB. Therefore, the decision-making process for GTT placement still presents a difficult issue for health professionals, patients and their caregivers. This systematic review aims to synthesize the best currently available evidence on the effectiveness and safety of a GTT on the nutritional status and QoL of individuals with EB.

Methods

This study followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) items of reports for systematic reviews and meta-analyses, and it was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD4201604013.

Eligibility criteria

First, we searched for all published experimental or observational studies of patients with EB who underwent GTT tube placement for feeding. We only included studies that described the patients' anthropometric data (weight, height, body mass index -BMI) and/or information on their level of satisfaction and/or impact on their QoL, pre- and post-GTT placement.

For this review, we considered the four major types of EB and their subtypes: EB simplex (EBS), dystrophic EB (DEB), junctional EB (JEB) and Kindler's syndrome¹. No limits on date, language or publishing status were applied.

The exclusion criteria were 1) lack of results on nutritional status, growth or QoL, 2) qualitative studies, or 3) consensus, revisions, letters, conference summaries or editorials.

Information sources and search strategies

The search for articles was carried out using six databases: EMBASE, LILACS, PubMed, Science Direct, Scopus, and Web of Science. The search strategy for EMBASE was as follows: "epidermolysis bullosa" AND ("child" OR "children" OR "male" OR "female" OR "adolescent" OR "adolescents") AND ("gastrostomy" OR "enteral feeding" OR "enteral nutrition"). Appropriate truncation and word combinations were selected and adapted for each database search (Appendix 1). Research on grey literature was conducted through Google Scholar. In addition, lists of relevant studies were examined to identify those that were potentially eligible. EndNote reference management software was used. The last search was performed on July 27, 2017.

Study selection

The selection was performed in 2 phases. In phase 1, two independent reviewers (APCZ, ESD) evaluated titles and abstracts from electronic databases. Articles that did not meet the inclusion criteria were discarded. In phase 2, the same independent reviewers applied the eligibility criteria to each article's full text. The reference lists of the selected papers were critically evaluated by one of the reviewers (APCZ). Any disagreements between the two reviewers were discussed until they came to a consensus.

For the articles in which the necessary information was not reported, their corresponding authors were contacted for clarification.

Data sources

One reviewer (APCZ) extracted the data from the selected studies, and a second one (ESD) checked all the information. The following information was recorded from the selected studies: authors, year and country of publication, objective, design, sample size, type of EB, age of participants, period of follow-up and aspects of GTT feeding. Information about nutritional status and QoL was analysed based on the type of evaluation performed, the outcomes and the effectiveness.

Assessment of the methodological quality of the included studies

The Joanna Briggs Institute's Critical Appraisal Checklist for Case Series⁶ was used to critically evaluate the studies. That instrument consists of ten questions that can be answered with "yes", "no", "not clear" or "not applicable". The higher the number of "yes" answers, the higher the study quality.

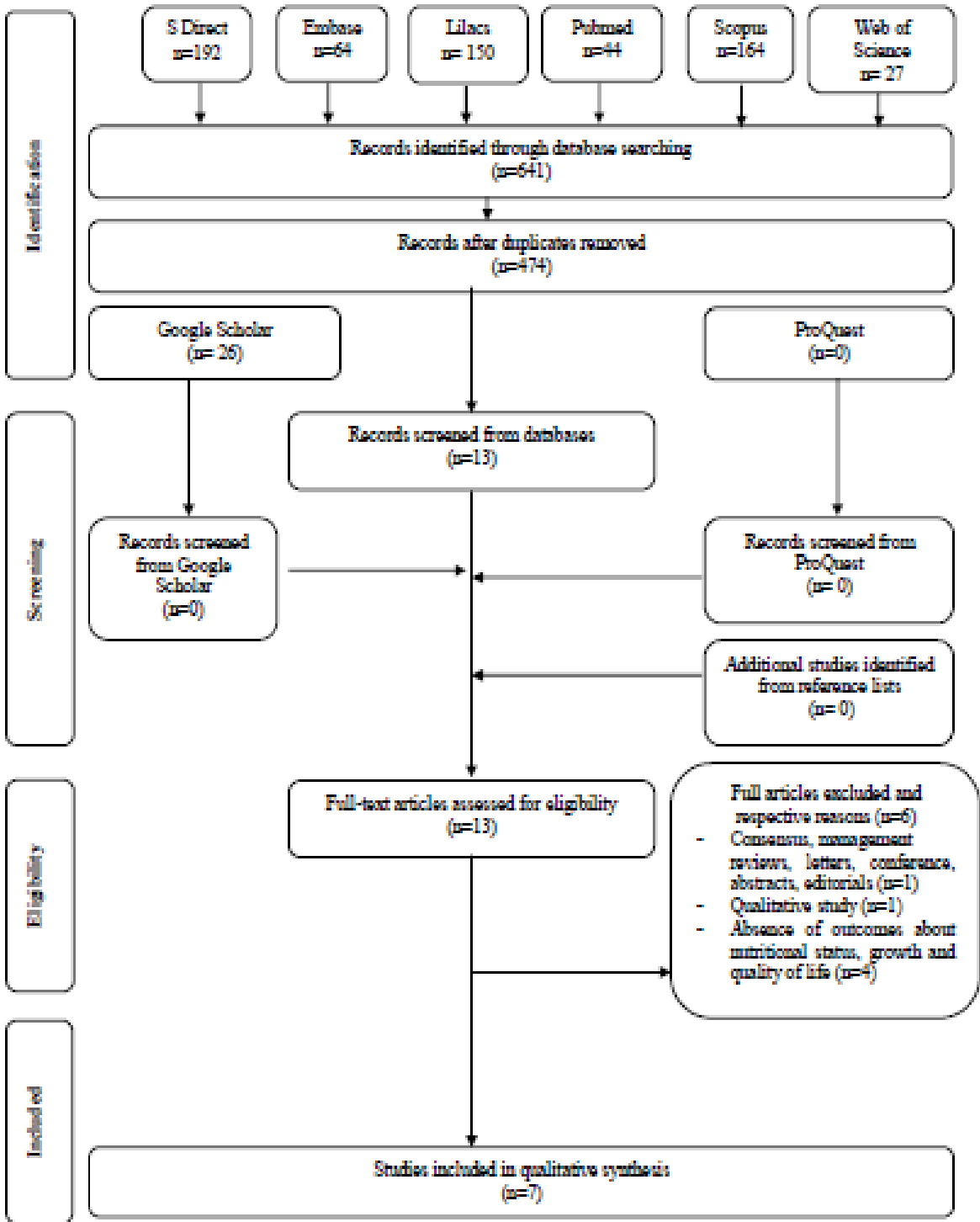
Three independent reviewers (APCZ; ESD; LCGC) assessed the quality of each study, and the coordinator (KMBC) resolved any disagreement.

RESULTS

Study selection

A total of 641 articles were initially found in the six electronic databases. After removing duplicates, 474 articles were screened, and 13 potentially relevant articles were selected for a complete reading. Seven studies met the inclusion criteria and were considered for this systematic review. No articles were obtained from the grey literature or from the reference lists. Figure 1 shows the screening and exclusion processes. The six excluded articles are listed in Appendix 2.

Figure 1. Flow Diagram of Literature Search and Selection Criteria



Characteristics of the studies

The overall sample from the 7 reviewed papers was made up of 145 individuals, and the individual samples ranged from 5⁷ to 66⁸ participants each. The studies comprised subjects from 6 weeks of life⁹ up to 33 years¹⁰. Six studies were carried out in Europe: United Kingdom (n = 4)^{4,8,10,11}, France (n = 1)¹² and Germany (n = 1)⁹. One was conducted in the United States⁷. All studies were observational or retrospective case series. In four studies, the authors followed all respective participants for the same period, ranging from 1 to 14 years^{4,8,10,12}. In most studies, only participants with recessive DEB (RDEB) were included^{4,7,9,10,12} (Table 1). GTT was placed in children between 4 and 9 years of age. Although not specifically described in all studies, the period of time for which patients used this feeding route varied from a few months¹⁰ to more than 10 years⁸.

All studies evaluated nutritional status using anthropometric measurements. Three of them described the anthropometric parameters in terms of percentile^{7,8,10}, and four, in terms of standard deviation scores (SDSs)^{4,9,11,12}.

Information on GTT feeding was described in 4 out of the 7 papers, but just one presented information on energy supply and the content of protein per kilogram (kg) of body weight⁹; two studies presented the general characteristics of the diets^{4,11}, and another also reported energy consumption and protein information based on percentage of the Recommended Dietary Allowance¹².

The six studies that addressed QoL used no specific instrument but, rather, open reports from the family and patients^{4,7,9,11,12} or a scale of intensity to assess personal satisfaction⁸.

Table 1 Characterization of the included studies

Author (year) country	Aim of the study	Study design	Sample size	EB Type	Age of participants/Age of GTT placement	Follow-up period	Gastrostomy diet
Colomb et al. (2012) France	To provide information regarding the benefits of enteral feeding by gastrostomy in RDEB children (with/without GTT)	Retrospective	21 (12 with GTT)	RDEB	6 months to 18.5 years / 9 ± 5.8 years, and one young man at 18 years	7 years*	Standard formula (1 kcal/mL), high-energy formula (1.5 kcal/mL) or high-protein/energy formula (1.3 kcal/mL)
Haynes et al. (1996) United Kingdom	To evaluate the growth effects of gastrostomy insertion	Retrospective	18	RDEB	1.7 to 15.8 years;; mean age: 8,5 years (age of participants and age of GTT placement)	6 years*	Nutrient-dense, fibre containing diet
Haynes et al. (2012) United Kingdom	To conduct a retrospective appraisal of selected problems with and outcomes of GTT-tube placement	Retrospective	66 (21 with growth and QOL data)	RDEB; non-Herlitz junctional***; Herlitz junctional** and EB simplex	5 months to 15 years and 10 months/ mean age 8.0 years (age of participants and age of GTT placement)	14 years*	Not available
Hubbard (2016) United Kingdom	To explorer long-term outcomes in a group of young adults with RDEB (with/without GTT)	Retrospective	17 (12 with GTT)	RDEB	18 to 33 years/ mean age at placement 8.7 years	1 year*	Mean: 26 kcals/kg BW Mean: 1.1g protein/kg BW
Patel et al. (2014) United Kingdom	To report the efficacy and acceptability of laparoscopic GTT insertion in children with severe EB,	Retrospective	7	RDEB and non-Herlitz junction***1	1.0–8.8 years; median age 4.8 years (age of participants and age of GTT placement)	Median 12.8 months (range 3.6–46.8 months)	whole-protein paediatric enteral
Stehr et al. (2008) USA	To report of non-endoscopic image-guided GTT tube placement in children with RDEB	Retrospective	5	RDEB	6- 9 years (age of participants and age of GTT placement)	Median 24 months (range 3–58 months)	Not available
Vowinkel et al. (2015) Germany	To describe a two-step multidisciplinary therapeutic approach to overcome malnutrition and growth retardation	Retrospective	12	RDEB	6 weeks to 17 years; median age 7.8 years (age of participants and age of GTT placement)	Median 6.4 years (range 9 months to 12 years)	Not available

Risk of bias in the included studies

To assess the risk of bias, a 10-yes-or-no-item questionnaire for each study was used (Table S1). The more “yes” answers obtained for each paper, the lesser the risk of bias. Six studies received 80% or more "yes" answers^{4,7,8,10-12}. All the studies presented clear inclusion criteria, which were the confirmatory diagnosis of EB and the placement of a GTT.

Some studies^{4,8,10,11} were conducted in paediatric and adult reference centres belonging to the same medical care network but were performed throughout different periods; thus, it may be possible that some individuals were included in more than one of the studies. Although that situation was not discussed in the papers, it may represent a limitation and a potential risk in distorting some of the results.

Outcomes of the studies

Haynes et al.⁸ highlighted the following reasons for GTT placement: continuous parental stress about oral feeding, intractable constipation, pain evacuating and refusal to take oral medications or nutritional supplements. Growth failure⁷ and dysphagia⁴ were also reported as criteria for placing a GTT tube. In the study by Colomb et al.¹², a GTT was placed when patients were unable to be fed orally and/or when they experienced weight and height loss of at least 1 SDS. Difficulty in reaching nutritional needs through oral feeding was also a criterion for placing a GTT tube in the study of Hubbard¹⁰, which evaluated its effects from a long-term perspective. The same criterion was used by Vowinkel et al.⁹ and by Patel et al.¹¹, although with a shorter follow-up period.

The adverse effects associated with GTT are described in Table 2. Colomb et al.¹² described skin complications at the site of GTT, followed by resolution in 4 out of 12 participants, with no patient having it removed. Leakage was reported in four studies,^{4,8,10,11} but it was not a cause for GTT removal. Overall GTT complications were found among 20% to 70% of patients in the different studies, leading to its removal in approximately 10% of them.

Table 2 Gastrostomy-related adverse effects among individuals with epidermolysis bullosa

Author (year)	Participants	Participants with issues	Gastrostomy-related adverse effects
Colomb et al. (2012)	12	4	Skin lesions at the site of gastrostomy
Haynes et al. (1996)	18	11	Leaking near gastrostomy; inflammation/infection/granulation tissue in the site of gastrostomy; incisional hernia; gastroesophageal reflux
Haynes et al. (2012)	21	9	Ache; leaking, abdominal distension and infection in the site of gastrostomy
Hubbard (2016)	12	7	Leaking
Patel et al. (2014)	7	5	Leaking; granulation tissue and infection in the site of gastrostomy
Stehr et al. (2008)	5	1	Granulation tissue in the site of gastrostomy
Vowinkel et al. (2015)	12	3	Ulceration and infection in the site of gastrostomy

The study by Hubbard¹⁰ was composed of adults aged between 18 and 33 years, and all of them received an oral diet and GTT feeds as the main contributors to nutritional intake, offering, on average, 26 kilocalories/kg of body weight and 1.1 grams of protein/kg of body weight.

Regarding nutritional status (Table 3), in four studies, longitudinal anthropometric data were presented in terms of SDS^{4,9,11,12}, as well as descriptive analyses of changes in weight and height after GTT placement. Colomb et al.¹² reported the best outcomes. The increases in weight ranged from 0 to +4.5 SDS (mean +1.2), and the increases in height ranged from 0 to +2.55 SDS (mean +1.0). The study by Haynes et al.⁸ was the only one with unsatisfactory nutritional status after GTT placement for most patients. In that study, more than half of the patients fell to a lower weight, and 74%, to lower height percentiles. Overall, of the 78 patients whose nutritional data were presented, improvement was

reported for 54 individuals, maintenance was reported for 11, and a worse condition was reported for 13 of them.

Two studies compared the outcomes in the nutritional state of individuals with and without GTT retrospectively^{10,12}. Colomb et al.¹² evaluated children without GTT at approximately 6 years of age with a weight/height adequacy ratio of 84% and a height/age adequacy of 100%. In the study by Hubbard¹⁰ with adult patients, the mean BMI of patients without GTT was a lower-than-normal 15.4 kg/m², while the mean BMI of those with GTT was a normal 20.2 kg/m².

Positive results in QoL were reported in all studies focusing on such outcomes, regardless of the evaluation method^{4,7-9,11,12}. Haynes et al.⁴ reported that parents expressed reduced stress levels about the child's feeding process. In the subsequent study from the same research group,⁸ a scale of intensity for evaluating QoL after GTT, with reference values ranging from 0 (very dissatisfied) to 10 (extremely satisfied) being used. Most respondents reported maximum satisfaction with the procedure, although they also described that issues such as GTT leaks affected daily life. In the study by Colomb et al.¹², nine out of 12 children and their families considered GTT a means of improving QoL. Patel et al.¹¹ followed the participants for 12 months and reported that all parents were satisfied with the procedure. In the study by Stehr et al.,⁷ parents reported that eating became more effective and less stressful, and they also observed their children being more physically active with less severe blisters and faster healing. Vowinkel et al.⁹, in a long-term perspective study, observed that children and parents accepted the GTT placement well, both physically and psychologically. They also associated it with reduced stress during feeding and amelioration of the chronic constipation without negatively affecting EB-related cutaneous manifestations.

