

PROSPECÇÃO DE PATENTES ENVOLVENDO FÁRMACOS SINTÉTICOS E NATURAIS PARA TRATAMENTO DE VITILIGO

PATENT PROSPECT INVOLVING SYNTHETIC AND NATURAL DRUGS FOR TREATMENT VITILIGO

Andreia Freire de Menezes¹; Isla Alcântara Gomes²; Flávia Menezes Almeida³; Fernanda Oliveira de Carvalho⁴; Mairim Russo Serafini⁵; Adriano Antunes de Souza Araújo⁶

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Sergipe – UFS - São Cristóvão/SE – Brasil
deiamenezes1@hotmail.com

² Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Sergipe – UFS - São Cristóvão/SE – Brasil
islaag.farm@gmail.com

³ Departamento de Farmácia
Universidade Federal de Sergipe – UFS - São Cristóvão/SE – Brasil
flaviamenezes@hotmail.com

⁴ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Sergipe – UFS - São Cristóvão/SE – Brasil
fsoliveira.fisio@gmail.com

⁵ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Sergipe – UFS - São Cristóvão/SE – Brasil
maiserafini@hotmail.com

⁶ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Universidade Federal de Sergipe – UFS - São Cristóvão/SE – Brasil
adriasa2001@yahoo.com.br

Resumo

O vitiligo é uma doença caracterizada pela despigmentação da pele, relativamente comum e de grande importância clínica e estética. Até o momento não há cura, mas são várias as terapias propostas para o tratamento, porém, a eficácia varia bastante de indivíduo para indivíduo e os resultados são muitas vezes insatisfatórios. Muitos grupos de pesquisa têm concentrado esforços no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de vitiligo. O presente trabalho teve como objetivo prospectar pedidos de patentes voltados ao tratamento de vitiligo envolvendo produtos sintéticos e naturais no período de 2010-2015. A prospecção foi realizada no Banco Europeu de Patentes, no Banco Americano de dados, no Banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual, e no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial. O perfil de depositantes é majoritariamente de parcerias envolvendo empresas, indústrias e Universidades.

Dentre os maiores depositantes de patentes destacam-se a China, os Estados Unidos e a Coreia do Sul. Os dados demonstram que a busca por novas formas de tratamento para o vitiligo é de grande interesse e vêm estimulando a participação de indústrias e Universidades na geração de novos produtos. Desta forma, o conhecimento das possíveis novas opções terapêuticas para o tratamento do vitiligo mostra-se relevante para guiar os pesquisadores que atuam nessa área.

Palavras-chave: vitiligo, prospecção tecnológica, produtos sintéticos, produtos naturais.

Abstract

Vitiligo is a depigmentation disorder, relatively common and of great clinical and aesthetic value. Until now, there is no cure for it, but there are many proposed therapies of treatment. However, their effectiveness vary a lot between individuals and its results frequently are unsatisfactory. Many research groups have been focusing their efforts on the development of new drugs to treat vitiligo. This paper had the objective of prospecting patent requests aiming to treat vitiligo involving synthetic and natural products between 2010-2015. The prospection was performed in the European Patent Office, in the database of World Intellectual Property Organization, in the database of United States Patent and Trademark Office and in the database of Instituto Nacional de Propriedade Intelectual of the Brazil. The profile of depositors is mostly partnerships involving businesses, industries and universities. Among the largest patent depositors, China, USA and South Korea stand out. Data shows that the pursuit for new treatments of vitiligo is of great matter and is stimulating the participation of industries and universities in the generation of new products. This way, the knowledge of possible therapeutic options to treat vitiligo is relevant to guide the researches that work in that area.

Keywords: vitiligo, technological prospection, synthetic products, natural products.

1. Introdução

O vitiligo é uma doença comum da pele que afeta entre 0,38% e 2,9% da população mundial (NUNES; ESSER, 2011). Essa doença é definida por uma desordem de pigmentação adquirida, de grande importância estética, caracterizada por máculas acromáticas de diferentes formas e tamanhos. Resultante da perda de funcionamento dos melanócitos (SHIM et al., 2013), a doença provoca diminuição ou ausência de pigmentação da pele, cabelo e / ou das membranas mucosas (HOWITZ et al., 1977; BOISSEAU-GARSAUD et al., 2000; KRÜGER; SCHALLREUTER, 2012).

