



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA

CAMILLE CRISTINE GOMES TOGO

**QUALIDADE DE VIDA EM PESSOAS COM EPIDERMÓLISE BOLHOSA:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

BRASÍLIA

2019

CAMILLE CRISTINE GOMES TOGO

**QUALIDADE DE VIDA EM PESSOAS COM EPIDERMÓLISE BOLHOSA:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, linha de pesquisa Nutrição e Saúde – dos indivíduos às coletividades, Universidade de Brasília, para a obtenção do título de Mestre em Nutrição Humana.

Orientadora: Prof^a Dr^a Eliane Said Dutra

BRASÍLIA

2019

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Eliane Said Dutra

Universidade de Brasília

Orientadora

Profª Drª Renata Puppim Zandonadi

Universidade de Brasília

Membro

Drª Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo

Pesquisadora colaboradora da Universidade de Brasília

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

Membro

Profª Drª Teresa Helena Macedo da Costa

Universidade de Brasília

Suplente

Dedicatória

Primeiramente, sou grata a Deus, que me ajudou em cada etapa desse trabalho, me deu forças para vencer todas as dificuldades e não me deixou fraquejar. Dedico aos meus pais Cristiane e Carlos e irmão Henrique Augusto que estiveram ao meu lado durante esta longa caminhada, com quem compartilhei momentos de alegria, tristeza e ansiedade. Aos meus avós que sempre me deram força e me apoiaram em meus estudos.

Agradecimentos

À minha orientadora Eliane, que sempre esteve presente em todo o processo de construção e execução do projeto e que me acompanha como minha orientadora desde o meu Trabalho de Conclusão de Curso com carinho e tranquilidade. Por ter me acolhido e me mostrado esse mundo da pesquisa.

À Ana Paula, que me apresentou o mundo da Epidermólise bolhosa e que tornou este trabalho possível, me acolhendo desde a sua Tese de Doutorado. Por ter sempre se colocado à disposição para me ajudar a fazer pesquisa em meio às suas atribuições, sem nenhuma obrigação, simplesmente por amar o que faz.

À professora Kênia, pela parceria e por participar e contribuir com suas sugestões para que esse trabalho fosse possível.

Ao grupo de Pesquisa em Nutrição e Saúde (PENSA) da Universidade de Brasília, que participou de todo o processo de elaboração do projeto, sempre contribuindo com sugestões e críticas para aperfeiçoamento da pesquisa.

À minha família, por todo o apoio. Por estarem comigo nos momentos de conquista e nos momentos de angústia. Por não me deixarem desanimar e sempre me impulsionarem a seguir em frente. Muito obrigada! Amo vocês!

RESUMO

Introdução: A Epidermólise bolhosa (EB) é uma doença rara, caracterizada pela fragilidade da pele e das membranas mucosas, incidente em um grupo de pessoas com desordens hereditárias. A doença possui importante influência na qualidade de vida (QV) dos indivíduos que a apresentam, devido às suas diversas manifestações clínicas.

Objetivo: Revisar, sistematicamente, a QV de pessoas com EB. **Métodos:** Esta revisão sistemática foi elaborada de acordo com o preconizado pelo *ckecklist* “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*” (PRISMA) e registrada no “*International Prospective Register of Systematic Reviews*” (PROSPERO). Os artigos foram buscados nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Lilacs, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ProQuest e PsycINFO. Incluiu-se estudos observacionais com participantes em qualquer faixa etária, sexo e tipo de EB. Excluiu-se estudos de metodologia qualitativa, capítulos de livros, conferências e resumos de congressos. Não foram aplicados limites de data, idioma ou *status* de publicação. **Resultados:** Foram identificados 3.207 artigos, dos quais 12 foram incluídos, abrangendo 745 indivíduos, crianças e adultos, de ambos os sexos. Em mais da metade dos estudos foi observada menor QV em indivíduos com EB distrófica recessiva e EB juncional. Três estudos indicaram que as mulheres são mais afetadas do que os homens em sua QV pela EB. Um estudo trouxe a informação de que crianças com EB sofrem mais que adultos com EB. A dor foi um sintoma frequentemente relatado pelos participantes dos estudos. Sete estudos identificaram dificuldade na prática de esportes, dois identificaram necessidade de assistência para o banho e três identificaram dificuldade no momento de se alimentar. Sete estudos identificaram relações familiares e amizades afetadas, além de sentimentos de tristeza, frustração, vergonha, ansiedade e preocupação. **Conclusão:** Apesar da heterogeneidade dos instrumentos utilizados para a avaliação da QV em indivíduos com EB, esta revisão sistemática foi capaz de responder à sua pergunta de pesquisa e aos seus objetivos. Para pesquisas futuras, sugere-se o uso padronizado de instrumentos específicos para a avaliação da QV em pessoas com EB, considerando instrumentos apropriados para avaliar as particularidades das diferentes faixas etárias.

Palavras-chave: Epidermólise bolhosa, qualidade de vida, revisão sistemática.

ABSTRACT

Quality of Life in People with Epidermolysis Bullosa: Systematic Review

Introduction: Epidermolysis bullosa (EB) is a rare disease, characterized by skin and mucous membranes fragility, incident in a group of people with hereditary disorders. The disease has an important influence on individuals quality of life (QoL), due to its various clinical manifestations. **Objective:** To systematically review EB individuals QoL. **Methods:** This systematic review was elaborated in accord to *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) and registered in *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). The articles were searched in MEDLINE, EMBASE, Lilacs, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ProQuest and PsycINFO. We included observational studies with participants of any age group, sex and EB type. We excluded qualitative studies, chapters of books, meetings and abstract congress. No restrictions were used to date, language or publication status. **Results:** We identified 3207 articles, and 12 were included, with 745 individuals, children and adults, of both sexes. More than half of studies observed lower QoL in individuals with Recessive dystrophic EB and Junctional EB. Three studies indicated that women are more affected than men in their QoL due to EB. One study brought the information that children with EB suffer more than adults with EB. The pain was a symptom frequently reported by participants of studies. Seven studies identified difficulty in sports, two identified need for bath assistance and three identified difficulty for feeding. Seven studies identified family relationship and friendships affected, beyond sadness, frustration, embarrassment, anxiety and concern. **Conclusion:** Despite the heterogeneity of the used instruments to evaluate the QoL in EB individuals, this systematic review was capable to answer its research question and objectives. Future researches, should use standardized specific instruments to assess the QoL in EB individuals, considering appropriate instruments to evaluate the particularities of the different age groups.

Keywords: Epidermolysis bullosa, quality of life, systematic review.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	14
2. Revisão da literatura.....	16
2.1. Epidermólise bolhosa.....	16
2.2. Qualidade de vida.....	18
2.3. Qualidade de vida e Epidermólise bolhosa.....	21
2.4. Procedimentos para a realização de revisões sistemáticas.....	22
3. Objetivo geral.....	24
3.1. Objetivos específicos.....	24
4. Método.....	25
4.1. Tipo de estudo.....	25
4.2. Verificação de existência de revisão sistemática sobre o tema.....	25
4.3. <i>Peer Review of Eletronic Search Strategies (PRESS)</i>	25
4.3.1. Título da revisão sistemática.....	25
4.3.2. Pergunta de pesquisa.....	25
4.3.3. PECOS.....	26
4.3.4. Critérios de elegibilidade.....	26
4.3.5. Fontes de informação e estratégia de busca.....	26
4.4. <i>International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)</i>	28
4.5. Seleção dos estudos.....	29
4.6. Extração dos dados.....	29
4.7. Risco de viés individual dos estudos incluídos.....	29
5. Resultados.....	31
5.1. Busca na literatura.....	31
5.2. Características dos estudos.....	33
5.3. Risco de viés individual dos estudos.....	36
5.4. Resultados individuais dos estudos.....	40
6. Discussão.....	48
7. Conclusões.....	52
8. Considerações finais.....	53
9. Referências bibliográficas.....	54

QUADROS

Quadro 1. Seções e itens para o desenvolvimento de uma revisão sistemática pelo <i>PRISMA</i>	23
Quadro 2. PECOS da pesquisa.....	26
Quadro 3. Estratégias de busca nas bases de dados.....	27
Quadro 4. Dados extraídos dos artigos selecionados.....	29

TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.....	34
Tabela S1. Risco de viés nos estudos incluídos (<i>Critical Appraisal Checklist for Case series</i> do Instituto Joanna Briggs).....	38
Tabela 2. Resultados dos estudos incluídos.....	42

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da busca na literatura e critérios de seleção.....	32
Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos (<i>Critical Appraisal Checklist for Case Series</i> do Instituto Joanna Briggs).....	37

APÊNDICE

Apêndice 1. Artigos excluídos e razões para exclusão (n = 40).....	60
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EB: Epidermólise bolhosa

EBS: Epidermólise bolhosa simples

EBJ: Epidermólise bolhosa juncional

EBD: Epidermólise bolhosa distrófica

EBDR: Epidermólise bolhosa distrófica recessiva

QV: Qualidade de vida

CID: Classificação Internacional de Doenças

EBSS: Epidermólise bolhosa simples suprabasal

EBSB: Epidermólise bolhosa simples basal

EBJG: Epidermólise bolhosa juncional generalizada

EBJL: Epidermólise bolhosa juncional localizada

EBDD: Epidermólise bolhosa distrófica dominante

QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde

DLQI: Dermatology Life Quality Index

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index

QoLEB: The Quality of Life Evaluation in Epidermolysis bullosa

InToDermQoL: Infants and Toddlers Dermatology Quality of Life

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses

PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews

PRESS: Peer Review of Electronic Search Strategies

PECOS: População, Exposição, Comparação, Outcomes, Study design

EBSL: Epidermólise Bolhosa Simples Localizada

GHQ-12: General Health Questionnaire-12

EQ-5D: EuroQol 5 dimensions

SF-36: Short-Form 36

CBCL: Child Behavior Checklist

K-SADS-PL: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and lifetime

PSS: Perceived Stress Scale

EBDR-HS: Epidermólise bolhosa distrófica recessiva – Hallopeau Siemens

1. Introdução

A Epidermólise bolhosa (EB), assim denominada pela primeira vez em 1886 (KOEBSNER, 1886), é uma doença rara (CID 10 – Q81) com capacidade de acometer igualmente ambos os sexos. É incidente em um grupo de pessoas com desordens hereditárias e ocasionada por mutações nos genes que codificam os componentes da estrutura dos queratinócitos e da junção dermo-epidérmica. É caracterizada pela alta fragilidade da pele e das membranas mucosas (FINE e MELLERIO, 2009; SIAÑEZ-GONZÁLEZ, PEZOA-JARES e SALAS-ALANIS, 2009; INTONG e MURRELL, 2012). Mediante a ocorrência de trauma mecânico, por menor que seja, é desencadeada a formação de bolhas e úlceras dolorosas pelo corpo (SIAÑEZ-GONZÁLEZ, PEZOA-JARES e SALAS-ALANÍS, 2009).

A EB é classificada em quatro tipos principais, de acordo com a localização de desenvolvimento das bolhas. As classificações são: (1) EB simples (EBS), (2) EB juncional (EBJ), (3) EB distrófica (EBD) e (4) Síndrome de Kindler (INTONG e MURRELL, 2012).

Indivíduos com EB possuem uma demanda financeira em decorrência da doença. Pessoas com EBD recessiva (EBDR) na Coreia do Sul possuem uma média de gasto mensal de 257,53±169,39 dólares com custos médicos e uma média de gasto mensal de 358,41±312,55 dólares com curativos, o que demonstra um alto impacto econômico na vida desses indivíduos (JEON, ON e KIM, 2016).

Além do impacto econômico, as pessoas com EB podem vir a sofrer um impacto em sua qualidade de vida (QV) por complicações secundárias, que se manifestam de forma isolada ou associada, aguda ou crônica. A QV é definida pela Organização Mundial da Saúde (1995) como: “A percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Dentre as manifestações mais comumente observadas nos indivíduos com EB, comprometendo a sua QV, estão: as infecções e câncer de pele, estenose esofágica e anal, microstomia, anquiloglossia, infecções dentárias, disfagia, feridas no trato gastrointestinal e desnutrição. Quanto mais grave o subtipo da EB, maior a chance da manifestação de complicações secundárias (HAYNES, 2006; SALAVASTRU *et al.*, 2013; ZIDÓRIO, 2013; ZIDÓRIO *et al.*, 2015).

Para uma avaliação da interferência dessas manifestações na QV dos indivíduos com EB, existem alguns questionários. Entre os já desenvolvidos, a maior parte avalia doenças específicas em triagens clínicas ou funciona como instrumento genérico sem validação em doenças dermatológicas ou com falhas na validação quando aplicados para pacientes com EB

(FINLAY e KHAN, 1994; HORN e TIDMAN, 2002; FINE *et al.*, 2004; VAN SCHEPPINGEN *et al.*, 2008). No geral, questionários para avaliar a QV são multidimensionais, abstratos e refletem aspectos físicos, psicológicos e sociais de um indivíduo saudável (AUQUIER, SIMEONI e ROBITAIL, 2006).

Atualmente, estão disponíveis vários instrumentos para avaliação da QV, inclusive alguns para doenças dermatológicas em geral (FINLAY e KHAN, 1994; LEWIS-JONES e FINLAY, 1995) e um específico para pessoas com EB (FREW *et al.*, 2009). Essa avaliação é importante, visto que pode ser utilizada para identificar a eficácia de novas modalidades terapêuticas, particularmente em EB (FREW e MURRELL, 2010). Ainda não há uma análise sistemática nesse campo, de acordo com o que tivemos acesso, para avaliar o nível de evidência científica desses estudos. Nesse contexto, essa dissertação se propõe a revisar, sistematicamente, a QV das pessoas com EB, por meio da produção de uma revisão sistemática, que busca apresentar as evidências disponíveis sobre a influência da EB na QV. Espera-se que possam ser geradas informações de interesse científico com repercussões terapêuticas e, assim, uma contribuição para melhor compreensão dos fatores interferentes na QV dessa população.

2. Revisão da literatura

2.1. Epidermólise bolhosa

A EB pode ser hereditária ou adquirida. Esta última se apresenta entre a quarta ou quinta década de vida, causada pela produção de anticorpos contra o colágeno VII (INTONG e MURRELL, 2012). Por outro lado, a EB hereditária, foco da presente dissertação, é uma doença de origem autossômica dominante ou recessiva, a depender do seu tipo e subtipo. A maioria dos fenótipos possuem apenas um modo de transmissão genética (FINE *et al.*, 2008).

Para a estimativa da prevalência de EB, a técnica mais rigorosa é derivada do Registro Nacional de EB, um estudo epidemiológico de pessoas com a doença em todo os Estados Unidos (FINE, 1996^b). Em cerca de dezesseis anos, aproximadamente 3.300 pessoas foram identificadas, cadastradas, classificadas, caracterizadas clinicamente e acompanhadas para a observância de desfechos. Nesta população de estudo, a prevalência obtida foi de 8 por 1.000.000 da população em 1990 e a incidência de 19 por 1.000.000 de nascidos vivos, nos anos de 1986 a 1990 (FINE, 1996^a; FINE, 1996^b; FINE *et al.*, 1999).