Table 3 Nutritional status and quality of life in individuals with and without gastrostomy

Author (year)	Nutritional status evaluation			Quality of Life (QoL) subjective evaluation		
	Parameter of evaluation / Reference	Results	Effectiveness	Type of evaluation	Results	Effectiveness
Colomb et al. (2012)	Anthropometric data / SDS	Mean weigh Z-score increment: +1,2 (0 to +4,5 SDS) Mean height Z-score increment: +1,0 (0 to +2,5 SDS) <u>Subjects without gastrostomy:</u> Study subjects: 9 Growth velocity for weight: stable in 3 children Growth velocity for height: stable in 5 children Mean decrease in weight Z-score: 0.9 SDS (loss of 1.2 ± 1.0 when compared with the best weight) Mean height Z-score decrease: 0.2 SDS (loss of 0.5 ± 0.8 when compared with the best height) Weight/height ratio: 84 ± 11% (last follow-up); Height/Age ratio: 100 ± 5% (last follow-up)	Yes	Subjective /Report from children and parents	75% reported improved QoL	yes
Haynes et al. (1996)	Anthropometric data / SDS	Mean increase in weight: 0.9 SDS (0.44 to 1.35) Mean increment in height: 0.42 SDS (0.05 to 0.79)	yes	Subjective/Report form parents	100% reported reduced stress with feeding	yes
Haynes et al. (2012)	Anthropometric data / Percentile	Weight: increase in percentile in 21% of subjects, maintenance in 26% and reduction in 53%. Height: increase in percentile in 16% of subjects; maintenance in 10%; and 74% decreased	No	Satisfaction scale from 0 to 10	100% scored between 5 and 10	yes

Hubbard (2016)	Anthropometric data / Percentile	Body mass index: 8 participants (66.6%) increased; 3 (25%) kept and 1 (8,33) % decreased Mean body mass index: 20.2 kg/m ² Height: 100% gained or kept percentile (from GTT insertion up to 18 years of age) <u>Subjects without gastrostomy:</u> Study subjects: 5 Mean body mass index: 15.4 kg/m ² Height: 80% patients reached height within the reference range (at 18 years)	yes	-	-	-
Patel et al. (2014)	Anthropometric data / SDS	Mean weight Z-score change: - 0,61 (- 2.3 to 2.0) Mean height Z-score change: 0.71 (-1.8 to 1.0)	yes	Subjective / report from parents	100% of parents satisfied with GTT	yes
Stehr et al. (2008)	Anthropometric data / Percentile	Body mass index/age (1 subject): < 3 rd percentile before GTT and on 50 th percentile (after 24 months of GTT placement) Height and weight: significant improvement for all subjects	yes	Subjective / report from parents	Parents reported: -more efficient feeding, no longer stressful -less severe blistering, faster healing	yes
Vowinkel et al. (2015)	Anthropometric data / SDS	Body mass index: +0.61 SDS (after 24 months of GTT placement)	yes	Subjective / report from children and parents	-notably reduced mental stress, particularly with feeding between parents and children -improvement of chronic obstipation	yes

DISCUSSION

This systematic review allowed us to gather the currently available results in the literature and to evaluate the effectiveness of GTT on the nutritional status and QoL of individuals with EB. In general, GTT is an approach for helping patients who are unable to maintain adequate oral intake and who need long-term nutritional support secondary to a wide spectrum of situations. For patients with EB, the indication for GTT tube placement is still complex since it is necessary to consider not only its potential beneficial effects on the patient's nutritional state and QoL, but also to evaluate its impact on their blistering skin and on the systemic healing process.

Although GTT feeding has been used in most worldwide reference centres for patients with EB, the evaluation of its effectiveness has been poorly and scarcely reported. Despite the small number of studies, this review included patients of a wide range of ages and, regardless of age, outcomes were generally positive for nutritional status. Haynes et al.⁸ suggested that indication for GTT should be individually defined when oral food intake is not enough to reach nutritional requirements but before malnutrition becomes a complication. For these patients, Hubbard¹⁰ emphasizes that early placement of a GTT tube might prevent malnourishment and offer them more adequate linear growth. According to Colomb et al.¹² it is desirable to establish more objective criteria for indicating GTT for these group of patients, such as a continuous decrease in weight gain or height for at least one year or a loss of one or more SDS on growth curves, despite periodic and near nutritional monitoring.

Not all studies in this review described and detailed the characteristics of the GTT diet, which makes it difficult to compare the outcomes and even define the best caloric and nutritional profile for patients with BD. Data about caloric and protein supply are important variables for structuring well-based knowledge of their nutritional needs. None of the studies evaluated the effect of specific immunonutrients or compared different dietary prescriptions, which limits the evaluation of the effectiveness of this alternative dietary treatment for people with EB.

All included studies were case series. Therefore, there were no control groups, as each patient was his/her own control based on growth information before and after GTT

placement. Studies that included results from individuals without GTT^{10,12} did not meet the criteria for being considered control groups. Thus, although most of the studies met the quality criteria for being considered case series, the conclusions of this review are not based on the highest level of scientific evidence.

GTT-related complications were reported in the studies, and they did not differ from those observed in patients with other diseases. A systematic review by Baker et al¹³ evaluated the various techniques for GTT placement in children and the frequency of complications, describing excessive leakage, infection, pain, granulation tissue, erosion, ulceration and non-healing skin as the main issues. In patients with EB with pre-existing impaired wound healing, chronic inflammation and potential gastrointestinal dysfunction, GTT placement was associated with the same frequency of those complications⁸. Colomb et al.¹², despite having the highest percentage of participants with complications, described improvement in nutritional status and QoL after GTT placement. The only study that reported unfavourable nutritional status outcomes also described complications for most participants⁸. However, in that study, satisfaction with the GTT approach was high. It is possible that in some cases, GTT tube placement does not improve nutritional status but it prevents its worsening. Even among those patients who experienced worsened nutritional status, it is difficult to establish if it was GTT-related or if GTT minimized a more severe nutritional loss. In this context, for a better understanding of the impact of GTT tube placement on those individuals' systemic energy metabolism, it is important to develop tools for recognizing the impact of other clinical variables potentially involved on their nutritional status.

Concerning GTT-related complication issues, the studies in this review did not clearly define the moment at which they awoke after GTT tube placement. Nevertheless, the small number of patients who have GTT tubes removed might indicate that most of the issues were transitory, not dysfunctional or even resolved.

Until the year 2009, there was no validated QoL assessment instrument for patients with EB. In addition, all studies in this review were retrospective, justifying the type of evaluation they received. The EB-specific QoL measurement tool was developed by Frew et al.¹⁴, who proposed valid and reliable quantitative measurements in people with various subtypes of EB. Given its importance, most studies included GTT-related QoL as an outcome. Nevertheless, the approaches used in those studies were very subjective,

subject to risk of bias, and they did not apply validated instruments, which would allow the comparison of results and analysis of different aspects related to GTT-related QoL. Therefore, the fragility of tools and methods used in those studies limited their level of evidence.

The limitations of this systematic review are related to the reduced number of studies and to the case series observational design. Since EB is a rare disease, it is difficult to organize clinical trials with larger samples to provide higher levels of scientific evidence. Also, the currently available studies have not reached a consensus as to the best moment or nutritional criteria for GTT insertion. In this sense, it is suggested that clinical and research groups involved in this area take special care when publishing those data, presenting more detailed aspects of nutritional-caloric prescriptions using standardized parameters of nutritional status, as well as validated GTT-related QoL tools. In this way, more robust and consistent data shall be available, allowing more powerful analysis of GTT indications, the time of its placement and its overall impact on the patients' global health.

Although GTT tube insertion techniques and related surgical risks are important points to consider when the procedure is indicated, such aspects go beyond the scope of this review and were not specifically discussed in the respective articles. The GTT tube insertion techniques, including percutaneous endoscopic gastrostomy⁴, a non-endoscopic percutaneous image-guided approach⁷, endoscopic placement⁸, open operative placement⁸, endoscopically guided balloon dilatation⁹ and laparoscopic gastrostomy¹¹, were briefly described in the papers. Nevertheless, the chosen approach always takes the patient's clinical background into account and is associated with the minimum potential to cause skin, pharyngoesophageal mucosa and intraabdominal viscera injuries.

In conclusion, the current data suggest that GTT is a safe and effective approach for improving nutritional status and QoL in patients with EB. Although not a risk-free procedure, subjective data on satisfaction and improvement of QoL have been clearly reported by patients and their relatives.

Table S1 Questionnaire used for evaluating the risk of bias in the included studies

Questions	Article						
	Colomb et al., 2012	Haynes et al., 1996	Haynes et al., 2012	Hubbard, 2016	Patel et al., 2014	Stehr et al., 2008	Vowinkel et al., 2015
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
10. Was statistical analysis appropriate?	Y	NA	NA	NA	NA	NA	NA
% Yes	100	90	90	90	80	80	60

REFERENCES

- 1 Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103-26.
- 2 Haynes L. Nutrition for babies with epidermolysis bullosa. London: Debra Edition 2008. Available at: <http://www.debra-international.org/patients/caring-for-someone-with-eb/nutrition-for-babies-and-children-with-eb.html> (last accessed 25 July 217).
- 3 Haynes L. Epidermolysis bullosa. In: *Clinical Paediatric Dietetics*, 3rd edn. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2007; 482-96.
- 4 Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N et al. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1996; 134: 872-9.
- 5 Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 289-301.
- 6 Institute JB. Joanna briggs institute reviewers' manual. Adelaide: The Joanna Briggs Institute 2014.
- 7 Stehr W, Farrell MK, Lucky AW et al. Non-endoscopic percutaneous gastrostomy placement in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 349-54
- 8 Haynes L, Mellerio JE, Martinez AE. Gastrostomy tube feeding in children with epidermolysis bullosa: consideration of key issues. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 277-84
- 9 Vowinkel T, Laukoetter M, Mennigen R et al. A two-step multidisciplinary approach to treat recurrent esophageal strictures in children with epidermolysis bullosa dystrophica. *Endoscopy* 2015; 47: 542-5.
- 10 Hubbard LD. Long-term outcomes in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa fed by a gastrostomy tube in situ. *Int J Dermatol* 2016; 55: 181-6.
- 11 Patel K, Wells J, Jones R et al. Use of a novel laparoscopic gastrostomy technique in children with severe epidermolysis bullosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 621-3.
- 12 Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C et al. Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short- and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. *Br J Dermatol* 2012; 166: 354-61.
- 13 Baker L, Beres AL, Baird R. A systematic review and meta-analysis of gastrostomy insertion techniques in children. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 718-25.
- 14 Frew JW, Murrell DF. Quality of life measurements in epidermolysis bullosa: tools for clinical research and patient care. *Dermatol Clin* 2010;

ARTIGO 2: “Resting energy expenditure and protein balance in people with Epidermolysis
Bullosa”

Link de acesso para a versão publicada:

https://www.researchgate.net/publication/321245027_Effectiveness_of_Gastrostomy_for_Improving_Nutritional_Status_and_Quality_of_Life_in_Patients_with_Epidermolysis_Bullosa_A_Systematic_Review

SUMMARY

Background: Epidermolysis bullosa (EB) is a group of conditions characterised by fragility of the skin due to mutations in structural proteins causing repeat blistering. The recessive dystrophic sub-type of EB (RDEB) strongly impacts on nutritional status and its clinical-metabolic condition has been compared with burned people. **Objectives:** We evaluated resting energy expenditure (REE) and presence of protein catabolism in people with RDEB. **Methods:** Ten subjects were evaluated (7 females; age range 4-33 years). The REE was assessed by indirect calorimetry and estimated by use of predictive equation. Nitrogen balance was calculated by protein intake determined through food intake record and 24-hour urinary urea excretion. An assessment of body surface area (BSA) with infected and non-infected skin lesions was completed by the patient or caregiver and applied to the nitrogen balance burn equation adapted to EB. **Results:** The REE values predicted by the equation were lower than the ones measured, except for two subjects. All subjects recorded high protein and energy intake, and in five of them protein intake was higher than 4g protein/kg/day. Even so, protein catabolism was observed in approximately 70% of the subjects, especially those with greater BSA of infected wounds. **Conclusions:** REE was generally underestimated by the predictive equation. Most subjects were catabolic (consistent with the percentage of BSA infected) despite high protein intake. This study supports the hypothesis that clinical and nutritional risk of people with RDEB are associated with increased REE and negative nitrogen balance, which reinforces the importance of nutritional support.

Key words: epidermolysis bullosa, nutrition, energy expenditure, nitrogen balance, catabolism

INTRODUCTION

Epidermolysis bullosa (EB) is a rare group of diseases characterized by skin fragility due to mutations in several structural proteins causing the repeated development of blisters ¹⁻³. The EB subtypes classified into four major groups and include EB simplex (EBS), Junctional EB (JEB), Dystrophic EB (DEB) with dominant (DDEB) or recessive (RDEB) types and Kindler syndrome ¹.

Among the types of EB that affect nutritional status, RDEB is one of the most severe ^{4,5}. People with RDEB, have limitations of ingestion and possibly absorption of nutrients ⁶. Nutritional needs will be increased, with blistering due to loss of body fluids rich in minerals and proteins and the needs of wound healing and presence of infection. Additionally, the destruction of the skin removes the external protective barrier, allowing for dissipation of heat and water, which may require more energy to maintain normal body temperature. The association of factors that limit intake and absorption of nutrients with those that increase nutritional needs can lead to anaemia, decreased immunocompetence, poor wound healing, increased risk of infection-and malnutrition ⁴.

The clinical and metabolic condition of EB has been compared to post Burn due to the presence of open skin lesions, infection risk, heat loss, increased protein turnover and high energy expenditure ⁶⁻⁸. Gamelli ⁹ was the pioneer to associating the hemodynamic response observed post burn to the conditions present in EB. In burn sufferers, the relationship between proportion of burned surface area and REE is well known, as well as protein catabolism ¹⁰⁻¹³. In the case of people with EB, REE appears to increase proportionally to the body surface area with blister involvement ⁷ and the supply of dietary energy and protein must be high in order to reduce catabolism and promote growth ^{4,7,14,15}.

Until now, information available about energy expenditure and protein catabolism in EB was scarce and based mainly on clinical practice and use of predictive equations ^{4,15,16}. Only one case study performed indirect calorimetry in 3 children with JEB and RDEB ⁷ and in another ¹⁷ REE was also measured by indirect calorimetry in an adult. No studies with nitrogen balance evaluation were identified in

people with EB. Our study investigated measured and predictive REE and the presence of catabolism in subjects with RDEB.

METHODS

Type of study and subjects

This is a descriptive study on adults and children with RDEB, assisted by the University Hospital of Brasília, Brazil, including review of medical records. Subjects younger than 4 years of age were excluded due to the constraint required during the indirect calorimetry and those with renal disease, due to possible errors in nitrogen balance results.

The Human Research Ethics Committee of Health Sciences Faculty of the University of Brasília (number 1.674.735) approved this study. Signed informed consent and assent term, when appropriate, were obtained from all subjects.

Nutritional status

The nutritional status was evaluated based on anthropometric data. Due to the fragility of the subjects' skin, the anthropometry comprised weight and height measurements, without the use of instruments that compressed the skin. Subjects wore light clothing and were barefoot for anthropometric evaluation. The height /age index (H/A) was evaluated using the percentile (*p*) proposed by the World Health Organization (WHO)¹⁸, according to sex. The body mass index (BMI) was applied to determine the nutritional status, according to age¹⁸⁻²⁰.

Estimation of percentage of infected and non-infected skin lesion of BSA

Estimates of percentage BSA lesion were based on EB Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support ¹⁴, a form which contain a representative image of a person from back and front, subdivided into a hundred small rectangles, each representing 1% of the body surface (Figure 1). Subjects or caregivers were instructed to colour yellow or pink the representative areas with infected skin lesions or non-infected, respectively. The calculation of % BSA wounded and infected was based on the sum of the areas painted yellow or pink. Form filling was performed at the time of dressing change, on the eve of the indirect calorimetry test. A trained dietitian reviewed the entire form on exam day.