Aproximadamente cerca de 50% dos pacientes com vitiligo apresentam o início da doença antes dos 20 anos de idade, tornando-se um distúrbio dermatológico grave na infância e adolescência, com uma ligeira predominância no sexo feminino (SILVERBERG, 2014). Há, por vezes, desvios dessa tendência na prevalência, como as diferenças genéticas e / ou fatores ambientais nas populações estudadas (YAMAMAH et al., 2012).

O mecanismo patogênico do vitiligo é ainda desconhecido (MARINHO et al., 2013). Existem três teorias sobre a etiologia da doença: autoimune, auto citotoxicidade e a hipótese neural

(FARAJZADEH et al., 2009; HALDER et al., 1987; BORNHÖVD et al., 2001; ORTONNE; PASSERON, 2005). O possível mecanismo principal é a destruição autoimune, resultante do ataque de linfócitos aos melanócitos (GRIMES et al., 2004; SILVERBERG et al., 2004; HERANE, 2003). Essa teoria é defendida pela história familiar do paciente, ausência ou redução de melanócitos na biópsia, presença de linfócitos na periferia das lesões ativas e detecção de anticorpos antimelanócitos no soro (DIALLO et al., 2013).

As formas clínicas são classificadas em dois subtipos: não segmentar e segmentar. A forma não segmentar representa cerca de 85% a 95% dos casos e geralmente apresenta lesões simétricas. A segmentar é caracterizada por lesões unilaterais e tende a ocorrer em pessoas mais jovens quando comparado com a forma não-segmentar (MARINHO et al., 2013; GUERRA et al., 2010).

Atualmente existem várias modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento do vitiligo, mas ainda não há um tratamento eficaz e seguro para esta doença devido à resistência terapêutica, intercorrências devido aos efeitos adversos e recorrência da doença após o tratamento (GRIMES et al., 2004; KANWAR et al., 2004).

Tratamentos de primeira linha consistem em tratamentos tópicos (corticosteróides e inibidores da calcineurina). Aplicação uma vez ao dia de potentes preparações de corticosteróides tópicos (por exemplo, 0 - 10% valerato de betametasona e 0 - 5% de propionato de clobetasol) é recomendável, mas deve preferencialmente ser aplicada em um regime descontínuo (por exemplo, 15 dias por mês durante seis meses) para evitar efeitos colaterais locais (atrofia da pele, telangiectasia, hipertricose, erupções acneiformes e estrias). O uso de inibidores da calcineurina tópicos (pimecrolimus ou tacrolimus), principalmente para a área facial e pescoço é uma alternativa para esteróides tópicos. Aplicações duas vezes ao dia são recomendadas, inicialmente durante seis meses (TAIEB et al., 2013).

Até o momento, não há cura para o vitiligo e os resultados do tratamento variam entre os indivíduos e são muitas vezes insatisfatórios. Os melhores resultados são geralmente relatados na região da face, enquanto as lesões acralis respondem mal. Além disso, o tratamento é mais eficaz em lesões tratadas de forma precoce, em comparação com lesões mais antigas, o que reforça a necessidade de intervenção logo no início da doença (BRAZZELLI et al., 2007).

Muitos grupos de investigação têm atuado no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento do vitiligo. Por meio de uma visão geral dos pedidos de patentes pode-se perceber que houve um progresso no desenvolvimento de novos produtos voltados para o tratamento dessa doença. Nesse contexto os estudos retrospectivos são importantes para nortear as tendências atuais e suas perspectivas futuras. Desta forma, o objetivo deste estudo foi projectar os pedidos de patentes de novos produtos sintéticos e naturais, no período de 2010-2015, para o tratamento do vitiligo.

