

Síndrome de Netherton: diagnóstico, formas de tratamento e o papel do cuidado farmacêutico em prol da saúde nesta patologia

Netherton Syndrome: diagnosis, forms of treatment and the role of pharmaceutical care for health in this pathology

Síndrome de Netherton: diagnóstico, formas de tratamiento y papel de la atención farmacéutica para la salud en esta patología

Recebido: 17/10/2021 | Revisado: 23/10/2021 | Aceito: 28/10/2021 | Publicado: 31/10/2021

Sabrina Ferreira Meyer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1728-0745>

Faculdade de Palmas, Brasil

E-mail: sabrinaferreirameyer@gmail.com

Márcio Trevisan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-5481>

Faculdade de Palmas, Brasil

E-mail: marciotrevi@gmail.com

Resumo

A Síndrome de Netherton (SN) é uma dermatose bastante rara e grave, tem como características pele avermelhada com abundante descamação, gerando regeneração rápida da pele e provocando perda de líquidos. O diagnóstico é desafiador, geralmente pode ser confundida com outras comorbidades. A SN não possui cura, apenas tratamento. O cuidado farmacêutico deste agravo ajuda na melhoria da qualidade de vida do paciente, como também melhor adaptação ao tratamento. Este trabalho tem como objetivo levantar com base na literatura atual as características da SN, facilitar o diagnóstico; demonstrar suas diversas formas de tratamento; analisar o papel do farmacêutico para melhorar a qualidade de vida do portador. Para essa investigação adotou-se uma pesquisa bibliográfica, fundamentada em revisão de literatura de artigos científicos disponibilizados no banco de dados eletrônico da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Literature Analysis And Retrieval System Online (MEDLINE). Nas bibliografias revisadas foi possível levantar que a SN é causada por mutação genética, possui diagnóstico complexo, podendo ser confundida ictiose bolhosa, dermatite atópica, entre outros. Alguns dos tratamentos é utilizado emolientes, diminuindo a perda transepidermica de água, também se utiliza o dupilumabe, medicação biológica de anticorpo monoclonal humano IgG4, melhorando a condição da pele, bem como o cuidado farmacêutico neste cenário traz grandes melhorias na adesão ao tratamento. Percebe-se que ainda há muito estudo para ser realizado e conseguir melhorar ainda mais o bem-estar desses indivíduos, assim como mais pesquisas sobre a síndrome para ser possível um diagnóstico rápido e tratamentos eficazes.

Palavras-chave: Síndrome de Netherton; Eritrodermia Ictiosiforme Congênita; Retinóides.

Abstract

Netherton Syndrome (NS) is a very rare and severe dermatosis, characterized by reddened skin with abundant desquamation, generating rapid skin regeneration and causing fluid loss. Diagnosis is challenging and can often be confused with other comorbidities. NS has no cure, only treatment. The pharmaceutical care of this disease helps to improve the patient's quality of life, as well as better adaptation to treatment. This work aims to survey, based on the current literature, the characteristics of SN, to facilitate the diagnosis; demonstrate its various forms of treatment; analyze the role of the pharmacist to improve the quality of life of the carrier. For this investigation, a bibliographic research was adopted, based on a literature review of scientific articles available in the electronic database of the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Medical Literature Analysis And Retrieval System Online (MEDLINE). In the reviewed bibliographies it was possible to find that NS is caused by genetic mutation, it has a complex diagnosis, and bullous ichthyosis, atopic dermatitis, among others, can be confused. Some of the treatments are used emollients, reducing transepidermal water loss, dupilumab is also used, a biological medication of human monoclonal IgG4 antibody, improving the condition of the skin, as well as pharmaceutical care in this scenario brings great improvements in adherence to treatment. It is noticed that there is still a lot of study to be carried out and to be able to further improve the well-being of these individuals, as well as more research on the syndrome in order to make a quick diagnosis and effective treatments possible.

Keywords: Netherton's Syndrome; Congenital Ichthyosiform Erythroderma; Retinoids.