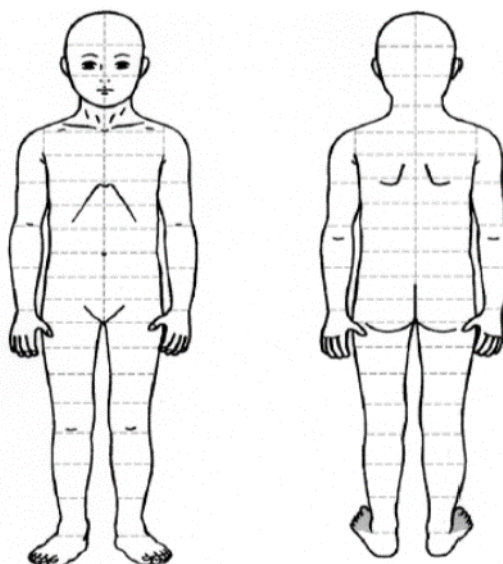


Figure 1 Guide to calculate the percentage of body surface with skin lesion

Resting energy expenditure measured by indirect calorimetry

The calorimeter uses the amount of inspired and expired gas exchanges to calculate energy expenditure ²¹. The canopy system was used during the test with no compression mask, since it is a light comfortable device with no pressure or contact with the patient's face. The participant was in the supine position, free of physical and psychological stress, fasted and awake ²². The test lasted 30 minutes, of which the results of the first 10 minutes were discarded. The output includes estimation of 24hr REE and the corresponding respiratory quotient (RQ).

Resting energy expenditure estimated by predictive equation

The Oxford equation ²³ was used to define the predicted REE (Table 1) . This equation is derived from the Schofield equation ²⁴, adapted for tropical countries. For subjects younger than 17 years who presented with H/A below 3th centile, age correction was performed ²⁵, using age at which current measured height corresponds to 25th centile of the WHO growth curves ¹⁸.

Table 1- Resting energy expenditure predicted by Oxford equation

Age	female (Kcal/day)	male (Kcal/day)
3-10 years	20.1 Weight + 507	23.3 Weight +514
10-18 years	11.1 Weight + 761	18.4 Weight + 581
18-30 years	13.1 Weight + 558	16.0 Weight + 545
30-59 years	9.74 Weight + 694	14.2 Weight + 593

Energy and protein intake

To estimate dietary energy and protein intake, subjects were instructed to complete a food record form. An explanatory note was provided in order to advise on how to describe: consumed foods, methods of preparation and quantify ingested foods. The software *CalcNut* ²⁶ containing the Brazilian Table of Food Composition ²⁷ was utilised for intake calculations. The total energy and protein intake in grams and per kilogram (kg) of body weight in 24 hours was calculated.

Nitrogen balance

For the calculation of nitrogen balance, the predicted equation for burned people was adapted ⁹, considering the percentage % of BSA with second and third degree burns as percentage % wounded/blistered and infected BSA, respectively ²⁸.

The estimation of urinary urea and urinary urea nitrogen was determined by 24-hour urine collection concomitant to food record completion. Urine analysis was performed by Kjeldahl method ²⁹ in the clinical analysis laboratory of University Hospital of Brasília.

The following equation was used to calculate nitrogen balance:

$$\text{NB (g)} = (\text{protein intake 24-hour (g)}/6.25) - \{ \text{UUN (g/24h)} + 4 [(0.2 \text{ g} \times \% \text{ BSA infected}) + (0.1 \text{ g} \times \% \text{ BSA wounded/blistered})] \},$$

NB = nitrogen balance; UUN = urinary urea nitrogen; % BSA = body surface area

Subjects who presented negative results of nitrogen balance were considered in protein catabolism and those with positive values were considered in anabolism. Subjects whose results of the equation were between - 1 and 1 were considered in nitrogen equilibrium ¹⁰.

Data analysis

The results were expressed in absolute values, per kg/body weight or percentage for each participant. The calculation of the percentage of differences between the variables allowed comparisons between the REE measured and predicted.

RESULTS

Ten people (7 females) with RDEB were evaluated, with ages ranging from 4 to 33 years. The socio-demographic characteristics, growth results and nutritional status are presented in Table 2. All subjects presented with malnutrition, BMI below recommended values, three of the six subjects younger than 17 years had a Height age below 1st centile, two were between 1st-3rd percentile and one between 3-5th percentiles. The difference between chronological and corrected age ranged from 1 year and 4 months to 5 years and 6 months. All Subjects were orally fed and only one (subject # 7) did not use a high energy/protein supplement.

Table 2 Socio-demographic characteristics, growth and nutritional status of subjects with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

Patient	Sex	Age	Corrected age *	H/A (percentile)	BMI (kg/m ²)	Nutritional status **
1	F	4y 8m	3y 3m	1 ^o - 3 ^o	11.9	severe thinness
2	F	7y 7m	6y 3m	1 ^o - 3 ^o	12.0	thinness
3	M	12y 11m	7y 11m	< 1 ^o	13.4	thinness
4	F	13y	9y 9m	< 1 ^o	14.5	thinness
5	F	16y 7m	11y 1m	< 1 ^o	10.3	severe thinness
6	F	16y 7m	12y 10m	3 ^o – 5 ^o	12.9	severe thinness
7	M	21y	NA	NA	17.6	thinness
8	F	22y	NA	NA	16.7	severe thinness
9	M	23y	NA	NA	12.2	severe thinness
10	F	33y	NA	NA	17.5	thinness

BMI -body mass index; M-male; F-female; y-years, m-months; NA- not applicable

*age correction considering age at the current height at *p*25 of the WHO growth curves

** thinness: ≤ 17 years BMI: 1^o – 3^o and Adults BMI: 17 – 18.4 kg/m²;
severe thinness: ≤ 17 years com BMI < 1^o and Adults BMI < 17 kg/m²

Table 3 shows the results of REE measured and predicted, and nitrogen balance. Consistently the REE values predicted by the equation were lower than the values measured, except for two adolescents (subjects # 5 and # 6). The magnitude of the differences between the measured and predicted values, however, was quite varied. As expected, the highest values of REE (kcal/ kgW), measured or predicted, were found in children (subjects # 1 and # 2), with values greater than 50 kcal /kgW.

Regarding nitrogen balance results, it was not possible to evaluate patient # 5 due to the presence of chronic renal disease. All subjects presented high protein intake, and in six of them the intake was higher than 4g protein/kgW. Even with increased protein intake, six were catabolic (negative nitrogen balance) with subjects with the greatest % BSA with lesions among them. All subjects with infected skin lesions were in catabolism, and those with highest levels presented with >23% BSA with lesions.

The energy intake ranged from 43kcal/kgW to 135kcal/kgW. All subjects consumed more energy than is recommended for the general population. The two subjects with highest energy consumption per kilogram of weight were in anabolism.

Table 3 Measured and predicted rest energy expenditure; energy intake, nitrogen balance and its components in subjects with EBDR

Patient	Sex	Corrected age *	% BSA with non-infected lesion	%BSA with infected lesion	Respiratory quotient	REE predicted **		REE measured by IC		Difference REE measured and predicted (%)	Energy intake (kcal/kg)	Protein intake		Urinary urea nitrogen (g/day)	Nitrogen balance (grammes)	Nitrogen balance conclusion
						kcal/day	kcal/kg	kcal/day	kcal/kg			g	g/kg body weight			
1	F	3y 3m	15	0	0.89	726	67	747	68	- 2.8	75	44	4.01	2.91	-1.91	catabolic
2	F	6y 3m	13	3	0.82	816	53	973	63	- 16.0	95	81	5.24	2.78	-2.52	catabolic
3	M	7y 11m	20	0	0.89	989	48	1111	54	-10.9	130	85	4.18	3.42	2.23	anabolic
4	F	9y 9m	22	0	0.90	1032	39	1093	42	-5.6	135	138	5.27	5.17	8.05	anabolic
5 ^a	F	11y 1m	20	0	0.82	1047	41	1000	39	+4.7	130	149	5.79	NA	NA	NA
6	F	12y 10m	27	0	0.82	1024	43	1023	43	+0.1	57	29	1.22	3.27	- 9.42	catabolic
7	M	21y	17	0	0.96	1164	30	1508	39	-22.8	45	59	1.49	1.83	0.62	balance
8	F	22y	28	4	0.93	1193	25	1484	31	-19.6	59	109	2.25	8.63	-5.57	catabolic
9 ^b	M	23y	0	16	0.89	929	39	1233	51	-24.7	74	99	4.12	4.71	- 1.70	catabolic
10	F	33y	23	7	0.83	1130	25	1402	31	-19.4	43	70	1.56	4.68	- 8.27	catabolic

REFERENCES

1. Intong LRA, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):70-7.
2. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA 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 Dermatol*. 2008;58(6):931-50.
3. Fine J-D, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103-26.
4. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):289-301.
5. Zidorio APC, Leão DOD, de Carvalho KMB, Dutra ES. Nutritional outcomes in children with epidermolysis bullosa: Long-term follow-up. *Nutr Hosp*. 2018;35(2).
6. Fine J-D, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367–84.
7. Lechner-Gruskay D, Honig PJ, Pereira G, McKinney S. Nutritional and metabolic profile of children with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 1988;5(1):22-7.
8. Lechner-Gruskay D. Nutritional assessment of the child with junctional and recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Philadelphia. Thesis. Drexel University; 1986.
9. Gamelli RL. Nutritional problems of the acute and chronic burn patient: relevance to epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1988;124(5):756-9.
10. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care*. 2007;11(4):R90.
11. Goran MI, Peters EJ, Herndon DN, Wolfe RR. Total energy expenditure in burned children using the doubly labeled water technique. *Am J Physiol Metab*. 1990;259(4):E576–85.

12. Tancheva D, Arabadziev J, Gergov G et al. Comparison of estimated energy requirements in severely burned patients with measurements by using indirect calorimetry. *Ann Burns Fire Disasters*. 2005;18(1):16.
13. Tayek JA, Blackburn GL. Goals of nutritional support in acute infections. *Am J Med*. 1984;76(5):81–90.
14. Haynes L. Clinical practice guidelines for nutrition support in children with epidermolysis bullosa including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB). 2007.
15. Zidorio APC, Dutra ES, Leão DOD, Costa IMC. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: Literature review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2).
16. Haynes L. Clinical practice guidelines for nutrition support in children with epidermolysis bullosa including Tool to help identify nutritional compromise (THINC) in EB. 2007. Available at: http://www.debra.org.uk/uploads/resources/EB_Guidelines_Final_for_web.pdf: (last accessed 13 August 2018).
17. Bonada Sanjaume A, Azón A, Guillén Rey N et al. Estado nutricional y gasto energético en paciente con epidermiólisis ampollosa hereditaria distrófica. *Nutr Hosp*. 2004;19:58.
18. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>(last accessed 19 August 2018).
19. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1995: 452 p. WHO Technical Report Series No.: 854. Swiss Fr 71.00. *J Biosoc Sci* [Internet]. 1998 Jan 1;30(1):135-44. Available at: <https://www.cambridge.org/core/article/physical-status-the-use-and-interpretation-of-anthropometry-report-of-a-who-expert-committee-who-technical-report-series-no-854-pp-452-who-geneva-1995-swiss-fr-7100/9B4A856BF12419A5E208050DD7E103E8> (last accessed 19 August 2018).
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional- Sisvan [Internet]. 200.17.213.49. Brasília; 2011. Available at: <http://200.17.213.49/lib/exe/fetch.php/projetos:obesidade:sisvannormatecnica.pdf> (last accessed 19 August 2018).

21. Oshima T, Berger MM, De Waele E et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr.* 2017;36(3):651–62.
22. Haugen HA, Chan L-N, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(4):377–88.
23. Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1133–52.
24. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39:5–41.
25. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(5):575–9.
26. Costa THM da, organizador. CalcNut: plataforma para cálculo de dieta [Internet]. Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Available at : https://fs.unb.br/nutricao/calcnut/?page_id=47 (last accessed August 2018)
27. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP. Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: UNICAMP/NEPA, 2011. 161 p. Available at: <http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php?ativo=tabela> (last accessed 10 September 2018).
28. Montes SF, Barbosa MH, Sousa Neto AL de. Aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes queimados internados em um Hospital de Ensino. *Rev Esc Enferm USP.* 2011; 45: 369-373.
29. Jacobs SC. Assessment of automated nitrogen analysis of biological fluids with reference to the Kjeldahl method. *J Clin Pathol.* 1968 Mar;21(2):218-9.
30. Suman OE, Mlcak RP, Chinkes DL, Herndon DN. Resting energy expenditure in severely burned children: Analysis of agreement between indirect calorimetry and prediction equations using the Bland–Altman method. *Burns.* 2006;32(3):335–42.
31. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci.* 1918;4(12):370–3.
32. Institute of Medicine. National Research Council. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (macronutrients). Washington (DC): National Academy Press; 2005. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/10490> (last accessed 16 March 2018)

33. Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and bullous skin diseases. *Clin Dermatol*. 2010;28(6):627–43.
34. Bello YM, Falabella AF, Schachner LA. Management of epidermolysis bullosa in infants and children. *Clin Dermatol*. 2003;21(4):278–82.
35. Jotterand Chaparro C, Moullet C, Taffé P et al. Estimation of Resting Energy Expenditure Using Predictive Equations in Critically Ill Children: Results of a Systematic Review. *J Parenter Enter Nutr*. 2018;
36. McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ et al. Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. *J Parenter Enter Nutr*. 2003;27(1):21–6.
37. De Cosmi V, Milani GP, Mazzocchi A et al. The metabolic response to stress and infection in critically ill children: the opportunity of an individualized approach. *Nutrients*. 2017;9(9):1032.
38. Dickerson RN. Using nitrogen balance in clinical practice. *Hosp Pharm*. 2005;40(12):1081–7.
39. Joint WHO. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007;(935):1.
40. Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C et al. Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short-and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):354–61.

6 CONCLUSÃO

No presente trabalho, foi realizado o estudo clínico-nutricional de pessoas com EB, no que se refere à efetividade da gastrostomia e à avaliação do gasto energético e do catabolismo proteico. Os resultados são apresentados a seguir.

- A revisão sistemática sobre a gastrostomia em pessoas com EB mostrou que, embora esse não seja um procedimento livre de riscos, é adequado e efetivo para melhorar o estado nutricional e a qualidade de vida de pessoas com EB.
- A avaliação do gasto energético revelou que os participantes do estudo apresentam gasto energético de repouso aumentado quando comparado ao estimado por equação preditiva.
- A relação entre o consumo energético e o consumo proteico demonstrou que apenas aqueles participantes menores de 17 anos, que apresentaram consumo energético igual ou acima de 130kcal por kg de peso corporal estavam em anabolismo, o que pode indicar a necessidade de alto consumo energético para melhor aproveitamento da proteína dietética em pessoas com EBDR.
- A análise do balanço nitrogenado indicou catabolismo proteico relacionado à magnitude da superfície corporal atingida por bolhas sem infecção e bolhas infeccionadas. Ressalta-se que os participantes com consumo proteico entre 4g e 5g de proteínas por kg de peso corporal apresentaram menor catabolismo proteico ou não apresentaram catabolismo.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese confirmou os relatos de experts baseados em suas experiências clínicas quanto ao comprometimento nutricional das pessoas com EB dos tipos mais graves estar relacionado, dentre outros aspectos, às necessidades energéticas e proteicas aumentadas devido às lesões de pele e à dificuldade de satisfazer suas necessidades nutricionais por via oral.