A primeira classificação formal da EB foi feita no ano de 1962 (PEARSON, 1962), por meio de microscopia eletrônica com a aplicação da epidemiologia, biologia celular, imunologia e biologia molecular em um estudo com o maior número de pessoas clinicamente caracterizadas (FINE *et al.*, 2014). Inicialmente, foram definidos três tipos de classificação da EB, quais sejam: EBS, EBJ e EBD e, desde então, os estudos avançaram em relação à história e etiopatogenia da EB (PEARSON, 1962).

No III Consenso Internacional sobre diagnóstico e classificação da EB realizado em Viena no ano de 2007, a classificação passou a se basear no nível de formação das bolhas. Foi estabelecido um novo tipo principal, além dos três existentes desde 1962 e a classificação passou a ser: EBS, com clivagem intraepidérmica; EBJ, com clivagem intralâmina lúcida; EBD, com clivagem sublâmina densa e a Síndrome de Kindler, um tipo misto com clivagem nas lâminas lúcida e densa (FINE e MELLERIO, 2009; INTONG e MURRELL, 2012).

Alguns anos depois, em 2013, foi realizado o IV Consenso Internacional sobre diagnóstico e classificação da EB em Londres. Foi proposta uma nova forma de classificação da doença em subtipos incluindo o modo de transmissão genética associada a uma combinação de achados fenotípicos, ultraestruturais, imunohistoquímicos e moleculares (FINE *et al.*, 2014).

De acordo com Fine e colaboradores (2014), os subtipos principais são denominados: EBS suprabasal (EBSS), apresentando como proteínas alvo a transglutaminase 5, placofilina 1,

desmoplaquina e placoglobina; EBS basal (EBSB), com queratinas 5 e 14, plectina, exofilina 5 e antígeno penfigoide bulhoso 1 como proteínas alvo; EBJ generalizada (EBJG), com laminina-332, colágeno XVII, integrina $\alpha 6\beta 4$ e subunidade integrina $\alpha 3$ como proteínas alvo; EBJ localizada (EBJL), sendo as proteínas alvo o colágeno XVII, laminina-332 e integrina $\alpha 6\beta 4$; e a EBD dominante (EBDD) e a EBD recessiva (EBDR) com o colágeno VII como proteína alvo. No geral, a severidade da doença tanto na pele quanto extracutânea é um reflexo do tipo de mutação presente, bem como da localização ultraestrutural da proteína alvo (FINE, 2010).

O diagnóstico da EB pode ser realizado por microscopia eletrônica de transmissão, mapeamento por imunofluorescência e/ou pela análise de mutações (INTONG e MURRELL, 2012). Inicialmente, o teste diagnóstico e a classificação consistem em uma identificação no nível de clivagem da pele por meio de mapeamento por imunofluorescência e/ou pela microscopia eletrônica de transmissão, preferencialmente em bolhas recentemente induzidas para o teste (FINE *et al.*, 2014).

Para facilitar a subclassificação são utilizados anticorpos monoclonais contra os componentes da zona da membrana basal da pele e antígenos da epiderme, uma vez que as amostras da pele da maioria dos subtipos de EB variam em intensidade na coloração do antígeno, se este estiver presente, de proteínas ultraestruturais específicas, correspondendo à presença de mutação associada a esse gene (FINE *et al.*, 2014).

Determinado o nível de clivagem da pele e o perfil de coloração do antígeno, o acompanhamento de análise de mutação é recomendado, se possível. Isto permitirá uma subclassificação mais precisa. E estas informações poderão ser utilizadas para aconselhamento genético futuro, visando o tratamento molecular, quando este for uma realidade. Até o momento, a análise molecular permite descobrir o modo de transmissão, possibilitando ao clínico realizar o aconselhamento genético de forma acurada (FINE *et al.*, 2014).

Após o diagnóstico, é muito importante o aconselhamento adequado por profissionais de saúde sobre o manejo da EB, visto que é uma doença ainda sem cura. Os princípios básicos de cuidado envolvem a proteção da pele para evitar o surgimento de bolhas e prevenir infecções secundárias, por meio de cuidados com os ferimentos, utilizando curativos hidrocolóides não-adesivos sintéticos estéreis (FINE, 2010).

Geralmente, as condições dermatológicas de um indivíduo pouco ameaçam a sua vida, em termos de mortalidade. Contudo, são capazes de afetar gravemente a sua QV (SEBARATNAM *et al.*, 2012). As pessoas com EB podem apresentar diversas manifestações clínicas, algumas mais leves e outras fatais, quais sejam: infecções e câncer de pele, estenose

anal, dor, coceira, microstomia, anquiloglossia, infecções dentárias, disfagia, feridas no trato gastrointestinal, estenose esofágica e desnutrição (HAYNES, 2006; FINE *et al.*, 2014; ZIDÓRIO *et al.*, 2015).

O prognóstico da EB é altamente dependente do seu subtipo. A maioria das pessoas com EBS e EBDD possuem expectativa de vida normal, porém algumas manifestações da doença podem acarretar complicações. Por outro lado, pessoas com EBJ apresentam um maior risco de mortalidade durante os primeiros anos de vida e os que possuem EBDR apresentam risco de mortalidade quando jovens ou no início da vida adulta por carcinoma de células escamosas metastático (FINE, 2010).

As pessoas com EB devem ser acompanhadas por uma equipe multidisciplinar, considerando as diversas manifestações clínicas que possam vir a apresentar. Sabe-se que os pontos fortes para a melhora da QV desses indivíduos são os cuidados com as feridas, o controle de infecções, o alívio da dor e a melhora do estado nutricional (HAYNES, 2007). A qualidade do tratamento, portanto, é fundamental para fornecer ao indivíduo uma melhor QV.

2.2. Qualidade de vida

Pela etimologia da palavra qualidade, ela deriva de *qualis*, em latim, que significa o modo de ser característico de algo, considerado em si mesmo ou relacionado a outro grupo, podendo assumir tanto características positivas quanto negativas. Entretanto, quando se fala em QV, normalmente, refere-se a algo positivo, bom e digno (SANTIN, 2002).

Fleck e colaboradores (1999) ao buscarem um conceito de QV, verificaram que pode ser descrita e entendida tanto como sinônimo de saúde quanto como numa perspectiva mais ampla no qual a saúde seria um dos, e não o único aspecto importante para a QV. Os autores verificaram um movimento oriundo das ciências humanas e biológicas que apontou a preocupação à fatores relacionados à QV, buscando parâmetros mais abrangentes, e que extrapolariam o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida.

Embora a Organização Mundial da Saúde, em 1995, tenha definido a QV como: “A percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”, este conceito caracteriza-se pela falta de consenso, devido à sua complexidade e às diversas áreas nas quais está envolvida, e que podem atribuir diferentes enfoques a depender do interesse (FARQUHAR, 1995). Em decorrência dessa complexidade, a QV é um tema de difícil

compreensão e que necessita delimitações para possibilitar sua operacionalização em análises científicas (DANTAS, SAWADA e MALERBO, 2003; SEIDL e ZANONN, 2004).

Fora da área médica, exclusivamente, o conceito de QV é multidimensional e determinado por diversos aspectos não clínicos, como estado socioeconômico, marital, carreira profissional, personalidade, felicidade, ambição, expectativas e religião (BOTH *et al.*, 2007). Nas ciências médicas, a avaliação da QV possui foco relacionado à saúde, sendo denominada como “Qualidade de vida relacionada à saúde” (QVRS) (TESTA e SIMONSON, 1996; MULDOON *et al.*, 1998).

A QVRS se refere especificamente ao impacto da saúde e doença na QV do indivíduo (EISER e MORSE, 2001). Entre os critérios incluídos para sua avaliação estão os domínios da saúde física, psicológica e social, de formas subjetiva e objetiva (TESTA e SIMONSON, 1996; MULDOON *et al.*, 1998). Especialmente em doenças crônicas que não ameaçam a vida, como doenças dermatológicas, tem se tornado muito importante para a avaliação de gravidade da doença, evolução das intervenções e alocação de recursos (BOTH *et al.*, 2007).

Para um melhor entendimento sobre a QV é importante levar em consideração algumas teorias de adaptação, nos casos de doenças crônicas. A adaptação é o processo de se chegar a um acordo com as implicações de uma ameaça à saúde e os desfechos observáveis desse processo. Alguns modelos teóricos baseados em estresse e estratégias para lidar com a doença são aplicáveis para a pesquisa de QV por serem aspectos influenciados pelos clínicos (BIESECKER e ERBY, 2008). A QV pode ser considerada um resultado do processo de adaptação (LEVENTHAL e COLMAN, 1997).

Modelos de estresse e enfrentamento mostram que, diante de um fator estressor, como uma doença genética, os indivíduos realizam avaliações cognitivas e emocionais do estressor. Avaliam o quanto este interfere em suas vidas, qual a sua real significância, incluindo suscetibilidade e causas deste fator, além de sua gravidade e relevância para suas vidas (LAZARUS e FOLKMAN, 1984). Este tipo de avaliação contribui para um comportamento de enfrentamento, desenvolvendo estratégias para lidar com a doença e se adaptar. Assim que os indivíduos se adaptam a viver com sua condição genética, aos poucos conseguem manter ou restaurar uma ótima QV (COHEN e BIESECKER, 2010).

Os instrumentos de avaliação da QV, sejam eles genéricos ou específicos, em sua maioria, possuem sub-escalas que envolvem, no mínimo, os domínios físico, psicológico, emocional e social. E apesar de variarem quanto ao modo de medição, as escalas podem ser agrupadas nas dimensões física e psicossocial (COHEN e BIESECKER, 2010). Os

instrumentos genéricos são elaborados para o uso em qualquer condição de saúde, podendo ser mais utilizados para comparações entre populações (COHEN e BIESECKER, 2010). Um deles é o *Short-Form 36 (SF-36)*, com trinta e seis itens e oito domínios, englobando componentes físicos – funcionamento físico, função física, dor corporal e saúde em geral – e psicossociais – saúde mental, função emocional, funcionamento social e vitalidade – da QV (WARE e SHERBOURNE, 1992). Os instrumentos específicos para determinadas doenças podem ser utilizados para realizar avaliações entre os grupos com as doenças, mas não para comparações normativas. Podem ser utilizados também para avaliar os desfechos de ensaios clínicos da condição específica (COHEN e BIESECKER, 2010).

Na dermatologia, a QVRS pode ser avaliada com instrumentos genéricos e instrumentos dermatológicos específicos, permitindo comparação entre as doenças, ou instrumentos específicos para determinadas condições, permitindo comparações somente entre os grupos de pessoas com a mesma doença (BOTH *et al.*, 2007). Os instrumentos mais específicos são clinicamente sensíveis, frequentemente possuem uma boa validade conceitual e podem ser mais responsivos quando comparados aos instrumentos genéricos (WIEBE *et al.*, 2003). No caso da EB, apesar da ausência de um questionário específico para a avaliação da QV dessa população, esta foi realizada no estudo de Horn e Tidman (2002) na Escócia. O estudo utilizou o “*Dermatology Life Quality Index*” (DLQI), um instrumento para a avaliação de QV em adultos com doenças dermatológicas em geral, ou seja, apesar de não específico para a EB, foi utilizado para a avaliação de pessoas com essa condição (FINLAY e KHAN, 1994).

Crianças e adultos possuem diferentes aspectos relevantes para a avaliação da sua QV, dessa forma, determinando a elaboração de uma versão especial para crianças da ferramenta DLQI, o “*Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)*” (LEWIS-JONES e FINLAY, 1995). E com a necessidade de se dispor de um instrumento específico para avaliar a QV em pessoas com EB, foi proposto e validado o “*The Quality of Life Evaluation in Epidermolysis Bullosa (QoLEB)*”, que reúne informações para propósitos terapêuticos e de pesquisa, sem contudo, apresentar versão especial para crianças até o momento (FREW *et al.*, 2009).

Verifica-se que, nas publicações sobre QV, a sua avaliação e estabelecimento de critérios para aferição são sempre um desafio. Existem diversos instrumentos de avaliação, todavia não há um padrão-ouro tanto para um diagnóstico de QV mais acurado, quanto para uma comparação com o que seria o mais próximo da realidade. O instrumento selecionado para o uso na pesquisa e a forma de avaliação da QV estão fortemente relacionados ao modo como o pesquisador define QV. Nesse cenário, são encontrados vários instrumentos com diferentes

parâmetros de avaliação e aplicabilidade, com diferentes formas de interpretação e inferências (COHEN e BIESECKER, 2010).

2.3. Qualidade de vida e Epidermólise bolhosa

Em uma revisão narrativa sobre fatores que interferem na QV de pessoas com EB, foi ressaltada a heterogeneidade de abordagens utilizadas pelos investigadores, o que dificulta comparações entre os resultados dos estudos. Dentre os fatores identificados que mais interferem na QV dos indivíduos com EB estão: as manifestações clínicas, a percepção de severidade da doença, sexo, a extensão de pele acometida pela doença e o apoio dos cuidadores (PAGLIARELLO e TABOLLI, 2010).

Frew e colaboradores (2013) realizaram um estudo de validação de um instrumento de QV específico para pessoas mexicanas com EB. Em dois dos principais tipos de EB: EBS e EBD, nos subtipos EBDD e EBDR. Foi verificado com o uso das ferramentas *QoLEB* e *Skindex-29* que o subtipo EBDR apresenta maior impacto sobre a QV quando comparado aos outros tipos de EB avaliados.

Ao avaliar a QV em 32 pessoas com EBDR, 59% mulheres, 47% dos Estados Unidos e com média de idade de 23 anos, aplicando o *QoLEB*, Choi e colaboradores (2017) verificaram que 53,1% declararam se sentir frustradas ou irritadas com seu diagnóstico de EB, 21,8% foram gravemente afetadas em sua habilidade de se movimentar em casa, 37,5% gravemente afetadas em se movimentar fora de casa, 68,7% sentiam dor frequente ou constante, 53,1% foram afetadas gravemente em sua habilidade de tomar banho, 28,1% afetadas gravemente para escrever e 62,5% afetadas gravemente em sua alimentação. Ademais, apresentaram um alto impacto psicológico e social: 21,8% em suas famílias, 40,6% em suas amizades, 15,6% sentiam-se envergonhadas, 40,6% sentiam-se ansiosas e 31,2% deprimidas. Entre os sintomas, os mais frequentemente relatados foram bolhas/lesões na pele em 22,5%, coceira em 16,1% e dor em 16,1%.

Um estudo sobre a avaliação da QV em doenças bolhosas, que inclui a EB, informou que o impacto da doença é alto, todavia, há variações consideráveis entre os subtipos. Relata que, atualmente, há somente o *QoLEB* para adultos e que se faz necessária a elaboração de uma versão para crianças, visando a identificação das necessidades da população pediátrica (SEBARATNAM *et al.*, 2012). Atendendo a essa demanda, recentemente foi publicado um novo instrumento, o *Infants and Toddlers Dermatology Quality of Life (InToDermQoL)*, que ainda se encontra em processo de validação e em testes-piloto na Ucrânia e na Romênia para a avaliação da QV em crianças de até 4 anos de idade com EB (CHERNYSHOV *et al.*, 2019).

