

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas da  
Epidermólise Bolhosa  
Hereditária e Adquirida

Nº 496

Novembro /2019



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como constituir ou alterar Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia ou de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante provocada pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu, na CONITEC, uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDTs vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.



Após concluídas as etapas de definição do tema e do escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento para contribuição de toda a sociedade, por meio de consulta pública pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, pelos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, além da atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por 13 membros, um representante de cada secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



## APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Epidermólise Bolhosa Hereditária e Adquirida foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC em sua 82ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 82ª Reunião do Plenário, realizada nos dias 09 e 10 de outubro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

## CONSULTA PÚBLICA

O PCDT de Epidermólise Bolhosa Hereditária e Adquirida foi disponibilizado para consulta pública (CP) no. 60 no período de 12 a 31 de outubro de 2019. Foram 641 manifestações, das quais 618 eram provenientes de pessoa física e 23 de pessoa jurídica. Dentre as contribuições de pessoa física, a participação foi majoritariamente de contribuintes do sexo feminino (74%), branca (72%), entre 25 e 39 anos (51%), proveniente da região sudeste (70%) e familiar, amigo ou cuidador de paciente (41%). A maioria das contribuições julgou a qualidade do PCDT como muito boa (59%), 26% julgaram como boa, 12% como regular e 3% como ruim ou muito ruim. Todas as contribuições da consulta pública foram analisadas, discutidas e respondidas. Abaixo, seguem as respostas das principais contribuições realizadas na consulta:

<b>Contribuição da Consulta Pública</b>	<b>Resposta</b>
Ressaltou a importância em se desenvolver um PCDT para tratamento e cuidado de pessoas com epidermólise bolhosa.	Agradecemos o comentário. Não há resposta adicional.
Ressaltou que as recomendações são insuficientes para o cuidado da pessoa com EB, sendo a crítica principal a respeito dos curativos considerados.	A planilha com os curativos foi retirada, pois serão ampliados procedimentos já existentes no SIGTAP, de modo a contemplar os curativos necessários.



<b>Contribuição da Consulta Pública</b>	<b>Resposta</b>
Necessidade de implementação do protocolo	Na seção de 'Regulação e controle' foram adicionados todos os procedimentos disponíveis no SUS, inclusive os que serão reestruturados de modo a atender à incorporação dos curativos especiais.
Carga da doença aos familiares e cuidadores, ressaltando a necessidade de suporte psicológico	Durante todo o texto do PCDT, inclusive com consultas periódicas ao psicólogo, é ressaltado o componente psicossocial a EB.
Consideração de aspectos cuja inclusão demandaria articulação com outros setores, como formação de grupos de capacitação, criação de novos centros de doenças raras, isenção de contas de energia elétrica, instituição de auxílios financeiros, regulação de importação de produtos para saúde, políticas educacionais específicas para as pessoas com EB.	Essas solicitações fogem ao escopo do PCDT de EB.
Investimento em pesquisa com EB	Não cabe ao PCDT estabelecer projetos pesquisa para determinada condição. No entanto, existem Iniciativas do MS junto ao CNPQ, para o desenvolvimento de um registro em doenças raras (Chamada CNPq/MS/SCTIE/DECIT Nº 25/2019 INQUÉRITO SOBRE PERFIL DE DOENÇAS RARAS NO BRASIL). Acredita-se que, em médio prazo, deveremos obter respostas sobre diversas nuances, não só da EB, mas de todas as doenças raras.
Trocar, ao longo do texto, a expressão "portadores de EB" por "pessoas com EB"	Todas as substituições foram realizadas.
Sugestão de alteração no texto da introdução, de modo a melhorar a definição da condição EB	Texto alterado de modo a considerar a contribuição.
Menção à Portaria 199 de 30 de janeiro de 2014	Já estava mencionada na seção de Gestão e controle.
Na seção de classificação, houve sugestão de alterar "distrofia" por "hipoplasia"	Alteração realizada.
Na seção de diagnóstico, houve um comentário dizendo que não estão incluídos os procedimentos que são necessários para o correto diagnóstico.	Dentro da política de doenças raras existe um componente por Eixo, que é direcionado de acordo com cada condição rara. O sequenciamento genético está incluso nesses procedimentos, independentemente do dispositivo utilizado. O SUS padroniza técnicas e não equipamentos. Existe mais de uma maneira de ser realizado o exame. O exame de biópsia (tipo salt-split) foi considerado como importante para a classificação quanto ao prognóstico dos pacientes. O imunomapeamento não pôde ser priorizado no momento e não impacta no correto diagnóstico da condição, haja



<b>Contribuição da Consulta Pública</b>	<b>Resposta</b>
	vista a existência de sequenciamento genético e biópsia.
Comentário em relação à manipulação dos neonatos com EB, devido à fragilidade	Inserimos a seguinte frase, de modo a contemplar o comentário: “Um bebê recém-nascido com ausência congênita de pele, formação de bolhas ou fragilidade cutânea deve ser atendido de imediato no local do nascimento por equipe devidamente capacitada para aplicar o protocolo de atenção ao neonato com EB e quando necessário, deve contar com a colaboração, supervisão, orientação e apoio da DEBRA”.
Na seção elegibilidade foi feito um comentário sobre as formas clínicas e critérios de diagnóstico de EB adquirida e genética.	Essa informação já está presente na seção de classificação e diagnóstico.
Na seção tratamentos, foram dadas contribuições acerca de adornos e enfeites e, também, sobre o tipo de curativo e recomendações para o cuidado da pele.	Texto alterado de modo a contemplar todas as sugestões realizadas.
Na seção de tratamentos foram realizadas sugestões acerca de tipos de curativos específicos e comentários acerca da exclusão de sais de prata e ácidos graxos.	Quanto aos curativos, o MS está ampliando procedimentos já existentes (ver seção Gestão e Controle), de modo a contemplar os curativos necessários para essa condição. A sulfadiazina de prata e os ácidos graxos foram excluídos do texto.
Na seção de cuidado oral foram feitas sugestões de complementação do texto, além de mudança de terminologia e inserção do cuidado com o uso da mamadeira	Todas as solicitações foram acatadas, com modificação do texto.
Foram discutidas várias adequações quanto à conduta nutricional. Essas adequações foram a respeito de: <ul style="list-style-type: none"><li>• megadoses de polivitamínicos;</li><li>• vitamina D;</li><li>• ferro;</li><li>• Zinco e Selênio;</li><li>• Arginina;</li><li>• Fibra alimentar;</li><li>• alimentos e bebidas ricos em açúcar;</li><li>• “calorias vazias” ou de alimentos “ultra processados”.</li></ul>	O texto do PCDT foi alterado de modo a atender todas as solicitações a respeito dos itens ao lado. Foram inseridos trechos específicos na seção “cuidados nutricionais”.
Sugestão de inclusão de uma seção referentes a cuidados oftalmológicos	Nova seção criada.
Sugestão de alteração da seção de fármacos, de modo a conter anti-histamínicos, transfusão sanguínea e uso de opioides e outros analgésicos não opioides.	Criamos uma seção apenas para transfusão. O restante do texto foi alterado de modo a contemplar as alterações sugeridas.
Para a seção de monitoramento, foi sugerida	O texto da seção “monitoramento” foi



<b>Contribuição da Consulta Pública</b>	<b>Resposta</b>
a inclusão de acompanhamento por psiquiatras, oftalmologistas, cardiologistas, equipe saúde da família e enfermeiros dermatologistas. Além disso, foi solicitado alteração da frequência de monitoramento.	editado, de modo a compreender os itens solicitados.
Foi sugerida a inserção do seguinte procedimento, na seção de Regulação e controle: “Procedimento:03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)”	Inserido o procedimento.
Foi questionado que o protocolo não deixa claro como se dará o acesso do paciente aos materiais dos curativos.	Conforme inserido, abaixo dos procedimentos, na seção de Regulação e Controle, os procedimentos existentes serão alterados em complexidade e valor, de modo a atender às necessidades de curativos.
Vários anexos foram inseridos. Esses falavam sobre tipos de curativo, relatos de pacientes, agradecimentos, atuação profissional e Etc.	Reconhecemos a importância de tudo que foi anexado, no entanto, exceto pela inserção de classe profissional específica, os demais anexos não alteram o conteúdo do PCDT.

Treze arquivos não puderam ser avaliados por estarem corrompidos ou apresentarem erros na visualização.

Após apresentação ao plenário na 83ª Reunião Ordinária, no dia 06 de novembro de 2019, o plenário manteve a recomendação a favor da publicação do PCDT de Epidermólise Bolhosa após a complementação de algumas seções do protocolo, como a de curativos, cuidados orais e nutricionais, fármacos, monitoramento e a inclusão de seção de cuidados oftalmológicos.

## **DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 83ª reunião do plenário realizada nos dias 6 e 7 de novembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Epidermólise Bolhosa Hereditária e Adquirida. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 487/2019.





## DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 11, DE 26 DE JUNHO DE 2020.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epidermólise Bolhosa Hereditária e Adquirida.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a epidermólise bolhosa no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 487/2019 e o Relatório de Recomendação nº 496 – Novembro de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e a busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epidermólise Bolhosa Hereditária e Adquirida.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da epidermólise bolhosa, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da epidermólise bolhosa.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ OTAVIO FRANCO DUARTE

HÉLIO ANGOTTI NETO



# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA E ADQUIRIDA

## 1. INTRODUÇÃO

A epidermólisebolhosa(EB) é uma condição clínica caracterizada pela presença de bolhas e erosões na pele, e muitas vezes nas mucosas, geralmente após mínimos traumas. A EB pode ter causa genética ou autoimune, e, por conseguinte, é dividida entre as formas epidermólisebolhosa hereditária (EBH) ou epidermólisebolhosaadquirida (EBA), respectivamente. A EBApode acometer pele e mucosas, com diferentes fenótipos, na qual há produção de anticorpos contra o colágeno VII(1). Não há transmissão genética na EBA.