O estudo sobre as doenças raras é limitado pela principal característica que define estas entidades, a baixa frequência. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (78) prevê a inserção do nutricionista no atendimento a essas pessoas nos casos de erro inato do metabolismo. Os resultados deste estudo direcionam para o entendimento de que é imprescindível também o cuidado nutricional especializado para as pessoas com EB dos tipos mais graves ou que apresentam risco nutricional. Ressalta-se a necessidade do estabelecimento de protocolos clínicos em que estejam previstas ações de avaliação periódica do estado nutricional e metas terapêuticas, como, por exemplo, protocolos para avaliação da inserção da GTT, em que o acompanhamento do estado nutricional possa ser realizado com a inclusão de avaliação periódica do catabolismo proteico e da possibilidade ou não de se atingir as necessidades energéticas por via oral. Estas ações têm como resultados positivos a melhoria da evolução clínica e, conseqüentemente, da qualidade de vida, a redução de custos e a expectativa maior de sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Fine J-D, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103-26.
2. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA 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 Dermatol*. 2008;58(6):931-50.
3. Oliveira ZNP de, Périgo AM, Fukumori LMI, Aoki V. Immunological mapping in hereditary epidermolysis bullosa. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):856-61.
4. Fine J-D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):12.
5. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):635-40.
6. 2nd International Symposium of Pediatric Dermatology (Dermaped). 2018; Brazil.
7. Fine J-D, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):367-84.
8. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio JA consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):904-17.
9. Haynes L. Clinical practice guidelines for nutrition support in children with epidermolysis bullosa including Tool to help identify nutritional compromise (THINC) in EB. 2007. [acesso em 13 ago 2018] Disponível em: http://www.debra.org.uk/uploads/resources/EB_Guidelines_Final_for_web.pdf
10. Intong LRA, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):70-7.
11. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* [Internet]. 2010;28(2):289-301.
12. Zidorio APC, Dutra ES, Leão DOD, Costa IMC. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2).
13. Lechner-Gruskay D, Honig PJ, Pereira G, McKinney S. Nutritional and metabolic profile of children with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 1988;5(1):22-7.
14. Hubbard L, Haynes L, Sklar Met al. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: proceedings of a multidisciplinary team study day. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(6):579-84.
15. Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C et al. Nutritional outcome in children

- with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):354-61.
16. Kim K-Y, Namgung R, Lee SM et al. Nutritional outcomes in children with epidermolysis bullosa: the experiences of two centers in Korea. *Yonsei Med J.* 2014;55(1):264-9.
 17. Zidorio APC, Leão DOD, de Carvalho KMB, Dutra ES. Nutritional outcomes in children with epidermolysis bullosa: long-term follow-up. *Nutr Hosp.* 2018;35(2):265-270.
 18. Schwieger-Briel A, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I et al. Instrument for scoring clinical outcome of research for epidermolysis bullosa: a consensus-generated clinical research tool. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):41-52.
 19. Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(5):575-9.
 20. Barbosa GCT, Albertini Júnior J, Oliveria ZNP et al. Epidermólise bolhosa distrófica e juncional: aspectos gastrointestinais. *Pediatr (São Paulo).* 2005;27(2):87-94.
 21. Mortell AE, Azizkhan RG. Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):311-8.
 22. Haynes L, Mellerio JE, Martinez AE. Gastrostomy tube feeding in children with epidermolysis bullosa: consideration of key issues. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(3):277-84.
 23. Stehr W, Farrell MK, Lucky AW et al. Non-endoscopic percutaneous gastrostomy placement in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(3):349-54.
 24. Haynes L. Nutritional support for children with epidermolysis bullosa. *Br J Nurs [Internet].* 2006;15(20):1097-101.
 25. Hubbard LD. Long-term outcomes in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa fed by a gastrostomy tube in situ. *Int J Dermatol.* 2016;55(2):181-6.
 26. Patel K, Wells J, Jones R et al. Use of a novel laparoscopic gastrostomy technique in children with severe epidermolysis bullosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):621-3.
 27. Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N et al. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1996;134(5):872-9.
 28. Gamelli RL. Nutritional problems of the acute and chronic burn patient: relevance to epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1988;124(5):756-9.
 29. Lechner-Gruskay D. Nutritional assessment of the child with junctional and recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Drexel University; 1986.

30. Beça A, Egipito P, Carvalho D, et al. Avaliação do balanço azotado no doente queimado. 2010;23(5): 883-890.
31. Wilmore DW. The metabolic management of the critically ill. Springer Science & Business Media; 2012.
32. Tancheva D, Arabadziev J, Gergov Get al. Comparison of estimated energy requirements in severely burned patients with measurements by using indirect calorimetry. *Ann Burns Fire Disasters*. 2005;18(1):16.
33. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1621-30.
34. Dias ACF, Silva Filho AA, Cômodo ARO, Tomaz BA, Ribas DF, Spolidoro J, et al. Gasto energético avaliado pela calorimetria indireta. *Proj Diretrizes Assoc Médica Bras e Cons Fed Med*. 2009;1-13.
35. Oshima T, Berger MM, de Waele Eet al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the Icalic study group. *Clin Nutr*. 2017;36(3):651-62.
36. Kamimura MA, Avesani CM, Draibe SA, Cuppari L. Gasto energético de repouso em pacientes com doença renal crônica. *Rev Nutr*. 2008;21(1): 75-84.
37. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci*. 1918;4(12):370–3.
38. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39:5–41.
39. Food and Agriculture of the United Nations. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome: FAO/WHO; 1985.
40. Food and Agriculture of the United Nations. Human energy requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome: FAO/WHO; 2004. Acesso em 5 de dezembro de 2018 : Disponível em: <http://www.fao.org/3/a-y5686e.pdf>
41. Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):1133-52.
42. Wahrlich V, dos Anjos LA. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. *Cad Saúde Pública*. 2001;17(4):801-17.
43. Bursztein S, Saphar P, Singer P, Elwyn DH. A mathematical analysis of indirect calorimetry measurements in acutely ill patients. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(2):227-30.
44. McClave SA, Lowen CC, Kleber MJet al. Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. *J Parenter Enter Nutr*. 2003;27(1):21-6.
45. Institute of Medicine. National Research Council. Dietary reference intakes for

- energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (macronutrients). Washington (DC): National Academy Press; 2005. [acesso em: 16 Mar 2018] Disponível em : <http://www.nap.edu/catalog/10490>.
46. Tayek JA, Blackburn GL. Goals of nutritional support in acute infections. *Am J Med.* 1984;76(5):81-90.
 47. Hauschild DB, Ventura JC, Mehta NM, Moreno YMF. Impact of the structure and dose of protein intake on clinical and metabolic outcomes in critically ill children: a systematic review. *Nutrition.* 2017;41:97-106.
 48. Long CL, Schaffel N, Geiger 1Wet al. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN.* 1979;3:452-6.
 49. Kagan RJ, Matsuda T, Hanumadass Met al. The effect of burn wound size on ureagenesis and nitrogen balance. *Ann Surg.* 1982;195(1):70.
 50. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am.* 1979;63(5):11.103-15.
 51. Dickerson RN. Using nitrogen balance in clinical practice. *Hosp Pharm.* 2005;40(12):1081-7.
 52. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(5):617-24.
 53. Moshfegh AJ, Borud L, Perloff B, LaComb R. Improved method for the 24-hour dietary recall for use in national surveys. *FASEB J.* 1999;13(4):A603.
 54. Marchioni DML, Slater B, Fisberg RM. Aplicação das Dietary Reference Intakes na avaliação da ingestão de nutrientes para indivíduos. *Rev Nutr.* 2004;17(2):207-16.
 55. Lanigan JA, Wells JCK, Lawson MSet al. Number of days needed to assess energy and nutrient intake in infants and young children between 6 months and 2 years of age. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(5):745.
 56. Alcock NW. Laboratory tests for assessing nutritional status. *Mod Nutr Heal Dis.* 1998;927.
 57. Burge JC, Choban P, Mcknight Tet al.. Urinary ammonia plus urinary urea nitrogen as an estimate of total urinary nitrogen in patients receiving parenteral nutrition support. *J Parenter Enter Nutr.* 1993;17(6):529-31.
 58. Prelack K, Dwyer J, Yu Y-Met al. Urinary urea nitrogen is imprecise as a predictor of protein balance in burned children. *J Am Diet Assoc.* 1997;97(5):489-95.
 59. Konstantinides FN, Radmer WJ, Becker WK et al. Inaccuracy of nitrogen balance determinations in thermal injury with calculated total urinary nitrogen. *J Burn Care Rehabil.* 1992;13(2):254-60.
 60. Maicá AO, Schweigert ID. Avaliação nutricional em pacientes graves. *Rev Bras*

- Ter Intensiva. 2008;20(3):286-95.
61. Bingham SA, Cassidy A, Cole TJ, et al. Validation of weighed records and other methods of dietary assessment using the 24h urine nitrogen technique and other biological markers. *Br J Nutr.* 1995;73(4):531-50.
 62. Johansson G, Bingham S, Vahter M. A method to compensate for incomplete 24-hour urine collections in nutritional epidemiology studies. *Public Health Nutr.* 1999;2(4):587-91.
 63. Jakobsen J, Pedersen AN, Ovesen L. Para-aminobenzoic acid (Paba) used as a marker for completeness of 24 hour urine: effects of age and dosage scheduling. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(1):138-42.
 64. Bingham SA, Williams R, Cole T, et al. Reference values for analytes of 24-hour urine collections known to be complete. *Ann Clin Biochem.* 1988;25(6):610-9.
 65. Ziegler EE, O'Donnell AM, Stearns G, et al. Nitrogen balance studies with normal children. *Am J Clin Nutr.* 1977;30(6):939-46.
 66. Cunha HFR da, Rocha EEM da, Hissa M. Protein requirements, morbidity and mortality in critically ill patients: fundamentals and applications. *Rev Bras Ter intensiva.* 2013;25(1):49-55.
 67. Morton RW, Traylor DA, Weijs PJM, Phillips SM. Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(2):124-30.
 68. Briassoulis G, Tsorva A, Zavras N, Hatzis T. Influence of an aggressive early enteral nutrition protocol on nitrogen balance in critically ill children. *J Nutr Biochem.* 2002;13(9):560-9.
 69. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional-Sisvan [Internet]. 200.17.213.49. Brasília; 2011 [acesso em: 19 ago. de 2018]. Disponível em: <http://200.17.213.49/lib/exe/fetch.php/projetos:obesidade:sisvan/normatecnica.pdf>
 70. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards [Internet]. Geneva: WHO; 2016. [acesso em: 19 ago. de 2018]. Disponível em : <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
 71. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1995: 452 p. WHO Technical Report Series No.: 854. Swiss Fr 71.00. *J Biosoc Sci* [Internet]. 1998 Jan 1;30(1):135-44. [acesso em: 19 ago. de 2018]. Disponível em : <https://www.cambridge.org/core/article/physical-status-the-use-and-interpretation-of-anthropometry-report-of-a-who-expert-committee-who-technical-report-series-no-854-pp-452-who-geneva-1995-swiss-fr-7100/9B4A856BF12419A5E208050DD7E103E8>

72. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. J Nutr. 1994;124:2245s-2317s.
73. Costa THM da, organizador. CalcNut: plataforma para cálculo de dieta [Internet]. Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. [acesso em 16 de ago. de 2017]. Disponível em: https://fs.unb.br/nutricao/calcnut/?page_id=47
74. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (Nepa). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Campinas: Unicamp; 2004.
75. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro:IBGE; 2011.
76. Montes SF, Barbosa MH, Sousa Neto AL de. Rev Esc Enferm USP. 2011; 45: 369-373.
77. Jacobs SC. Assessment of automated nitrogen analysis of biological fluids with reference to the Kjeldahl method. J Clin Pathol. 1968 Mar;21(2):218-9.
78. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde–SUS, Brasília: MS; 2014. acesso em 16 de dez. de 2018]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido



Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição
Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) ou seu filho a participar do projeto de pesquisa “Metabolismo Energético e Proteico e Composição Corporal de Crianças e Adultos Jovens Portadores de Epidermólise Bolhosa”, sob a responsabilidade do pesquisador Ana Paula Caio Zidório. O projeto visa descrever e analisar os métodos para estimativa das necessidades energéticas, o balanço nitrogenado e a composição corporal em pessoas com EB. O objetivo desta pesquisa é conhecer as necessidades energéticas, a composição corporal e o catabolismo proteico em portadores de EB.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que o seu e/ou o nome do seu filho, não aparecerão sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-los(as).

A sua participação ou a de seu filho se dará por meio de:

1. Exame de Calorimetria indireta: duração aproximada de 30 minutos deitado, onde será medido o oxigênio respirado. Será necessário jejum e o exame será no laboratório de Nutrição Clínica da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB, em data a combinar.
2. Exame de Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (densitometria corporal): duração aproximada de 5 minutos deitado, onde feixes de luz medem a composição corporal. Não será necessário jejum e o exame será realizado no Hospital Universitário de Brasília da UnB, em data a combinar. Conforme a rotina anual de solicitação de exames para as pessoas com EB. A radiação deste exame é mínima não causando prejuízos a saúde.
3. Coleta de urina de 24 horas: durante um dia deverá ser coletada toda a urina. Você receberá orientações detalhadas sobre a coleta. A urina será analisada pelo laboratório de Análises Clínicas do HUB, conforme a rotina anual de solicitação de exames para as pessoas com EB.
4. Registro Alimentar: durante um dia deverá ser registrado em formulário próprio, todo o alimento e a respectiva quantidade consumida. Você receberá orientações detalhadas. O registro deverá ser feito um dia antes do exame de calorimetria indireta.
5. Exames bioquímicos: serão utilizados os resultados dos exames anuais de rotina (hemograma, creatinina sérica, ferritina e albumina) constante no prontuário do paciente, não será coletado sangue exclusivamente para a pesquisa.

Os riscos decorrentes da participação na pesquisa são:

1. Possibilidade de surgimento de bolhas devido ao paciente necessitar ficar deitado para a realização da Calorimetria (30 minutos). A fim de minimizar o risco será utilizado um colchão tipo casca de ovo para o exame de CI.
2. Possibilidade de contaminação cruzada devido a feridas na pele dos pacientes. Para minimizar o risco, as macas dos equipamentos serão higienizadas com álcool a 70% e será utilizado lençol descartável para forrar o colchão, que será trocado a cada procedimento.
3. Paciente sentir fome devido ao período necessário de jejum. Será avaliado o menor tempo possível de jejum para a realização do exame e ofertado lanche, sob organização das nutricionistas do projeto, logo após a realização do procedimento.

Se aceitar participar ou que seu filho participe, estará contribuindo para o melhor manejo clínico e estabelecimento de conduta nutricional direcionada para esta população específica.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Rúbricas: convidado: _____ Pesquisador: _____



Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição
Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana

Todas as despesas que o participante e seu acompanhante tiverem relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, poderá tirar a qualquer momento, com o pesquisador responsável ou o coordenador do projeto, através dos telefones (inclusive a cobrar) constantes no final deste documento.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome / assinatura

Pesquisador responsável – Ana Paula Caio Zidório
Doutoranda do Programa de Pós- Graduação em Nutrição Humana
Contatos: (61) 81142179/ email: anacaio@unb.br

Coordenador do projeto e orientador – Kenia Mara Baiocchi de Carvalho
Departamento Nutrição da UnB/Contatos: (61) 81277427/ email: kenia@unb.br

Brasília, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE B - Termo de assentimento para crianças de 4 a 9 anos



Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição
Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana

TERMO DE ASSENTIMENTO Crianças de 4 a 9 anos

Convidamos você a participar do projeto de pesquisa “Metabolismo Energético e Proteico e Composição Corporal de Crianças e Adultos Jovens com EB”, sob a responsabilidade da pesquisadora Ana Paula Caio Zidório.

Queremos saber quanto de energia e proteína precisa uma criança com epidermólise e quanto de músculo e gordura tem a criança com epidermólise.

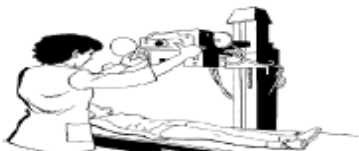
Se não quiser participar da pesquisa tudo bem!

E se depois quiser desistir tudo bem!

A pesquisa será feita na Universidade de Brasília.

O que faremos?