Alguns estudos têm como foco um único aspecto que pode interferir na QV de pessoas com EB como, por exemplo, as vantagens e desvantagens da gastrostomia desde a infância até a vida adulta (HUBBARD e MAYRE-CHILTON, 2015) ou a inserção de gastrostomia como forma de melhorar o estado nutricional desses indivíduos (ZIDÓRIO *et al.*, 2018). Entretanto, de maneira geral, os estudos de avaliação da QV levam em consideração diversos aspectos responsáveis por interferir na QV das pessoas com EB, uma vez que normalmente utilizam instrumentos que tentam aferir a QV por meio de aspectos físicos e psicossociais (COHEN e BIESECKER, 2010).

2.4. Procedimentos para a realização de revisões sistemáticas

Nas últimas décadas, houve um aumento expressivo da produção científica mundial, incluindo a brasileira. As informações presentes nas bases de dados eletrônicas são mais facilmente acessadas, porém a busca e a revisão da literatura tornaram-se processos mais demorados. Diante desse cenário, as revisões sistemáticas estão sendo amplamente utilizadas e vêm substituindo as revisões extensivas, visto que sintetizam evidências e possibilitam a tomada de decisões no âmbito clínico (FUCHS e PAIM, 2010).

As revisões sistemáticas são baseadas em revisão da literatura com foco em uma pergunta previamente estabelecida. O processo de elaboração consiste em identificar, avaliar e selecionar artigos visando sumarizar as evidências relevantes, baseando-se em aplicação de critérios claramente definidos e procedimentos padronizados e rigorosos (FUCHS e PAIM, 2010; AHN e KANG, 2018).

É uma ferramenta essencial para sumarizar evidências de forma acurada e confiável, por meio de extensa busca de evidências empíricas que se encontram de acordo com critérios de elegibilidade previamente estabelecidos para responder uma pergunta de pesquisa (LIBERATI *et al.*, 2009). É um método objetivo e que pode ser reproduzido para encontrar respostas a uma determinada pergunta, buscando todos os estudos disponíveis relacionados e revisando e analisando seus resultados (AHN e KANG, 2018).

Para uma revisão sistemática de qualidade existem rígidos protocolos com o passo-a-passo para sua elaboração. Um deles é o “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*” (PRISMA), desenvolvido por um grupo de 29 autores de revisão, metodologistas, clínicos, editores médicos e consumidores (MOHER *et al.*, 2009). É um *checklist* que apresenta 27 itens essenciais para o desenvolvimento de uma revisão sistemática, divididos em 7 seções, apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Seções e itens para o desenvolvimento de uma revisão sistemática pelo *PRISMA*.

Seção: itens
1) Título: título;
2) Resumo: sumário estruturado;
3) Introdução: justificativa e objetivos;
4) Métodos: protocolo e registro, critérios de elegibilidade, bases de dados, busca, seleção dos estudos, processo de extração de dados, variáveis consideradas, risco de viés individual dos estudos, medidas sumárias, síntese de resultados, risco de viés entre os estudos e análises adicionais;
5) Resultados: seleção dos estudos, características dos estudos, risco de viés dos estudos, resultados individuais dos estudos, síntese de resultados, risco de viés entre os estudos e análises adicionais;
6) Discussão: evidências sumárias, limitações e conclusões;
7) Financiamento: financiamento

Fonte: adaptado de LIBERATI *et al.* (2009).

O *PRISMA* visa demonstrar claramente o que foi planejado, feito e encontrado em uma revisão sistemática. E apresenta ainda a sugestão de um fluxograma, crucial para o melhor entendimento de todos os processos que são realizados em uma revisão sistemática, como identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos (LIBERATI *et al.*, 2009). Apesar de existirem estudos sobre QV em pessoas com EB, não foi localizada uma revisão sistemática para sumarizar essas evidências e possibilitar tomadas de decisão clínica acerca do assunto.

3. Objetivo geral

Revisar, sistematicamente, a qualidade de vida de pessoas com Epidermólise bolhosa.

3.1. Objetivos específicos

- ✓ Avaliar, na literatura, a qualidade de vida de acordo com os sintomas, os aspectos físicos, psicossociais e sociodemográficos;
- ✓ Avaliar, na literatura, a qualidade de vida de acordo com o tipo de Epidermólise bolhosa;
- ✓ Levantar na literatura os possíveis fatores interferentes na qualidade de vida.

4. Método

4.1. Tipo de estudo

Estudo de revisão sistemática sobre a avaliação da QV de pessoas com EB no mundo.

4.2. Verificação de existência de revisão sistemática sobre o tema

Inicialmente, fez-se uma busca para identificar se havia alguma revisão sistemática sobre QV em pessoas com EB registrada no “*International Prospective Register of Systematic Reviews*” (*PROSPERO*), plataforma de registro de revisões sistemáticas. Verificada a ausência, fez-se uma busca para identificar a existência de, pelo menos, cinco estudos relevantes acerca do tema de QV em EB.

4.3. Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS)

Utilizou-se o *PRESS*, um guia prático baseado em evidências para a revisão de estratégias de busca de literatura eletrônica para bibliotecários ou outros especialistas em informação que realizam a busca por literatura para revisão sistemática (MCGOWAN *et al.*, 2016).

A partir do *PRESS* estabeleceu-se o título da revisão sistemática, a pergunta de pesquisa, o PECOS (População, Exposição, Comparação, *Outcomes*, *Study design*) da pesquisa (MCGOWAN *et al.*, 2016), os critérios de inclusão e exclusão de artigos e a estratégia de busca a ser utilizada.

4.3.1. Título da revisão sistemática

O título da revisão sistemática foi definido como: Qualidade de Vida em Pessoas com Epidermólise Bolhosa: Uma Revisão Sistemática/*Quality of Life in People with Epidermolysis Bullosa: A Systematic Review*.

4.3.2. Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa foi: Qual o impacto da Epidermólise bolhosa na qualidade de vida?/*What is the burden of Epidermolysis bullosa in the quality of life?*

4.3.3. PECOS

O PECOS da pesquisa estabelecido pode ser observado no Quadro 2:

Quadro 2. PECOS da pesquisa.

P	Pessoas de todas as idades e sexos/People of all ages and sexes
E	Todos os tipos de Epidermólise bolhosa/Epidermolysis bullosa of all types
C	-
O	Qualidade de vida/Quality of life
S	Estudos observacionais/Observational studies

4.3.4. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais com participantes em qualquer faixa etária, de ambos os sexos e com qualquer tipo de EB. Foram excluídos estudos com metodologia qualitativa, capítulos de livros, conferências e resumos de congressos. Não foram aplicados limites de data, idioma ou *status* de publicação.

4.3.5. Fontes de informação e estratégia de busca

A estratégia de busca foi elaborada de acordo com os critérios recomendados pelo *PRESS* (MCGOWAN *et al.*, 2016) e submetida à revisão de um pesquisador com notório saber na condução de revisões sistemáticas. Estratégias de busca detalhadas, com adaptações de palavras e combinações foram elaboradas individualmente para as seguintes bases de dados: MEDLINE (via *Pubmed*), EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scopus e Web of Science. Além daquelas consideradas como literatura cinzenta: Google Scholar, limitando-se aos 200 primeiros artigos encontrados, ProQuest e PsycINFO. A primeira busca foi conduzida no dia 14 de Maio de 2018 e a segunda, devido ao tempo prolongado de elaboração da revisão sistemática, em 16 de Abril de 2019, para verificar se novos artigos publicados sobre o tema poderiam ser adicionados.

O Quadro 3 apresenta as estratégias de busca utilizadas para as oito bases de dados consultadas:

Quadro 3. Estratégias de busca nas bases de dados.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA (14 de Maio de 2018 e 16 de Abril de 2019)
MEDLINE	<p>"Epidermolysis bullosa"[All Fields] AND ("Life quality"[All Fields] OR "Health-related quality of life"[All Fields] OR "HRQOL"[All Fields] OR "Quality of life"[All Fields] OR "Life style"[All Fields] OR "Karnofsky performance status"[All Fields] OR "Sickness impact profile"[All Fields] OR "Value of life"[All Fields] OR "Quality of life evaluation"[All Fields] OR "Related quality of life"[All Fields] OR QOLEB[All Fields] OR ("surveys and questionnaires"[MeSH Terms] OR ("surveys"[All Fields] AND "questionnaires"[All Fields]) OR "surveys and questionnaires"[All Fields] OR "questionnaire"[All Fields]) AND ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields])) OR "Wellbeing"[All Fields] OR (("Evaluation"[Journal] OR "Evaluation (Lond)"[Journal] OR "evaluation"[All Fields]) AND instrument[All Fields] AND ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields])) OR ("Assessment"[Journal] OR "assessment"[All Fields]) AND instrument[All Fields] AND ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields])) OR (("Evaluation"[Journal] OR "Evaluation (Lond)"[Journal] OR "evaluation"[All Fields]) AND instrument[All Fields] AND ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields] OR ("life"[All Fields] AND "quality"[All Fields]) OR "life quality"[All Fields])) OR ("Assessment"[Journal] OR "assessment"[All Fields]) AND instrument[All Fields] AND ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields] OR ("life"[All Fields] AND "quality"[All Fields]) OR "life quality"[All Fields])) OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) OR "Social relations"[All Fields] OR Mobility[All Fields] OR Functional[All Fields] OR ("emotions"[MeSH Terms] OR "emotions"[All Fields] OR "emotional"[All Fields]))</p>
EMBASE	<p>'epidermolysis bullosa' AND 'life quality' OR 'health-related quality of life' OR 'hrqol' OR 'quality of life' OR 'life style' OR 'karnofsky performance status' OR 'sickness impact profile' OR 'value of life' OR 'quality of life evaluation' OR 'related quality of life' OR 'qoleb' OR 'questionnaire quality of life' OR 'wellbeing' OR 'evaluation instrument of quality of life' OR 'assessment instrument of quality of life' OR 'evaluation instrument of life quality' OR 'assessment instrument of life quality' OR pain OR 'social relations' OR mobility OR functional OR emotional</p>
LILACS	(tw:(“Epidermolysis bullosa”))
SCOPUS	<p>("Epidermolysis bullosa") AND ("Life quality" OR "Health-related quality of life" OR "HRQOL" OR "Quality of life" OR "Life style" OR "Karnofsky performance status" OR "Sickness impact profile" OR "Value of life" OR "Quality of life evaluation" OR "Related quality of life" OR qoleb OR "Questionnaire quality of life" OR "Wellbeing" OR "Evaluation instrument of quality of life" OR "Assessment instrument of quality of life" OR "Evaluation instrument of life quality" OR "Assessment instrument of life quality" OR pain) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar ") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "cp ")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI ") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC ") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR ") OR LIMIT-TO (</p>

	SUBJAREA , "IMMU ")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "NURS") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PSYC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "HEAL")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j"))
WEB OF SCIENCE	Tópico: (“Epidermolysis bullosa”) AND Tópico: (“Life quality” OR “Health-related quality of life” OR HRQOL OR “Quality of life” OR “Life style” OR “Karnofsky performance status” OR “Sickness impact profile” OR “Value of life” OR “Quality of life evaluation” OR “Related quality of life” OR QOLEB OR “Questionnaire quality of life” OR Wellbeing OR “Evaluation instrument of quality of life” OR “Assessment instrument of quality of life” OR “Evaluation instrument of life quality” OR “Assessment instrument of life quality” OR Pain OR “Social relations” OR Mobility OR Functional OR Emotional)
GOOGLE SCHOLAR	With all of the words: “Quality of life” With the exact phrase: epidermolysis bullosa With at least one of the words: "Life quality" "Health related quality of life" HRQOL "Quality of life" "Life style" "Karnofsky performance status" "Sickness impact profile" "Value of life" Where my words occurs: anywhere in the article 200 most relevant hits
ProQuest	TI,AB("Epidermolysis bullosa") AND TI,AB("Life quality" OR "Health-related quality of life" OR "HRQOL" OR "Quality of life" OR "Life style" OR "Karnofsky performance status" OR "Sickness impact profile" OR "Value of life" OR "Quality of life evaluation" OR "Related quality of life" OR QOLEB OR "Questionnaire quality of life" OR "Wellbeing" OR "Evaluation instrument of quality of life" OR "Assessment instrument of quality of life" OR "Evaluation instrument of life quality" OR "Assessment instrument of life quality" OR Pain OR "Social relations" OR "Mobility" OR "Functional" OR "Emotional")
PsycINFO	Any Field: (“Epidermolysis bullosa”) AND (“Life quality” OR “Health-related quality of life” OR “HRQOL” OR “Quality of life” OR “Life style” OR “Karnofsky performance status” OR “Sickness impact profile” OR “Value of life” OR “Quality of life evaluation” OR “Related quality of life” OR QOLEB OR “Questionnaire quality of life” OR “Wellbeing” OR “Evaluation instrument of quality of life” OR “Assessment instrument of quality of life” OR “Evaluation instrument of life quality” OR “Assessment instrument of life quality” OR Pain OR “Social relations” OR Mobility OR Functional OR Emotional)

O software Covidence (Cochrane Collaboration software®, Melbourne, Austrália) foi utilizado para a remoção de referências duplicadas e para o processo de seleção das publicações.

4.4. *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*

A revisão sistemática foi registrada no *PROSPERO* no dia 17 de maio de 2018, com aprovação do registro sob o número CRD42018093103 em 07 de junho de 2018. Somente após a aprovação foi dado início à elaboração da revisão sistemática.

4.5. Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas fases, por duas investigadoras independentes (C.C.G.T. e A.P.C.Z.). Na fase 1, todos os artigos foram selecionados de acordo com seus títulos e resumos. Artigos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão, previamente estabelecidos, foram descartados. Os casos de discordâncias foram resolvidos por consenso ou com auxílio do terceiro revisor (V.S.S.G.). Na fase 2, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e incluídos os que atenderam aos critérios de inclusão. Foi realizada, ainda, uma busca manual nas referências dos artigos selecionados para a revisão. Para artigos em que a informação necessária não estava disponível, foram feitas, pelo menos, duas tentativas de contato por *e-mail* com os autores correspondentes para esclarecimento. Nos casos em que não foi possível o esclarecimento, os artigos foram excluídos.

4.6. Extração dos dados

A extração de dados também foi realizada de maneira independente por duas investigadoras (C.C.G.T. e A.P.C.Z.) e as discordâncias resolvidas por consenso ou com auxílio do terceiro revisor (V.S.S.G.). O Quadro 4 apresenta os dados extraídos dos artigos selecionados.

Quadro 4. Dados extraídos dos artigos selecionados.