EB é de ocorrência mundial e acomete ambos os sexos. Não há dados epidemiológicos sobre sua frequência no Brasil. De acordo com a literatura, a prevalência de EBH fica em torno de 11 casos por um milhão de habitantes e a incidência de aproximadamente 20 casos por um milhão de nascidos vivos(2). A taxa de incidência de EBH, por subtipo, é aproximadamente oito por milhão de nascidos vivos para EBH simples, três por milhão de nascidos vivos para EBHjuncional, dois por milhão de nascidos vivos para EBH distrófica dominante e três por milhão de nascidos vivos por EBH distrófica recessiva(3).

Trata-se de um grupo de doenças que apresentam alterações de proteínas estruturais que podem estar presentes na epiderme, na junção dermoepidérmica ou na derme papilar superior. Essas alterações moleculares genéticas presentes na EBH são de transmissão autossômica dominante (AD) ou recessiva (AR) e geram bolhas espontâneas ou desencadeadas por traumas na pele e mucosas.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) visa orientar o diagnóstico e tratamento da epidermólisebolhosa nas formas hereditária e adquirida no Sistema Único de Saúde.

## 2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- EpidermóliseBolhosa Hereditárias CID-10: Q81.0 a Q81.9
- EpidermóliseBolhosa Adquirida CID -10: L12.3

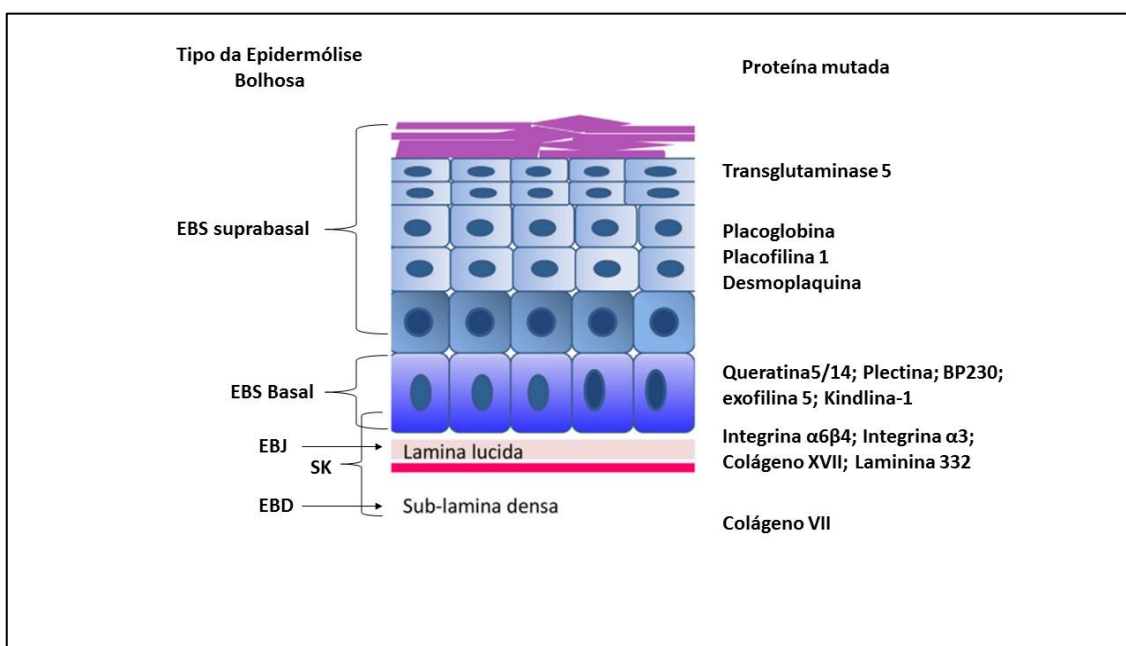


### 3. CLASSIFICAÇÃO DAS EPIDERMÓLISES BOLHOSAS

#### 3.1. Epidermólise Bolhosa Hereditária

A classificação mais recente da EBH é a de 2014 e se dá de acordo com o plano de clivagem na junção dermoepidérmica (**Figura 1**) em: simples, juncional, distrófica e síndrome de Kindler. Na epidermólise bolhosa hereditária simples (EBS), as mutações geralmente ocorrem nos genes que codificam as proteínas K5 e K14. Na epidermólise bolhosa hereditária juncional (EBJ), principalmente no gene que codifica a laminina e na epidermólise bolhosa hereditária distrófica (EBD) ocorre no gene que codifica o colágeno tipo VII. Na síndrome de Kindler (SK) ocorre no gene que codifica kindlina-1. Outras proteínas também podem estar envolvidas na etiologia da EB (4).

**Figura 1.** Representação esquemática da epiderme, a zona da membrana basal da pele, a localização de proteínas específicas pertinentes à patogênese da EB e o nível em que as bolhas



se desenvolvem em diferentes tipos de EB.

**Legenda:** EBS: Epidermólise bolhosa hereditária simples; EBJ: Epidermólise bolhosa hereditária juncional; SK: Síndrome de Kindler; EBD: Epidermólise Bolhosa hereditária distrófica. Adaptado de Fine et al (5).

#### 3.1.1. Epidermólise Bolhosa Hereditária Simples

Quase todas as formas de epidermólises bolhosas hereditárias simples (EBS) são autossômicas dominantes (6). A EBS localizada (**Weber-Cockayne**) é a forma mais leve. Entre a infância e a terceira década de vida são observadas bolhas induzidas por traumas, geralmente limitadas às



regiões palmoplantares. O cabelo e os dentes não costumam apresentar alterações e a distrofia ungueal é rara (7).

Na EBS intermediária generalizada (**Koebner**) as bolhas surgem logo após o nascimento ou durante a primeira infância. O desenvolvimento dos cabelos, dentes e unhas é normal. As lesões geralmente cicatrizam deixando pigmentação pós-inflamatória. Atrofia e milia podem ocorrer, embora menos frequentemente do que na forma grave generalizada(7).

A EBS grave generalizada (**Dowling-Meara**) é a forma mais severa de EBS. Bolhas agrupadas com arranjo "herpetiforme" são características e podem aparecer no tronco, membros superiores ou pescoço. O envolvimento da mucosa oral é comum. Hiperqueratose das palmas e plantas, distrofia das unhas, milia e atrofia podem ocorrer. A EBS grave generalizada pode melhorar na puberdade(7).

Outros tipos de EBS são formas raras e autossômicas recessivas (6): EBS com distrofia muscular, EBS autossômica recessiva, EBS superficial, EBS acantolítica letal, EBS com deficiência de placofilina 1, EBS com atresia de piloro, EBS autossômica recessiva, EBS circinata migratória(7).

### **3.1.2. Epidermólise Bolhosa Hereditária Juncional**

Todas as formas de epidermólisesbolhosas hereditárias juncional (EBJ) são autossômicas recessivas, com subtipos variáveis genotípicamente e fenotipicamente. Atualmente a EBJ pode ser dividida nas formas localizada e generalizada, ambas se redividindo em subtipos. Embora a apresentação clínica seja diferente entre os subtipos de EBJ, em todos ocorre hipoplasia do esmalte dentário (7, 8).

#### Subtipos de EBJ localizada (8):

- EBJ localizada;
- EBJ inversa;
- EBJ- síndrome laringo-onico-cutânea.

#### Subtipos de EBJ generalizada (8):

- EBJ grave generalizada (Herlitz);
- EBJ intermediária generalizada (não-Herlitz);
- EBJ com atresia pilórica.



A EBJ grave generalizada (**Herlitz**) apresenta formação de bolhas mucocutâneas generalizadas e está associada à letalidade precoce. Tecido de granulação exuberante que se apresenta como placas eritematosas e friáveis periorificiais é característico de EBJ generalizada grave. Onicodistrofia ou anoníquia são achados também comuns. Bolhas e erosões em todos os tecidos epiteliais escamosos estratificados, incluindo as mucosas conjuntival, oral, gastrointestinal, respiratória e genitourinária podem estar presentes. Neste subtipo de EBJ o prognóstico é reservado (7, 8).

A EBJ intermediária generalizada (não Herlitz) apresenta bolhas que evoluem com atrofia da pele. Características clínicas adicionais incluem alopecia, hipoplasia e risco aumentado de desenvolver cárie dentária, nevo de EB (colisão entre uma doença inflamatória e uma lesão pigmentada, que resulta em uma expressão atípica de nevo) (9), unhas distróficas ou ausentes.

O envolvimento das mucosas pode ocorrer já na infância. Os pacientes que atingem a idade adulta têm maior risco de desenvolver carcinoma de células escamosas(7, 8).

Feridas crônicas podem permanecer ao longo da vida e áreas atingidas por ferimentos anteriores podem ficar atrofiadas. Distrofia das unhas e alopecia cicatricial são comuns em pacientes idosos. Defeitos no esmalte dental são característicos e um indicador útil de diagnóstico(6) .

EBJ com atresia pilórica é um subtipo raro de EBJ que resulta de mutações nos genes da integrina alfa-6-beta-4. Essa integrina é um componente importante dos hemidesmossomos e é encontrado na pele e outros epitélios, incluindo os tratos gastrointestinal e urogenital. A EBJ com atresia pilórica frequentemente apresenta um prognóstico ruim, apesar da correção cirúrgica da atresia. Muitos pacientes morrem na infância, enquanto fenótipos mais leves exibem resultados semelhantes aos da EBJintermediária generalizada. No entanto, morbidade significativa do envolvimento do trato urogenital é frequentemente observada naqueles com esse tipo de EB(7).

### **3.1.3. Epidermólise Bolhosa Hereditária Distrófica**

Vários subtipos de epidermólises bolhosas hereditárias distróficas(EBD) são observados. Alguns deles com herança autossômica dominante (AD) e outros com herança autossômica recessiva (AR). Os subtipos de AD são: generalizada, pré-tibial, acral, pruriginosa, somente das unhas e dermólise bolhosa do recém-nascido. Já os subtipos da AR são: grave generalizada



(Hallopeau-Siemens), generalizada intermediária (não Hallopeau-Siemens), inversa, pretibial, pruriginosa, *centripetalis* e dermólisebolhosa do recém-nascido(7).