2. Metodologia

A prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositadas nos bancos de dados especializados: *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), Espacenet e Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). O foco da pesquisa foram produtos naturais e sintéticos utilizados no tratamento do vitiligo.

Preliminarmente foi realizada a busca nas bases de patentes com a palavra-chave “vitiligo” no título, resumo ou no texto completo, não houve exclusão por língua. A busca ocorreu em agosto de 2015 e incluiu patentes depositadas durante um período de cinco anos (janeiro 2010 a agosto de 2015), encontrando um total de 452 patentes, sendo 235 patentes encontradas na base Espacenet, 140 na WIPO, 76 na base americana (USPTO) e apenas 01 na base brasileira (INPI). Um total de 114 patentes foram excluídas por estarem duplicadas em uma ou mais bases. Logo após, utilizou-se como critério de exclusão patentes que não estavam relacionadas à doença ou que não constituíam um tratamento farmacológico, excluindo-se, assim, 155 patentes. O painel final contou com um total de 183 patentes analisadas, sendo 100 no Espacenet, 82 no WIPO e apenas 01 no INPI. Todas as patentes encontradas na base de dados americana eram duplicatas já listadas na WIPO ou Espacenet.

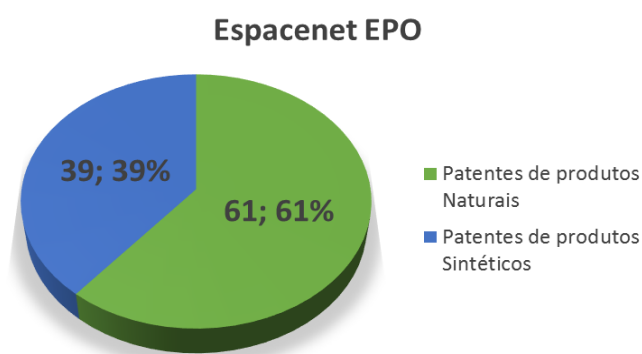
Os documentos encontrados foram tabulados individualmente computando a frequência das patentes, a fim de caracterizar o avanço tecnológico dessas, fornecendo informações a respeito da sua distribuição por país, ano de depósito e Classificação Internacional de Patente (CIP).

3. Resultados e Discussão

Nos últimos anos, os estudos referentes à prospecção tecnológica têm aumentado com a finalidade de verificar as tendências de crescimento e interesse em determinados produtos a serem aplicados na medicina. De acordo com Santana et al. (2014), a prospecção consiste em tentar antecipar os avanços e posicionar de modo a influenciar a orientação das trajetórias tecnológicas, ou seja, lançar-se à frente e garantir a competitividade das instituições de pesquisa e as necessidades dos pacientes.

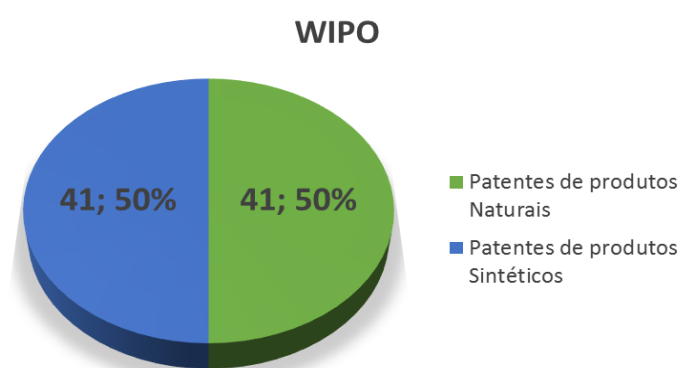
As 182 produções científicas aqui avaliadas estão relacionadas com o tratamento farmacológico para o vitiligo, seja ele por produtos sintéticos ou produtos naturais. Do total de 100 documentos encontrados no Espacenet, 61 (61%) são patentes de produtos naturais e 39 (39%) de produtos sintéticos (Figura 1). Já no WIPO, das 82 patentes, 41 (50%) foram de produtos naturais e 41 (50%) de sintéticos (Figura 2).