Dados extraídos	
✓ Autor e ano de publicação do estudo	✓ Idade dos participantes
✓ País de realização do estudo	✓ Instrumento utilizado para avaliação da QV
✓ Tipos de EB	✓ Impacto da doença na QV
✓ Objetivos dos estudos	✓ Desfechos avaliados pelo instrumento (sintomas, aspectos físicos e psicossociais)
✓ Tamanho da amostra e sexo dos participantes	

4.7. Risco de viés individual dos estudos incluídos

A ferramenta utilizada para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi o *Critical Appraisal Checklist for Case Series* do Instituto Joanna Briggs (MOOLA *et al.*, 2017). As revisoras (C.C.G.T. e A.P.C.Z.) avaliaram, de forma independente, cada estudo e resolveram as discordâncias por consenso ou com auxílio do terceiro revisor (V.S.S.G.). A ferramenta

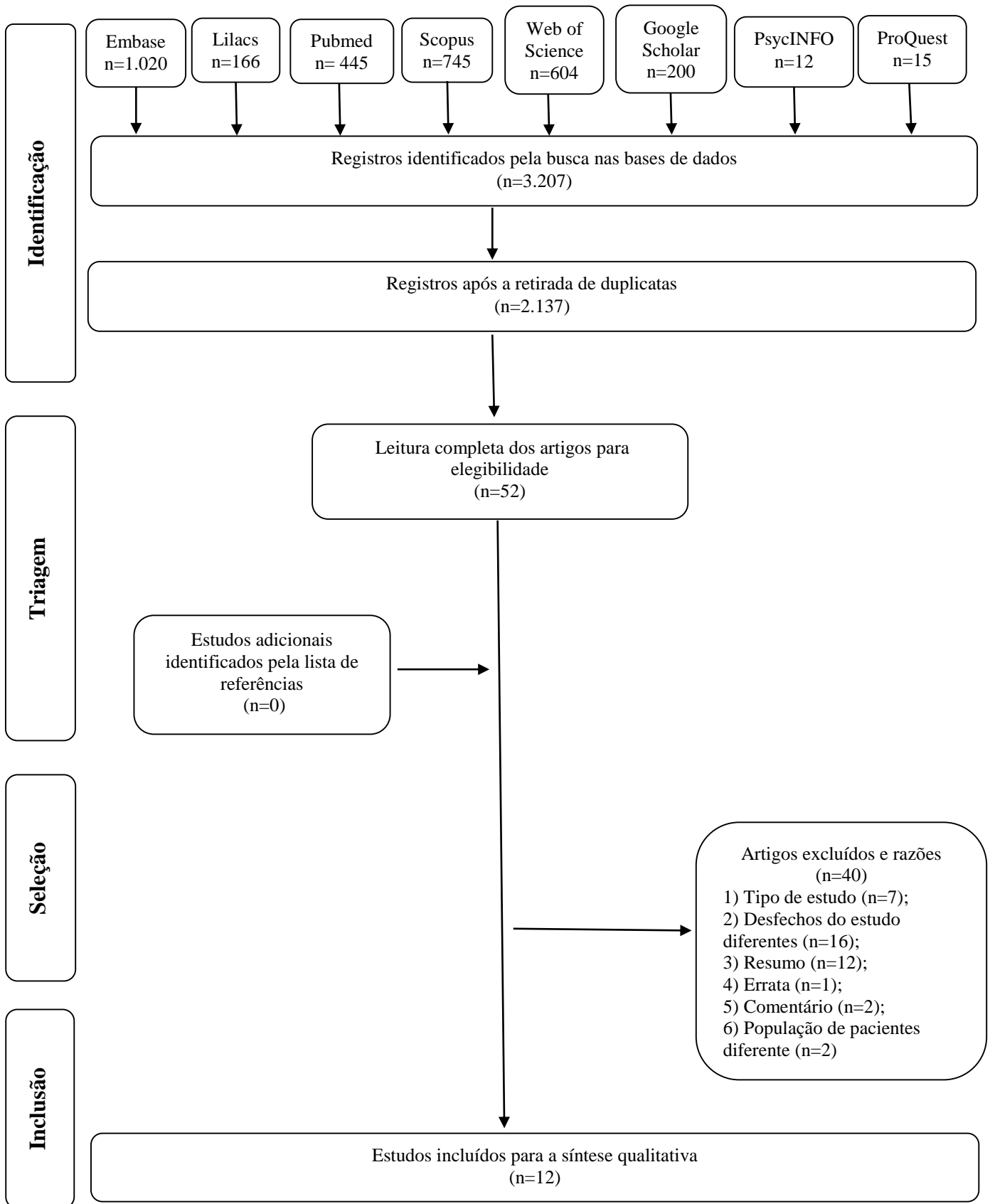
consiste em dez questões com respostas “Sim”, “Não”, “Não está claro” e “Não se aplica”. Para este instrumento, quanto maior o número de respostas “Sim”, menor o risco de viés. Para efeito desta revisão sistemática, foram considerados estudos com baixo risco de viés os que obtiveram respostas “Sim” em todos os itens avaliados. A avaliação do risco de viés não foi utilizada como critério de exclusão dos estudos.

5. Resultados

5.1. Busca na literatura

Um total de 3.207 artigos foram inicialmente encontrados na busca realizada nas bases de dados. Após a retirada de duplicatas, 2.137 artigos tiveram títulos e resumos avaliados e 52 estudos foram lidos em sua íntegra. Não foram identificados estudos por busca manual a partir das referências dos artigos. Finalmente, 12 artigos foram incluídos para análise qualitativa. Na Figura 1 é apresentado o fluxograma do processo de triagem dos artigos e no Apêndice 1, os artigos excluídos.

Figura 1. Fluxograma da busca na literatura e critérios de seleção.¹



¹ Adaptado do PRISMA.

5.2. Características dos estudos

A Tabela 1 apresenta as características dos estudos incluídos na revisão sistemática. O tamanho amostral total foi de 745 indivíduos de ambos os sexos e diferentes faixas etárias (0 a 86 anos). Um dos estudos incluiu apenas crianças na avaliação (EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014) e um outro incluiu somente adultos (YUEN *et al.*, 2014). Todos os estudos tinham um desenho do tipo transversal e foram realizados na França (BRUN *et al.*, 2017), Brasil (CESTARI *et al.*, 2016), Romênia (DĂNESCU *et al.*, 2019), Estados Unidos (EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014), Austrália (FREW *et al.*, 2009), Escócia (HORN e TIDMAN, 2002), Coreia do Sul (JEON, ON e KIM, 2016), República Tcheca (KÝROVÁ e BUČKOVÁ, 2013), Itália (TABOLLI *et al.*, 2009; MARGARI *et al.*, 2010), México (MEDINA, GONZÁLEZ e SALAS-ALANÍS, 2016) e Holanda (YUEN *et al.*, 2014).

Todos os estudos avaliaram mais de um tipo de EB com exceção dos estudos da França (BRUN *et al.*, 2017) e Coreia do Sul (JEON, ON e KIM, 2016) que avaliaram somente a EBS localizada (EBSL) e a EBDR, respectivamente. Com relação aos objetivos, sete estudos tinham como objetivo avaliar o impacto na QV de forma geral ou avaliar algum aspecto específico que afetasse a QV (HORN e TIDMAN, 2002; TABOLLI *et al.*, 2009; MARGARI *et al.*, 2010; KÝROVÁ e BUČKOVÁ, 2013; JEON, ON e KIM, 2016; MEDINA, GONZÁLEZ e SALAS-ALANÍS, 2016; BRUN *et al.*, 2017), os outros cinco estudos tinham como objetivo validar instrumentos de avaliação da QV (FREW *et al.*, 2009; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; YUEN *et al.*, 2014; CESTARI *et al.*, 2016, DĂNESCU *et al.*, 2019).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Autor e ano de publicação	País	Tipo de EB	Objetivos dos estudos	Tamanho amostral; sexo	Idade
Brun <i>et al.</i> , 2017	França	EBSL	Avaliar a presença, características e o impacto da dor na QV	57 (27 crianças e 30 adultos); ambos os sexos.	<i>Crianças:</i> 8,5 ± 4,6; <i>Adultos:</i> 38,4 ± 16,2
Cestari <i>et al.</i> , 2016	Brasil	EBS, EBJ, EBDD e EBDR	Traduzir o <i>QoLEB</i> para o português brasileiro. Fazer adaptação cultural e verificar sua validade e confiabilidade	57 (40 crianças e 17 adultos); 61,4% mulheres	<i>Crianças:</i> 8,15 ± 4,34; <i>Adultos:</i> 33,00 ± 14,67
Dănescu <i>et al.</i> , 2019	Romênia	EBS, EBJ, EBD e SK	Validar o <i>QoLEB</i> na Romênia para avaliar a <i>HRQoL</i> em pacientes com EB no país. E avaliar objetivamente as características clínicas dos pacientes com EB	50 (29 crianças e 21 adultos); 52% mulheres	3 a 60 anos
Eismann, Lucky e Cornwall, 2014	Estados Unidos	EBS, EBJ, EBDD e EBDR	Validar o uso do questionário ABILHAND-Kids e avaliar a relação entre a função das mãos, sob aspectos quantitativos e a QV pelo <i>QoLEB</i>	71 crianças (39 meninas e 32 meninos)	8,9 ± 4,2
Frew <i>et al.</i> , 2009	Austrália	EBS Dowling-Meara, EBSL, EBJ, EBDD e EBDR	Desenvolver um instrumento específico para a QV em EB válido e confiável para uso na aferição dos efeitos e impacto da doença e intervenções	111 crianças e adultos; ambos os sexos	39 indivíduos ≤ 18 anos
Horn e Tidman, 2002	Escócia	EBS, EBD, EBDR-HS	Documentar o impacto das variantes da EB na QV	120 (30 crianças e 90 adultos); sem informações sobre sexo	1 a 86 anos
Jeon, On e Kim, 2016	Coreia do Sul	EBDR	Avaliar a QV e os custos relacionados ao tratamento da doença	13 crianças e adultos; ambos os sexos (9 homens e 4 mulheres)	21,6 ± 17,6

Autor e ano de publicação	País	Tipo de EB	Objetivos dos estudos	Tamanho amostral; sexo	Idade
Kýrová e Bučková, 2013	República Tcheca	<i>Crianças:</i> EBS, EBDD e EBDR <i>Adultos:</i> EBS, EBJ, EBDD e EBDR	Investigar o impacto da EB na QV	43 (27 crianças e 16 adultos); ambos os sexos (23 homens e 20 mulheres)	1 a 56 anos
Margari <i>et al.</i> , 2010	Itália	EBS e EBDR	Realizar avaliação psicossocial e psiquiátrica para investigar o impacto na QV	25 (14 crianças e 11 adultos); ambos os sexos (13 homens e 12 mulheres)	1,5 a 43 anos
Medina, González e Salas-Alanís, 2016	México	EBS, EBJ e EBD	Investigar o estresse e a QV e verificar a relação com outras doenças e com o tempo da doença	18 crianças e adultos; ambos os sexos (12 mulheres e 6 homens)	11 a 59 anos
Tabolli <i>et al.</i> , 2009	Itália	EBS, EBJ, EBDD, EBDR e SK	Avaliar a QV comparada a outras doenças dermatológicas e investigar os impactos em cuidadores	125 (46 crianças e 79 adultos); ambos os sexos (63 homens e 62 mulheres)	0 a 7 anos: 28 pessoas; 8 a 14 anos: 18 pessoas; Adultos: 79 pessoas
Yuen <i>et al.</i> , 2014	Holanda	EBS, EBJ, EBDD e EBDR	Validar o <i>QoLEB</i> e avaliar a <i>HRQoL</i>	55 adultos; ambos os sexos (28 homens e 27 mulheres)	47,6 ± 17,1; 19 a 85 anos

QV: Qualidade de Vida; EB: Epidermólise Bolhosa; *QoLEB*: *Quality of Life Evaluation in Epidermolysis Bullosa*; EBS: Epidermólise Bolhosa Simples; EBSL: Epidermólise Bolhosa Simples Localizada; EBJ: Epidermólise Bolhosa Juncional; EBDD: Epidermólise Bolhosa Distrófica Dominante; EBDR: Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva; EBDR-HS: Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva-Hallopeau Siemens; SK: Síndrome de Kindler; *HRQoL*: *Health-related quality of life*

Os instrumentos utilizados para a avaliação da QV foram os seguintes: (1) *QoLEB* (FREW *et al.*, 2009), instrumento específico para avaliação em pessoas com EB; (2) *CDLQI*, para avaliação em doenças dermatológicas em crianças (LEWIS-JONES e FINLAY, 1995); (3) *DLQI*, para avaliar a QV em doenças dermatológicas em adultos (FINLAY e KHAN, 1994); (4) *Skindex-29*, utilizado para avaliar a saúde relacionada à QV em doenças dermatológicas (CHREN *et al.*, 1996); (5) *General Health Questionnaire-12 (GHQ-12)* para avaliar o estresse psicológico e detectar desordens comuns psiquiátricas não psicóticas, como depressão e ansiedade (GOLDBERG, 1972); (6) *EuroQol 5 dimensions (EQ-5D)* para a obtenção de uma medida simples e genérica de saúde para avaliação clínica e econômica (BROOKS, RABIN e DE CHARRO, 2003); (7) *SF-36*, como um indicador do estado de saúde em geral para uso em pesquisas populacionais e avaliação de políticas de saúde (WARE e SHERBOURNE, 1992); (8) *Child Behavior Checklist (CBCL)* preenchido pelos pais sobre problemas comportamentais ou emocionais dos filhos (ACHENBACH e EDELBROCK, 1983); (9) *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and lifetime (K-SADS-PL)*, uma entrevista semiestruturada para avaliar desordens psiquiátricas em crianças e adolescentes (AMBROSINI, 2000) e; (10) *Perceived Stress Scale (PSS)* para verificar a percepção de estresse do indivíduo (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983) (Tabela 2).

5.3. Risco de viés individual dos estudos

Entre os doze estudos, dois (MEDINA, GONZÁLEZ e SALAS-ALANÍS, 2016; BRUN *et al.*, 2017) apresentaram um baixo risco de viés. Cinco parâmetros foram atendidos em todos os estudos, como apresentado na Figura 2: condição avaliada de forma padronizada e confiável para todos os participantes; relato claro das informações clínicas; relato claro dos desfechos ou resultados de seguimento de todos os participantes; relato das informações demográficas e clínicas e análise estatística adequada (Tabela S1).

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos (*Critical Appraisal Checklist for Case Series* do Instituto Joanna Briggs).