Na EBD dominante e generalizada a formação de bolhas começa logo ao nascimento. O envolvimento mucoso é raro e os dentes são normais. As bolhas evoluem com cicatrizes e milia. Outro achado clínico é a distrofia das unhas(7).

A EBD recessiva grave generalizada (**Hallopeau-Siemens**), é a forma mais agressiva. A pseudossindactilia decorrente das bolhas repetidas e cicatrizes, nas mãos e nos pés é característica da EBD recessiva. As contraturas de mãos e pés são precoces. As mucosas oral, esofágica, anal e ocular também são afetadas, e a hipoplasia dentária é observada(7).

Na EBD generalizada intermediária (não Hallopeau-Siemens), o quadro clínico é variável. Alguns pacientes têm doença generalizada, enquanto outros apresentam bolhas limitadas às extremidades. As lesões cutâneas evoluem, invariavelmente, com cicatrizes e milia. As manifestações orais, dentárias, ungueais e dos cabelos são semelhantes às observadas nas EB recessivas graves generalizadas, mas são menos extensas(7).

As formas pré-tibial e pruriginosa são mais brandas, e o padrão de herança pode ser tanto AD como AR. Na forma pruriginosa há associação com nódulos e placas liquenificadas, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com prurigo nodular e líquen plano(7).

### **3.1.4. Síndrome de Kindler**

Forma rara, autossômica recessiva, apresenta plano de clivagem variado na zona de membrana basal. Poiquilodermia, fotossensibilidade, bolhas e fragilidade cutânea são características(7).

Em diferentes tipos de epidermólise bolhosa, com formação de cicatrizes, pode ocorrer o desenvolvimento de carcinoma epidermoide, neoplasia maligna da pele com crescimento local e potencial metastático cujo tratamento é cirúrgico(10). Algumas formas, principalmente as distróficas, podem evoluir também com surgimento de lesões melanocíticas irregulares, conhecidas como nevos da epidermólise bolhosa ou “pseudo-melanomas”(11).



### 3.2. Epidermólise Bolhosa Adquirida

Doença bolhosa auto-imune subepitelial rara, crônica, incurável e caracterizada pela presença de autoanticorpos ligados ao tecido contra o colágeno tipo VII, na zona da membrana basal da junção dermo-epidérmica, do epitélio escamoso estratificado(12).

A apresentação clínica é variada e pode envolver pele, mucosa oral e terço superior do esôfago. A apresentação clássica é uma reminiscência da EBD com fragilidade da pele, bolhas, erosões e cicatrizes na pele. Outras apresentações clínicas não clássicas incluem erupção inflamatória do tipo penfigóide bolhoso, erupção do tipo membrana mucosa do penfigóide e doença do tipo IgA da dermatose bolhosa(12).

As principais características e subtipos de EB encontram-se detalhadas no **Quadro 1**.

**Quadro 1.**Tipos, subtipos e principais características das epidermólises bolhosas

Tipo da EB	Subtipos em cada categoria	Características
<b>Epidermólises bolhosas hereditária - EBH</b>		
EB simples	-EBS localizada (Weber-Cockayne); -EBS intermediária generalizada (Kobner); -EBS grave generalizada (Dowling-Meara); -EB com distrofia muscular; -EBS autossômica recessiva; -EBS superficial; -EBS acantolítica letal; -EBS com deficiência de placofilina 1; -EBS com atresia de piloro; -EBS autossômica recessiva; -EBS circinata migratória	-Quase todas formas são herdadas autossômicas de forma dominante; -É um distúrbio das proteínas da queratina; -Ocorre fraqueza mecânica dessas células; com avaria devido a menor atrito ou fricção, resultando em formação de bolhas; -Todas as formas de EBS são mais problemáticas em ambientes quentes e úmidos devido a um aumento na produção de suor
EB juncional	-EBJ grave generalizada (Herlitz); -EBJ intermediária generalizado (não-Herlitz); -EBJ com atresia pilórica; -EBJ localizada; -EBJ inversa; -EBJ- síndrome laringo-onico-cutânea.	-Transtorno autossômico recessivo; -Formação de bolhas induzidas mecanicamente na lâmina lucida; -As feridas mais problemáticas ocorrem no couro cabeludo e nas pernas; -Há uma tendência para o desenvolvimento de feridas crônicas e uma característica específica é que as feridas granulem demais desde tenra idade; -Características comuns incluem



Tipo da EB	Subtipos em cada categoria	Características
		esmalte dentário hipoplásico, alopecia e envolvimento do trato genito-urinário em pacientes a longo prazo
EB distrófica	<b>Autossômicas dominantes:</b> -EBD generalizada; -EBD pré-tibial; -EBD acral; -EBD pruriginosa; -EBD somente das unhas; -EBD dermólisebolhosa do recém-nascido.  <b>Autossômicas recessivas:</b> -EBD grave generalizada (Hallopeau Siemens); -EBD generalizada intermediária (não Hallopeau Siemens); -EBD inversa; -EBD pretibial; -EBD pruriginosa; -EBD centripetalis -EBD dermólisebolhosa do recém-nascido.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pode ser herdada de forma dominante ou recessiva;</li><li>- As formas mais graves, geralmente, são recessivas;</li><li>- Em todos os casos, há colágeno VII diminuído ou ausente;</li><li>- A extensão da fragilidade da pele depende se a mutação causadora predispõe a doença leve ou grave e se o indivíduo afetado tem colágeno VII ausente ou reduzido.</li></ul>
Síndrome de Kindler	NA	<ul style="list-style-type: none"><li>-Bolhas, atrofia epidérmica e atraso na cicatrização resultam de mutações no gene FERMT1.</li><li>-Bolhas de pele induzidas por trauma ocorrem no início da vida e são predominantes juntamente com perda de pele e ferimentos durante o período neonatal.</li><li>-A formação de bolhas reduz na infância, mas com o tempo a fotossensibilidade e os sinais de poiquilodermia (uma condição da pele caracterizada por alterações pigmentares e atróficas) se desenvolvem onde a pele assume uma aparência manchada;</li><li>- Outras características clínicas incluem periodontite, estenoses esofágicas, má absorção e diarreia no início da vida e estenoses uretrais. Há também um risco aumentado de carcinoma espinocelular (CEC) mucocutâneo mais tarde na vida;</li><li>- Diferentemente de todos os outros tipos de EB, o nível de clivagem é variável, com formação de bolhas na epiderme, lâmina lúcida ou abaixo da lâmina densa,</li></ul>





Tipo da EB	Subtipos em cada categoria	Características
		explicando as características variáveis demonstradas na síndrome de Kindler.
<b>Epidermólisesbolhosas Adquirida</b>		
EB adquirida ( <i>EpidermolysisBullosaAcquisita</i> )	NA	-Doença bolhosaauto-imunesubepitelial; -Presença de autoanticorpos ligados ao tecido contra o colágeno tipo VII na zona da membrana basal; -A apresentação clínica é variada e pode envolver pele, mucosa oral e terço superior do esôfago; -Outras apresentações clínicas incluem erupção inflamatória do tipo penfigóidebolhoso, erupção do tipo membrana mucosa do penfigóide e doença do tipo IgA da dermatose bolhosa.

**Legenda:**NA: Não se aplica. EBS: EpidermóliseBolhosa Simples; EBJ: EpidermóliseBolhosaJuncional; EBD: EpidermóliseBolhosa Distrófica. Fonte: Adaptado de Denyer et al., 2017 (7)



## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. DIAGNÓSTICOCLÍNICO

Diante do exposto acima, as diversas classificações das EB podem apresentar acometimento da pele e, também, acometimento extracutâneo.

É importante, para a correta identificação, classificação e planejamento do cuidado, que o indivíduo com EB seja avaliado por equipe multidisciplinar, a qual deve compreender médico, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, nutricionista, dentista e enfermeiro.

Algumas condições extracutâneas podem levar à necessidade de equipe profissional especializada em cardiologia, ortopedia, reumatologia, gastroenterologia, dermatologia, nefrologia, entre outras.

Os principais sinais e sintomas clínicos são detalhados a seguir.

#### 4.1.1. Acometimento Cutâneo e das Mucosas

A formação de bolhas na pele em locais de trauma mecânico é a principal característica clínica da EB. As bolhas podem ser superficiais como na EBS e resultar em erosões, ou podem ser mais profundas, como na EBJ, EBD e SK e levar a ulcerações. As bolhas podem ser generalizadas, disseminadas para diferentes locais do corpo ou localizadas nas extremidades(13).

As membranas mucosas oculares, orais, esofágicas, traqueais, geniturinárias e anais podem ser afetadas por erosões, ulcerações e cicatrizes. A fragilidade dos anexos cutâneos pode envolver unhas, que podem se tornar distróficas ou perdidas, e cabelos, levando à alopecia. Essas manifestações são características de subtipos específicos de EB(**Quadro 1**)(5).

A cicatrização progressiva, em formas mais graves de EB, pode resultar em contraturas das mãos e dos pés (pseudossindactilia) ou de articulações diversas, microstomia, desfiguração e estenose esofágica, comuns na SK e na EBD, ou dispneia com risco de asfixia em formas específicas de EBJ. Os dentes podem ser afetados por causa da amelogenese imperfeita (em EBJ) ou secundariamente à fragilidade e cicatrização da mucosa oral, levando a uma higiene bucal prejudicada(13).



#### 4.1.2. Complicações Extracutâneas

A EBD recessiva generalizada, devido ao alto dispêndio energético e às complicações adquiridas na pele, pode ser acompanhada por falha no desenvolvimento, anemia, osteoporose, contraturas nas articulações, cardiomiopatia ou amiloidose renal, por exemplo(13).

Além das complicações supracitadas, podem ser observadas as alterações relacionadas ao sistema gastrointestinal, ocorrem principalmente constipação intestinal e estenose esofágica, em que o paciente pode evoluir com disfagia progressiva, podendo resultar em desnutrição(14), anemia, restrição de crescimento, entre outras complicações(15). O estado nutricional dos pacientes com EB pode ser prejudicado a depender da extensão das manifestações cutâneas e extracutâneas. Estas, por sua vez, dependem do tipo e da gravidade da EB(15).