Figura 1. – Divisão de patentes na base Espacenet.



Fonte: Autoria própria (2016).

Figura 2. – Divisão de patentes na base WIPO.

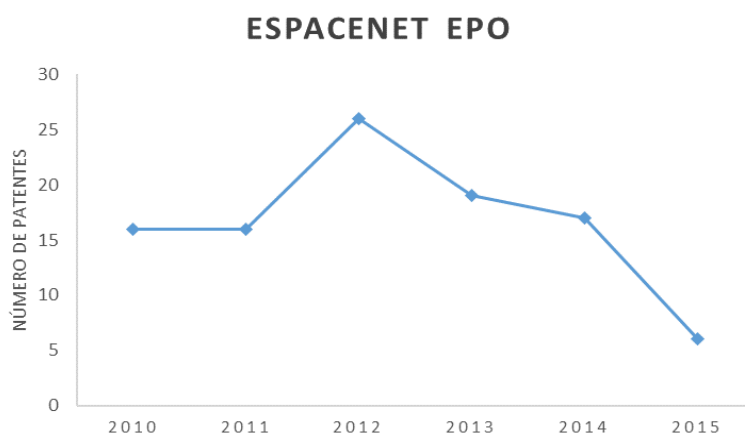


Fonte: Autoria própria (2016)

Essas bases foram exploradas fornecendo informações a respeito da distribuição de patentes por país, ano de depósito e por Classificação Internacional de Patente (CIP), que segundo Almeida et al. (2015) “constitui um formato importante para melhorar buscas nessas bases”. A CIP foi criada a partir do Acordo de Estrasburgo (1971), cujas áreas tecnológicas são divididas nas classes A a H. Dentro de cada classe, há subgrupos e grupos principais que são divididos através de um sistema hierárquico de símbolos independentes do idioma com aproximadamente 70.000 subdivisões (INPI, 2015).

Quanto à evolução anual dos depósitos de patentes, no Espacenet observou-se uma constância nos anos de 2010 e 2011 com 16 depósitos registrados. Já o ano de 2012 destacou-se com 26 documentos registrados. Em 2013, 2014 e 2015, houve um decréscimo significativo com 19, 17 e 6 patentes, respectivamente, o que pode ser reflexo da crise na economia mundial, iniciada em 2008, mas que até 2014 parecia não ter atingido os países considerados emergentes, como é o caso da China, que detêm um número bastante considerável de patentes (Figura 3).

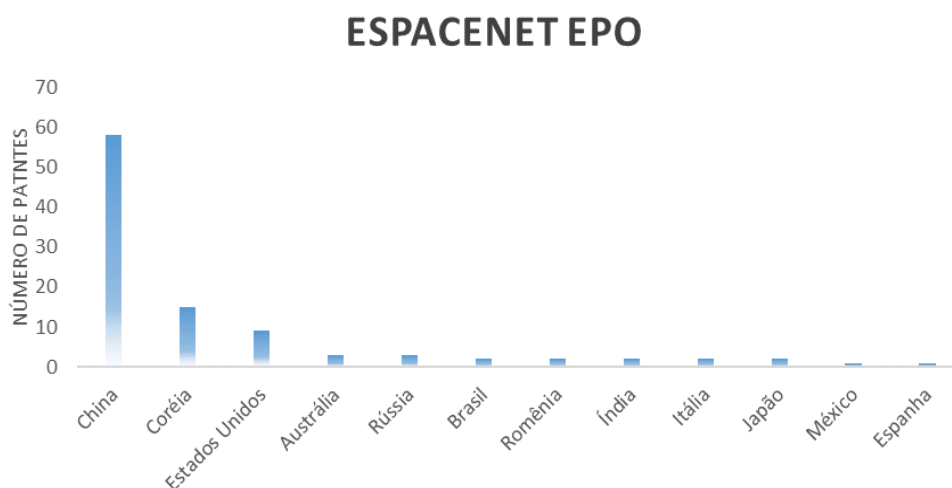
Figura 3. Evolução anual de depósitos de patente na base Espacenet.