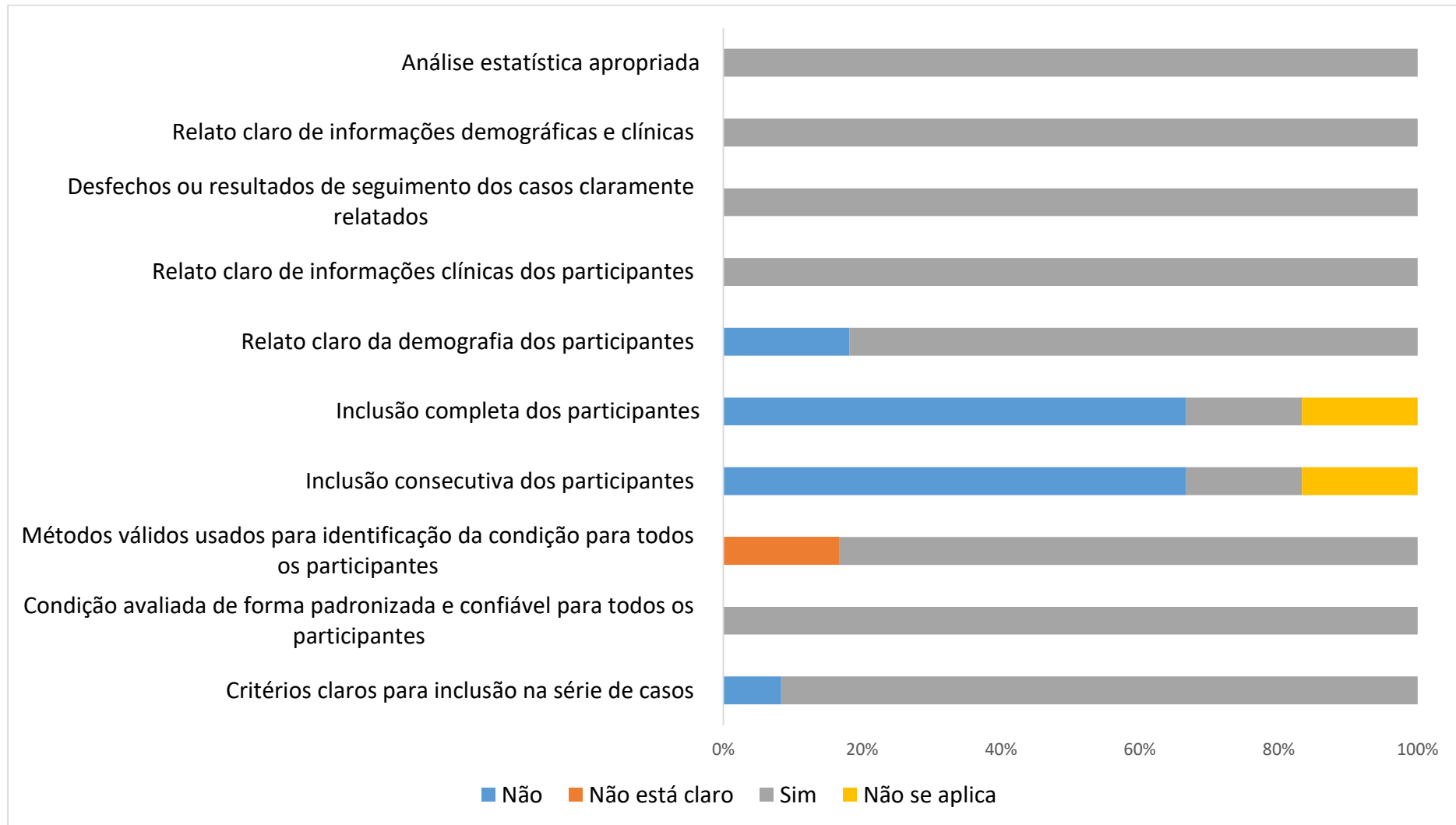


Tabela S1. Risco de viés nos estudos incluídos (*Critical Appraisal Checklist for Case series* do Instituto Joanna Briggs).

Questões	Artigo											
	Brun <i>et al.</i> , 2017	Cestari <i>et al.</i> , 2016	Dănescu <i>et al.</i> , 2019	Eismann Lucky e Cornwall, 2014	Frew <i>et al.</i> , 2009	Horn e Tidman, 2002	Jeon, On e Kim, 2016	Kýrová e Bucková, 2013	Margari <i>et al.</i> , 2010	Medina, González e Salas-Alanís, 2016	Tabolli <i>et al.</i> , 2009	Yuen <i>et al.</i> , 2014
1. Havia critério claro para inclusão na série de casos?	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2. A condição foi avaliada de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3. Foram usados métodos válidos para identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	S	S	S	S	S	S	S	NC	NC	S	S	S
4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	S	NA	N	N	NA	N	N	N	N	S	N	N
5. A série de casos teve inclusão completa de participantes?	S	NA	N	N	NA	N	N	N	N	S	N	N
6. Havia relato claro da demografia dos participantes no estudo?	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S
7. Havia relato claro das informações clínicas dos participantes?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8. Os desfechos ou resultados de seguimento	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Questões	Artigo Autor/Ano											
	Brun <i>et al.</i> , 2017	Cestari <i>et al.</i> , 2016	Dănescu <i>et al.</i> , 2019	Eismann Lucky e Cornwall, 2014	Frew <i>et al.</i> , 2009	Horn e Tidman, 2002	Jeon, On e Kim, 2016	Kýrová e Bucková, 2013	Margari <i>et al.</i> , 2010	Medina, González e Salas-Alanís, 2016	Tabolli <i>et al.</i> , 2009	Yuen <i>et al.</i> , 2014
dos casos foram claramente relatados?												
9. Havia relato claro das informações demográficas e clínicas?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10. A análise estatística foi apropriada?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
% Sim	100	70	80	80	80	70	80	70	60	100	80	80

S = sim; N = não; NC = não está claro; NA = não se aplica

5.4. Resultados individuais dos estudos

Na Tabela 2 são apresentados os resultados de QV em pessoas com EB, de acordo com os diferentes instrumentos de avaliação, sintomas, aspectos físicos e psicossociais, além do impacto geral da EB na QV. Em quatro estudos (HORN e TIDMAN, 2002; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; CESTARI *et al.*, 2016; BRUN *et al.*, 2017) o maior impacto nas atividades cotidianas envolvendo aspectos físicos e um menor impacto em aspectos psicossociais foi observado.

Quanto ao tipo de EB, mais da metade dos estudos observaram menor QV nos indivíduos que apresentam EBDR ou EBJ (HORN e TIDMAN, 2002; FREW *et al.*, 2009; MARGARI *et al.*, 2010; KÝROVÁ e BUČKOVÁ, 2013; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; YUEN *et al.*, 2014; CESTARI *et al.*, 2016). Dănescu e colaboradores (2019) verificaram menor QV nos indivíduos com EBD, sem especificar o subtipo recessivo ou dominante. Contudo, Tabolli e colaboradores (2009) não identificaram diferença do impacto na QV em função do tipo de EB. Os demais estudos não investigaram esse aspecto.

Três estudos (TABOLLI *et al.*, 2009; YUEN *et al.*, 2014; JEON, ON e KIM, 2016) que utilizaram o *Skindex-29* como um dos instrumentos de avaliação, relataram que as mulheres são mais afetadas do que os homens pela EB em sua QV. Tabolli e colaboradores (2009) identificaram que as mulheres são mais afetadas em relação à dor, coceira, sensibilidade, sensação de queimação e irritação na pele. Além de identificarem que as crianças com EB sofrem mais que os adultos com a doença.

Cinco estudos apresentaram os sintomas, sem especificar o tipo de EB (TABOLLI *et al.*, 2009; MARGARI *et al.*, 2010; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; YUEN *et al.*, 2014; BRUN *et al.*, 2017). Brun e colaboradores (2017) identificaram dor em todos os participantes, mais frequente no verão. Eismann, Lucky e Cornwall (2014) observaram dor em 69% dos participantes e Margari e colaboradres (2010) relataram dor em 84%, assim como Yuen e colaboradores (2014).

Nos aspectos físicos, sete estudos (HORN e TIDMAN, 2002; TABOLLI *et al.*, 2009; KÝROVÁ e BUČKOVÁ, 2013; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; YUEN *et al.*, 2014; MEDINA, GONZÁLEZ e SALAS-ALANÍS, 2016; BRUN *et al.*, 2017) identificaram dificuldades para a prática de esportes. Quatro estudos (MARGARI *et al.*, 2010; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; YUEN *et al.*, 2014; BRUN *et al.*, 2017) avaliaram a alimentação e somente Brun e colaboradores (2017) não identificaram dificuldades nessa variável. Quanto a habilidade de tomar banho sozinho, Brun e colaboradores (2017) não

relataram dificuldades nesse aspecto, entretanto, Eismann, Lucky e Cornwall (2014) e Yuen e colaboradores (2014) identificaram a necessidade de assistência para o banho.

Os aspectos psicossociais foram investigados em nove estudos (HORN e TIDMAN, 2002; TABOLLI *et al.*, 2009; MARGARI *et al.*, 2010; KÝROVÁ e BUČKOVÁ, 2013; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; YUEN *et al.*, 2014; JEON, ON e KIM, 2016; MEDINA, GONZÁLEZ e SALAS-ALANÍS, 2016; BRUN *et al.*, 2017), dos quais sete identificaram relações familiares e amizades afetadas. Os indivíduos se sentem frustrados, tristes, ansiosos, preocupados e envergonhados por conta da EB (HORN e TIDMAN, 2002; TABOLLI *et al.*, 2009; MARGARI *et al.*, 2010; KÝROVÁ e BUČKOVÁ, 2013; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; YUEN *et al.*, 2014; BRUN *et al.*, 2017). Três estudos relacionaram os aspectos psicossociais com o tipo de EB. Eismann, Lucky e Cornwall (2014) constataram que as crianças com EBDD se sentem mais desconfortáveis socialmente, enquanto as com EBS têm maior dificuldade com amizades e as com EBJ se sentem mais envergonhadas. Sentimentos de frustração, ansiedade, preocupação e depressão foram mais frequentes em pessoas com EBDR (EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014). Horn e Tidman (2002) identificaram que as crianças com EBS possuem maior dificuldade com amizades, as crianças com EBD sofrem mais *bullying* e as crianças com EBDR-HS (EBDR generalizada severa) se sentem mais envergonhadas e tristes. Adultos com EBDR generalizada severa se sentem mais envergonhados e possuem seus relacionamentos familiares e amizades mais afetados. Ademais, Kýrová e Bučková (2013) identificaram que as crianças com EBDD apresentam maior dificuldade com relação as amizades e as com EBDR se sentem mais envergonhadas e sofrem mais *bullying*. Adultos com EBS se sentem mais envergonhados e os que possuem EBDR são mais afetados em seus relacionamentos familiares e amizades. Cestari e colaboradores (2016), Frew e colaboradores (2009) e Dănescu e colaboradores (2019) não identificaram impactos psicossociais.

Entre os estudos incluídos, alguns foram realizados especificamente para a validação do instrumento de avaliação de QV (FREW *et al.*, 2009; YUEN *et al.*, 2014; CESTARI *et al.*, 2016; DĂNESCU *et al.*, 2019). Frew e colaboradores (2009), Cestari e colaboradores (2016) e Dănescu e colaboradores (2019) avaliaram a QV, mas não informaram sobre sintomas, aspectos físicos e psicossociais.

Tabela 2. Resultados dos estudos incluídos.

Autor e ano de publicação	Instrumento de QV	Resultados dos desfechos avaliados			Impacto da EB na QV
		Sintomas	Aspectos físicos	Aspectos psicossociais	
Brun <i>et al.</i> , 2017	CDLQI e QoLEB	Dor em 100%; Surgimento de bolhas: 90% dos adultos, 94% das crianças \geq 8 anos e 80% das crianças \leq 7 anos sentem dor; Troca de curativos: 73% dos adultos, 53% das crianças \geq 8 anos e 90% das crianças \leq 7 anos sentem dor; A dor é localizada nos pés em 100% e nas mãos em 39%; A dor é responsável por um impacto moderado a severo em 55% das crianças e 73% dos adultos.	Não houve relatos de dificuldades em comer ou tomar banho. <i>Crianças:</i> 52% têm que parar ou diminuir a prática de atividades físicas por conta da dor. <i>Adultos:</i> 87% não conseguem praticar esportes; 60% com dificuldade de se movimentar fora de casa; 80% com dificuldade de ir às compras.	10% dos participantes fazem acompanhamento regular com psicólogo por conta da EB. <i>Crianças:</i> 32% têm relação com amigos afetada; 56% se sentem tristes. <i>Adultos:</i> 87% sentem frustração, 27% sentem vergonha, 17% deprimidos, 33% desconfortáveis e 40% ansiosos ou preocupados com a doença, 4% relação afetada com amigos e 47% relação afetada com a família.	Dor severa com características neuropáticas representou maior impacto na QV, com destaque nas atividades socioprofissionais.
Cestari <i>et al.</i> , 2016	QoLEB	Sem informações	A dificuldade em se movimentar dentro e fora de casa foi o que mais contribuiu para o impacto na QV.	Sem informações	Impacto na QV: menor em relação aos aspectos emocionais e maior quanto à habilidade de se movimentar; Relação de maior severidade da doença com um maior impacto na QV; Maior impacto na QV entre os que possuem EBDR (adultos e crianças), sem significância estatística.
Dănescu <i>et al.</i> , 2019	QoLEB, CDLQI e DLQI	Sem informações	Sem informações	Sem informações	A idade não apresenta correlação com a severidade da EB e o impacto na QV; Os escores de severidade da EB são fortemente correlacionados aos escores de QV;

Autor e ano de publicação	Instrumento de QV	Resultados dos desfechos avaliados			Impacto da EB na QV
		Sintomas	Aspectos físicos	Aspectos psicossociais	
					EBD apresentou maior severidade clínica e maior impacto na QV; Não há diferenças entre homens e mulheres em todos os escores; Os aspectos físicos, mentais e sociais apresentam importante papel em EB. Quanto maior a severidade, mais importantes são.
Eismann, Lucky e Cornwall, 2014	<i>QoLEB</i>	69% com dor constante ou frequente.	Função manual: pior em EBDR, seguido por EBS, EBJ e EBDD; 71% evitam todos ou alguns esportes, 49% necessitam de ajuda para tomar banho; 45% não apresentam dificuldade para escrever, 23% preferem digitar à escrever; Maior dificuldade de se movimentar dentro e fora de casa, em tomar banho, se alimentar e praticar esportes em pessoas com EBDR.	44% se sentem frustradas na maior parte do tempo; Maior sentimento de frustração, relacionamento com a família mais afetado, maior ansiedade, preocupação e depressão em EBDR; Crianças com EBDD se sentem mais desconfortáveis socialmente; Crianças com EBS têm maior dificuldade com amizades; Crianças com EBJ se sentem mais envergonhadas.	O prejuízo das mãos está fortemente associado com maior impacto na QV. Uma melhor função da mão está correlacionada a melhor QV; Crianças com EBDR apresentaram maior impacto na QV, seguido por EBJ, EBS e EBDD.
Frew <i>et al.</i> , 2009	<i>QoLEB</i>	Sem informações	Sem informações	Sem informações	Maior impacto na QV em EBJ e EBDR.
Horn e Tidman, 2002	<i>CDLQI</i> e <i>DLQI</i>	37,5% das crianças com EBD sentem a pele coçar ou doer muito. <i>Crianças:</i> Mais afetadas quanto à coceira e dor em EBDR-HS. <i>Adultos:</i>	<i>Crianças:</i> 50% apresentam dificuldade para a prática de esportes em EBS; 100% apresentam dificuldade para a prática de esportes em EBDR-HS; Maior dificuldade em brincar em EBDR-HS;	<i>Crianças:</i> Mais envergonhadas e tristes em EBDR-HS; Mais afetadas nas amizades em EBS; Sofrem mais bullying em EBD. <i>Adultos:</i>	Maior impacto da doença na QV observada na EBDR-HS, com grave comprometimento das funções cotidianas.