Pacientes com formas mais graves de EB geralmente têm balanço energético e nitrogenado negativos, devido a fatores que limitam a nutrição (microstomia, anquiloglossia, presença de bolhas na cavidade oral e no esôfago, alterações dentárias, refluxo gastroesofágico, gastrite, megacólon, doenças inflamatórias intestinais, entre outros). Estas alterações resultam em comprometimento do consumo e da absorção de nutrientes. Ademais, a demanda energética nestes indivíduos é maior, em decorrência de hipermetabolismo resultante da presença de lesões cutâneas ou infecções (15-17). Entretanto, em alguns casos pode ocorrer excesso de peso, que pode estar relacionado ao sedentarismo e a situações em que a ingestão é excessiva e nutricionalmente inadequada. O manejo nutricional deve ser adequado, considerando que o excesso de peso também pode ter resultados deletérios, visto que estes indivíduos podem ser menos ativos fisicamente, mais propensos à formação de bolhas nos pés ou se tornarem dependentes de cadeiras de rodas(15, 16).

Pode ocorrer distrofia muscular na EBS com deficiência de plectina; atresia pilórica em EBS com deficiência de plectina e em EBJ com deficiência de integrina  $\alpha 6\beta 4$ ; cardiomiopatia na EBS causada por variantes da sequência KLHL24 ou PLEC e em síndromes de fragilidade cutânea com variantes da sequência DSP e JUP(18); fibrose pulmonar e síndrome nefrótica na EBJ com deficiência da subunidade integrina  $\alpha 3$ (19); anormalidade do tecido conjuntivo em pacientes com mutação no gene PLOD3(20); ou síndrome nefrótica em pacientes com deficiência de CD151(13).



## 4.2. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial pode envolver um combinado de testes moleculares e histopatológicos. A aplicação do teste correto e, conseqüentemente, a correta classificação de subtipo de EB é de fundamental importância para o correto direcionamento do manejo da condição e para a previsão quanto ao prognóstico.

O diagnóstico molecular será descrito a seguir, de acordo com algumas especificidades de subpopulações. O completo mapeamento laboratorial na EB pode ser visualizado na **Figura 2**.

### 4.2.1. Neonato com Fragilidade na Pele

Um bebê recém-nascido com ausência congênita de pele, formação de bolhas ou fragilidade cutânea deve ser encaminhado a um centro de atendimento especializado de alta complexidade com hospital universitário ou a um centro de doenças raras para diagnóstico o mais rápido possível. Além de uma amostra de sangue para a extração do DNA genômico, uma biópsia de pele deve ser realizada no paciente. A confirmação do diagnóstico pode ser obtida (i) utilizando a biópsia de pele; ou (ii) por testes genéticos diretos. Em alguns casos, ambas as abordagens são necessárias(13, 21).

### 4.2.2. Crianças e Adultos com Fragilidade na Pele

Como a apresentação das manifestações clínicas pode se tornar mais clara com a idade, qualquer paciente pediátrico ou adulto com fragilidade da pele que já tenha desenvolvido manifestações típicas do subtipo EB pode ser encaminhado diretamente a um centro de referência em doenças raras. Dependendo da situação, o método escolhido pode ser a identificação de mutação por sequenciamento do DNA (13).

### 4.2.3. Aconselhamento Genético

O teste genético é sempre recomendado para o diagnóstico de EB. O caso-índice e, sempre que possível, os pais devem ser testados para fornecer aconselhamento genético confiável e cálculo de risco para familiares e filhos. Sob a condição dominante da doença, isso pode atuar como uma “confirmação de variante de sequência”. A segregação de variantes patogênicas nos pais e outros membros da família é importante para compreender o padrão de herança (autossômico recessivo, autossômico dominante, de novo) e a avaliação de risco para gravidez

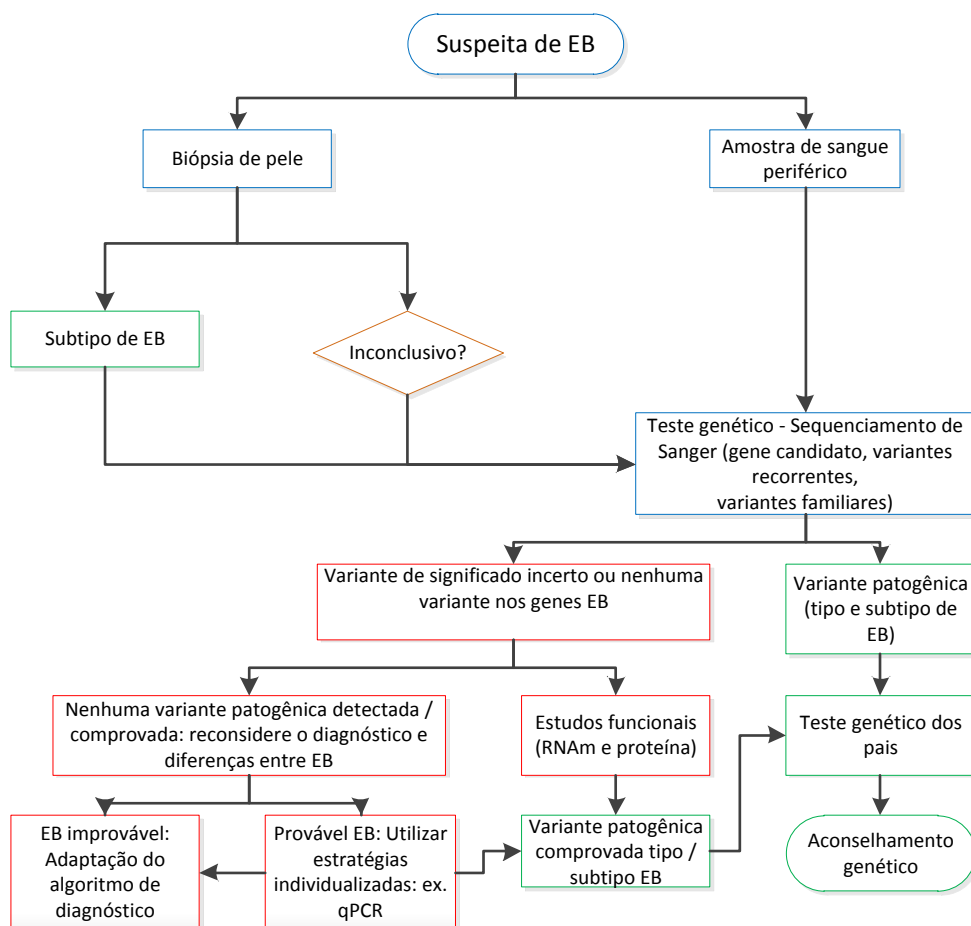


futura. A recorrência da doença na família é possível, mesmo que o risco calculado seja muito baixo, portanto, as famílias devem ter o correto aconselhamento genético (13, 22, 23).

Quando o *status* de portador da variante de sequência familiar foi determinado em ambas as partes de um casal, o teste pré-natal baseado em DNA pode ser oferecido ao casal mediante solicitação(13).

Os resultados do diagnóstico laboratorial da EB devem ser comunicados ao paciente e à família, preferencialmente por geneticistas e dermatologistas com experiência no campo. O aconselhamento genético é sempre recomendado (13).

**Figura 2.** Fluxograma representando o algoritmo de diagnóstico laboratorial de EB.



Fonte: Adaptado de Has et al., 2019(13).

## 5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### 5.1. Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico de EB hereditárias ou adquirida, sem restrição de sexo e idade.



## 5.2. Critérios de Exclusão

Quaisquer outras dermatoses bolhosas não EB, como por exemplo:

- Doença de IgA linear em adultos;
- Penfigóide bolhoso;
- Lúpus eritematoso bolhoso;
- Doença de IgA linear na infância (doença bolhosa crônica da infância);
- Penfigoide cicatricial (penfigoide mucoso benigno, penfigoide benigno da membrana mucosa, pênfigo ocular, penfigóide cicatricial);
- Dermatite herpetiforme (doença de Duhring);
- Pênfigo endêmico (pênfigo foliáceo endêmico, fogo selvagem);
- Doença de Grover (dermatose acantolítica papular benigna, dermatose acantolítica persistente, dermatose acantolítica transitória);
- Doença de Grover;
- Pênfigo IgA;
- Dermatose neutrofilic intra-epidérmica por IgA;
- Penfigoide cicatricial localizado (Penfigóide cicatricial de Brunsting-Perry);
- Pênfigo paraneoplásico;
- Pênfigo eritematoso (síndrome de Senear – Usher);
- Pênfigo foliáceo;
- Pênfigo herpetiforme (dermatite herpetiforme acantolítica, pênfigo herpetiforme, doença bolhosa mista, pênfigo controlado por sulfapiridina);
- Penfigóide nodular;
- Pênfigo vegetans;
- Pênfigo vegetans de Hallopeau;
- Pênfigo vegetans de Neumann;
- Pênfigo vulgar;
- Penfigoide vesicular;
- Penfigoide vulvar na infância;



## 6. TERAPÊUTICA

No caso de recém-nascidos, sugere-se que, uma vez feito o diagnóstico inicial, com base em critérios clínicos, os cuidados se iniciem no local de nascimento e por equipe capacitada com o intuito de prevenir a formação de novas bolhas e feridas ou reduzir complicações.

O tratamento da epidermólise bolhosa inclui diferentes medidas farmacológicas e não farmacológicas para prevenção e tratamento de lesões bolhosas e complicações decorrentes. O planejamento do cuidado da pessoa com EB deve se adequar ao tipo de EB, bem como às condições clínicas no momento da avaliação.

### 6.1. Tratamento não Medicamentoso

Exulcerações (feridas) ou até ulcerações na pele, numerosas, dolorosas e com presença de secreção, após traumas mecânicos, constituem a principal característica clínica da EB. Medidas devem ser adotadas no sentido de evitar ou minimizar o atrito e, conseqüentemente, a formação de novas lesões bolhosas. Dessa maneira, o cuidado com as feridas é a base do tratamento dessa condição crônica de fragilidade cutânea.