Resumen

El Síndrome de Netherton (SN) es una dermatosis muy rara y grave, caracterizada por enrojecimiento de la piel con abundante descamación, que genera una rápida regeneración cutánea y provoca pérdida de líquidos. El diagnóstico es un desafío y, a menudo, se puede confundir con otras comorbilidades. El SN no tiene cura, solo tratamiento. La atención farmacéutica de esta enfermedad ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente, así como a una mejor adaptación al tratamiento. Este trabajo tiene como objetivo relevar, con base en la literatura actual, las características de la NS, para facilitar el diagnóstico; demostrar sus diversas formas de tratamiento; Analizar el papel del farmacéutico para mejorar la calidad de vida del paciente. Para esta investigación se adoptó una investigación bibliográfica, basada en una revisión de la literatura de artículos científicos disponibles en la base de datos electrónica de la Biblioteca Electrónica Científica en Línea (SciELO) y el Sistema de Recuperación y Análisis de Literatura Médica en Línea (MEDLINE). En las bibliografías revisadas se pudo encontrar que el SN es causado por una mutación genética, tiene un diagnóstico complejo y puede confundirse con ictiosis ampollosa, dermatitis atópica, entre otras. En algunos de los tratamientos se utilizan emolientes, reduciendo la pérdida de agua transepidermica, también se utiliza dupilumab, un medicamento biológico de anticuerpo monoclonal IgG4 humano, mejorando el estado de la piel, así como la atención farmacéutica en este escenario trae grandes mejoras en la adherencia al tratamiento. Se advierte que aún quedan muchos estudios por realizar y para poder seguir mejorando el bienestar de estos individuos, así como más investigaciones sobre el síndrome con el fin de hacer posible un diagnóstico rápido y tratamientos efectivos.

Palabras clave: Síndrome de Netherton; Eritrodermia Ictiosiforme Congénita; Retinoides.

1. Introdução

A Síndrome de Netherton (SN) doença autossômica rara e grave. Caracterizada por tríade clássica de eritema difuso, pela presença eritrodermia ictiosiforme congênita / ictiose linear circunflexa, barreira cutânea defeituosa e alérgicas manifestações, o gene causador da SN foi identificado no cromossomo 5q32, denominado SPINK5 (inibidor de serina protease, tipo Kazal-5) (Saleem, et al., 2018; Sugimoto, et al., 2018; Leung, et al., 2018).

Nos estudos de Sugimoto, et al., (2018) mostraram que a SN é causada por mutações recessivas no gene SPINK5 que codifica o inibidor relacionado ao tipo Kazal linfoepitelial (LEKTI), sendo inibidor principal de serina protease de 120 kDa na pele, ou seja, uma proteína localizada no granulado e camadas espinhosas superiores da epiderme, como também nas camadas mais diferenciadas de todas as estratificadas epitélío.

O diagnóstico da SN é dificultoso, devido a possibilidade de interferência de vários fatores, como a história familiar da doença pode não estar presente, não existe lesão característica, hipotriquia e estigmas de atopia são encontradas em muitos recém-nascidos eritrodérmicos com outras doenças, a mais específica alteração é a pilosa que não é patognômica da SN, mas é muito frequente nesta síndrome (Okulu, et al., 2018; Chen, et al., 2016; Eränko, et al., 2018).

Geralmente a SN está relacionada a um grau considerável de mortalidade no primeiro ano de vida como consequência de complicações que incluem broncopneumonia, sepse e desidratação hipernatrêmica, conveniente à grave perda de água através da barreira cutânea defeituosa, apresentando alopecia grave e até mesmo insuficiência respiratória grave (Okulu, et al., 2018).

Estudos recentes mostram o avanço do dupilumabe, medicação biológica de anticorpo monoclonal humano IgG4, desenvolvido recentemente, que irá bloquear a sinalização de IL-4 e IL-3, duas citocinas cruciais das repostas T2, sendo associado com alteração da expressão de genes em lesões de dermatite atópica, que vem sendo bem-sucedido em pacientes com SN (Muñoz-Bellido, et al., 2021; Giavina-Bianchi, et al., 2019).

O tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG) em que anticorpos extraídos do sangue de doadores são injetados na veia de uma outra pessoa vem sendo estudado nos pacientes com síndrome de Netherton e tem trazido alguns resultados satisfatórios melhorando as lesões cutâneas dos portadores, demonstrando que está terapia é segura e eficaz. (Al-Shaikhly & Ochs, 2018; Eränko, et al., 2018).

O cuidado farmacêutico de modo geral vem se destacando na atenção primária, desde o uso racional de medicamentos, como também na orientação com os pacientes melhorando a qualidade de vida com ações como o plano de cuidado com o

usuário, bem como acompanhamento farmacoterapêutico, visto que, com a orientação correta de posologia, interações medicamentosas podem sim ajudar ao paciente com o tratamento adequado e de feito (Barros, et al., 2020).

Assim, o presente trabalho tem como objetivo levantar com base nas informações científicas atuais os conhecimentos disponíveis sobre a SN, abordando as características da síndrome, o diagnóstico e os conhecimentos sobre os tratamentos.

2. Metodologia

Com base nos pressupostos de Souza, et al., (2010) trata-se de revisão integrativa sobre Síndrome de Netherton, com base em artigos científicos selecionados nas bases de dados eletrônicas de busca Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Literature Analysis And Retrieval System Online (MEDLINE).

Para a substanciar (sustentar) a busca pelos artigos, foram utilizados palavras chaves e descritores Síndrome de Netherton, Eritrodermia Ictiosiforme Congênita, Retinóides, checados junto ao DECS (Descritores em Ciências da Saúde) garantindo assim a utilização de termos relevantes para as referidas buscas.

As pesquisas foram conduzidas pelos autores de forma independente nos bancos de dados propostos, sendo que para maximizar e refinar a seleção, foi aplicado o cruzamento dos descritores entre si com auxílio do termo booleano “e/AND” e suas combinações utilizadas em português e inglês, favorecendo assim uma seleção refinada de artigos.

Inicialmente os artigos foram selecionados a partir da leitura título em português ou inglês e que relevava haver clara ligação com o tema deste trabalho. Estes artigos inicialmente selecionados foram reclassificados obedecendo aos critérios de inclusão, de ter resumo disponível em português ou inglês, estar disponível na íntegra para leitura, ter sido publicado entre 2010 e 2021, possuir clara indicação de autoria, ter sido publicados em periódicos indexados nos referidos bancos de dados.

Foram considerados critérios de exclusão, não estar disponível na íntegra para leitura, terem sido fora do período de 2010 e 2021, ou que após a leitura não estavam relacionados ao tema deste trabalho. As informações extraídas dos estudos selecionados, foram realizadas de forma descritiva e qualitativa, possibilitando assim, observar, contar descrever, classificar os resultados e argumentar sobre o tema explorado nessa revisão. O caminho metodológico percorrido para escolha dos artigos, pode ser visualizado no Quadro 1.

Quadro 1 - Etapas da seleção dos artigos científicos utilizados neste trabalho.

ETAPA	DESCRIÇÃO DA ETAPA	RESULTADO
1	Seleção das palavras chaves e termos descritores e checagem de relevância junto aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME): http://decs.bvs.br/	Síndrome de Netherton; Eritrodermia Ictiosiforme Congênita; Retinóides.
2	Pesquisa utilizando isoladamente os descritores em português e inglês.	8.848 artigos encontrados
3	Pesquisas utilizando o cruzamento dos descritores entre si com auxílio do termo booleano “e/AND” e suas combinações em português e inglês.	86 artigos encontrados
4	Artigos selecionados a partir da leitura título em português ou inglês com clara ligação com o tema deste trabalho.	46 artigos selecionados e 40 artigos excluídos
5	Reclassificação dos artigos utilizando os termos de inclusão e exclusão.	35 artigos selecionados e 11 artigos excluídos
6	Artigos selecionados para sustentação dos resultados e argumentação deste trabalho.	21 artigos selecionados

Fonte: Autores, grifo nosso.