Fonte: Autoria própria (2016).

No que concerne aos países depositários, a China destaca-se possuindo 58 patentes, seguida pela Coreia do Sul com 15 documentos depositados. Os Estados Unidos também detêm um número relevante de patentes, sendo 9 documentos. O Brasil, apesar de sua grande biodiversidade, com inúmeras espécies de extenso potencial medicinal, tem apenas 2 depósitos de patentes nessa base de dados envolvendo produtos para tratamento do vitiligo (Figura 4).

Figura 4. Distribuição de patentes depositadas na base Espacenet por países depositários.



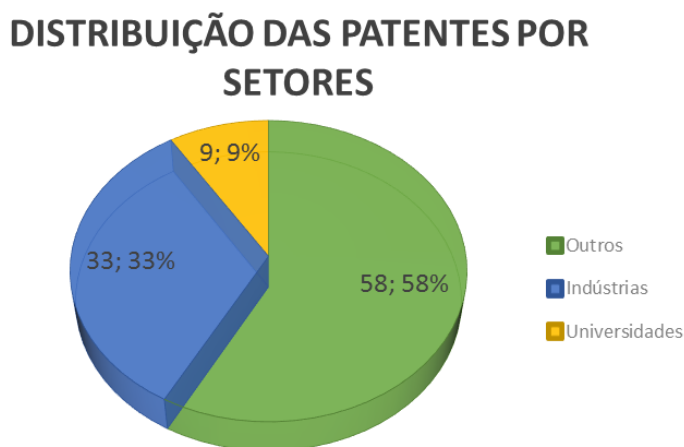
Fonte: Autoria própria (2016).

No que diz respeito à CIP, as patentes encontradas estão, em sua maioria, nas subclasses A61K, que trata de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, e, logo após, vêm a A61P, que trata da atividade terapêutica de compostos químicos ou preparações medicinais. Embora em números menos expressivos, outras subclasses também foram encontradas, como a

C07K (peptídeos); C12N (micro-organismos ou enzimas); C07D (compostos heterocíclicos); A61Q (uso específico de cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal); e A23F (chá, seus substitutos e preparações com os mesmos).

Ao avaliar o perfil dos depositantes de patentes relacionadas ao vitiligo, pode-se observar que associações Indústrias/Universidades detêm 42, do total das 100 patentes, analisadas, sendo que, das 42, 9 são apenas de Universidades. Esse cenário demonstra, conforme Silva; Mazzali (2010), que a ciência e a tecnologia têm oferecido muitas oportunidades de crescimento para a sociedade, e que essa política já está consolidada em muitos países (Figura 5).

Figura 5. Distribuição de patentes por setores na base Espacenet.

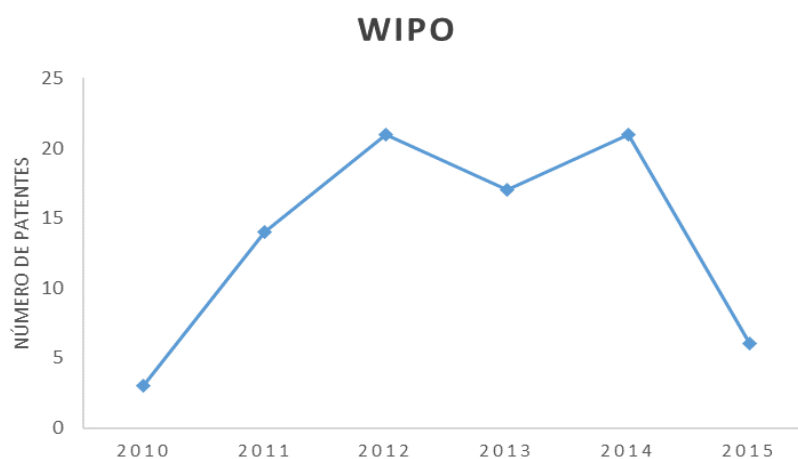


Fonte: Autoria própria (2016).