#### 6.1.1. Cuidados Gerais

Logo após o nascimento, procedimentos realizados na maternidade podem traumatizar e ocasionar lesões na pele e mucosas dos bebês com EB. Deve-se evitar a aspiração da nasofaringe (utilizar mínima pressão de sucção caso necessária) e o clampeamento do cordão umbilical com *clamps* plásticos, dando preferência para ligaduras. O uso de pulseiras plásticas de identificação também deve ser evitado (24).

A exposição ao calor e à umidade podem aumentar o número de bolhas. Deste modo, deve-se evitar o uso de incubadoras (exceto em casos de extrema necessidade), bem como se atentar para a regulação adequada da temperatura dos berços(24).

Curativos adequados devem ser colocados sobre a extensão do membro antes de aplicar o manguito de pressão para monitoramento da pressão arterial. Curativos não adesivos devem ser utilizados após coleta de sangue, para fixar eletrodos e oxímetros de pulso (24).



Caso sejam necessários acessos venosos, dar preferência a cateteres umbilicais em recém-nascidos ou, caso seja necessário acesso central, optar por cateteres centrais de inserção periférica (CCIP) ou venosos centrais.

Em relação ao vestuário, deve-se dar preferência aos tecidos macios, sem etiquetas, com a costura virada para fora e, se possível, com fecho na frente, para facilitar a remoção. Deve-se evitar o uso de roupas com excesso de adornos, botões e zíperes. Cuidado ao manusear o bebê, nunca o segurando pelas axilas, mas sim utilizando uma mão atrás da nuca e outra na região das nádegas (7).

Recomenda-se banhos com água morna, com sabonete do tipo *neutro*, de frequência variável caso a caso. Em áreas infectadas podem ser utilizados sabonetes com antissépticos. Secar a pele gentilmente com toalha macia, nunca esfregando. Utilizar hidratantes em regiões livres de lesões ou bolhas e cremes de barreira na área das fraldas e evitar fricção da área por meio de limpeza excessiva ou maceração pela presença de fezes e urina. Recomenda-se proteção contra incidência solar devido ao risco aumentado para carcinoma epidermoide em algumas formas de EB.

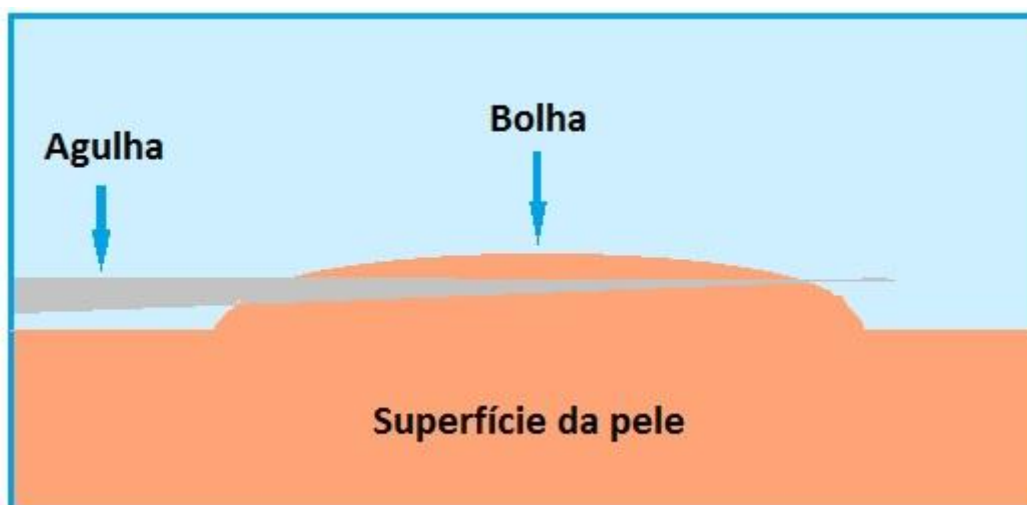
Em bebês com bolhas que envolvem dedos das mãos e pés, utilizar curativos especiais ou curativo embebido em vaselina estéril para evitar a formação de sinéquias e a fusão dos dedos.

Bolhas devem ser drenadas com agulha estéril, de acordo com orientação de profissional de saúde, de forma asséptica, para alívio da dor e diminuição do risco de infecção, como sugerido na figura abaixo (**Figura 3**).





**Figura 3.** Método recomendado para lancetar a bolha para saída do seu conteúdo.



**Fonte:** Adaptado de Denyer et al., 2017(7).

### 6.1.2. Curativos

Existem diferentes curativos especiais para o tratamento das lesões bolhosas, sendo que poucos foram de fato avaliados em indivíduos com EB. A escolha do curativo deve ser avaliada individualmente, de acordo com as características da lesão (extensão, presença de exsudato, odor ou infecção) e do estado geral do indivíduo. Em casos de lesões infectadas, podem ser necessários curativos a base de sais de prata(6, 24). Estes curativos devem ser usados com cautela em recém-nascidos e por tempo limitado em crianças devido à possibilidade de impregnação e intoxicação por sais de prata (24).

Para evitar traumas durante a retirada do curativo, recomenda-se uso de removedores de adesivos médicos de silicone (SMARS) ao remover aderentes curativos ou roupas(6). Para facilitar o processo, pode-se molhar o curativo durante o banho ou irrigá-lo com solução de cloreto de sódio 0,9% ou água morna antes da remoção (7).

Os materiais necessários para o tratamento de feridas podem incluir produtos para limpeza de feridas, curativos especiais para prevenção e tratamento de lesões, proteção do leito da ferida, adjuvantes do processo de cicatrização, coberturas secundárias e materiais para fixação dos curativos (6, 25).O tratamento de lesões deverá seguir as orientações de equipe de saúde, em atenção domiciliar, básica ou especializada. O tipo e a quantidade de materiais necessários serão determinados caso a caso, de acordo com as condições clínicas e das lesões do paciente.



### 6.1.3. Cuidados Oftalmológicos

A EB pode acometer tanto a região periocular como a superfície ocular. As manifestações oftalmológicas mais comumente encontradas em pacientes com EB são: formação de bolhas, erosões e tecido cicatricial nas córneas e conjuntivas, ectrópio (eversão da pálpebra), obstrução de ducto lacrimal, simbléfaro (adesão da pálpebra ao globo ocular), formação de bolhas e cicatrizes em pálpebras, formação de pannus ocular e alargamento do limbo. A presença de lesões oculares de repetição pode resultar em acometimento visual permanente (26). Pessoas com EB podem ainda apresentar lesões oculares decorrentes de ressecamento da mucosa ocular ou irritação por meio de corpos estranhos. Deste modo, é necessário orientar pacientes, pais e cuidadores quanto à necessidade de alguns cuidados oculares:

- Evitar coçar a região dos olhos;
- Evitar uso de maquiagens, retirar antes de dormir se utilizar;
- Procurar manter os cabelos presos, afastados do rosto;
- Evitar manter rosto próximo a ventiladores ou aparelhos de ar condicionado para que não haja ressecamento da mucosa ocular;
- Utilizar colírios lubrificantes a cada duas horas(26);
- Lentes de contato suaves podem ser utilizadas por pacientes com EB: além do efeito corretivo, as lentes podem servir como uma barreira protetora (26);
- Bolhas em região palpebral devem ser tratadas do mesmo modo como em qualquer outra região do corpo (26);
- Em caso de lesões, aplicar compressas de soro fisiológicos, colírios lubrificantes para promover redução do edema e lubrificação local;
- Em caso de bolhas e erosões em córneas, deve-se evitar piscar para minimizar a fricção e manter o olho fechado até que a lesão cicatrize, o que geralmente ocorre em 2 a 3 dias na ausência de tecido cicatricial (26).

### 6.1.4. Cuidados Oraís

As manifestações orais da EB dificultam, mas não impedem os cuidados locais, além de predispor o paciente a diferentes complicações. Cuidados especiais são necessários e beneficiarão os acometidos pela doença, independentemente do tipo e subtipo de EB. Deste modo, intervenções devem ser adotadas não só para o tratamento destas complicações, mas também para preveni-las (14).



#### 6.1.4.1. Abordagem Preventiva

As pessoas com EB devem ser referidas o mais precocemente possível (entre 3 e 6 meses de idade) a um dentista, mesmo antes da vigência de lesões orais. Este dentista deve, preferencialmente, fazer parte de uma equipe multidisciplinar e ser capacitado para o atendimento destes indivíduos (14, 27).

Na avaliação inicial, pais e cuidadores devem ser informados e educados quanto à higiene e outros cuidados orais, aspectos nutricionais e possíveis manifestações locais. Deve-se ainda examinar a região para identificação precoce de alterações de esmalte, alinhamento de arcada dentária e de cárie dentária(14).

Mais especificamente, pais e cuidadores devem ser orientados a:

- Aplicar vaselina em lábios e pele peribucal antes da escovação (14, 27);
- Realizar escovação dos dentes com escova dental com cabeça pequena e cerdas macias (14, 27);
- Caso a região oral esteja gravemente lesionada, podem ser utilizados hastes flexíveis com algodão, gazes ou tecidos de algodão limpos para a higiene dos dentes (14);
- Auxiliar no processo de higiene dental para melhorar a redução de placas e reduzir o risco de novas lesões na cavidade oral (14);
- Realizar enxague da boca ou bochechos suaves com água após as refeições para remoção de alimentos;
- Realizar higiene oral com solução de clorexidina não alcoólica a 0,12% para prevenção de infecções e outras doenças orais (Esquema recomendado: bochechos suaves duas vezes por dia por duas semanas a cada três meses)(14, 27). É importante ressaltar que o bochecho só é recomendado a partir do momento que a criança tenha condições de cuspir. Antes disso, está terminantemente contra indicado, em função do risco de deglutição do produto;
- Aplicar solução de flúor a 0,05% (sem álcool) na superfície dos dentes uma vez por dia com auxílio de hastes flexíveis com algodão(14, 27);
- Realizar diariamente exercícios de abertura e fechamento da boca por meia hora para facilitar a abertura e o acesso à cavidade oral (14, 28);

Todos os esforços devem ser feitos na tentativa de se evitar tratamentos invasivos por parte do dentista. Estas intervenções podem ser extremamente desconfortáveis e dolorosas, além



de apresentarem barreiras como a microstomia e as próprias lesões. Deste modo, a realização de alguns procedimentos, que seriam comumente realizados em nível ambulatorial, é limitada. Apesar de ser possível a realização de intervenções odontológicas sob sedação ou mesmo anestesia geral, dependendo do estado de saúde geral do paciente, estes são contra-indicados (14).