Autor e ano de publicação	Instrumento de QV	Resultados dos desfechos avaliados			Impacto da EB na QV
		Sintomas	Aspectos físicos	Aspectos psicossociais	
		Mais afetados quanto à coceira e dor em EBDR-HS.	<p>Maior dificuldade na prática de esportes em EBDR-HS.</p> <p><i>Adultos:</i> 23% dos adultos com EBD apresentam dificuldade em praticar esportes; Mais afetados em ida às compras em EBS; Mais afetados em atividades sociais e de lazer em EBDR-HS; Maior dificuldade na prática de esportes em EBS.</p>	<p>Mais envergonhados em EBDR-HS;</p> <p>Mais afetados em relacionamento com amigos ou parentes em EBDR-HS;</p> <p>Mais afetados em relações sexuais em EBD.</p>	
Jeon, On e Kim, 2016	<i>QoLEB</i> e <i>Skindex-29</i>	<p>Mulheres sentem mais dor e têm mais prurido que homens na EVA, sem significância estatística;</p> <p>Homens são mais afetados em sintomas (dor, coceira, sensibilidade, queimação, irritação) do que as mulheres no <i>Skindex-29</i>, sem significância estatística;</p> <p>As pessoas foram mais afetadas em sintomas do que na parte emocional e de funcionalidade.</p>	<p>Mulheres são mais limitadas em funcionalidade do que os homens no <i>Skindex-29</i>, sem significância estatística;</p> <p>Pessoas com maior percepção de severidade da EB são mais afetadas em sua funcionalidade.</p>	<p>Mulheres apresentam maior impacto emocional do que os homens, sem significância estatística.</p>	<p>Profundo impacto na QV em EBDR;</p> <p>Mulheres apresentaram maiores limitações e maior impacto na QV em comparação aos homens;</p> <p>Pessoas com maior percepção de severidade da EB, possuem maior impacto na QV.</p>

Autor e ano de publicação	Instrumento de QV	Resultados dos desfechos avaliados			Impacto da EB na QV
		Sintomas	Aspectos físicos	Aspectos psicossociais	
Kýrová e Bučková, 2013	CDLQI e DLQI	<p><i>Crianças:</i> São mais afetadas em sintomas em EBDR.</p> <p><i>Adultos:</i> São mais afetados em sintomas em EBDR.</p>	<p><i>Crianças:</i> Maior dificuldade para brincar em EBDR;</p> <p>Maior dificuldade para a prática de esportes em EBDR.</p> <p><i>Adultos:</i> Maior dificuldade de ir às compras em EBDR;</p> <p>Igualmente afetados em atividades de lazer e sociais em EBDR e EBJ;</p> <p>Maior dificuldade na prática de esportes em EBJ.</p>	<p><i>Crianças:</i> Mais envergonhas com EBDR; Mais afetadas nas amizades com EBDD; Sofrem mais <i>bullying</i> em EBDR.</p> <p><i>Adultos:</i> Mais envergonhados com EBS; Mais afetados em relacionamentos com amigos e parentes em EBDR; Maior dificuldade em relações sexuais em EBDR.</p>	<p>Maior impacto da doença na QV em EBDR, tanto em crianças quanto em adultos;</p> <p>Menor impacto da doença na QV em EBDD, tanto em crianças quanto em adultos.</p>
Margari <i>et al.</i> , 2010	DLQI, CBCL e K-SADS-PL	84% sentem dor.	52% dos participantes se alimentam normalmente.	<p>70% das crianças possuem relacionamento com amigos satisfatório;</p> <p>27% dos adultos sentem medo ou ansiedade acerca de relacionamentos emocionais e sexualidade;</p> <p>56% dos participantes reconhecem o uso de estratégias para lidar com a EB;</p> <p>28% enfatizam a importância do apoio da família;</p> <p>56% reconhecem a importância do serviço de assistência social e em saúde;</p> <p>80% apresentam sintomas psiquiátricos.</p>	<p>46% dos avaliados demonstraram sofrer grande impacto na QV e 9% sofrem um impacto na QV extremamente grande;</p> <p>As crianças sofrem tanto quanto os adultos;</p> <p>Maior impacto na QV em EBDR.</p>
Medina, González e Salas-Alanís, 2016	DLQI e PSS	Participantes são pouco afetados quanto aos sintomas da EB.	Somente 7 dos 18 participantes praticam exercícios regularmente; Maior impacto em atividades de lazer, como fazer exercício, passear, dançar e jogar bola;	<p>A EB não afetou as relações pessoais;</p> <p>O estresse diminui com o avançar da idade.</p>	<p>Impacto moderado ou profundo em 10 participantes do estudo.</p>

Autor e ano de publicação	Instrumento de QV	Resultados dos desfechos avaliados			Impacto da EB na QV
		Sintomas	Aspectos físicos	Aspectos psicossociais	
			As atividades do cotidiano são afetadas.		
Tabolli <i>et al.</i> , 2009	<i>Skindex-29</i> , <i>GHQ-12</i> , <i>EQ-5D</i> (versões criança e adulto)	As mulheres são mais afetadas quanto aos sintomas (dor, coceira, sensibilidade, queimação, irritação) do que os homens no <i>Skindex-29</i> ; 92% dos participantes com EBJ sentem dor. <i>Crianças:</i> 82% sentem dor. <i>Adultos:</i> 76% sentem dor; 58% sentem a pele sensível frequentemente ou todo o tempo; 51% sentem a pele coçar frequentemente ou todo o tempo; 40% sentem queimação na pele frequentemente ou todo o tempo.	São mais afetados em aspectos físicos do que aspectos mentais. <i>Crianças:</i> 59% apresentam problemas de mobilidade; 82% possuem dificuldade para autocuidado; 76% possuem dificuldade para execução de atividades usuais. <i>Adultos:</i> 33% apresentam problemas de mobilidade; 29% apresentam dificuldades no autocuidado; 52% possuem dificuldades para a execução de atividades usuais; 43% possuem dificuldades para trabalhar ou exercer atividades de lazer por conta da pele frequentemente ou todo o tempo; 31% se sentem cansados por conta da condição da pele frequentemente ou todo o tempo.	As mulheres são mais afetadas emocionalmente do que os homens no <i>Skindex-29</i> . <i>Crianças:</i> 41% sentem ansiedade ou depressão. <i>Adultos:</i> 52% sentem ansiedade ou depressão; 45% se sentem irritados por conta da pele frequentemente ou todo o tempo; 34% se sentem bravos por conta da condição da pele frequentemente ou todo o tempo; 34% se preocupam com piora da pele frequentemente ou todo o tempo. 27% possuem dificuldades relacionadas à vida sexual por conta da condição da pele frequentemente ou todo o tempo.	Não há diferenças na QV em função do tipo de EB. Observou-se impacto severo na QV na maioria das pessoas avaliadas; Mulheres apresentam maior impacto na QV, com alta proporção associada aos transtornos comuns não psicóticos psiquiátricos; Crianças apresentam maior sofrimento que adultos; Pessoas com maior percepção de severidade são mais afetadas em sua QV.
Yuen <i>et al.</i> , 2014	<i>QoLEB</i> , <i>Skindex-29</i> e <i>SF-36</i>	84% sentem dor. Pessoas com EBS possuem um severo impacto em sintomas, enquanto pessoas com EBDD, EBJ e EBDR possuem um impacto extremamente severo. 31% sentem queimação na pele frequentemente ou todo o tempo;	20% apresentam dificuldade para se alimentar; 19% necessitam de assistência para o banho; 60% preferência por digitar à escrever; 95% apresentam dificuldade na prática de esportes;	Pessoas com EBDR menos afetadas emocionalmente do que pessoas com EBJ pelo <i>Skindex-29</i> . 31% são afetados em seus relacionamentos com amigos; 25% são afetados em seus relacionamentos com a família; 71% se sentem frustrados;	Maior impacto na QV em EBDR; As mulheres apresentaram maior impacto na QV do que os homens, sem significância estatística; Pessoas com EBS, EBDD e EBDR tiveram um impacto moderado na QV, enquanto as

Autor e ano de publicação	Instrumento de QV	Resultados dos desfechos avaliados			Impacto da EB na QV
		Sintomas	Aspectos físicos	Aspectos psicossociais	
		33% sentem a pele coçar frequentemente ou todo o tempo; 31% sentem irritação na pele frequentemente ou todo o tempo; 51% sentem a pele sensível frequentemente ou todo o tempo; 20% têm sangramento na pele frequentemente ou todo o tempo.	62% precisam evitar alguns ou todos os esportes; 49% apresentam dificuldade em se movimentar em casa; 38 a 40% das pessoas com EBJ e EBDR possuem dificuldade para se movimentar fora de casa; 40% são afetados em sua habilidade de ir às compras; 24% sentem cansaço por conta da condição da pele; Participantes com EBJ e EBDR mais severamente afetados no item se movimentar em casa.	36% se sentem envergonhados; 31% se sentem deprimidos; 27% se sentem desconfortáveis; 51% se sentem ansiosos ou preocupados; 31% são afetados em seu relacionamento com amigos; 25% são afetados em seus relacionamentos familiares; 22% são afetados em suas relações sexuais.	pessoas com EBJ tiveram um impacto severo, pelo Skindex-29.

QV: qualidade de vida; *QoLEB*: *Quality of Life Evaluation in Epidermolysis Bullosa*; EB: Epidermólise Bolhosa; EBS: Epidermólise Bolhosa Simples; EBJ: Epidermólise Bolhosa Juncional; EBD: Epidermólise Bolhosa Distrófica; EBDD: Epidermólise Bolhosa Distrófica Dominante; EBDR: Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva; EBDR-HS: Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva – Hallopeau Siemens *DLQI*: *Dermatology Life Quality Index*; *CDLQI*: *Children Dermatology Life Quality Index*; EVA: Escala Visual Analógica; *GHQ-12*: *General Health Questionnaire-12*; *EQ-5D*: *EuroQol 5 dimensions questionnaire*; *SF-36*: *Short-Form 36*; *CBCL*: *Child Behavior Checklist*; *K-SADS-PL*: *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and lifetime*; *PSS*: *Perceived Stress Scale*.

6. Discussão

Esta revisão sistemática permitiu identificar que a QV é mais afetada em pessoas com EBDR e EBJ, sugerindo ainda que crianças e mulheres podem ser mais afetadas. Apesar da escassez de estudos acerca da QV e seus aspectos associados em doenças raras (COHEN e BIESECKER, 2010; VON DER LIPPE, DIESEN e FERAGEN, 2017), o presente estudo gerou uma riqueza de informações que auxiliarão na melhoria da QV de pessoas com EB.

Nesta revisão, instrumentos com conceitos e pontuações diferentes foram utilizados para avaliar a QV. Alguns estudos (FREW *et al.*, 2009; EISMANN, LUCKY e CORNWALL, 2014; YUEN *et al.*, 2014; CESTARI *et al.*, 2016; JEON, ON e KIM, 2016; BRUN *et al.*, 2017; DĂNESCU *et al.*, 2019) utilizaram o instrumento específico para avaliar a QV em EB, o *QoLEB* (FREW *et al.*, 2009). Este foi o primeiro instrumento elaborado especificamente para a avaliação da QV em pessoas com EB, o qual se mostrou confiável e válido estatisticamente. No que se refere a avaliação da QV especialmente em crianças com EB com 4 anos de idade ou menos, o questionário *Infants and Toddlers Dermatology Quality of Life (InToDermQoL)* foi recentemente desenvolvido e ainda está em processo de validação na Ucrânia e Romênia (CHERNYSHOV *et al.*, 2019).

É válido ressaltar que alguns instrumentos utilizados nos estudos incluídos, como o *CDLQI* (LEWIS-JONES e FINLAY, 1995) e o *QoLEB* (FREW *et al.*, 2009) não apresentam opção de resposta “não se aplica”, fazendo com que o participante assinale a opção “não”. Isso pode gerar uma interpretação de que não há impacto na sua QV, todavia, na realidade, não há execução da atividade, como: estudar, prática de esportes e ida às compras. Isso pode gerar um viés nos resultados dos estudos sobre QV em EB.

Em alguns instrumentos, como o *QoLEB* (FREW *et al.*, 2009), o *CDLQI* (LEWIS-JONES e FINLAY, 1995), o *DLQI* (FINLAY e KHAN, 1994) e o *Skindex-29* (CHREN *et al.*, 1996), quando pontuam maior score significa um maior impacto na QV do indivíduo, enquanto o *SF-36* (WARE e SHERBOURNE, 1992), quando pontua maior score significa um menor impacto na QV, ou seja, uma melhor QV. Somando-se a isso, ainda há instrumentos que avaliam somente um aspecto específico do que a QV engloba, como o *GHQ-12* (GOLDBERG, 1972), *EQ-5D* (BROOKS, RABIN e DE CHARRO, 2003), *CBCL* (ACHENBACH e EDELBROCK, 1983), *K-SADS-PL* (AMBROSINI, 2000) e *PSS* (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983).

Devido a heterogeneidade dos instrumentos optou-se por avaliar aspectos determinantes da QV que estavam presentes em todos os estudos incluídos nesta revisão: sintomas, sendo a

dor o sintoma mais frequente, os aspectos físicos, dentre eles o alimentar-se, tomar banho sozinho e praticar esportes como os mais avaliados e aspectos psicossociais, incluindo o estresse psicológico, ansiedade e depressão como os mais avaliados. Esses três aspectos são apresentados de maneira separada, mas estão interrelacionados em sua influência simultânea na avaliação final da QV.

A dor é um aspecto sintomático avaliado não somente em estudos de EB, mas também em estudos com outras doenças raras (GIBAS *et al.*, 2008; BRODIN *et al.*, 2015; GARRINO *et al.*, 2015). É um dos sintomas mais debilitantes da EB levando a uma redução da QV (SCHRÄDER, YUEN e JONKMAN, 2018). Esta revisão identificou queixa de dor em grande número de participantes, o que está de acordo com o achado no estudo de Schröder, Yuen e Jonkman (2018) que avaliaram a qualidade da dor e a identificaram em 91% dos participantes. É um sintoma identificado tanto em adultos quanto em crianças. A diferença está nos cuidados para o seu manejo, de acordo com a faixa etária (GOLDSCHNEIDER *et al.*, 2014). Para isso, já existem protocolos de cuidados específicos, como “*A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa*” (POPE *et al.*, 2012), “*Best practice Guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa*” (DENYER e PILLAY, 2012) e “*Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines*” (GOLDSCHNEIDER *et al.*, 2014).

Ao avaliar o efeito da EB sobre os aspectos físicos da QV, verifica-se que a dificuldade em se alimentar foi a menos investigada entre os três mais investigados: alimentar-se, tomar banho sozinho e praticar esportes. Contudo, Eismann, Lucky e Cornwall (2014) avaliaram o efeito da habilidade manual sobre a QV, que apresentou alto impacto para aqueles com EBDR, limitando o manuseio de talheres, provavelmente devido à pseudosindactilia (HAYNES, 2012). Nesse aspecto, seria necessário considerar outras manifestações da EB que não foram abordadas nos estudos incluídos nesta revisão, tais como: microstomia, condição dos dentes, bolhas na cavidade oral, anquiloglossia e estenose esofágica com disfagia (FINE, 2009; HAYNES, 2012; ZIDÓRIO *et al.*, 2015). Hubbard e Mayre-Chilton (2015), usando uma abordagem qualitativa, relataram o quão estressante podem ser os episódios agudos de disfagia, resultantes de estenose esofágica exacerbada em decorrência de bolhas, resultando em incapacidade de deglutir os alimentos. Diante dessas circunstâncias o uso de um tubo de gastrostomia possibilitou aos pacientes lidar com esses episódios e fez com que se sentissem no controle. Alguns pacientes relataram que a alimentação se tornou mais prazerosa após a colocação do tubo de gastrostomia, uma vez que os momentos das refeições se tornaram mais leves e o alimento pode ser comido por prazer, visto que os nutrientes adicionais estavam sendo ofertados pelo tubo de

gastrostomia. Considerando que as necessidades nutricionais são vitais para o crescimento em crianças e adolescentes e para a cicatrização de feridas, melhorar o estado nutricional é extremamente importante (ZIDÓRIO *et al.*, 2018).