3. Resultados e Discussão

Após a busca foram encontrados 60 artigos, 20 destes foram utilizados para compor a sustentação intelectual desta pesquisa. Na seleção dos artigos optou-se pelos que estavam diretamente relacionados aos critérios de inclusão e que atendiam ao objetivo proposto.

A Síndrome de Netherton (SN) é uma combinação de ictiose congênita, cabelos em bambu e atopia, sendo doença autossômica recessiva, com características típicas de eritrodermia, alguns pacientes podem apresentar problemas respiratório (Zhang, et al., 2021). Os pacientes apresentam ictiose linear circunflexa, infecções de pele, asma e alergias são causas comuns para esta patologia (Luchsiger, et al., 2020). Conforme Gálvez, et al. (2020) a SN se acontece através de mutações no gene SPKIN5, que inibe a serina de peptidase 5 relacionada à calicreína desempenhando descamação controlada do estrato córneo.

A incidência de pacientes com esta síndrome é em média de 1 a 200.000 (Okulu, et al., 2018). A SN pode possuir complicações logo no primeiro ano de vida, como broncopneumonia, sepse e desidratação por haver grande perda de água, tendo como consequência a taxa de mortalidade elevada (Gálvez, et al., 2020).

O indivíduo com SN pode possuir baixa imunidade, fator de grande risco que gera o enfraquecimento do sistema de defesa do organismo, ficando sujeito a adquirir outras enfermidades, como os vários casos de broncopneumonia no primeiro ano de vida, ocasionando a inflamação dos brônquios. Além da insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar que pode acompanhar esses pacientes, dificultando a passagem do sangue pelas artérias e veias pulmonares. Podendo causar cansaço e desmaios, em casos mais graves é necessário transplante pulmonar (Okulu, et al., 2018). O paciente com SN pode trazer consigo outras comorbidades, como alto nível de IgE, proteína presente no sangue e quando apresentadas em grandes concentrações podem estar relacionados a alergia, doenças crônicas, entre outros. Sendo necessário realizar o estudo particular em cada paciente, devido a variedade de enfermidade que pode ou não está presente no indivíduo (Stephanie, et al., 2016; Cesar, et al., 2014).

Os folículos capilares se apresentam com falhas na haste, com defeito peculiar na queratinização, afetando a pele e o cabelo, sendo descrita pela possível aminoacidúria associada. Onde os cabelos são sem brilho, seco e quebradiços. O diagnóstico da SN é muito desafiador, podendo ser confundida com outras comorbidades, pois é comum o paciente com SN receber o diagnóstico de dermatite atópica, devido a atopia da pele e o nível elevado de IgE. Um dos motivos de ocorrer o diagnóstico errado é o fato de que pode acontecer de o indivíduo não possuir anormalidade dos fios de cabelos (característica muito presente na SN). Podendo acontecer do diagnóstico ser tardio ou perdido (Saleem, et al., 2018).

Para a realização do diagnóstico é preciso necessário a identificação da mutação de SPKIN5 da linha germinativa por sequenciamento de DNA, mas o alto custo para realizar esse exame acaba limitando o diagnóstico. Outra opção para realização do diagnóstico de baixo custo é realizando a presença de algumas manifestações alérgicas como eritrodermia descamativa, e apresentação da SN em um irmão (Saleem, et al., 2018).

No estudo de caso de Leung, et al. (2018) foi relatado uma criança que foi diagnosticada incorretamente e tratado como dermatite atópica grave, e somente quando a criança completou 8 anos a SN foi descoberta. Por ser uma síndrome rara e com sinais clínicos muitas vezes difusos envolvendo ainda a possibilidade de diagnósticos diferenciais que devem ser investigados antes de chegar ao diagnóstico definitivo. Essa condição acaba repercutindo nos tratamentos que tendem a ser efeitos lentos principalmente as lesões cutâneas, que possuem como base a classe dos emolientes, esteróides tópicos, com relatos de inibidores da calcineurina, anti-histamínicos, antibióticos e corticosteroides locais que ainda tem capacidade de promover efeitos benéficos (Chen, et al., 2016; Saleem, et al., 2018; Zhang, et al., 2021).