#### **6.1.4.2. Tratamento Dentário**

Caso sejam necessários tratamentos dentários, devem ser tomadas algumas precauções, principalmente em se tratando de paciente com EBD, para reduzir o risco de trauma em tecidos moles, sendo recomendados:

- Lubrificação dos lábios com vaselina ou outros lubrificantes antes do procedimento para reduzir aderências e redução de pressões que possam causar traumas ao tecido (14, 27);
- Apoiar o equipamento de sucção em tecidos duros ou em algodão umedecido para evitar formação de bolhas em partes moles (14, 29);
- Caso novas bolhas se formem, elas devem ser drenadas por meio de punção conforme técnica anteriormente citada (14, 29);
- Caso o paciente apresente microstomia importante, recomenda-se o uso de instrumentos pediátricos para facilitar o acesso (14);
- Ao final de cada sessão, deve-se inspecionar a região oral para localização de lesões bolhosas ou materiais remanescentes na cavidade (14);
- Caso seja identificada alguma lesão incomum, deve-se coletar material para biópsia para investigação de tecido pré-cancerígeno ou carcinoma intraoral(14);
- Caso sejam feitas restaurações ou sejam utilizadas próteses dentárias, estas devem ser adaptadas e polidas adequadamente para evitar novas lesões por meio do atrito (14);
- O uso de anestésicos tópicos deve ser considerado para promover analgesia local. (14);
- Sendo necessária aplicação de anestésico local, a solução deve ser injetada profunda e vagarosamente para evitar separação mecânica dos tecidos. O uso de anestesia geral deve ser feito apenas se uma equipe de anestesia, preferencialmente experientes no tratamento de EB, estiver disponível (14, 29).
- Não existe contraindicação absoluta para a realização de radiografias. Em pacientes com EBD recessiva grave, deve-se priorizar a realização de radiografias panorâmicas, com utilização de filmes e *bitewings* pediátricos vaselinados. Em pacientes com outras formas de EB



menos graves, outros tipos de radiografias podem ser feitas com pouca ou nenhuma necessidade de adaptação (14).

### **6.1.5. Cuidados Nutricionais**

O cuidado da pessoa com EB deve abranger suporte nutricional, que tem como objetivo prevenir a subnutrição e deficiências nutricionais, aliviar o estresse relacionado à nutrição por via oral e favorecer o crescimento e desenvolvimento (15, 16).

Pacientes que apresentem complicações, como microstomia, anquiloglossia, problemas de mastigação por precariedade dentária, disfagia, odinofagia, anemia e disfunção renal, hepática ou do músculo esquelético e déficit de crescimento devem receber suporte nutricional adequado. Na impossibilidade de dieta oral, deve-se considerar gastrostomia(15-17).

As necessidades nutricionais de pessoas com formas graves de EB são comparáveis (não iguais) aos indivíduos queimados, considerando o catabolismo intenso, compatível com o gasto energético de acordo com a porcentagem da superfície corporal afetada (15, 17). As necessidades proteicas também são maiores nas pessoas com EB, em comparação aos seus pares saudáveis da mesma idade e sexo. Os nutrientes são necessários não apenas para o crescimento, mas também para reposição das perdas proteicas excessivas que ocorrem através das bolhas. As deficiências de micronutrientes são resultados das perdas teciduais, inflamação crônica e ingestão inadequada (15).

#### **6.1.5.1. Nutrição em Recém-Nascidos e Lactentes**

Em indivíduos que apresentem formas menos graves de EB, as necessidades nutricionais podem ser supridas por meio de aleitamento materno. Entretanto, recomenda-se aplicação de vaselina nos mamilos, boca e face do bebê para redução de atrito e, conseqüentemente, a formação de bolhas. Em caso de uso de mamadeiras, deve-se orientar os pais ou cuidadores a umedecer o bico da mamadeira com água fervida e resfriada, evitando que grude na boca do bebê(15).

Em casos de extensas lesões bolhosas, pode ser necessário suporte nutricional para aumentar ingestão energética. A introdução de alimentos sólidos deve ser iniciada do mesmo modo que em crianças saudáveis. Recomenda-se a oferta de alimentos com maior densidade



energética(em menor volume possível). Além disso, recomenda-se evitar o consumo de alimentos ou preparações de consistência mais dura(15).

### **6.1.5.2. Nutrição em Crianças e Adultos**

Com a progressão da doença, podem ocorrer limitações à nutrição. Em alguns casos, apenas alimentos pastosos e líquidos podem ser tolerados. Deste modo, os pais, cuidadores e os próprios pacientes devem ser orientados a enriquecer sua alimentação por meio da adição de alimentos com maior valor energético (azeite de oliva, queijo, manteiga e etc.). O consumo de alimentos e bebidas ricos em açúcar não são recomendados devido ao aumento da chance de cáries, devendo ser consumidos apenas durante as refeições. Deve-se reforçar a necessidade de consumir alimentos ricos em fibras para prevenção de constipação intestinal (15, 16).

### **6.1.5.3. Necessidades Energéticas e Proteicas**

Em geral, as necessidades energéticas de um paciente com EB variam de 100% a 150% das necessidades médias de indivíduos saudáveis, podendo ser maiores, considerando-se a extensão das lesões bolhosas, presença e gravidade da infecção ou necessidade de recuperação nutricional (15, 16).

Pessoas com EB apresentam maiores necessidades proteicas devido à presença das bolhas e ao processo inflamatório, sendo cerca de 115% das necessidades médias quando há mínimas complicações e de 200% na vigência de complicações graves (15, 30).

### **6.1.5.4. Nutrientes**

Perdas teciduais, estado de inflamação crônica e ingestão inadequada de micronutrientes podem levar a deficiências nutricionais (15). O ideal é que se incluam alimentos na dieta que possam suprir as necessidades diárias dos micronutrientes. Em alguns casos, pode ser necessária a suplementação por meio de polivitamínicos. Neste caso, deve-se atentar à ocorrência de eventos adversos por superdose destes nutrientes.

Pais, cuidadores e pacientes devem ser orientados a incluir no plano alimentar alimentos que forneçam vitamina D, ferro, zinco, selênio e arginina e fibras, além de aumentar a oferta hídrica para repor as perdas. Alimentos ricos em açúcares devem ser evitados devido ao seu potencial cariogênico. O consumo de alimentos ultraprocessados e calorias líquidas devem ser



desencorajados por não garantirem o aporte nutricional necessário. As orientações sobre os tipos de alimentos adequados para suprir as necessidades nutricionais seguem as mesmas dadas à população geral e podem ser encontradas no Guia Alimentar para a População Brasileira (31).

#### **6.1.5.5. Nutrição Enteral**

Em alguns casos, o consumo de alimentos por via oral pode ser insuficiente para suprir as necessidades nutricionais dos pacientes com EB, sendo necessária oferta por via enteral. O uso de sondas enterais é recomendado apenas como medida temporária para melhora do estado nutricional antes de realizar gastrostomia. Este procedimento, por sua vez, está recomendado em caso de incapacidade de alimentação por via oral ou consumo alimentar insuficiente com prejuízo de crescimento. Preferencialmente, a introdução de alimentação via gastrostomia deve ser feita antes de se instalar um processo de desnutrição (15, 17, 32). O suporte nutricional pode ser necessário, levando em consideração as necessidades nutricionais, o crescimento, a tolerância e o estilo de vida familiar. Embora receba sua alimentação de modo diferenciado, os pacientes com EB com gastrostomia devem ser encorajados a participar das refeições junto com os demais familiares (15).

#### **6.1.5.6. Transfusão Sanguínea**

Anemia é uma complicação comumente observada em pessoas com EBD recessiva e juncional, podendo estar relacionada a perdas sanguíneas crônicas por meio das lesões bolhosas, descamação da mucosa gastrointestinal, redução na ingestão de ferro ou supressão de eritropoiese. A anemia está associada a ocorrência de fadiga, anorexia e prejuízos na cicatrização de feridas. Deste modo, transfusões sanguíneas devem ser consideradas quando os valores de hemoglobina estiverem inferiores a 8g/dl ou caso apresentem sintomas de anemia e não respondam a outras medidas, como por exemplo a suplementação de ferro (33).

### **6.2. Tratamento Medicamentoso**

O prurido é queixa comum nos pacientes com EB. A intensidade é variável, mas muitas vezes agrava quadros de ansiedade/depressão e ocasiona novas lesões pela coceira crônica. Fatores como lesões em cicatrização, pele seca, lesões infectadas, calor e alta umidade do ambiente podem acentuar o sintoma(34). Alguns subtipos de epidermólise bolhosa têm classicamente



prurido intenso, como a epidermólise bolhosa pruriginosa tibial. Indivíduos com formas de EB com presença de prurido mais intenso podem se beneficiar do uso de anti-histamínicos com ação sedativa como o maleato de dexclorfeniramina(35), com alívio momentâneo da coceira e consequente diminuição da formação de novas bolhas.

O manejo da dor crônica nas formas graves também deve ser realizado, com uso de analgésicos como ibuprofeno, dipirona, paracetamol e morfina antes da troca dos curativos, dos banhos e outros procedimentos dolorosos (7). O controle da dor deve abordar componentes biopsicossociais, com a associação de terapia farmacológica, psicológica e de reabilitação(26).