Observou-se que a prática de esportes é um grande desafio para pessoas com EB, o que está de acordo com o descrito no livro “*Life with Epidermolysis Bullosa (EB) Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy*” (FINE e HINTNER, 2009) sobre as dificuldades diariamente enfrentadas por pessoas com EB, como a participação em atividades esportivas que é extremamente restringida, devido ao risco de facilmente ocasionar lesões na pele. Além do desafio para tomar banho, que inclui a troca de curativos e demanda um longo tempo de execução (FINE e HINTNER, 2009), tornando-se uma das principais áreas de preocupação em EB, segundo Fine e colaboradores (2004).

Esta revisão permitiu identificar o impacto psicológico, o que inclui sentimentos de ansiedade e depressão, desdobramentos comumente observados tanto em estudos com EB como em estudos com outras doenças raras (GRUT e KVAM, 2013; KESSELHEIM *et al.*, 2015), afetando mais gravemente a QV das mulheres do que a dos homens.

Dures e colaboradores (2011) estudaram adultos com três principais tipos de EB (EBS, EBD e EBJ) com o objetivo de identificar o impacto diário da EB em suas vidas. Por meio de uma abordagem qualitativa, identificaram os impactos que a EB causa em aspectos psicossociais intraindividuais, interindividuais e a nível sociocultural. Cada um destes aspectos possui muitos subtemas que incorporam uma diversidade de pontos de vista e experiências. O método qualitativo é necessário para aprofundar o conhecimento sobre as experiências de vida das pessoas para entender o significado ou a natureza dessas experiências (STRAUSS e CORBIN, 1990). Portanto, é uma ferramenta mais sensível para a investigação psicológica, emocional e social de pessoas com doenças raras (VON DER LIPPE, DIESEN e FERAGEN, 2017).

É importante reconhecer as limitações da presente revisão com relação a heterogeneidade dos instrumentos utilizados nos estudos, o que dificultou a comparação entre os resultados e conseqüentemente não permitiu sumarizar um resultado para a QV dos indivíduos com EB. Além da escassez de artigos acerca do assunto, com poucos incluídos na revisão e somente dois apresentando baixo risco de viés (MEDINA, GONZÁLEZ e SALAS-ALANÍS, 2016; BRUN *et al.*, 2017). Os pontos fortes da revisão são o protocolo de revisão sistemática, que permite identificar a qualidade dos estudos incluídos e aprofundar na discussão sobre o tema; a amostra total dos estudos, que permite maiores inferências sobre a população

com a doença rara; a inclusão na maior parte dos estudos das variedades dos tipos de EB, permitindo verificar as possíveis diferenças de QV quanto aos tipos da doença; a inclusão de uma ampla faixa etária, permitindo observar diferenças na QV de crianças e adultos com EB; e a inclusão de ambos os sexos nos estudos, permitindo verificar a diferença de QV entre os gêneros.

Mais pesquisas são necessárias sobre QV em crianças com EB menores de 4 anos de idade, aplicando, por exemplo, o instrumento *InToDermQoL* (CHERNYSHOV *et al.*, 2019) que está atualmente passando pelo processo de validação.

Os estudos sobre QV em doenças raras além de ajudar a melhorar a compreensão da experiência de viver com uma condição genética, fornecem uma riqueza de informações que possibilitam melhorar o tratamento e monitorar o progresso das doenças. Mesmo que as pessoas com EB possam ter experiências similares àquelas que vivem com outras doenças raras, a combinação da raridade da EB, sua hereditariedade e seu impacto desfigurante sobre a pele podem particularizá-la de outras condições dermatológicas raras, sendo necessário atenção às suas peculiaridades para que não se perca a profundidade de detalhes fundamental ao apoio eficaz.

De acordo com nossas buscas, esta é a primeira revisão sistemática sobre o nível de evidência científica da QV das pessoas com EB. Pode levar a elaboração de protocolos de atendimento para fornecer apoio psicossocial necessário às pessoas com a doença, auxiliar os profissionais de saúde no desenvolvimento de protocolos de tomada de decisão e promover a inserção da avaliação da QV rotineira dos pacientes nos centros de referência para a identificação e orientação dos aspectos que necessitam de mais atenção, promovendo uma melhoria na QV, com um cuidado especial para crianças e mulheres com EB.

7. Conclusões

Esta revisão sistemática foi capaz de responder à pergunta de pesquisa sobre o impacto da EB na QV dos indivíduos e aos seus objetivos de avaliar a QV pelos sintomas, aspectos físicos, psicossociais e sociodemográficos, de acordo com o tipo de EB e os possíveis fatores interferentes na QV.

As pessoas com EB possuem sua QV afetada em decorrência da doença. Entretanto, observa-se que pode haver uma variação quanto ao nível de impacto na QV a depender do tipo de EB, do sexo e da faixa etária do indivíduo. Os indivíduos com EB relatam frequentemente o sintoma dor em sua rotina, são limitados quanto aos aspectos físicos, o que torna a prática de esportes um grande desafio. Frequentemente se sentem frustrados, ansiosos e/ou deprimidos em decorrência da EB. Quanto aos tipos, os indivíduos mais afetados são os que apresentam os subtipos EBDR e EBJ. Todos os indivíduos com EB necessitam de atenção no serviço de saúde, independentemente do tipo, sexo ou faixa etária, contudo mulheres e crianças parecem precisar de um cuidado especial no tratamento e monitoramento da doença.

8. Considerações finais

Apesar da heterogeneidade de instrumentos utilizados para a avaliação da QV em pessoas com EB nos estudos, pelo que verificamos, esta revisão sistemática é a primeira a reunir evidências acerca da QV e seus fatores interferentes em indivíduos com EB. Sabendo que esta população apresenta uma doença rara, crônica e incurável, com diversas manifestações clínicas, dos mais variados níveis de gravidade e que pode ser fatal, é essencial que os serviços de saúde possam, ao menos, ofertar o melhor tratamento e monitoramento possível aos indivíduos com EB, incluindo atenção especial aos fatores interferentes na QV, como a dor, por exemplo, que foi um sintoma frequentemente relatado e que se caracteriza por ser extremamente debilitante, sugerindo a necessidade de elaboração de mais protocolos para o seu manejo e que sejam mais divulgados e colocados em prática os já existentes.

Esta revisão aponta para a necessidade de uma padronização no uso dos instrumentos específicos de avaliação de QV em pessoas com EB. Além da necessidade de se considerar as diferenças existentes entre os aspectos relevantes para a QV em crianças e adultos, demonstrando a relevância do instrumento *InToDermQoL* (CHERNYSHOV *et al.*, 2018), recém divulgado e ainda em fase de validação, com potencial importante para pesquisas futuras acerca da QV em crianças menores de 4 anos de idade com EB.

Por fim, recomenda-se fortemente a inserção de avaliações rotineiras da QV dos pacientes de EB em centros de referência, para que sejam elaborados protocolos de atendimento e de intervenção específicos para essa população, com o apoio e monitoramento multiprofissional necessários.

9. Referências bibliográficas

ACHENBACH, T.M.; EDELBROCK, C. Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile. University of Vermont, 1983.

AHN, E.; KANG, H. Introduction to systematic review and meta-analysis. Korean J Anesthesiol, vol 71, n.2, p. 103-112, abr. 2018.

AMBROSINI, P.J. Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, vol 39, n. 1, p. 49-58, jan. 2000.

AUQUIER, P.; SIMEONI, M.C.; ROBITAIL, S. Quality of life measurement: a fashion or a valid assessment?. Rev Neurol (Paris), vol 162, n.4, p. 508-514, abr. 2006.

BIESECKER, B.B.; ERBY, L. Adaptation to living with a genetic condition or risk: A mini-review. Clin Genet, vol 74, n.5, p. 401-407, nov. 2008.

BOTH, H. *et al.* Critical Review of Generic and Dermatology-Specific Health-Related Quality of Life Instruments. J Invest Dermatol, vol 127, n.12, p. 2726-2739, dez. 2007.

BRODIN, E. *et al.* Persons with Haemophilia in Sweden-experiences and strategies in everyday life. A single centre study. PLoS One, vol 10, n. 10, p. e0139690, out. 2015.

BROOKS, R.; RABIN, R.; DE CHARRO, F. The Measurement and Valuation of Health Status using EQ-5D: a European Perspective (Brooks R, Rabin R, de Charro F, eds), 1st edn. Springer Netherlands; 2003.

BRUN, J. *et al.* Pain and quality of life evaluation in patients with localized epidermolysis bullosa simplex. Orphanet J Rare Dis, vol 12, n. 1, p. 1-8, jun. 2017.

CESTARI, T. *et al.* Translation, cross-cultural adaptation and validation of the Quality of Life Evaluation in Epidermolysis Bullosa instrument in Brazilian Portuguese. Int J Dermatol, vol 55, n. 2, p. e94-99, fev. 2016.

CHERNYSHOV, P.V. *et al.* Epidermolysis bullosa-specific module of the Infants and Toddlers Dermatology Quality of Life (InToDermQoL) questionnaire. J Eur Acad Dermatol Venereol, vol 33, n.3, p. 612-617, mar. 2019.

CHOI, S. *et al.* Quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: The AltaVoice patient registry, 2012-2015. J Invest Dermatol, vol 137. 2017.

CHREN, M.M. *et al.* Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. J Invest Dermatol, vol 107, n. 5, p. 707-713, nov. 1996.

COHEN, J.S.; BIESECKER, B.B. Quality of Life in Rare Genetic Conditions: A Systematic Review of the Literature. Am J Med Genet A, vol 152A, n.5, p. 1136-1156, mai. 2010.

COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A global measure of perceived stress. J

Health Soc Behav, vol 24, n. 4, p. 385-396, dez. 1983.

CORBIN, J.; STRAUSS, A. Basics of qualitative research: Grounded theory procedures and techniques. Sage publications, 1990.

DĂNESCU S. *et al.* Correlation between disease severity and quality of life in patients with epidermolysis bullosa. J Eur Acad Dermatol Venereol, vol 33, n. 5, p. e217-219, mai. 2019.

DANTAS, R.A.S; SAWADA, N.O.; MALERBO, M.B. Pesquisas sobre qualidade de vida: revisão da produção científica das universidades públicas do Estado de São Paulo. Rev. Latino-Am. Enfermagem, vol 11, n.4, p. 532-538, jul/ago. 2003.

DENYER, J.; PILLAY, E. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. International Consensus. DEBRA, 2012.

DURES, E. *et al.* The Psychosocial Impact of Epidermolysis Bullosa. Qual Health Res, vol 21, n. 6, p. 771-782, jun. 2011.

EISER, C.; MORSE, R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. Health Technol Assess, vol 5, n.4, p. 1-157. 2001.

EISMANN, E.A; LUCKY, A.W.; CORNWALL, R. Hand function and quality of life in children with epidermolysis bullosa. Pediatr Dermatol, vol 31, n. 2, p. 176-182, mar/abr. 2014.

FARQUHAR, M. Definitions of quality of life: a taxonomy. J Adv Nurs, vol 22, n.3, p. 502-508, set. 1995.

FINE, J.D. Epidemiology and the study of genetic diseases. Epidemiology and prevention of skin diseases London: Blackwell Science. 1996.^a

FINE, J.D. *et al.* Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol, vol 29, n.2, p. 122-127, mar. 2004.

FINE, J.D. *et al.* Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol, vol 70, n.6, p. 1103-1126, jun. 2014.

FINE, J.D. *et al.* The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. J Am Acad Dermatol, vol 58, n.6, p. 931-950, jun. 2008.

FINE, J.D. *et al.* The epidemiology of inherited EB: findings within American Canadian and European study populations. Johns Hopkins University Press, p. 101-113, 1999.

FINE, J.D. Inherited Epidermolysis Bullosa. Orphanet J Rare Dis, vol 5, mai. 2010.

FINE, J.D. Rare diseases registries – lessons learned from the National Epidermolysis Bullosa Registry. J Rare Diseases, vol 2, p. 5-14, 1996.^b

FINE, J.D.; HINTNER, H. Life with Epidermolysis Bullosa (EB) Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy (Fine JD, Hintner H, eds). Springer, 2009.

FINE, J.D.; MELLERIO, J.E. Extracutaneous manifestations and complications of inherited Epidermolysis Bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*, vol 61, n.3, p. 367-384, set. 2009.

FINLAY, A.Y.; KHAN, G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, vol 19, n.3, p. 210-216, mai. 1994.

FLECK, M.P.A. *et al.* Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Revista de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, vol 33, n.2, p.198-205, 1999.

FREW, J. W. *et al.* Quality of life evaluation in epidermolysis bullosa (EB) through the development of the QoLEB questionnaire: an EB-specific quality of life instrument. *Br J Dermatol*, vol 161, n.6, p. 1323-1330, dez. 2009.

FREW, J.W. *et al.* Measuring quality of life in epidermolysis bullosa in Mexico: cross-cultural validation of the Hispanic version of the Quality of Life in Epidermolysis Bullosa questionnaire. *J Am Acad Dermatol*, vol 69, n.4, p. 652-653, out. 2013.

FREW, J.W.; MURRELL, D.F. Quality of Life Measurements in Epidermolysis Bullosa: Tools for Clinical Research and Patient Care. *Dermatol Clin*, vol 28, n.1, p. 185-190, jan. 2010.

FUCHS, S. C.; PAIM, B. S. Revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise. *Revista HCPA*, vol 30, n. 3, p. 294-301, 2010.

GARRINO, L. *et al.* Living with and treating rare diseases: experiences of patients and professional health care providers. *Qual Health Res*, vol 25, n. 5, p. 636-651, mai. 2015.

GIBAS, A.L. *et al.* Disease rarity, carrier status, and gender: a triple disadvantage for women with Fabry disease. *J Genet Couns*, vol 17, n. 6, p. 528-537, dez. 2008.

GOLDBERG, D. *The Detection of Psychiatric Illness by Questionnaire*. Oxford University Press, 1972.

GOLDSCHNEIDER, K.R. *et al.* Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med*, vol 12, p. 178, out. 2014.

GRUT, L.; KVAM, M.H. Facing ignorance: people with rare disorders and their experiences with public health and welfare services. *Scand J Disabil Res*, vol 15, n. 1, p. 20-32, mai. 2012.

HAYNES, L. *Clinical practice guidelines for nutrition support in Infants and Children with EB*, 2012.

HAYNES, L. *Clinical practice Guidelines for nutrition support in infants and children with epidermolysis bullosa (EB)*. UK: DEBRA; 2007.