A simbiose entre Indústrias e Universidades objetiva ultrapassar a fronteira do conhecimento, onde o setor produtivo fornece às Universidades os fundos e recursos necessários para a pesquisa e desenvolvimento. Essa parceria é de fundamental importância, principalmente na disputa, cada vez mais acirrada apresentada no comércio internacional.

No WIPO, a evolução anual dos depósitos de patentes teve um perfil diferenciado da outra base de dados pesquisada. Inicialmente, nos anos de 2010, 2011 e 2012 houve um crescimento relevante, com 5, 14 e 21 documentos registrados. Já em 2013, um pequeno declínio ocorreu, com apenas 17 patentes registradas, em 2014 houve mais um aumento, com 21 depósitos. O ano de 2015 teve o menor número de documentos, apenas 6, assim como no Espacenet (Figura 6). Essa diferença nos perfis da evolução anual de depósitos entre o WIPO e o Espacenet pode ser devido ao nível de abrangência de cada uma, onde o WIPO tem alcance maior que o Espacenet, detendo assim, um maior número de depósitos.

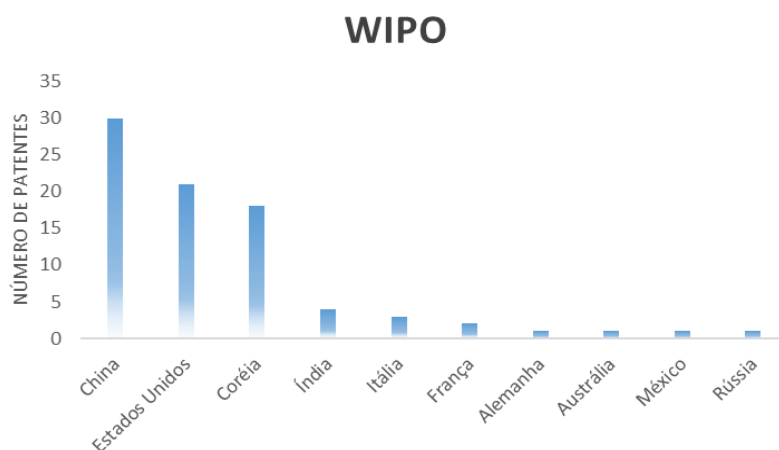
Figura 6. Evolução anual de depósitos de patente na base WIPO.



Fonte: Autoria própria (2016).

Em relação aos países depositários, a China também destaca-se possuindo 30 patentes, seguido pelos Estados Unidos com 21 documentos depositados. A Coreia do Sul também detém um número relevante de patentes depositadas, com 18 documentos. O Brasil não teve nenhum depósito de patente nessa base de dados (Figura 7).

Figura 7. Distribuição de patentes depositadas na base WIPO por países depositários.



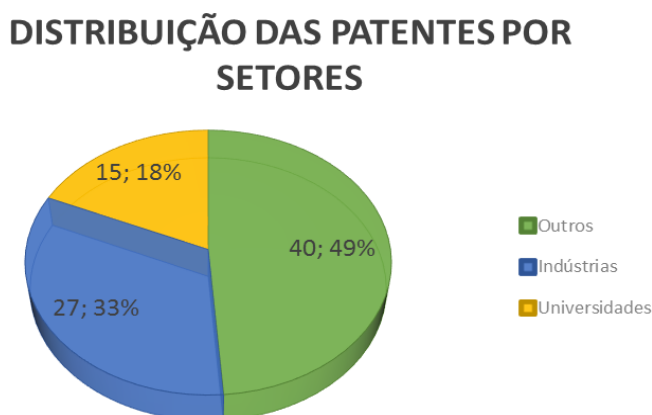
Fonte: Autoria própria (2016).

A maioria das patentes encontradas no WIPO também estão nas subclasses A61K e A61P. Em números menos expressivos, da mesma forma, estão as C07K, C12N, A61Q, C07D, A23F. Não houve registros das subclasses C07H e A01N.