1. Medir o quanto de músculo e gordura você tem



2. Medir a quantidade de ar que você respira





3. Guardar o seu xixi em um frasquinho



4. Sua mãe ou alguém que cuida de você irá escrever em um papel o que você comeu



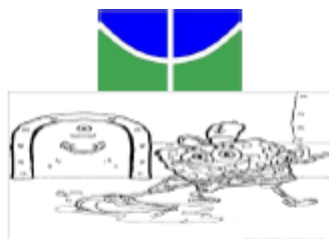
5. Eu irei procurar nos seus papéis do hospital o resultado dos seus exames de sangue



Estas exames que faremos não dói e terá um colchão bem fofinho para você ficar deitado.



Vamos deixar tudo bem limpinho para você usar no dia da pesquisa.



Quando acabar faremos um lanche bem gostoso!



Quer me perguntar alguma coisa?



Pode me ligar (inclusive a cobrar) ou enviar mensagem de whatsapp: (61) 981142179

Pesquisador responsável – Ana Paula Caio Zidório

Doutoranda do Programa de Pós- Graduação em Nutrição Humana

Contatos: (61) 81142179/ email: anacaio@unb.br

Escreva seu nome na linha se quiser participar

Brasília, ____ de ____ de ____.

APÊNDICE C - Termo de assentimento para crianças de 10 a 12 anos



Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição

Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana

TERMO DE ASSENTIMENTO Crianças de 10 a 12 anos

Convidamos você a participar do projeto de pesquisa “Metabolismo Energético e Proteico e Composição Corporal de Crianças e Adultos Jovens com EB”, sob a responsabilidade da pesquisadora Ana Paula Caio Zidório.

Queremos saber quanto de energia e proteína precisa uma criança com epidermólise e quanto de músculo e gordura tem a criança com epidermólise.

Se não quiser participar da pesquisa tudo bem!

E se depois quiser desistir tudo bem!

A pesquisa será feita na Universidade de Brasília.

O que faremos?

1. Um exame chamado DXA, que dura uns 5 minutos. Uma luz passará por cima do seu corpo medindo a quantidade de músculo e gordura você tem.



2. Avaliação do ar que você respira para saber o quanto de energia o seu corpo gasta. Você precisará ficar deitado por 30 minutos com um capacete e precisa estar por 3 horas sem comer.



3. Guardar o xixi que você fizer em um frasco durante um dia e depois levar o xixi para o laboratório para avaliação.



4. Você com auxílio do seu responsável precisam anotar a sua alimentação durante um dia para que eu avalie o seu consumo de energia e proteína.



5. Vamos ver no seu prontuário (livro de anotações sobre a sua saúde) o resultado do seu exame de sangue.



Os exames são considerados seguros, mas iremos tomar algumas precauções:

1. Usar um colchão bem macio para o exame:



2. Deixar o local do exame e o aparelho bem limpo



3. Quando acabar o exame vamos fazer um lanche



Alguma dúvida

Pode me ligar (inclusive a cobrar) ou enviar mensagem de whatsapp: (61) 981142179

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos para outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der.

Os resultados da pesquisa vão ser publicados em uma revista, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

Pesquisador responsável – Ana Paula Caio Zidório

Doutoranda do Programa de Pós- Graduação em Nutrição Humana

Contatos: (61) 81142179/ email: anacaio@umb.br

Se concorda em participar assine na linha abaixo

Assinatura

Brasília, ____ de ____ de ____.

Rúbricas: Pai/responsável: _____ Pesquisador: _____

APÊNDICE D - Termo de assentimento para adolescentes de 13 a 17 anos



Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição

Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana

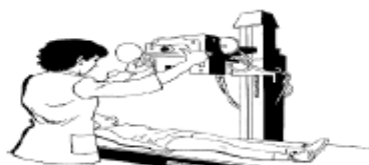
TERMO DE ASSENTIMENTO Adolescentes de 13 a 17 anos

Convidamos você a participar do projeto de pesquisa “Metabolismo Energético e Proteico e Composição Corporal de Crianças e Adultos Jovens com EB”, sob a responsabilidade da pesquisadora Ana Paula Caio Zidorio. Queremos saber sobre as necessidades energéticas, a composição corporal e o quanto gasta de proteína o corpo de uma criança com EB. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu não terá nenhum problema se não aceitar ou desistir depois. A pesquisa será feita na Universidade de Brasília, onde os participantes farão os seguintes exames:

1. Exame de Calorimetria indireta: duração aproximada de 30 minutos deitado, onde será medido o oxigênio respirado. Será necessário jejum de 3 horas.



2. Exame chamado DXA (densitometria corporal): duração aproximada de 5 minutos deitado, onde feixes de luz medirão a composição corporal. A radiação deste exame é mínima, não causando prejuízos a saúde.



1. Coleta de urina de 24horas, onde durante um dia deverá ser coletada toda a urina. Você receberá orientações detalhadas sobre a coleta. Registro Alimentar: durante um dia deverá ser registrado em formulário próprio, todo o alimento e a respectiva quantidade consumida. Você receberá orientações detalhadas. O registro deverá ser feito um dia antes do exame de calorimetria indireta.

2. Exames bioquímicos: serão utilizados os resultados dos exames anuais de rotina (hemograma, creatinina sérica, ferritina e albumina) constante no seu prontuário, não será coletado sangue exclusivamente para a pesquisa.

Os exames são considerados seguros, mas iremos tomar algumas precauções:

- Possibilidade de surgimento de bolhas devido ficar deitado para a realização da calorimetria. A fim de minimizar o risco será utilizado um colchão tipo casca de ovo.
- Possibilidade de contaminação cruzada devido a feridas na pele dos pacientes. Para minimizar o risco, as macas dos equipamentos serão higienizadas com álcool a 70% e será utilizado lençol descartável para forrar o colchão, que será trocado a cada procedimento.
- Paciente sentir fome devido ao período necessário de jejum. Será avaliado o menor tempo possível de jejum para a realização dos exames e ofertado lanche, sob organização das nutricionistas do projeto, logo após a realização do procedimento.

Se você tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, poderá tirar a qualquer momento, com o pesquisador responsável, através do telefone (inclusive a cobrar ou mensagem de whatsapp) que estão no final deste documento. Caso aceite em participar, você estará contribuindo para o melhor entendimento sobre a doença e possibilitando futuramente melhor tratamento. Se você morar longe do local, nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte, para o dia dos exames.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

Pesquisador responsável – Ana Paula Caio Zidório

Doutoranda do Programa de Pós- Graduação em Nutrição Humana


Contatos: (61) 81142179/ email: anacaio@unb.br

Se concorda em participar assine na linha abaixo

Assinatura

Rúbricas: Pai/responsável: _____ Pesquisador: _____

APÊNDICE E - Procedimento operacional padronizado para realização da calorimetria indireta em pessoas com epidermólise bolhosa

 Universidade de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde Departamento de Nutrição Laboratório de Nutrição Clínica		CÓDIGO POP. LANUC 001
Título: Calorimetria Indireta em pessoas com Epidermólise Bolhosa		
REVISÃO 00	DATA 06/2016	PÁGINA 1 de 21
ELABORADO POR Daiana Constancio de Assis Graduanda em Nutrição	AVALIADO POR Ana Paula Caio Zidório Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Nutrição Humana	HOMOLOGADO POR Eliane Said Dutra Professora Doutora do Departamento de Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília Kênia Mara Baiocchi de Carvalho Professora Doutora do Departamento de Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Equipamento: Calorímetro Invoice Sistema Vmax® 29

Objetivo: Padronizar o procedimento para execução de calorimetria indireta em pessoas com Epidermólise Bolhosa.

Campo de Aplicação: LANUC – Laboratório de Nutrição Clínica, localizado na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Definição/Siglas:

Canopy: capacete transparente ventilado;

Ctrl + Alt + Del: *control + alternate + delete*;

Sensor de Fluxo: ferramenta que verifica a variação do fluxo;

IMC: Índice de massa corporal;

Responsabilidade: Coordenação do LANUC

Tempo médio de execução do exame com paciente: 40 a 60 minutos.

Descrição das atividades:

1. Preparação para o exame

Tarefa: Preparo do local do exame e calibração do equipamento
Responsável: Pesquisador Principal
Recursos necessários: <ul style="list-style-type: none">• Equipamentos: Aparelho de ar condicionado; Calibrador; Calorímetro CareFusionVmax®; Colchão caixa de ovo; Computador Completo com Software do calorímetro; Maca; Sensor de Fluxo.• Insumos: Álcool 70%; Lanche para o paciente; Lençol descartável; Papel toalha;
Atividades críticas: <ul style="list-style-type: none">✓ Conferir o funcionamento dos aparelhos de ar condicionado;✓ Verificar a disponibilidade do lanche para o paciente após o término do exame.
Cuidados especiais: <ul style="list-style-type: none">✓ Encaixar o <u>conector cinza</u> no sensor de fluxo de forma com que a depressão ao redor do conector encaixe no pino do sensor de fluxo; para retirar deve-se apertar as laterais que possuem linhas em relevo e puxar;✓ Desconectar as <u>mangueiras do sensor de fluxo</u> com cuidado para o conector não ficar no sensor de fluxo;✓ Colocar <u>colchão caixa de ovo</u> sob a maca (é importante que todas as extremidades estejam cobertas para não causar nenhum trauma quando o paciente deitar na maca).
Procedimentos básicos: <ul style="list-style-type: none">• Ligar o ar condicionado na temperatura de 17° C com a tecla swing acionada;• Pegar o calibrador, o sensor de fluxo, <i>canopy</i> com mangueira, borrifador com álcool 70% e papel toalha;• Higienizar o colchão da maca com auxílio do álcool 70% e papel toalha;• Forrar a maca com lençol descartável;• Colocar o colchão caixa de ovo sobre a maca cobrindo todas as extremidades;• Higienizar o <i>canopy</i> com auxílio do álcool 70% e papel toalha;• Colocar o <i>canopy</i> em cima da maca com a mangueira enrugada voltada para parte de trás;• Acoplar o conector branco ao calibrador com a parte mais larga voltada para fora;

- Colocar o calibrador em frente ao monitor com a esfera preta para o lado direito;
- Pegar o conector cinza, mangueira enrugada com ponta branca e mangueira lisa com ponta cinza no suporte ao lado do calorímetro;
- Acoplar o conector cinza com o encaixe do conector voltado para o vão do sensor de fluxo até ouvir o “click”;
- Acoplar o sensor de fluxo no conector branco no calibrador;
- Conectar no orifício lateral direito do sensor de fluxo a mangueira enrugada, com o corpo voltado de frente para o lado esquerdo do Calorímetro;
- Conectar no orifício lateral esquerdo do sensor de fluxo a mangueira lisa;
- Ligar os aparelhos da direita para a esquerda: estabilizador, calorímetro e CPU;
- Ligar a impressora;
- Digitar, simultaneamente, *ctrl + alt + del* no teclado do computador;
- Digitar “Enter” ao aparecer a tela para digitar senha – NÃO TEM SENHA;
- Abrir o *software* VMax® localizado na área de trabalho do computador;
- Abrir os gases O₂ e CO₂, girando as válvulas conforme orientação para “abrir” ou “open”;
- Selecionar a opção “Flow sensor calibration” para calibrar o sensor de fluxo;
- Digitar F1 para iniciar a calibração;
- Bombear (puxando a esfera preta preto afastando-a do calibrador e depois aproximando-a dele) o calibrador duas vezes;
- Selecionar “Space to continue” para continuar;
- Aguardar a contagem regressiva de 15 segundos de estabilização;
- Esperar a barra ser preenchida completamente de verde na janela de título “Max flow sensor 0”;
- Bombear devagar, na tela do gráfico amarelo aparecerá uma linha preta teste a qual ainda não faz parte da calibração;
- Continuar bombeando devagar até aparecer a linha vermelha; Bombear aumentando a velocidade gradativamente de forma que a linha vermelha toque todas as faixas amarelas do gráfico gradualmente na parte positiva (superior) e na parte negativa (inferior) – Sempre que a calibração for concluída na faixa amarela do lado direito, o quadrado da esquerda ficará verde; Quando todos os quadrados ficarem verdes aparecerá outra tela de calibração com fundo branco;
- Bombear devagar o calibrador (aparecerá uma linha preta teste) e aumentar gradativamente até o aparecimento da linha azul;
- Bombear de forma que a linha azul perpassa as linhas vermelhas horizontais do gráfico gradativamente até tocar as extremidades superior e inferior do gráfico;
- Ao finalizar a tela ficará paralisada;
- Selecionar a tecla F3 para salvar;
- Aguardar o software retornar para tela inicial.

Resultados esperados:

Sala preparada para execução do exame;

Calibração do sensor de fluxo concluída.

Ações corretivas:

- ✓ **Temperatura ambiente alta:** verificar se o ar condicionado está ligado na temperatura mínima e aguardar a redução da temperatura ambiente;
- ✓ **Os requisitos mínimos de calibração foram cumpridos “Minimum calibration requirement shave been met”:** refazer a calibração do gráfico amarelo, porque provavelmente nem todos os quadrados do lado direito do

<p>gráfico foram preenchidos de verde. Digitar F1 e reiniciar o procedimento de calibração.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ “Warning” – <i>one more the verify Stokes exceed the +/- 3% accuracy standards</i>: digitar F1 e reiniciar a calibração. ✓ Caso os quadrados do gráfico amarelo não fiquem verdes, digitar “esc” para voltar e F1 para reiniciar a calibração;

2. Recepção do Paciente

Tarefa: Recepção do paciente
Responsável: Pesquisador auxiliar
Recursos necessários: <ul style="list-style-type: none"> • Insumos: <ul style="list-style-type: none"> Caneta esferográfica; FORLANUC. 001; Formulário do recordatório alimentar
Atividades críticas: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Verificar o cumprimento das recomendações: jejum
Cuidados especiais: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Verificar se todos os requisitos do FORLANUC. 001 foram cumpridos
Procedimentos básicos: <ul style="list-style-type: none"> • Preencher os dados pessoais do paciente; • Verificar o cumprimento das recomendações previamente solicitadas ao paciente e presentes no FORLANUC 001; • Assinalar com um “X” se o jejum foi realizado; • Preencher as informações subsequentes no FORLANUC. 001.
Resultados esperados: Preenchimento correto do FORLANUC. 001; Paciente com todas as recomendações atendidas.
Ações corretivas: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Paciente não realizou jejum no tempo adequado: cancelar o exame ou solicitar ao paciente que o mesmo aguarde o tempo adequado de jejum para a realização da calorimetria.

3. Antropometria

Tarefa: Aferição da antropometria do paciente
Responsável: Pesquisador responsável e auxiliar
Recursos necessários: <ul style="list-style-type: none"> • Balança; • Estadiômetro vertical; • Fita métrica inelástica; • FORLANUC. 002; • Álcool 70%; • Papel toalha; • Caneta esferográfica.
Atividades críticas: Aferir a altura do paciente sem forçar a extensão de seus braços e pernas.
Cuidados especiais: <ul style="list-style-type: none"> ✓ A balança deve estar sobre uma superfície plana, firme e lisa;

- ✓ Não forçar a extensão dos membros inferiores ou superiores, caso o paciente não consiga ficar ereto.
- ✓ Realizar a aferição da altura com fita métrica, em pacientes com dificuldade para ficar em pé, solicitar ao paciente que deite na maca e aferir o peso junto com o acompanhante e depois descontar o peso do acompanhante;
- ✓ Na aferição de altura com fita métrica inelástica não pressionar o joelho dos pacientes para baixo, não forçar a extensão do membro;
- ✓ Caso o paciente não consiga esticar as pernas, realizar a aferição da altura estimada pela altura do joelho;
- ✓ Abaixar a parte móvel do estadiômetro levemente sobre a cabeça do paciente e segurar pois, se houver pressão excessiva há risco de formação de bolhas;
- ✓ Realizar a aferição da altura do joelho na perna esquerda, preferencialmente.