HAYNES, L. Nutritional support for children with epidermolysis bullosa. *Br J Nurs*, vol 15, n. 20, p. 1097-1101, nov. 2006.

- HORN, H.M.; TIDMAN, M.J. Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*, vol 27, n.8, p. 707-710, nov. 2002.
- HUBBARD, L.D.; MAYRE-CHILTON, K. Quality of life among adults with epidermolysis bullosa living with a gastrostomy tube since childhood. *Qual Health Res*, vol 25, n.3, p. 310-319, mar. 2015.
- INTONG, L.R.A.; MURRELL, D.F. Inherited Epidermolysis Bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*, vol 30, n.1, p. 70-77, jan/fev. 2012.
- JEON, I.K.; ON, H.R.; KIM, S.C. Quality of Life and Economic Burden in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Ann Dermatol*, vol 28, n. 1, p. 6-14, fev. 2016.
- KESSELHEIM, A.S. *et al.* Development and use of new therapeutics for rare diseases: views from patients, caregivers, and advocates. *Patient*, vol 8, n. 1, p. 75-84, fev. 2015.
- KOEBNER, H. Hereditare anlage zur blasenbildung (epidermolysis bullosa hereditaria). *Dtsch Med Wochenschr*, vol 12, n. 2, p. 21-22, 1886.
- KÝROVÁ, J.; BUČKOVÁ, H. Kvalita života pacientů s epidermolysis bullosa. *Czecho-Slovak Dermatology/Cesko-Slovenska Dermatologie*, vol 88, n. 3, p. 123-127, 2013.
- LAZARUS, R.S.; FOLKMAN, S. *Stress, Appraisal, and Coping*. New York: Springer; 1984.
- LEVENTHAL, H.; COLMAN, S. Quality of Life: A process view. *Psychol Health*, vol 12, p. 753-767. 1997.
- LEWIS-JONES, M.S.; FINLAY, A.Y. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): Initial validation and practical use. *Br J Dermatol*, vol 132, n.6, p. 942-949, jun. 1995.
- LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*, vol 6, n.7, e1000100, jul. 2009.
- MARGARI, F. *et al.* Psychiatric symptoms and quality of life in patients affected by epidermolysis bullosa. *J Clin Psychol Med Settings*, vol 17, n. 4, p. 333-339, dez. 2010.
- MCGOWAN, J. *et al.* PRESS- Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Explanation & Elaboration (PRESS E&E). Ottawa: CADTH; jan. 2016.
- MCGOWAN, J. *et al.* PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J. Clin. Epidemiol*, vol 75, p. 40-46, jul. 2016.
- MEDINA, J.Á.R.; GONZÁLEZ, R.M.T.; SALAS-ALANÍS, J.C. Estrés y calidad de vida en pacientes con epidermólisis ampollar. *Derma Cosmética y Quirúrgica*, vol 14, n. 2, p. 112-118, abr/jun. 2016.
- MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, vol 6, n.7, e1000097, jul. 2009.

- MOOLA, S. *et al.* The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. Joanna Briggs Inst. 2017.
- MULDOON, M.F. *et al.* What are quality of life measurements measuring?. *BMJ*, vol 316, n.7130, p. 542-545, fev. 1998.
- OMS. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, vol 41, n.10, p. 1403-1409, nov. 1995.
- PAGLIARELLO, C.; TABOLLI, S. Factors affecting quality of life in epidermolysis bullosa. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, vol 10, n.3, p. 329-338, jun. 2010.
- PEARSON, R.W. Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*, vol 39, p. 551-575, dez. 1962.
- POPE, E. *et al.* A consensus approach to wound care in Epidemolysis Bullosa. *J Am Acad Dermatol*, vol 67, n. 5, p. 904-917, nov. 2012.
- SALAVASTRU, C.M. *et al.* Recommended strategies for epidermolysis bullosa management in romania. *Maedica (Buchar)*, vol 8, n. 2, p. 200-205, jun. 2013.
- SANTIN, S. Cultura corporal e qualidade de vida. *Kinesis*, vol 27, p.116-186, 2002.
- SCHRÄDER, N.H.B.; YUEN, W.Y.; JONKMAN, M.F. Pain quality assessment scale for epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol*, vol 98, n. 3-4, p. 346-349, mar. 2018.
- SEBARATNAM, D.F. *et al.* Quality of life in patients with bullous dermatoses. *Clin Dermatol*, vol 30, n.1, p. 103-107, jan/fev.2012.
- SEBARATNAM, D.F. *et al.* Quality-of-life measurement in blistering diseases. *Dermatol Clin*, vol 30, n.2, p. 301-307, abr. 2012.
- SEIDL, E.M.F.; ZANNON, C.M.L.C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad. Saúde Pública*, vol 20, n.2, p. 580-588. 2004.
- SIAÑEZ-GONZÁLEZ, C.; PEZOA-JARES, R.; SALAS-ALANIS, J.C. Congenital Epidermolysis Bullosa: a review. *Actas Dermosifiliogr*, vol 100, n.10, p. 842-856, dez. 2009.
- TABOLLI, S.A. *et al.* Quality of life in patients with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, vol 161, n.4, p. 869-877, out. 2009.
- TESTA, M.A.; SIMONSON, D.C. Assesment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*, vol 334, n.13, p. 835-840, mar. 1996.
- VAN SCHEPPINGEN, C. *et al.* Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Derm Venereol*, vol 88, n.2, p. 143-150. 2008.
- VON DER LIPPE, C.; DIESEN, P.S.; FERAGEN, K.B. Living with a rare disorder: a systematic review of the qualitative literature. *Mol Genet Genomic Med*, vol 5, n. 6, p. 758-773, nov. 2017.

WARE, J.E. Jr.; SHERBOURNE, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, vol 30, n.6, p. 473-483, jun. 1992.

WIEBE, S. *et al.* Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. *J Clin Epidemiol*, vol 56, n.1, p. 52-60, jan. 2003.

YUEN, W.Y. *et al.* Health-related quality of life in epidermolysis bullosa: Validation of the dutch QOLEB questionnaire and assessment in the Dutch population. *Acta Derm Venereol*, vol 94, n. 4, p. 442-447, jul. 2014.

ZIDÓRIO, A.P.C. Consumo alimentar habitual e evolução antropométrica de crianças e adolescentes portadores de Epidermólise Bolhosa: Estudo de uma série de casos. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília. Brasília, 2013.

ZIDÓRIO, A.P.C. *et al.* Effectiveness of gastrostomy for improving nutritional status and quality of life in patients with epidermolysis bullosa: a systematic review. *Br J Dermatol*, vol 179, n.1, p. 42-49, jul. 2018.

ZIDÓRIO, A.P.C. *et al.* Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *An Bras Dermatol*, vol 90, n. 2, p. 217-223, mar/abr. 2015.

Apêndice 1. Artigos excluídos e razões para exclusão (n = 40).

Autor, Ano	Razão para exclusão
Adni, 2012(1); Frew, 2010(17); Hubbard, 2015(24); Pagliarello, 2010(34); Sebaratnam, 2012(38); Williams, 2008(39) Chernyshov, 2019(40)	1
Angelis, 2015(2); Angelis, 2016(3); Bruckner, 2018(4); Disco, 2010(9); Dufresne, 2015(10); Dures, 2013(11); Dures, 2009(12); Fine, 2013(13); Fine, 2004(14); Frew, 2013(16) Jain, 2018(26); Jones, 1987(27); Lewis, 2004(28); López-Bastida, 2016(30); Mordin, 2012(31); Schräder, 2018(37)	2
Brun, 2016(5); Cestari, 2014(6); Chee, 2011(7); Choi, 2017(8); Frew, 2013(18); Frew, 2008(19); Frew, 2008(20); Frew, 2012(21); Frew, 2011(22); Frew, 2008(23); Jain, 2015(25); Linertová, 2012(29)	3
Frew, 2010(15)	4
Murrell, 2015(32); Péntek, 2014(35)	5
Olsen, 2016(33); Roje, 2016(36)	6

Legenda – critério de exclusão: 1) Tipo de estudo; 2) Desfechos do estudo diferentes; 3) Resumo; 4) Errata; 5) Comentário; 6) População de pacientes diferente

Referências dos artigos excluídos

1. Adni T, Martin K, Mudge E. The psychosocial impact of chronic wounds on patients with severe epidermolysis bullosa. *J Wound Care* 2012; 21(11):528, 530-6, 538
2. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health policy* 2015; 119(7):964-79
3. Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J *et al.* Social/economic costs and health-related quality of life in patients with epidermolysis bullosa in Europe. *Eur J Health Econ* 2016; 17(1):31-42
4. Bruckner AL, Fairclough DL, Feinstein JA *et al.* Reliability and validity of the instrument for scoring clinical outcomes of research for epidermolysis bullosa (iscorEB). *Br J Dermatol* 2018; 178(5):1128-1134
5. Brun J, Chiaverini C, Leclerc-Mercier S *et al.* Pain evaluation of patients with localized epidermolysis bullosa simplex. *Pediatric Dermatology* 2016; 33 (Bourrat E.) MAGEC, Saint-Louis Hospital, Paris, France):S25
6. Cestari T, Prati C, Murrell D *et al.* Translation and validation into Brazilian Portuguese of a quality of life instrument for epidermolysis bullosa patients (QOLEB). *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5, 1):AB149-AB149
7. Chee S, O'Nions J, Rhodes LM *et al.* A comparison of Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores in a dermatology practice setting. *Australasian Journal of Dermatology* 2011; 52 (Chee S, Murrell D.F.) University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia:20
8. Choi S, Solis D, Nazaroff J *et al.* 224 Quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: The AltaVoice patient registry, 2012-2015. *J Invest Dermatol* 2017; 137(5):S38-S38
9. Disco MM. Adults with epidermolysis bullosa: Creating a picture of adult life. *ProQuest Dissertations and Theses*. Ann Arbor Sarah Lawrence College, 2010; (1484997):92
10. Dufresne H, Hadj-Rabia S, Taieb C *et al.* Development and validation of an epidermolysis bullosa family/parental burden score. *Br J Dermatol* 2015; 173(6):1405-10
11. Dures E, Rumsey N, Morris M *et al.* A Cross Sectional, Observational Survey to Assess Levels and Predictors of Psychological Wellbeing in Adults with Epidermolysis Bullosa. *Health Psychol Res* 2013; 1(1):e4
12. Dures EK. An exploration of the psychosocial impact of epidermolysis bullosa on the daily lives of affected adults and identification of associated support needs. Ann Arbor University of the West of England, Bristol PQDT - UK & Ireland 2009; (U557517):1

13. Fine JD. Cumulative life course impairment by epidermolysis bullosa. *Curr Probl Dermatol* 2013; 44:91-101
14. Fine JD, Johnson LB, Weiner M *et al.* Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29(2):122-7
15. Frew JW, Martin LK, Nijsten T *et al.* Erratum: Quality of life evaluation in epidermolysis bullosa (EB) through the development of the QOLEB questionnaire: An EB-specific quality of life instrument (British Journal of Dermatology (2009) 161 (1323-1330)). *Br J Dermatol* 2010; 162(3):701
16. Frew JW, Cepeda Valdes R, Fortuna G *et al.* Measuring quality of life in epidermolysis bullosa in Mexico: cross-cultural validation of the Hispanic version of the Quality of Life in Epidermolysis Bullosa questionnaire. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(4):652-3
17. Frew JW, Murrell DF. Quality of life measurements in epidermolysis bullosa: tools for clinical research and patient care. *Dermatol Clin* 2010; 28(1):185-90
18. Frew JW, Cepeda-Valdes R, Fortuna G *et al.* Cross cultural adaptation of the 'Quality of Life in Epidermolysis Bullosa' (QOLEB) questionnaire: Validation and results of a Hispanic translation. *Australasian Journal of Dermatology* 2013; 54:39-40
19. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Development of a quality of life measure specific for epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2008; 128(1):S80-S80
20. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Quality of life evaluation in epidermolysis bullosa: Development of the QOLEB questionnaire. *J Invest Dermatol* 2008; 128(6):1607-1607
21. Frew JW, Murrell DF. Improving clinical application of quality of life scores in epidermolysis bullosa (EB): Clinical significant outcomes in the QOLEB questionnaire. *Australasian Journal of Dermatology* 2012; 53(1, SI):38-38
22. Frew JW, Murrell DF. Methodologies in translating patient based measures in dermatology: International validation of the quality of life in epidermolysis bullosa (QOLEB) questionnaire. *Australasian Journal of Dermatology* 2011; 52(1):25-26
23. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Quality of life evaluation in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(2, 2):AB81-AB81
24. 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
25. Jain SV, Harris AG, Su JC *et al.* Defining severity cut offs and minimal clinically important differences of the Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI). *J Invest Dermatol* 2015; 135 (McManus H.) Biostatistics, Kirby Institute, UNSW, Sydney, NSW, Australia:S35
26. Jain SV, Murrell DF. Psychosocial impact of inherited and autoimmune blistering diseases. *Int J Womens Dermatol* 2018; 4(1):49-53

27. Jones SD. An Investigation of Child and Family Functioning in Families with Children who have Epidermolysis Bullosa. *ProQuest Dissertations and Theses*. Ann Arbor University of Missouri – Columbia 1987; (8728819):204
28. Lewis V, Finlay AY. 10 Years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9(2):169-180
29. Linertová R, López-Bastida J, Serrano-Aguilar P *et al*. PSY45 Social economic burden and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe (BURQOL-RD project). Spanish results. *Value Health* 2012; 15(7):A516-A517
30. López-Bastida J, Oliva-Moreno J, Linertová, R *et al*. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe. *Eur J Health Econ* 2016; 17(S1):1-5
31. Mordin M, Clark M, Doward L *et al*. PRM111 Pediatric patient-reported outcomes assessment: A case study in epidermolysis bullosa. *Value Health* 2012; 15(7):A480-A481
32. Murrell DF. Burden of disease scoring in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2015; 173(6):1357-1358
33. Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY *et al*. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 174(4):853-861
34. Pagliarello C, Tabolli S. Factors affecting quality of life in epidermolysis bullosa. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10(3):329-38
35. Péntek M, Baji P, Pogány G *et al*. Health related quality of life of patients and their caregivers in rare diseases results of the BURQOL-RD project in Hungary. *Value Health* 2014; 17(7):A538
36. Roje M, Rezo I, Flander GB. Quality of life and psychosocial needs of children suffering from chronic skin diseases. *Alcoholism and Psychiatry Research* 2016; 52(2):133-148
37. Schröder NHB, Yuen WY, Jonkman MF. Pain Quality Assessment Scale for Epidermolysis Bullosa. *Acta Derm Venereol* 2018; 98(3):346-349
38. Sebaratnam DF, Frew JW, Davatchi F *et al*. Quality-of-life measurement in blistering diseases. *Dermatol Clin* 2012; 30(2):301-7
39. Williams F. A qualitative study of the experiences of children and young people with epidermolysis bullosa. PQDT - UK & Ireland 2008; (10061374): Ann Arbor University of East London (United Kingdom) 2008
40. Chernyshov PV, Suru A, Gedeon I *et al*. Epidermolysis bullosa-specific module of the Infants and Toddlers Dermatology Quality of Life (InToDermQoL) questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(3):612–617.