Atualmente não há cura ou tratamento disponível para esta patologia. Algumas das características da SN é a pele extremamente seca, necessitando de emolientes feitos de óleos vegetais, ácidos graxos ou lipídios de consistência fluida, usado

para diminuir a perda transepidermica de água, permitindo a flexibilidade cutânea, também há tratamentos com corticosteroides tópicos, retinoides tópicos, dupilumabe, secucinumabe, imunoglobulina intravenosa, entre outros. Os emolientes são grandes aliados dos pacientes com SN pois tem a finalidade de suavizar a pele (Okulu, et al., 2018; Saleem, et al., 2018).

Dupilumabe, anticorpo monoclonal agindo diretamente na cadeia alfa comum aos receptores da interleucina IL-4 e IL-13, citocinas essas que favorecem a inflamação atópica. (Giavina-Bianchi, et al., 2018). Essa terapia vem se mostrando bastante eficaz em pacientes com dermatite atópica (DA) e também em pacientes com condições dermatológicas crônicas off-label, mas ainda é necessário a realização de mais estudos confirmatórios para o uso deste medicamento (Muñoz-Bellido, et al., 2021). Neste mesmo estudo do autor citado anteriormente foi relatado significativas melhoras em duas crianças e dois adultos melhorando consideravelmente a qualidade de vida. Em contrapartida no caso de um adolescente foi possível apenas a melhora temporária durante as seis primeiras semanas com o medicamento.

No estudo de Luchsinger, et. al. (2020) relatou sobre a terapia com secucinumabe em quatro pacientes, tendo a melhora cutânea apresentada em todos os pacientes, mas principalmente em duas crianças nas primeiras duas semanas, sendo o tratamento final com 6 meses, onde visivelmente foi possível perceber a melhora notável da pele, foi apresentado que o nível de coceira também foi consideravelmente diminuído associado a melhora da qualidade de vida e de sono, conseguindo limitar o uso de corticosteroides tópicos.

Tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG) vem sendo bem-sucedido nos portadores, produzida por fracionamento com etanol a frio do plasma do doador. Onde as lesões melhoram após essa terapia, mas necessita de acompanhamento bastante cuidadoso por um longo período de tempo. (Zhayng, et al., 2021).

Com diagnóstico correto e o acompanhamento farmacêutico durante o tratamento é possível alcançar os objetivos terapêuticos, resultando no controle adequado da doença, envolvendo avaliação da medicação, devendo o farmacêutico comunitário se tornar membro da equipe multidisciplinar de profissionais da saúde primários e secundários, para orientar tanto os pacientes como os profissionais da saúde com o uso adequado dos medicamentos, bem como a interação medicamentosa. (Moltó-Puigmartí, et al., 2018).

Conforme a Resolução Nº 711/2021 do Conselho Federal de Farmácia atribui ao farmacêutico: exercer a promoção, prevenção e a recuperação da saúde, além de fornecer as orientações necessárias ao usuário, para garantir a segurança e eficácia da terapia, bem como observar o uso racional de medicamentos (Brasil, 2021).

O cuidado farmacêutico é muito importante nos pacientes com Síndrome de Netherton, por ser uma patologia rara, possivelmente os genitores não saberão tratar a situação afim de adequar melhor o estilo de vida do portador para facilitar o tratamento, bem como receber as orientações necessárias para desenvolver as atividades básicas com o paciente, com o acolhimento farmacêutico possibilitará uma melhor qualidade de vida (Barros, et al., 2019). Ele vai muito além que orientar sobre o uso racional do medicamento, possibilitando acompanhar o paciente também no atendimento domiciliar afim de auxiliar no planejamento, execução, registro de dados e avaliação das ações da visita domiciliar farmacêutica (Santos, et al., 2020).