No que se refere ao perfil dos depositantes de patentes, nessa base de dados, do total de 82 documentos avaliados, 42 envolviam Indústria/Universidade, e dessas, 15 eram apenas de

Universidades, o que confirma a importância da parceria para o desenvolvimento tecnológico (Figura 8).

Figura 8. Distribuição de patentes depositadas na base WIPO.



Fonte: Autoria própria (2016).

4. Conclusões

Considerando-se os 182 depósitos de patente explorados nas bases WIPO e Espacenet, podemos observar a expressiva liderança da China no desenvolvimento de novos produtos pretendidos para utilização terapêutica, demonstrando grande potencialidade na obtenção de novos medicamentos principalmente a base de produtos naturais de importância na medicina tradicional Chinesa. Em contrapartida, o Brasil, apesar de ser detentor de grande biodiversidade na geração de novas tecnologias passíveis de patenteamento, apresenta apenas dois depósitos na base europeia e um depósito no INPI. Apesar do declínio no número de depósitos observado no último ano, a busca de formas alternativas de tratamento para o vitiligo, sejam elas sintéticas ou naturais, é de grande interesse do mercado e estimula a participação de Indústrias e Universidades na geração de novas tecnologias.

Referências

ALMEIDA, J.; SILVA, J.; OLIVEIRA JUNIOR, R.; RIBEIRO, F.; SANTOS, M.; QUINTANS JÚNIOR, L. Prospecção tecnológica de alcaloides usados no tratamento da dor. **GEINTEC - Gestão, Inovação e Tecnologias**. v. 5, n. 3, 2015. Disponível em: <<http://www.revistageintec.net/portal/index.php/revista/article/view/477/578>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

BOISSEAU-GARSAUD, A. M.; GARSAUD, P.; CALÈS-QUIST, D.; HÉLÉNON, R.; QUÉNÉHERVÉ, C.; CLAIRE, R. C. Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). **International journal of dermatology**. v. 39, n. 1, p. 18-20, 2000.

BORNHÖVD, E.; BURGDORF, W. H.; WOLLENBERG, A. Macrolactamimmunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 45, n. 5, p. 736-743, 2001.

BRAZZELLI, V.; ANTONINETTI, M.; PALAZZINI, S.; BARBAGALLO, T.; DE SILVESTRI, A.; BORRONI, G. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 21, n. 10, p. 1369-1374, 2007.

DIALLO, A.; BONIFACE, K.; JOUARY, T.; SENESCHAL, J.; MORICE-PICARD, F.; PREY, S.; CARIO-ANDRÉ, M.; MAZEREEUW-HAUTIER, J.; TAIEB, A.; EZZEDINE, K.. Development and validation of the K-VSCOR for scoring Koebner's phenomenon in vitiligo/non-segmental vitiligo. **Pigment Cell & Melanoma Research**. v. 26, n. 3, p. 402-407, 2013.

FARAJZADEH, S.; DARAEI, Z.; ESFANDIARPOUR, I.; HOSSEINI, S. H. The Efficacy of Pimecrolimus 1 % Cream Combined with Microdermabrasion in the Treatment of Nonsegmental Childhood Vitiligo: A Randomized Placebo – Controlled Study. **Pediatric Dermatology**. v. 26, n. 3, 286–291, 2009.

GUERRA, L.; DELLAMBRA, E.; BRESCIA, S.; RASKOVIC, D. Vitiligo: Pathogenetic Hypotheses and Targets for Current Therapies. **Current Drug Metabolism**. v. 11, n. 5, p. 451–467, 2010.

GRIMES PE, MORRIS R, AVANISS-AGHAJANI E, SORIANO, T.; MERAZ, M.; METZGER, A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 51, n. 1, p. 52–61, 2004.

HALDER, R. M.; GRIMES, P. E.; COWAN, C. A.; ENTERLINE, J. A.; CHAKRABARTI, S. G.; KENNEY, J. A-JR. Childhood vitiligo. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 16, n. 5, p. 948-954, 1987.

HERANE, M. I. Vitiligo and leukoderma in children. **Clinics in Dermatology**. v. 21, n. 4, p. 283–295, 2003.