Em caso de infecções extensas ou sistêmicas pode ser necessário tratamento sistêmico com antibióticos por via oral ou intravenosa, de acordo com o tipo de agente patológico e da apresentação clínica do paciente (6, 7).

No Quadro 3 encontram-se os principais fármacos que podem ser indicados na terapia do paciente com EB para manejo de sintomas e cuidados com mucosas e pele.

**Quadro 2.** Principais fármacos indicados na terapia de pacientes com EB.

<b>Fármacos</b>	<b>Apresentação</b>
<b>Analgésicos e adjuvantes</b>	
Ibuprofeno	Comprimidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg Suspensão oral de 50 mg/mL
Dipirona	Comprimidos de 500 mg Solução oral de 500 mg/mL
Paracetamol	Comprimidos de 500 mg Solução oral de 200 mg/mL
Sulfato de morfina	Solução injetável de 10 mg/ mL Solução oral de 10 mg/ mL (frasco com 60 mL) Comprimidos de 10 ou 30 mg Cápsula de liberação prolongada de 30 ,60 ou 100 mg
Gabapentina	Cápsula de 300 ou 400 mg
<b>Anti-histamínicos</b>	
Maleato de dexclorfeniramina	Comprimido de 2 mg Xarope de 0,4 mg/mL Solução oral de 0,4 mg/dL
<b>Polivitamínicos/ Manejo da Anemia</b>	
Ácido fólico	Comprimidos de





Fármacos	Apresentação
	Solução oral de 0,2 mg/mL
Micronutrientes (vitamina A 400 mcg, vitamina D 5 mcg, vitamina E 5 mg, vitamina C 30 mg, vitamina B1 0,5 mg, vitamina B2 0,5 mg, vitamina B6 0,5 mg, vitamina PP 6 mg, vitamina B9 150 mcg, vitamina B12 0,9 mcg, ferro 10 mg, zinco 4,1 mg, cobre 560 mcg, selênio 17 mcg, iodo 90 mcg pó)	Sachês de 1g
Sulfato ferroso	Xarope de 5 mg/mL Solução oral de 25 mg/mL Comprimido de 40 mg
<b>Cuidados com mucosas</b>	
Hipromelose	Solução oftálmica de 3 mg/mL (0,3%)
Nistatina	Suspensão oral de 100.000 UI/mL
<b>Cuidados cutâneos</b>	
Sulfadiazina de prata	Creme 10 mg/g (1%)

### 6.3. Tratamento Cirúrgico

As formas distróficas de EB, em especial a distrófica recessiva, podem evoluir com o surgimento de cicatrizes ou sinéquias que levam à fusão dos dedos das mãos e pés, com impacto psicossocial e funcional importantes. A prevenção desse tipo de complicação pode ser feita por meio de medidas simples, como o uso contínuo de curativos especiais para separar os dedos ou através do uso de luvas de tecido macio, sem costuras em contato com a pele.

Nos casos em que ocorreu a fusão dos dedos (pseudossindactilia), há indicação de tratamento cirúrgico, e este procedimento deve ser realizado por cirurgiões de mão/ortopedistas. Entretanto, se após esta cirurgia os cuidados com o uso das luvas para separação dos dedos não forem adotados, novas sinéquias podem surgir com o passar do tempo(7).

Como já abordado anteriormente, há também a necessidade de tratamento cirúrgico dos carcinomas espinocelulares, mais comumente observados em alguns subtipos de EB.

Alguns pacientes também necessitarão de gastrostomia e/ou traqueostomia, devido à formação de bolhas na orofaringe e esôfago, evoluindo com anquiloglossia, microstomia, estenoses de laringe, vestibulo nasal e esôfago(36).



Durante o intraoperatório, a equipe multidisciplinar deve se atentar para alguns cuidados:

- Manter a lubrificação ocular por meio do uso de colírios lubrificantes;
- Manter monitorização de saturação de oxigênio com uso de oxímetros pediátricos;
- Aplicar curativo especial no local em que será feita medida de pressão arterial;
- Ter à disposição material de via aérea e instrumental cirúrgico pediátrico.

#### **6.4. Fármacos**

Até o momento não existe tratamento farmacológico modificador do curso da doença específico para EB. O tratamento sintomático compreende a utilização de anti-histamínicos, em presença de prurido intenso, e de analgésicos para o controle da dor crônica. A descrição mais detalhada sobre a utilização de fármacos no contexto da EB está na seção “tratamento medicamentoso” acima.



## 7. MONITORAMENTO

Grande impacto na qualidade de vida, seja em função da dor física, dos custos do tratamento ou do estado emocional, é observado nas pessoas com EB e seus familiares, especialmente naqueles que apresentam formas distróficas e juncional, havendo a necessidade de apoio e tratamento multidisciplinar (médico, odontológico, psicológico, nutricional, de enfermagem, entre outros) contínuo. Está disponível, no Brasil, questionário validado para o português para a avaliação da qualidade de vida das pessoas com EB(37). Deve ser estimulada a formação de grupos de apoio, para troca de experiências, suporte e prevenção de isolamento social, bem como a adaptação dos ambientes de convívio social dos pacientes de EB de acordo com suas necessidades e capacidades(8).

Sugere-se acompanhamento da pessoa com EB seguindo um Projeto Terapêutico Singular (PTS) por equipe multiprofissional, sempre que possível. Quando não houver disponibilidade, é importante que este paciente e sua família tenham acesso regular a diferentes profissionais de saúde. No **Quadro 4** abaixo, seguem as especialidades e exames laboratoriais que devem ser monitorados, bem como sua frequência. O intervalo de avaliação pode ser alterado de acordo com a condição clínica e necessidades do paciente.

**Quadro 3.** Monitoramento mínimo da pessoa com EB.

Acompanhamento	Frequência
<b>Equipe multidisciplinar</b>	
Psicologia	A cada 3 meses
Psiquiatria	Referir de acordo com a necessidade
Odontologia	Referir paciente precocemente (3 – 6 meses de idade) A cada 3-4 meses
Nutrição	A cada 3 – 4 meses
Dermatologia	A cada 3 – 6 meses
Equipe saúde da família Médico de Família Enfermeira	Mensal Semanal
Enfermagem (preferencialmente em estomaterapia ou dermatologia, de acordo com tipo de EB)	A cada 6 meses
Ortopedia	Anual Referir de acordo com a necessidade
Cirurgia geral	Referir de acordo com a necessidade
Gastroenterologista	A cada 6 meses
Geneticista	Ao diagnóstico e a cada 2 anos
Terapia Ocupacional (de acordo com tipo de EB)	Semanal



Fisioterapia (de acordo com tipo de EB)	Semanal
Pediatria	Mensal no primeiro ano; a cada 3 meses no segundo ano; a cada 6 meses após segundo ano
Cardiologia	Anual
Oftalmologia	Anual
Nefrologista	Anual
Endocrinologista	Anual
Hematologista	A cada 3 meses
Otorrinolaringologista	Anual
Pneumologista	Anual
Ginecologista	A cada 6 meses
<b>Exames laboratoriais</b>	
Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fosfatos, vitamina D, proteínas totais (albumina), fosfatase alcalina, zinco, ferro, ferritina, receptores de transferrina, reticulócitos, velocidade de hemossedimentação (VHS), volume corpuscular médio (VCM), proteína C-reativa (PCR), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), colesterol HDL, LDL e frações, hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio estimulante da tireoide (TSH), T4 livre, cortisol, progesterona, estrona, prolactina, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona e testosterona Vitamina B12, carnitina e folato	A cada 6 meses – 1 ano

Fonte: Adaptado de Haynes, 2007 (16) e GDF, 2016 (25).

## 8. GESTÃO E CONTROLE

O atendimento para as doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Básica, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade(38).

O custeio dos procedimentos para fins de diagnósticos em doenças raras é efetuado por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC) e é repassado aos Estados, Distrito Federal e Municípios a partir da publicação da portaria de habilitação dos Serviços e/ou Serviços e produção dos respectivos procedimentos no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS)(38).

Atualmente, o Ministério da Saúde conta com 9 (nove) estabelecimentos habilitados e especializados para atendimento em Doenças Raras, distribuídos em diversas unidades federativas do Brasil. Para descobrir quais são esses estabelecimentos acesse <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>(38).



A linha de cuidado da atenção às pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS), e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde(38, 39).

São propostos, além da atenção especializada supracitada, Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras como componentes estruturantes complementares da RAS. Os Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em DR serão responsáveis por ações preventivas, diagnósticas e terapêuticas aos indivíduos com doenças raras ou com risco de desenvolvê-las, de acordo com eixos assistenciais(38, 39).

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pessoas com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas capacitadas apropriadamente, com o objetivo de ajudar o indivíduo ou a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o manejo disponível(38).

O aconselhamento genético ainda tem o papel de avaliar como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência nos familiares, bem como compreender as opções para lidar com o risco de recorrência. O aconselhamento genético também fornece subsídio para escolha do curso de ação que pareça apropriado à família, em função dos seus riscos e objetivos; a agir de acordo com sua decisão e a adaptar-se à doença da melhor maneira possível, considerando-se tanto um membro da família afetado quanto o risco de recorrência daquela doença(38).

Cabe esclarecer que o cuidado aos pacientes para o tratamento de outras condições, tal como infecções e suporte psicológico, estão contemplados no âmbito deste PCDT e os pacientes devem ser direcionados aos serviços de acordo com a sintomatologia.