O farmacêutico visa identificar erros sobre os medicamentos administrados pelos pacientes, buscando precaver falhas que possam comprometer o tratamento, busca orientar os pacientes sobre os riscos e benefícios da farmacoterapia, vale ressaltar que o planejamento e monitoramento são técnicas indispensáveis que são utilizadas para alcançar os resultados desejados em uma qualidade de vida melhor. (Nogueira, et al. 2020).

Por fim, ainda há muito a ser estudado e pesquisado para que os portadores da Síndrome de Netherton tenham qualidade de vida cada vez melhor, com o diagnóstico preciso para que não haja erro nele e o portador não comece a realizar algum tratamento que não seja para sua enfermidade. Graças a ciência já existem vários tratamentos que proporcionam a melhora da pele e em conjunto a possibilidade de vida melhor no seu dia a dia.

4. Conclusão

Pode se concluir que a Síndrome de Netherton continua sendo uma patologia extremamente complicada por ser rara com características que podem ou não estar presentes nos portadores, causando dificuldade no diagnóstico por ser facilmente confundida com outras comorbidades, acarretando em realizações de tratamentos desnecessários, e com os tratamentos a maiorias das vezes incertos, sendo necessário pesquisas para se aprofundar em tratamentos eficientes para os portadores, pois ainda é uma incógnita.

Os portadores enfrentam muitas dificuldades devido à complexidade do tratamento, havendo possibilidade de não se adequarem a terapia, bem como a falta de acompanhamento com esses indivíduos para facilitar a qualidade de vida, tendo como uma ótima alternativa o cuidado farmacêutico afim de buscar a realização correta e eficaz da terapia como o uso correto de medicamentos.

Por fim, há de se ver que as discussões sobre a Síndrome de Netherton despertam para as perspectivas de avanços nas investigações principalmente sobre as características sindrômicas e seus impactos na vida dos pacientes e de ampliar o entendimento do papel dos profissionais de saúde para garantir a integralidade do cuidado.