HOWITZ, J.; BRODTHAGEN, H.; SCHWARTZ, M.; THOMSEN, K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. **Archives of Dermatology**. v. 113, n. 1, p. 47-52, 1977.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (Version 2015.01) **INPI** – Disponível em: http://ipc.inpi.gov.br/ipcpub/static/pdf/guia_ipc/br/guide/guide_ipc . Acesso em: 15 Jan. 2016.

KANWAR, A. J.; DOGRA, S.; PARSAD, D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. **Clinical and Experimental Dermatology**. v. 29, n. 6, p. 589-592, 2004.

KRÜGER, C.; SCHALLREUTER, KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. **International journal of dermatology**. v. 51, n. 10, 1206-1212, 2012.

MARINHO, F. D. S.; CIRINO, P. V.; FERNANDES, N. C. Clinical epidemiological profile of vitiligo in children and adolescents. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 88, n. 6, p. 1026-1028, 2013.

NUNES, D. H.; ESSER, L. M. H. Vitiligo epidemiological profile and the association with thyroid disease. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 241–248, 2011.

ORTONNE, J-P.; PASSERON, T. Melanin pigmentary disorders: treatment update. **Clinics in Dermatology**. v. 23, n. 2, 209–226, 2005.

SANTANA, L., MACHADO, K., FREITAS, R.. PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA Mikaniaglomerata Sprengel. **GEINTEC - Gestão, Inovação e Tecnologias**, São Cristóvão/SE. Vol. 5/n. 3/ p.2284- 2295, 4, set. 2014. Disponível em: <<http://www.revistageintec.net/portal/index.php/revista/article/view/262/458>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

SHIM, W.; SUH, S.; JWA, S.; SONG, M.; KIM, H.; KO, H.; KIM, B.; KIM, M. A Pilot Study of 1 % Pimecrolimus Cream for the Treatment of Childhood Segmental Vitiligo. **Annals of Dermatology**. v. 25, n. 2, p. 168–172, 2013.

SILVA, L. E. B.; MAZZALI, L. Parceria tecnológica Universidade-empresa: um arcabouço conceitual para a análise da gestão dessa relação. **Parcerias Estratégicas**. v. 6, n. 11, p. 36-47, 2010.

SILVERBERG, N. B. Pediatric vitiligo. **Pediatric Clinics of North America**. v. 61, n. 2, p. 347–366, 2014.

SILVERBERG, N. B.; LIN, P.; TRAVIS, L.; FARLEY-LI, J.; MANCINI, A. J.; WAGNER, A. M.; CHAMLIN, S. L.; PALLER, A. S. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 51, n. 5, p. 760–766, 2004.

TAIEB, A.; ALOMAR, A.; BÖHM, M.; DELL'ANNA, M. L.; DE PASE, A.; ELEFTHERIADOU, V.; EZZEDINE, K.; GAUTHIER, Y.; GAWKRODGER, D. J.; JOUARY, T.; LEONE, G.; MORETTI, S.; NIEUWEBOER-KROBOTOVA, L.; OLSSON, M. J.; PARSAD, D.; PASSERON, T.; TANEW, A.; VAN DER VEEN, W.; VAN GEEL, N.; WHITTON, M.; WOLKERSTORFER, A.; PICARDO, M.; VITILIGO EUROPEAN TASK FORCE (VETF); EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY (EADV); UNION EUROPEENNE DES MEDECINS SPECIALISTES (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. **British Journal of Dermatology**. v. 168, n. 1, 5-19, 2013.

YAMAMAH, G. A.; EMAM, H. M.; ABDELHAMID, M. F.; ELSAIE, M. L.; SHEHATA, H.; FARID, T.; KAMEL, M. I.; TAALAT, A. A. Epidemiologic study of dermatologic disorders among children in South Sinai, Egypt. **International journal of dermatology**. v. 51, n. 10, p. 1180-1185, 2012.

Recebido: 29/03/2016

Aprovado: 09/07/2016