Procedimentos básicos:

- Aferição do peso

- Limpar a plataforma da balança;
- Ligar/Tarar a balança conforme as especificações do equipamento;
- Solicitar que o paciente retire acessórios, sapatos e esvazie os bolsos;
- Solicitar que o paciente suba na balança, no centro do equipamento, ereto sem a extensão forçada dos membros inferiores, com os pés juntos e braços estendidos ao longo do corpo;
- Caso o paciente seja cadeirante, realizar a aferição do paciente junto com o acompanhante e depois descontar o peso do acompanhante;
- Anotar o peso do paciente no FORLANUC. 001;

- Aferição do peso em pacientes cadeirantes

- Pesar o paciente no colo do acompanhante na balança;
- Pesar o acompanhante sozinho;
- Descontar o peso do acompanhante;

- Aferição da altura pela estimativa da altura do joelho

- Solicitar que o paciente fique sentado sobre a maca com as pernas projetadas para o lado de fora, fazendo um ângulo de 90° da perna com o joelho esquerdo;
- Colocar a parte inicial da fita inelástica na patela (rótula do joelho) e estender a fita paralelamente à perna até o calcanhar;
- Realizar duas medidas sucessivas, que devem ter variação máxima de 0,5 cm, se o valor obtido for superior, realizar uma terceira medição. E utilizar a média dos valores que se aproximam com menos de 0,5 cm;
- Registrar o valor sem arredondamentos no FORLANUC. 001;
- Usar a média das duas medições em cm e a idade em anos nas equações específicas;
- Solicitar que o paciente permaneça deitado para iniciar o exame.

- Equações para estimativa da altura do joelho:

6 a 18 anos:

$$\text{Altura (Branco/meninos)} = 2,22 \times (\text{Altura do Joelho em cm}) + 40,54$$

$$\text{Altura (Negro/meninos)} = 2,18 \times (\text{Altura do Joelho em cm}) + 39,60$$

$$\text{Altura (Branco/meninas)} = 2,15 \times (\text{Altura do Joelho em cm}) + 43,21$$

$$\text{Altura (Negro/meninas)} = 2,02 \times (\text{Altura do Joelho em cm}) + 46,59$$

18 a 60 anos:

$$\text{Altura (branco/homem)} = 71,85 + (1,88 \times \text{Altura do Joelho em cm})$$

$$\text{Altura (negro/homem)} = 73,42 + (1,79 \times \text{Altura do Joelho em cm})$$

$$\text{Altura (branco/mulher)} = 70,25 + (1,87 \times \text{AJ}) - (0,06 \times \text{idade em anos})$$

$$\text{Altura (negro/mulher)} = 68,10 + (1,87 \times \text{AJ}) - (0,06 \times \text{idade em anos})$$

Fonte: (Chumlea *et al.*, 1994)

- Aferição da altura alternativa da altura (quando não for possível identificar a rótula do joelho)

- Utilizar fita métrica inelástica;
- Solicitar que o paciente deite na maca, descalço e com a cabeça livre de adereços;
- Solicitar para o paciente ficar ereto, sem forçar a extensão do joelho, com o pescoço reto, queixo afastado do peito e braços estendidos ao longo do corpo;
- Solicitar que o paciente junte os pés, o máximo que conseguir, sem pressionar ou forçar sua extensão.
- Colocar a parte inicial da fita na parte superior da cabeça do paciente e solicitar ao acompanhante ou auxiliar no exame que segure;
- Esticar a fita em linha reta até o calcanhar do paciente;
- Registrar o valor sem arredondamentos no FORLANUC. 001;
- Solicitar que o paciente permaneça deitado para iniciar o exame.

Resultados esperados:

Peso e altura do paciente aferidos de forma correta.

Ações corretivas:

- ✓ Caso a balança não esteja calibrada: providenciar a calibração antes de chamar o paciente;
- ✓ Caso a balança não esteja sobre uma superfície plana, lisa e firme: mudar a balança de lugar antes de chamar o paciente;

4. Exame

Tarefa: Execução da calorimetria indireta

Responsável: Pesquisador principal e pesquisador auxiliar

Recursos necessários:

- Equipamentos:
 - Aparelho de vídeo;
 - Aparelho de ar condicionado;
 - Calibrador;
 - Calorímetro CareFusionVmax®;
 - Colchão caixa de ovo;
 - Computador Completo com Software do calorímetro;
 - Impressora
 - Maca;

<p>Sensor de Fluxo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insumos: Álcool 70%; Lanche para o paciente; Lençol descartável para cobrir a maca; Lençol de algodão para cobrir o paciente; Toalha de rosto grande e felpuda, macia; Travesseiro macio; Fronha de algodão.
<p>Atividades críticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Calibrar os gases O₂ e CO₂;
<p>Cuidados especiais:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ligar a ventilação do <i>canopy</i>; ✓ Verificar de 5 em 5 minutos se o paciente está se sentido bem e acordado;
<p>Procedimentos básicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forrar o colchão caixa de ovo com lençol de algodão; • Colocar a fronha de algodão no travesseiro; • Colocar travesseiro sobre o colchão caixa de ovo; • Solicitar que o paciente deite na maca; • Colocar toalha de rosto macia para proteger o ombro e o tórax do contato direto com o <i>canopy</i>; • Selecionar “<i>New study</i>”, na tela inicial do software; • Digitar os dados pessoais e antropométricos do paciente: na <i>ID</i>, as iniciais do nome completo; <i>Last name</i>: o último nome do paciente; <i>Firstname</i>: o primeiro nome do paciente; <i>Gender</i>: o gênero; <i>Date</i>: data do exame; <i>Date of birthday</i>: data de nascimento; <i>Age</i>: idade em anos <i>Race</i>: raça; <i>Height</i>: altura aferida em centímetros (cm); <i>Weight</i>: peso aferido em quilogramas (kg); • Selecionar <i>metabolicreference: Met Set 1</i>; • Digitar F3 para salvar; • Retirar o sensor de fluxo do calibrador e acoplar ao calorímetro com a grade voltada para dentro; • Retirar a mangueira enrugada do sensor de fluxo e acoplar ao calorímetro no orifício superior; • Selecionar “<i>ExerciseMetabolic Test</i>” na tela inicial do computador; • Selecionar “<i>Test Protocol</i>” na tela que abrir; • Selecionar <i>canopyStudy</i>; • Selecionar “<i>Start Test F1</i>”; • Digitar F1 para iniciar a calibração dos gases na próxima tela; • Aguardar a calibração dos gases que termina quando no canto inferior direito aparece no retângulo verde “<i>Calibration Complete</i>”; • Digitar F3 para salvar; • Retirar a mangueira enrugada do calorímetro e colocar novamente no sensor de fluxo; • Ligar a ventilação no calorímetro no botão localizado ao lado do sensor de fluxo; • Pegar o <i>canopy</i> na mesa de apoio, acoplar uma extremidade da mangueira no <i>canopy</i> e a outra no sensor de fluxo com o conector transparente que está dentro da caixa de armazenamento do sensor de fluxo;

- Colocar o *canopy* sobre a cabeça do paciente com a mangueira enrugada voltada para trás;
- Verificar se a toalha está protegendo as possíveis áreas de contato, e pressão, do *canopy* com tórax e ombros;
- Ligar vídeo para o paciente assistir de acordo com preferência;
- Apagar as luzes;
- Selecionar “*space to continue*”
- Verificar a cada 5 minutos, durante os 30 minutos de duração do exame, se o paciente está acordado e bem;
- Digitar F8 *Start* no canto inferior direito para iniciar o teste, a velocidade de ventilação deve ficar entre 30 e 35;
- Selecionar “*Exit/Pause*” passados os 30 minutos na barra de ferramentas na parte superior da janela. O tempo aparece na barra superior da janela do software;
- Selecionar “*End Test*” para finalizar o teste;
- Retirar o *canopy* do paciente e apoiar na mesa de apoio;
- Selecionar “*space to continue*”
- Solicitar que o paciente sente na maca;
- Selecionar “*Space to continue*” para continuar;
- Digitar F3 para salvar;
- Selecionar o tempo para cálculo no gráfico: escolher o tempo de 10 minutos a 30 minutos, porque os 10 minutos iniciais são de estabilização do paciente; (média da TMR);
- Na opção “*Averaging interval*” no canto inferior direito da tela selecionar 60;
- Digitar F3 para salvar;
- Digitar F8 “*reports*” para ter acesso ao relatório do exame;
- Imprimir selecionando a tecla “*print*” e para salvar selecionar “*print PDF*” (o arquivo ficará salvo na área de trabalho do computador);;
- Fechar o *software* selecionando “*exit*” na barra de ferramentas na parte superior da janela;
- Solicitar ao paciente que se levante ou, caso seja cadeirante, solicitar ao acompanhante o transporte da cadeira de rodas;
- Entregar o lanche ao paciente;
- Guardar o calibrador e o conector branco;
- Desligar o computador selecionando “*iniciar*” e, depois, “*desligar*”;
- Retirar o sensor de fluxo do calorímetro;
- Retirar as mangueiras e o conector do sensor de fluxo e colocá-las de volta no suporte ao lado esquerdo do armário do calorímetro;
- Guardar o sensor de fluxo, o calibrador e o conector branco;
- Desligar o calorímetro e o estabilizador da esquerda para direita;
- Fechar os gases girando as válvulas para o lado que indica “*fechar*” ou “*close*”;
- Higienizar o *canopy* com álcool 70% e papel toalha;
- Guardar o *canopy*, o borrifador com álcool e o papel toalha no armário;
- Descartar o lençol descartável;
- Desligar os aparelhos de ar condicionado;

Resultados esperados:

Exame realizado conforme padrão determinado.

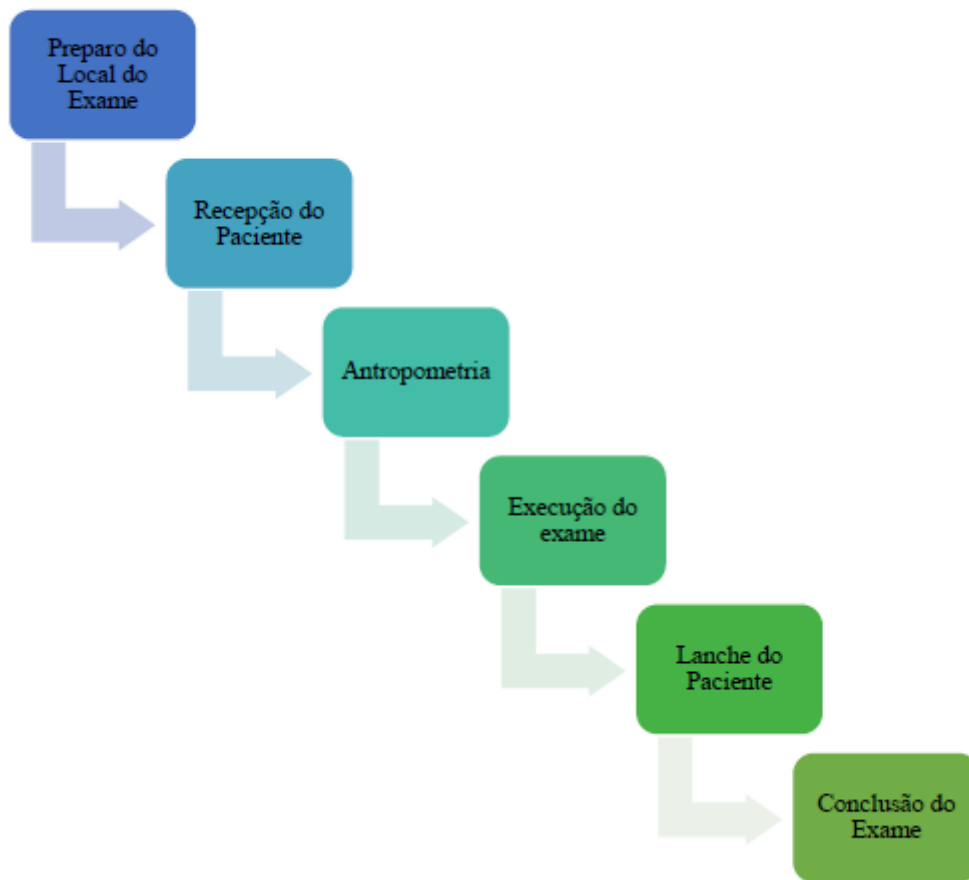
Local de exame em perfeitas condições de uso.

<p>Ações corretivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Erro na calibração: reiniciar o processo digitando F1; ✓ Mudança do quadrado de verde para vermelho: alterar velocidade de ventilação no canto inferior direito da tela para 35 e aguardar o quadrado ficar verde novamente; ✓ Canopy embaçado: verificar se a etapa de ligar a ventilação não foi realizada e conferir se o ventilador do calorímetro está ligado; ✓ O2 outside accuracy range: digitar F1 para realizar a calibração novamente; ✓ Soar o alarme: digitar F1 para silenciar o alarme;

5. Higienização dos utensílios

Tarefa: Higienização dos compartimentos
Responsável: Pesquisador Principal
<p>Recursos necessários:</p> <p>Sensor de fluxo/ mangueira Utensílio para submergir o compartimento Água destilada Sabão neutro</p>
<p>Atividades críticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Submergir os compartimentos em solução adequada.
<p>Cuidados especiais:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilizar apenas água destilada: o uso de água da torneira pode causar a oxidação dos pinos de sensores; ✓ Enxaguar cuidadosamente: qualquer desinfetante que permaneça nos pinos do sensor de fluxo pode resultar na não calibração do sistema.
<p>Procedimentos básicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lavar com água destilada e sabão neutro, agitando devagar; • Enxaguar com água destilada; • Submergir o compartimento em álcool 70% por 5 a 10 minutos; • Deixar secar; • Ligar o sensor ao sistema Vmax; • Selecionar <i><Flow Sensor Calibration></i>, <i><Clean></i>, <i><space bar></i> no menu principal para iniciar os 10 segundos do ciclo de limpeza.
<p>Resultados esperados:</p> <p>Compartimentos higienizados e esterilizados.</p>
<p>Ações corretivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Se alguma etapa da higienização for esquecida, recomeçar o processo desde o início.