Referências

- Abdalrheem, W.O., Alluhayyan, O.B., & Alharbi, A. (2020). Um relato de caso sobre a síndrome de netherton. *Cureus*, 12 (7), e9166. doi: 10.7759 / cureus.9166.
- Al-shaikhly, T. & Ochs, H.D. (2019). Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunology & Cell Biology*, 97 (4), 368-379, 2019. doi: 10.1111/imcb.12209.
- Barros, D.S.L., Silva, D.L.M., & Leite, S.N. (2020). Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. *Trabalho, Educação e Saúde*, 8 (1), 1-12. doi:10.1590/1981-7746-sol00240. doi:10.1590/1981-7746-sol00240.
- Brasil. (2021). *Conselho Federal de Farmácia. RE nº 711/2021. Dispõe sobre o código de ética farmacêutica, o código de processo ético e estabelece as infrações e as regras de aplicação das sanções disciplinares.* in.gov.br/em/web/dou/-/resolucao-n-711-de-30-julho-de-2021-337525053.
- Cesar, P., Filho, N.R., & Marinoni, L.P. (2014). Deficiência seletiva de IgM em Síndrome de Netherton. *Alergia e Imunopatologia*, 21, (3), 91-96.
- Chiticariu, E., & Hohl, D. (2020). Síndrome de Netherton: percepções sobre a patogênese e implicações clínicas. *Journal of Investigative Dermatology*, 140 (6), 1129-1130. doi:10.1016/j.jid.2019.11.007.
- Eränko, E., Ilander, M., Tuomiranta, M., Mäkitie, A., Lassila, L., Kreutzman, A., Klemetti, P., Mustjoki, S., Hannula-Jouppi, K., & Ranki, A. (2018). Immune cell phenotype and functional defects in netherton syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13 (213). doi: 10.1186/s13023-018-0956-6.
- Flora, A., & Smith, A. (2020). Síndrome de Netherton: um caso de dois irmãos do sexo masculino diagnosticados na idade adulta. *Case Rep Dermatol*, 12 (1), 64-69. doi:10.1159/000507359.
- Gálvez, V., Chacón-Solano, E., Bonafont, J., Mencía, Á., Di, W., Murrihas, R., Llames, S., Vicente, A., Rio, M.D., Carretero, M., & Larcher, F. (2020). Efficiente crispr-cas9-mediated gene ablation in human keratinocyte to recapitulate genodermatoses: modeling of netherton syndrome. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 18 (11), 280-290. doi: 10.1016/j.omtm.2020.05.031.
- Giavina-Bianchi, M.H., Giavina-Bianchi, P., & Rizzo, L.V. (2019). Dupilimabe no tratamento da dermatite atópica grave refratária à imunossupressão sistêmica: relato de caso. *Einstein (São Paulo)*, 17 (4), 1-4. doi:10.31744/einstein_journal/2019RC4599.
- Leung, A.K.C., Barankin, B., & Leong, K.F. (2018). Uma criança de 8 anos com diagnóstico tardio de síndrome de netherton. *Case Rep Pediatr*, 2018, 1-4. doi:10.1155/2018/9434916.
- Luchsinger, I., Knöpfel, N., Theilet, M., Claustres, M.B.D., Barbieux, C., Schwieger-Briel, A., Brunner, C., Donghi, D., Buettcher, M., Meier-Shiesser, B., Hovnanian, A., & Weibel, L. (2020). Terapia com secucinumabe para síndrome de Netherton. *JAMA Dermatol*, 156 (8), 907-911. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1019.
- Moltó-Puigmartí, C., Vonk, R., Ommeren, A.V., & Hegger, I. (2018). Um modelo lógico para a assistência farmacêutica. *Política J Health Serv Res*, 23 (3), 148-157. doi:10.1177/1355819618768343.
- Muñoz-Bellido, F.J., Morena, E., & Dávila, I. (2021). Dupilumab: a review of presente indications and users out of indication. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 32 (2), 1-36. doi: 10.18176/jiaci.0682.
- Nogueira, M., Otuyama, L.J., Rocha, P.A., & Pinto, V.B. (2020). Intervenções baseadas em cuidados farmacêuticos em diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Einstein (São Paulo)*, 18:eRW4686, 1-14. doi:10.31744/einstein_journal/2020RW4686.
- Okulu, E., Tund, G., Erdev, O., Mumcu, Y., Atasy, B., Ince, E., & Arsan, S. (2018). Netherton syndrome: a neonatal case with respiratory insufficiency. *Arch Argent Pediatr*, 116 (4), 609-611. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e609.

Sallem, H.M.K., Shahid, M.F., Shabbaz, A., Sohail, A., Shahid, M.A., & Sachamechi, I. (2018). Síndrome de netherton: um relato de caso e revisão da literatura. *Cureus – Publishing Beyond Opne Access*, 10 (7), 1-6. doi:10.7759/cureus.3070.

Santos, J.B., Luquetti, T.M., Castilho, S.R., & Calil-Elias, S. (2020). Cuidado farmacêutico domiciliar na estratégia saúde da família. *Saúde Coletiva*, 30 (2), 1-18. doi:10.1590/S0103-73312020300229.

Souza, M.T., Silva, M.D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8 (1), 102-106. doi:10.1590/S1679-45082010RW1134.

Sugimoto, S., Morizane, S., Nomura, H., Kobashi, M., Sugihara, S., & Iwatsuki, K. (2018). Toll-like receptor signaling induces the expression. Of lumpho-epithelial kazal-type inhibitor in epidermal keratinocytes. *Journal Of Dermatological Science*, 92 (2) 181-187. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.09.001.

Zang, Z., Pan, C., Wei, R., Li, H., Yang, Y., Chen, J., Li, M., & Yao, Z. (2021). Síndrome de netherton causada por mutação heterozigótica composta, mutação c.80a>g em spink5 e mutação de deleção genômica de grande porta e tratamento bem-sucedido de imunoglobulina intravenosa. *Genética Molecular e Medicina Genômica*, 9 (3) 1-7. doi:10.1002/mgg3.1600.