Fluxograma:



Fotos da calorimetria

Calibrador



Canopy



Conector cinza



Mangueira enrugada



Mangueira lisa

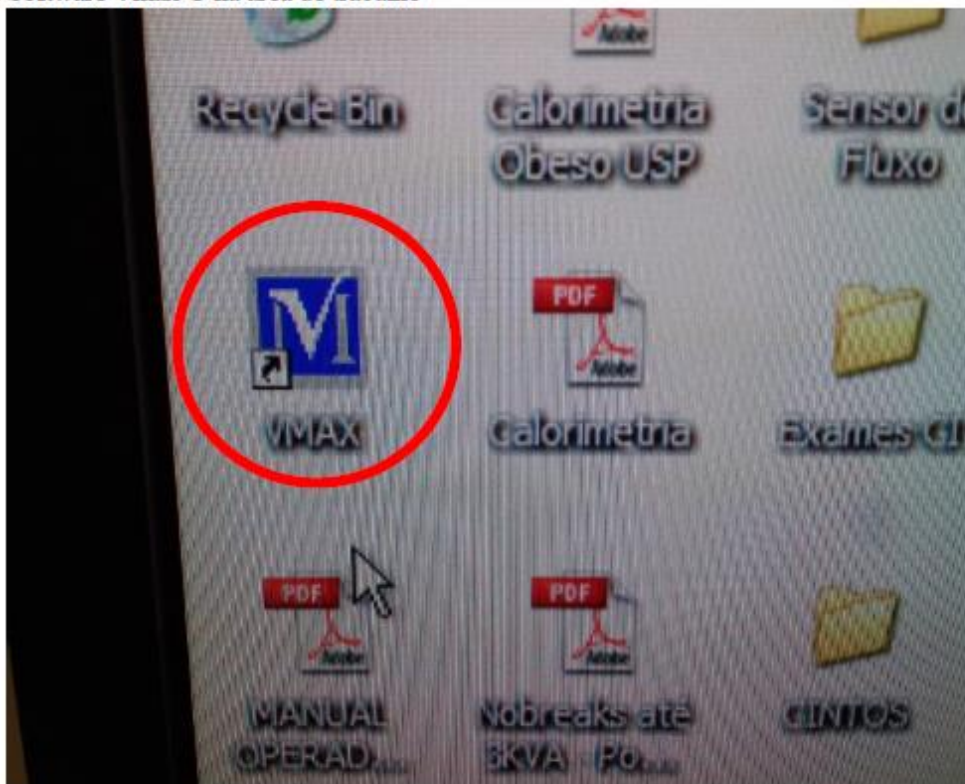


Sensor de Fluxo



Foto das telas do Software Vmax®

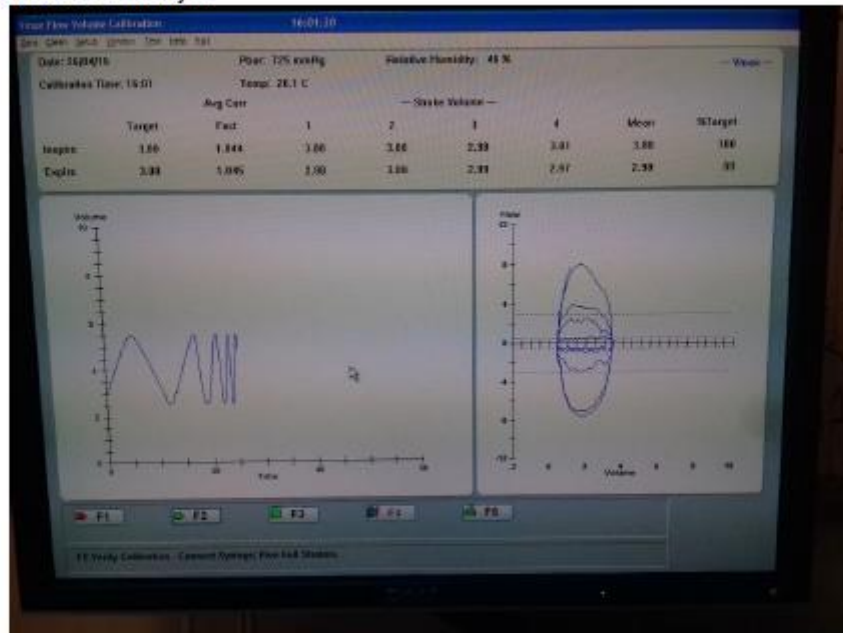
01. Software Vmax ® na área de trabalho



02. Tela inicial



03. Tela de calibração



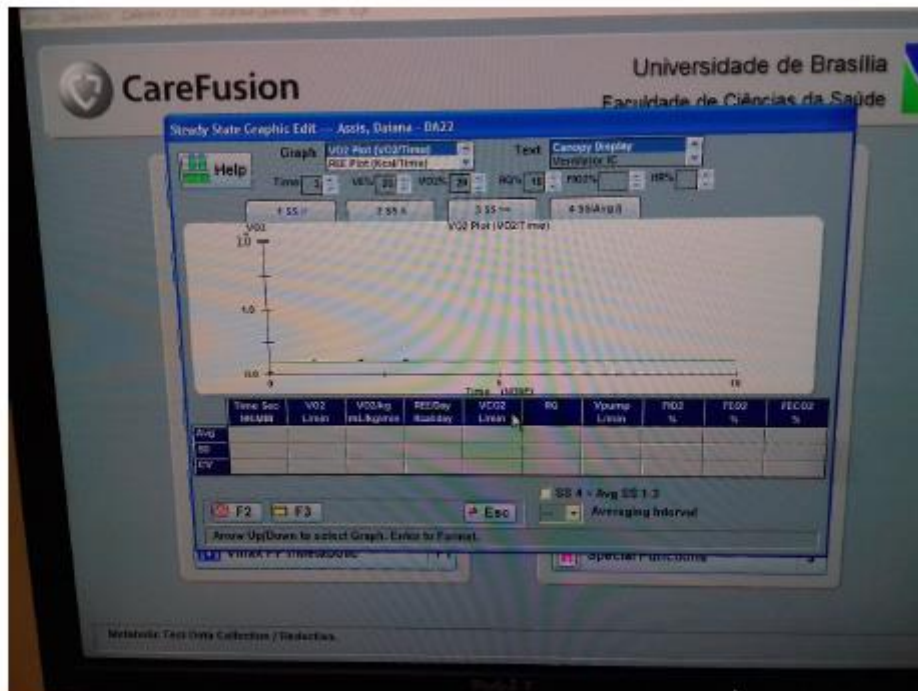
04. Tela de análise dos gases



05. Tela do exame



06. Tela de seleção do período do exame





Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

Departamento de Nutrição

Laboratório de Nutrição Clínica

FOR. LANUC 001 REGISTRO DE DADOS ANTROPOMÉTRICOS E DO
RECORDATÓRIO DA REFEIÇÃO PRÉ EXAME DE CALORIMETRIA

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Tipo de Epidermólise: _____

Peso: _____ kg Estatura: _____ m IMC: _____ kg/m²

Realizou o Jejum? Sim Não

Recordatório da última refeição:

Última refeição realizada: _____ Horário: _____

Alimento	Quantidade

APÊNDICE F - Recomendações aos pacientes para o exame de calorimetria indireta



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição
Laboratório de Nutrição Clínica

RECOMENDAÇÕES PARA O EXAME DE CALORIMETRIA INDIRETA

- Na véspera do exame no período noturno não consumir álcool, nicotina e alimentos que contenham cafeína, como por exemplo: café, chá mate, chá preto, refrigerantes, bebidas energéticas, chocolates, achocolatados e chá verde.
- Para realizar o exame é necessário que o paciente fique de jejum por 5 horas.
- Quando você chegar ao local do exame faremos um recordatório para saber quando foi a sua última alimentação e quais foram os alimentos ingeridos. E para verificar quais medicações você consumiu.
- Será aguardado um espaço de tempo de 30 minutos entre a sua chegada e o início do exame, onde você ficará deitado em colchão caixa de ovo e em ambiente calmo.
- Após o tempo de descanso será dado início ao exame. O exame não causa prejuízos ao paciente, a execução do mesmo se dá pela aferição da troca de gases da respiração do paciente com o calorímetro. O exame é realizado com o paciente deitado, em repouso, sem dormir, em maca com colchão caixa de ovo, lençol descartável e dura 30 minutos.
- Todos os equipamentos utilizados para o exame que entrem em contato com o paciente, serão higienizados antes e após o exame, conforme os padrões pré-estabelecidos.
- Solicitamos que traga um lençol de algodão, uma toalha de rosto macia e travesseiro fininho ou almofada para recosto da cabeça.
- Após o exame faremos um lanche.
- A realização do exame ocorrerá na Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, na Faculdade de Ciências da Saúde no Laboratório de Nutrição Clínica. Caso haja qualquer dúvida, entre em contato direto com o pesquisador: Ana Paula Caio Zidório (61) 981142179.

APÊNDICE G - Formulário de registro alimentar



Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição
Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana

FORMULÁRIO DE REGISTRO ALIMENTAR

Srs. Participante da pesquisa,

Segue abaixo um formulário para o registro de sua alimentação ou do seu filho. No dia anterior ao exame de calorimetria descreva detalhadamente o alimento e também a quantidade consumida de cada alimento, bebida e fórmula especializada (conforme o exemplo abaixo). A anotação deve ser feita logo após o consumo. Não altere a sua rotina alimentar ou a de seu filho.

A fim de auxiliar e esclarecer dúvidas será feito contato telefônico no dia anterior ao registro. Qualquer dúvida quanto ao preenchimento do formulário estou à disposição no número: Ana Paula (61) 81142179.

Exemplo:

Hora	Alimento	Quantidade
07:45	Bolacha água e sal	03 unidades
	Margarina com sal light	01 colher de sobremesa rasa
	Café	Meio copo de 200ml
	Leite integral	Meio copo de 200ml
	Banana nanica	01 unidade pequena (um palmo)
	Cubitan	Meio frasco

Orientações:

- Pode ser registrado o tamanho das porções dos alimentos que são comumente comprados e/ou consumidos em unidades definidas (por exemplo, o pão pela fatia, pedaços de frutas, bebidas em latas ou garrafas);
- Frutas colocar o tipo, como por exemplo: banana nanica;
- Devem ser registrados de forma detalhada o nome da preparação, a marca do alimento e a forma de preparação (exemplo: cozido, frito assado, etc.);
- Informações sobre a adição de sal, açúcar, óleo e molhos, se a casca do alimento foi ingerida e também se o alimento ou bebida consumido era regular, diet ou light.
- Se fez alguma receita em casa fornecer a receita





Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição
Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana



Colher nivelada



APÊNDICE H - Orientações aos pacientes para a coleta de urina de 24 horas



Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição

Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana

Projeto: Metabolismo Energético e Proteico de pessoas com Epidermólise Bolhosa

ORIENTAÇÕES PARA A COLETA DE URINA DE 24 HORAS

- Esvaziar a bexiga pela manhã, ao se levantar, desprezando esta urina.
- Marcar rigorosamente a hora.
- Afixar a etiqueta-lembrete a roupa de baixo e quando trocar a roupa de baixo afixar a etiqueta.
- Daí por diante, colher todas as urinas do dia e da noite seguinte.
- Para facilitar a coleta e evitar perda de urina poderá ser utilizado um funil (fornecido pela equipe do projeto)
- No dia seguinte, colher também a primeira urina, na mesma hora em que foi esvaziada a bexiga no dia anterior.
- Guardar toda urina de cada micção (nada deve ser desprezado).
- Não é necessário guardar separadamente qualquer uma das urinas. Logo que o primeiro frasco estiver cheio, passar para o segundo e assim por diante.
- Os frascos devem ser bem fechados e guardados em refrigerador, entre as micções.
- Não perder nenhuma porção de urina de qualquer micção. Se isto acontecer, haverá erro.
- Evitar excesso de líquidos no dia da coleta da urina. Durante as 24 horas de coleta, a ingestão de líquidos deve ser a habitual.
- Terminada a coleta, trazer ao laboratório toda a urina colhida nas 24 horas.
- Utilizar recipiente limpo, bem vedado (garrafa de água mineral vazia e com identificação, fornecida pela equipe do projeto).



Universidade de Brasília/Faculdade de Ciências da Saúde/Departamento de Nutrição

Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana

Projeto: Metabolismo Energético e Proteico de pessoas com Epidermólise Bolhosa

FÓRMULÁRIO DE REGISTRO DA COLETA DE URINA DE 24 HORAS

Data: _____

Horário de início da coleta: _____

Horário de término da coleta: _____

Caso tenha utilizado algum medicamento via oral ou tópico favor registrar o nome e a quantidade

Registre se houve algum problema durante a coleta de urina

ARTIGO 1: APÊNDICE 1 - Database search strategy

Appendix 1. Database search strategy

Database	Search (Jul 27 th , 2017)
EMBASE	"epidermolysis bullosa" AND ("child" OR "children" OR "male" OR "female" OR "adolescent" OR "adolescents") AND ("gastrostomy" OR "enteral feeding" OR "enteral nutrition")
LILACS	epidermolysis bullosa [Palavras] OR epidermólise bolhosa [Palavras] OR epidermolisis ampollares [Palavras]
PubMed	#1,"Search "epidermolysis bullosa" #2,"Search (#1) AND ("child" OR "children" OR "male" OR "female" OR "adolescent" OR "adolescent")" #3,"Search (#2) AND ("gastrostomy" OR "enteral feeding" OR "enteral nutrition")"
SCOPUS	TITLEABSKEY("epidermolysis bullosa" AND "gastrostomy" OR "enteral feeding" OR "enteral nutrition")
Web of Science	Terms ("epidermolysis bullosa") AND ("child" OR "children" OR "male" OR "female" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "adult" OR "adults" OR "woman" OR "man" OR "men" OR "women") AND ("gastrostomy" OR "enteral feeding" OR "enteral nutrition")
Google Scholar	With all of the words: "epidermolysis bullosa" With at least one of the words: gastrostomy, enteral feeding, enteral nutrition Where my words occurs: anywhere in the article
S Direct	("epidermolysis bullosa") and ("gastrostomy" OR "enteral feeding" OR "enteral nutrition").

ARTIGO 1: APÊNDICE 2 - Excluded articles and reasons for exclusion

Appendix 2. Excluded articles and reasons for exclusion (n = 6).

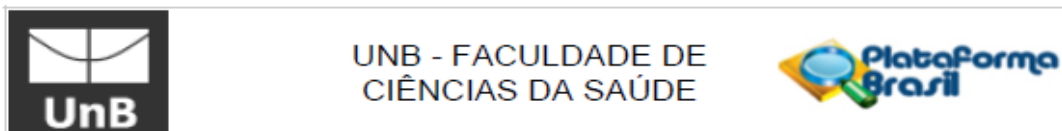
Author, Year	Reason for exclusion
Fine, 2008(1)	1
Hubbard, 2011(2)	3
Hubbard, 2015(3)	2
Mavili, 2010(4)	1
Mortel, 2010(5)	1
Patel, 2012(6)	1

Legend - Exclusion criteria: 1) Absence of outcomes about nutritional status/growth/quality of life; 2) Qualitative study; 3) Consensus/management/reviews/letters/conference abstracts/editorials

REFERENCES

1. Fine J-D, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;**46**(2):147-58.
2. Hubbard L, Haynes L, Sklar M, Martinez AE, Mellerio JE. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: proceedings of a multidisciplinary team study day. *Clin Exp Dermatol.* 2011;**36**(6):579-83; quiz 83-4.
3. Hubbard LD, Mayre-Chilton K. Quality of life among adults with epidermolysis bullosa living with a gastrostomy tube since childhood. *Qual Health Res.* 2015;**25**(3):310-9.
4. Mavili E, Amaral J, Healey A, Karsli C, Pope E, Connolly B. Percutaneous interventional radiology procedures in patients with epidermolysis bullosa: modifications and challenges. *Am J Gastroenterol.* 2010;**195**(2):468-75.
5. Mortell AE, Azizkhan RG. Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Clin Dermatol.* 2010;**28**(2):311-8, x.
6. Patel K, Wells J, Jones R, Browne F, Moss C, Parikh D. Laparoscopic gastrostomy placement in children with epidermolysis bullosa appears safe and effective. *Br J Dermatol.* 2012;**167**:139.

ANEXO A - Parecer de aprovação no comitê de ética em pesquisa da Universidade de Brasília



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Metabolismo Energético e Proteico e Composição Corporal de Crianças e Adultos Jovens com Epidermólise Bolhosa: estudo de uma série de casos

Pesquisador: Ana Paula Caio Zidório

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56639516.6.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.674.735

Apresentação do Projeto:

"Resumo:

A Epidermólise Bolhosa (EB) é uma doença rara, hereditária ou adquirida, que compreende um conjunto de afecções bolhosas crônicas, epiteliais e de mucosas, com diferentes quadros clínicos, de leves até formas letais, e diferentes modos de transmissão genética. Caracteriza-se por excepcional fragilidade na pele, onde ocorre o desenvolvimento de bolhas espontaneamente ou em resposta a traumatismos mecânicos insignificantes. A depender do tipo de EB, os pacientes podem apresentar diversas manifestações extras cutâneas que comprometem o estado nutricional. Esta pesquisa tem como objetivo estudar a necessidade energética, o gasto energético de repouso, as anormalidades de exames bioquímicos que podem vir a influenciar nas necessidades energéticas, a composição corporal e o balanço nitrogenado de crianças e jovens adultos com Epidermólise Bolhosa do Distrito Federal e entorno. Trata-se de um estudo descritivo e analítico de uma série de casos. Serão elaborados procedimentos operacionais padronizados, para realização do exame de absorciometria radiológica de dupla energia (DXA) e para o exame de calorimetria indireta (CI). A avaliação corporal será avaliada por meio do exame de DXA. O registro alimentar será utilizado para o conhecimento da ingestão proteica e a coleta de urina de 24 horas será realizada para conhecimento do nitrogênio excretado na urina. Com estes dois valores será

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.674.735

realizado o cálculo do balanço nitrogenado. E a partir do cálculo do balanço nitrogenado, determinado o grau de catabolismo proteico. Para a estimativa da necessidade energética por método preditivo, será identificada a superfície corporal atingida por bolhas, requisito necessário para inclusão na equação específica para pessoas com EB. Por fim serão avaliadas as anormalidades de exames bioquímicos (hemoglobina, albumina, ferritina) que podem influenciar nas necessidades energéticas. Considerando que a EB é uma doença com significativas repercussões clínicas e nutricionais e que são poucos os estudos que investigaram métodos de avaliação nutricional nesta doença, os resultados encontrados poderão contribuir para o direcionamento do manejo clínico e estabelecimento de conduta nutricional para esta população específica."

Os procedimentos da pesquisa são apresentados a seguir:

- **Elaboração de procedimentos operacionais padronizados (POPs) para os exames de CI e DXA:** Descrição detalhada de todas as medidas necessárias realização dos exames com adaptações para o portador de EB. Constarão nos POPs, os recursos materiais necessários para realização do exame, fluxograma de execução, as atividades críticas, os cuidados especiais e as ações corretivas.
- **Registro alimentar (RA):** Será utilizado para o conhecimento da ingestão proteica, a fim de proceder ao cálculo do Balanço Nitrogenado. Cada paciente ou responsável preencherá um formulário de registro alimentar no dia anterior ao exame de CI. Os cálculos dos registros alimentares serão realizados através da utilização do software NutWin versão 2.5 desenvolvido pelo Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP.
- **Identificação do percentual da superfície corporal com lesões de pele:** Para a estimativa da superfície corporal com lesões de pele, será realizado o preenchimento do formulário para identificação do percentual da superfície corporal com lesões de pele.
- **Coleta de urina de 24 horas, balanço nitrogenado e estimativa do grau de catabolismo:** Será realizada uma coleta de urina de 24 horas que ocorrerá no período concomitante ao registro alimentar. O cálculo do balanço nitrogenado se dará mediante uso de equação específica que considera as perdas por % de superfície corporal com lesão.
- **Calorimetria indireta e avaliação do metabolismo energético de repouso:** Será utilizado o aparelho de calorimetria indireta do laboratório de Nutrição Clínica da Faculdade de Ciências da Saúde, mediante sistema Canopy, onde o indivíduo respira dentro de uma campânula.
- **Estimativa do gasto energético por método preditivo:** Para estimativa do gasto energético diário dos pacientes com até 19 anos de idade e com EB dos tipos mais graves será utilizado o método

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.674.735

proposto do Birge. Para os outros casos será utilizada a recomendação de 100 a 150 % da EER.

- Absorciometria radiológica de dupla energia em pessoas com EB: A DXA determina o conteúdo de massa óssea, magra e de gordura (em gramas e percentual), usando um scanner de corpo inteiro Lunar Model 8548 (GE Medical Systems, USA). Os pacientes de EB acompanhados no HUB realizam este exame anualmente e os resultados do exame serão coletados do prontuário do paciente.
- Avaliação das anormalidades dos exames bioquímicos: Os exames séricos avaliados serão hemoglobina, albumina, ferritina e creatinina, que já fazem parte da rotina anual de exames das pessoas com EB, e cujos resultados serão resgatados dos prontuários dos pacientes e deverão ter não mais de 6 meses da data da coleta.

Trata-se de um estudo descritivo e analítico de uma serie de casos. A população do estudo será composta por pessoas com Epidermolise Bolhosa de todos os tipos, captados no serviço do HUB (atualmente o serviço de nutrição do HUB acompanha 12 pacientes de ambos os sexos). Serão incluídas crianças a partir dos 5 anos de idade e adultos jovens. A idade mínima para inclusão foi estabelecida em função do exame de DXA, que não avalia menores de 5 anos. Os pacientes com função renal comprometida serão incluídos no estudo, contudo não farão o balanço nitrogenado. Serão excluídos aqueles com graves feridas que impossibilitem a execução dos exames, comprometendo o bem estar do paciente e as mulheres que estiverem gestantes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar o gasto energético de repouso, a composição corporal, e o balanço nitrogenado de crianças e adultos jovens com Epidermolise Bolhosa.

Objetivo Secundário:

Elaborar procedimentos operacionais padronizados (POP) para medição do gasto energético de repouso por calorimetria indireta e avaliação da composição corporal por absorciometria radiológica de dupla energia; Investigar concordância entre os valores do gasto energético de repouso aferido por calorimetria indireta com os estabelecidos por métodos preditivos; Avaliar a proporção dos compartimentos corporais por meio da análise da composição corporal; Estimar o balanço nitrogenado a partir do consumo proteico e perdas nitrogenada; Avaliar as anormalidades dos exames bioquímicos que podem vir a influenciar no gasto energético de repouso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.674.735

Com relação aos riscos para realização do teste e posterior realização do procedimento em pacientes, identificou-se:

1. Risco: Possibilidade de surgimento de bolhas devido ao paciente necessitar ficar deitado para a realização da Calorimetria (30 minutos). Medida prevista: A fim de minimizar o risco será utilizado um colchão tipo casca de ovo.

2. Risco: Possibilidade de contaminação cruzada devido as feridas na pele dos pacientes.

Medida prevista: Higienização da maca dos equipamentos com álcool a 70% e uso de lençol descartável para forrar o colchão da maca para o exame de CI, que ser' trocado a cada procedimento.

3. Risco: Exposição excessiva do responsável pelo procedimento aos raios-x do DXA, por ser o mesmo técnico para todos os testes.

4. Medida prevista: O responsável pela condução do procedimento devera afastar-se do equipamento, na distancia de um metro, conforme orientacao da manual de instruções do equipamento.

5. Risco: Paciente sentir fome devido ao período necessario de jejum.

Medida prevista: Será avaliado o menor tempo possível de jejum para a realização dos exames e ofertado lanche, sob organização das nutricionistas do projeto, logo após a realização do procedimento.

Benefícios:

Com relação aos benefícios, teremos como produto final o estabelecimento de procedimentos para realização de DXA e CI específicos para os portadores de EB o que permitira a realização mais segura e eficaz dos exames. Os portadores de EB terão a sua composição corporal identificada através da DXA o que auxiliara no futuro acompanhamento do crescimento e desenvolvimento corporal. O conhecimento do metabolismo energético de repouso, através da realização da calorimetria indireta, auxiliara a estimativa da necessidade energética mais fidedigna para o planejamento dietético, ainda que a conduta nutricional não faça parte deste protocolo. Os pacientes terão detalhamento de sua condição clínico-nutricional, o que contribuirá para continuidade do seu acompanhamento ambulatorial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de doutorado do Programa de Pos-graduacao em Nutricao Humana da FS, de Ana Paula Caio Zidorio a ser orientado pela Profa. Dra Kenia Mara Baiocchi de Carvalho. Foi apresentado cronograma adequado e a coleta de dados esta prevista para o segundo semestre de

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.674.735

2016. O Orçamento apresentado e da ordem de R\$ 3.412,94 e cobrirá despesas com passagens e alimentação (lanche) para os participantes de pesquisa. Foi apresentado o TCLE e o TALE, pois a amostra deveria ser composta por crianças a partir dos 5 anos de idade e adultos jovens. Foi apresentado termo de concordância assinado pelo diretor do HUB, chefe do setor e da unidade clínica e de co-participante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos como resposta ao parecer consubstanciado no. 1.626.894:

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_703852.pdf" de 02/08/2016;

"tale13a17.pdf" de 02/08/2016;

"tale10a12.pdf" de 02/08/2016;

"tale5a9.pdf" de 02/08/2016;

"tcle.pdf" de 02/08/2016;

"respostaparecer.pdf" de 02/08/2016.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências emitidas pelo parecer consubstanciado no. 1.626.894:

1) Solicita-se apresentar TALE – termo de assentimento com linguagem acessível e adequada a faixa etária do convidado conforme item II.24 da Resolução CNS 466/2012. - Termo de Assentimento – documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais." A exemplo os termos: necessidades energéticas, a composição corporal e o catabolismo proteico.

Sugere-se a divisão por faixas etárias de 5 a 9 anos, 10 a 12 anos e 13 a 17 anos.

ANÁLISE: Foram apresentados 3 TALEs para as idades recomendadas, que estão adequados.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2) Solicita-se remover o formato de declaração do final do TALE, incorporando-o ao texto, pois se

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.674.735

trata de um convite e nao declaracao.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3) Solicita-se numerar paginas do TCLE e do TALE (ex: Pagina 1 de 2), para manter integridade do documento. PENDÊNCIA ATENDIDA.

CONCLUSÃO: Todas as pendências foram atendidas. Não há óbices éticos para a realização deste projeto. Protocolo de pesquisa está em conformidade com a Resolução CNS 466/2012 e Complementares.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_703852.pdf	02/08/2016 10:06:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale13a17.pdf	02/08/2016 10:05:58	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale10a12.pdf	02/08/2016 10:05:37	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale5a9.pdf	02/08/2016 10:05:24	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	02/08/2016 10:05:06	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	respostaparecer.pdf	02/08/2016 10:04:32	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	termo_de_concordancia.pdf	01/06/2016 20:53:46	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.674.735

Outros	coparticipante.pdf	01/06/2016 20:52:46	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	term_resp_comp.pdf	25/04/2016 22:07:18	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Anexo_b.docx	25/04/2016 19:32:26	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Anexo_b.pdf	25/04/2016 19:31:18	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Anexo_a.pdf	25/04/2016 19:30:38	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Anexo_a.doc	25/04/2016 19:30:13	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Apendice_e.pdf	25/04/2016 19:29:48	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Apendice_e.docx	25/04/2016 19:29:22	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Apendice_d.pdf	25/04/2016 19:28:57	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Apendice_d.doc	25/04/2016 19:28:20	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Apendice_a.pdf	25/04/2016 19:27:29	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Apendice_a.docx	25/04/2016 19:27:07	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	25/04/2016 19:23:48	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Prodetalhado.pdf	25/04/2016 12:22:53	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Projeto_resumido.docx	25/04/2016 12:21:01	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	carta_apresentacao.pdf	25/04/2016 12:18:36	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Curriculo_ana.pdf	25/04/2016 12:16:29	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Curriculo_eliane.pdf	25/04/2016 12:14:51	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Outros	Curriculo_kenia.pdf	25/04/2016 12:13:21	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	22/04/2016 14:36:16	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Prodetalhado.docx	22/04/2016 14:36:01	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento.docx	22/04/2016 14:34:26	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE



Continuação do Parecer: 1.674.735

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	22/04/2016 14:34:09	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto.docx	22/04/2016 14:32:05	Ana Paula Caio Zidorio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 11 de Agosto de 2016

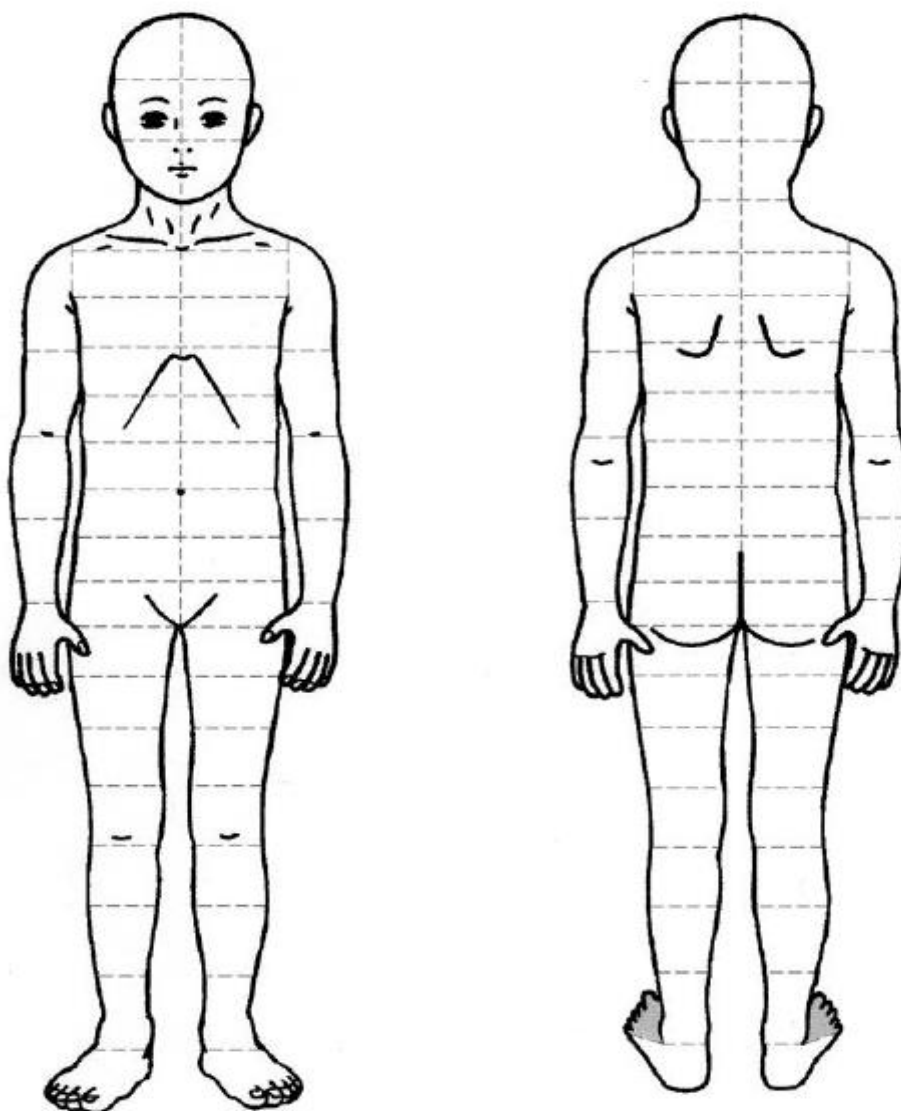
Assinado por:
Keila Elizabeth Fontana
(Coordenador)

ANEXO B - Formulário de identificação do percentual de superfície corporal com lesões de pele



Data: _____

Em casa com a criança sem roupas, os pais ou responsáveis devem observar o corpo da criança e identificar as partes com bolhas e registrar no formulário. Usar lápis de cor rosa para as partes do corpo apenas com bolhas e lápis de cor amarelo para as partes do corpo com bolhas infeccionadas.



Atenção: quadro a ser preenchido pelo pesquisador

Determinação da % de superfície corporal com lesões de pele

	% de todas as bolhas	% de bolhas infeccionadas
Frente		
Atrás		
Total		

- Cada caixa da figura do corpo representa 1% da superfície total do corpo.
- Conte 1% por cada caixa marcada se a caixa estiver um quarto preenchida ou mais.

Anexo C – Registro alimentar preenchido por um dos participantes

Hora	Alimento	Quantidade
10:00 hrs	Pediasure	Suco 07 colheres de sopa
10:00 hrs	maltodextrina	02 colheres de sopa
10:00 hrs	Ebody	01 colher de sopa
12:30 hrs	Carne vermelha cozida	03 pedaços
	Batata inglesa cozida	02 colheres de sopa
	Brócolis refogado	02 colheres de sopa
	2 colheres de sopa	02 colheres de sopa
	Chuchu cozido	02 colheres de sopa
	Lentilha cozida	02 colheres de sopa
	Bonate	02 colheres de sopa
	Arroz branco	02 colheres de sopa
	Quijo carioca	02 colheres de sopa
15:00 hrs	Pediasure	07 colheres de sopa
	maltodextrina	02 colheres de sopa
	Ebody	01 colher de sopa
16:30 hrs	Ribeiro cupim frito	01 unid.
	Suco de maracujá de Caixinho	200 ml
20:30 hrs	Carne vermelha cozida	03 pedaços
	Batata inglesa cozida	02 colheres de sopa
	Chuchu cozido	" " "
	Lentilha cozida	" " "
	Bonate	" " "
	Arroz branco	" " "
	Quijo carioca	" " "
	Pastel de quijo	01 unid. pequena
21:00 hrs	Lubitan	01 unid.