## 9. REFERÊNCIAS

1. Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, Valdebran M, Amber KT. Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(8):786-95.
2. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1231-8.
3. Kelly-Mancuso G, Kopelan B, Azizkhan RG, Lucky AW. Junctional epidermolysis bullosa incidence and survival: 5-year experience of the Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (DeBRA) nurse educator, 2007 to 2011. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(2):159-62.
4. Oliveira Z, Machado MCR, Fernandes JD, Junior. Genodermatoses Bolhosas. In: Atheneu, editor. Walter Belda; Chiacchio, Nilton Di; Criado, Paulo Ricardo Tratado de dermatologia. 3ª ed. São Paulo 2018. p. 1739-48.
5. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1103-26.
6. Denyer J PE, Clapham J. Best practice Guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa: international consensus. *Wounds International.* 2017.
7. Clapham JDEPJ. Best Practice Guidelines: Skin and wound care in EPIDERMOLYSIS BULLOSA. An expert working group consensus. *Wounds International;* 2017.
8. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019;14(1):133.
9. Melo JN TP, Machado MCR, Valente NS, SottoMN, Oliveira ZNP. Nevo da epidermólise bolhosa: aspectos clínicos, dermatoscópicos e histológicos em um caso de portador da forma distrófica recessiva. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4).
10. Montaudie H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):117.
11. Melo JN, Teruya PY, Machado MC, Valente NS, Sotto MN, Oliveira ZN. Epidermolysis bullosa nevi: clinical, dermatoscopic and histological features in a case of recessive dystrophic form. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):743-6.
12. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs: Epidermolysis bullosa acquisita 2019 [Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=46487](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=46487)].
13. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escamez MJ, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2019.
14. Krämer SM SM, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N, Carrasco-Labra A, Oliva P, Brignardello-Petersen R, Villanueva J. Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa - Best Clinical Practice Guidelines. *International Journal of paediatric Dentistry.* 2012;22(Suppl.1):1-35.
15. Salera S TG, Rossetti D, Grassi FS, Marchicio P, Agostini C, Giavoli C, Rodari G, Guez S. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management. *Clinical Nutrition.* 2019.
16. L H. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR NUTRITION SUPPORT in Infants and Children with Epidermolysis Bullosa (EB). UK: DEBRA; 2007.
17. Zidorio AP LD, Dutra ES, Costa IMC. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2015;90(2):217-23.
18. Schwieger-Briel A, Fuentes I, Castiglia D, Barbato A, Greutmann M, Leppert J, et al. Epidermolysis Bullosa Simplex with KLHL24 Mutations Is Associated with Dilated Cardiomyopathy. *The Journal of investigative dermatology.* 2019;139(1):244-9.



19. Has C, Sparta G, Kiritsi D, Weibel L, Moeller A, Vega-Warner V, et al. Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease. *The New England journal of medicine*. 2012;366(16):1508-14.
20. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Touati A, Pajouhanfar S, Baghdadi T, et al. Mutations in PLOD3, encoding lysyl hydroxylase 3, cause a complex connective tissue disorder including recessive dystrophic epidermolysis bullosa-like blistering phenotype with abnormal anchoring fibrils and type VII collagen deficiency. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 2019;81:91-106.
21. Feinstein JA, Jambal P, Peoples K, Lucky AW, Khuu P, Tang JY, et al. Assessment of the Timing of Milestone Clinical Events in Patients With Epidermolysis Bullosa From North America. *JAMA Dermatol*. 2019;155(2):196-203.
22. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, Forzano F, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):e1-e12.
23. Klausegger A, Pulkkinen L, Pohla-Gubo G, Dallinger G, Putteringer R, Uitto J, et al. Is screening of the candidate gene necessary in unrelated partners of members of families with Herlitz junctional epidermolysis bullosa? *The Journal of investigative dermatology*. 2001;116(3):474-5.
24. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:76.
25. Federal GdD. Portaria SES-DF Nº 29 de 1º de Março de 2016. Protocolo de tratamento para pacientes portadores de epidermólise bolhosa. In: SAIS/SES-DF CdDeGdEd, editor. Brasília: Diário Oficial do Distrito Federal; 2016.
26. Fine JD HH. Life with Epidermolysis bullosa (EB): Etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy. Austria: SpringerWien New York; 2009.
27. JT W. Oral Manifestations of Epidermolysis Bullosa. . In: Fine JD BE, McGuire J, Moshell A, editor. *Epidermolysis Bullosa Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press; 1999. p. 236-56.
28. Serrano C SF, Bagan JV, Penarrocha M, Alió JJ. Epidermólisis ampollosa hereditaria: a propósito del manejo odontológico de tres casos clínicos. *Medicina Oral*. 2001;6(48-56).
29. Lozada-Nur F KM, Mendez M, McGuiarre J, Ortega E. Guidelines for patients with oral epidermolysisbullosa (EB): dental and oral care. 1997.
30. 41 DoHRoHaSSN. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. In: Subject DoHRoHaS, editor. London: The Stationery Office; 1991.
31. BRASIL. Guia Alimentar para a População Brasileira. In: Básica MdSSdA, editor. Brasília2014.
32. Colomb V, Bourdon-Lannoy E, Lambe C, Sauvat F, Hadj Rabia S, Teillac D, et al. Nutritional outcome in children with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a short- and long-term evaluation of gastrostomy and enteral feeding. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):354-61.
33. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):904-17.
34. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, Lucky AW, Paller AS, Bruckner A, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):53-9.
35. Callegaro EAC, Nappi F, Lazzarini R, Lellis RF. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5 Suppl 1):126-8.
36. FANTAUZZI RSea. Manifestações otorrinolaringológicas e esofágicas da epidermólise bolhosa. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(5):657-61.



37. Cestari T, Prati C, Menegon DB, Prado Oliveira ZN, Machado MC, Dumet J, et al. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the Quality of Life Evaluation in Epidermolysis Bullosa instrument in Brazilian Portuguese. *Int J Dermatol.* 2016;55(2):e94-9.
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019 [Available from: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>].
39. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. In: Ministro MdSGd, editor. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.
40. BRASIL. PORTARIA Nº 375, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009. In: Saúde Md, editor. Brasília2009.
41. BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. In: Saúde Md, editor. Brasília2016.
42. Shea BJ RB, Wells G, Thuku M, Hammel C, Moran J, Moher J, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358.
43. Higgins JPT SG. Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration 2011.
44. Wells G SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in meta-analysis. . 2011;2009.
45. Guyatt GH OA, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7560):924.
46. Schwieger-Briel A, Kiritsi D, Schempp C, Has C, Schumann H. Betulin-based oleogel to improve wound healing in dystrophic epidermolysis bullosa: A prospective controlled proof-of-concept study. *Dermatology Research and Practice.* 2017;2017.
47. Bafaraj MG, Cesko E, Weindorf M, Dissemond J. Chronic leg ulcers as a rare cause for the first diagnosis of epidermolysis bullosa dystrophica. *International Wound Journal.* 2014;11(3):274-7.
48. Kim M, Jain S, Harris AG, Murrell DF. Colchicine may assist in reducing granulation tissue in junctional epidermolysis bullosa. *International Journal of Women's Dermatology.* 2016;2(2):56-9.
49. Graham T, Sooriah S, Giampieri S, Box R, Grocott P. Iterative codesign and testing of a novel dressing glove for epidermolysis bullosa. *J Wound Care.* 2019;28(1):5-14.
50. Kao CH, Chen SJ, Hwang B, Yang AH, Hsu CY, Huang CH. Junctional epidermolysis bullosa. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(10):503-6.
51. Denyer J, Marsh C, Kirsner RS. Keratin gel in the management of Epidermolysis bullosa. *J Wound Care.* 2015;24(10):446-50.
52. Sürücü HA, Yeşilova Y, Turan E, Aksoy M, Tanrikulu O, Eroglu N. Lack of effectiveness of keratin dressings in epidermolysis bullosa. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2015;81(1):91-2.
53. Çetin C, Köse AA, Karabağlı Y, Özyılmaz M. Lyophilised polyurethane membrane dressing for surgically-separated pseudosyndactyly in epidermolysis bullosa. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery.* 2003;37(4):245-7.
54. Williams C. Mepitel. *Br J Nurs.* 1995;4(1):51-2, 4-5.





55. Hagele T, Metterle L, Nelson G, Divine J, Seminario-Vidal L, Patel N. A novel approach to pretibial epidermolysis bullosa: A case report and literature review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):AB141.
56. Kern JS, Schwieger-Briel A, Löwe S, Sumeray M, Davis C, Martinez AE. Oleogel-S10 Phase 3 study "eASE" for epidermolysis bullosa: Study design and rationale. *Trials*. 2019;20(1).
57. Venugopal SS, Intong LR, Cohn HI, Mather-Hillon J, Murrell DF. Responsiveness of nonHerlitz Junctional Epidermolysis Bullosa to topical gentian violet. *International Journal of Dermatology*. 2010;49(11):1282-5.
58. Kirsner RS, Cassidy S, Marsh C, Vivas A, Kelly RJ. Use of a keratin-based wound dressing in the management of wounds in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25(9):400-3.
59. Jutkiewicz J, Noszczyk BH, Wrobel M. The use of Biobrane for hand surgery in Epidermolysis bullosa. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(8):1305-11.
60. Denyer J, Gibson E. Use of fibre dressings in children with severe epidermolysis bullosa. *Br J Nurs*. 2015;24(6):S38, S40-3.
61. Hon J. Using honey to heal a chronic wound in a patient with epidermolysis bullosa. *Br J Nurs*. 2005;14(19):S4-5, S8, S10 passim.



## ANEXO METODOLÓGICO

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Epidermólise Bolhosa (EB) teve início com reunião presencial para delimitação do escopo do PCDT. Esta reunião foi composta por três membros do Comitê Gestor, pela diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/ MS) e por sete membros do grupo elaborador, sendo quatro especialistas (duas dermatologistas, uma dentista e uma nutricionista), três metodologistas, sendo dois farmacêuticos e uma enfermeira. Ademais, participaram também uma representante da Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM) e uma representante da Associação Mineira de Parentes, Amigos e Portadores de Epidermólise Bolhosa (AMPAPB), ligada à DEBRA Brasil. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e confidencialidade.

Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento do PCDT, sendo definida a macroestrutura do protocolo, embasado no disposto em Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 (40) e na Diretriz de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (41), sendo as seções do documento definidas.

Posteriormente, cada seção foi detalhada e discutida entre os participantes, com o objetivo de identificar tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Após a identificação de tecnologias já disponibilizadas no Sistema Único de Saúde, novas tecnologias poderiam ser identificadas. Deste modo, as especialistas foram orientadas a elencar questões de pesquisa, estruturadas segundo o acrônimo PICO (**Figura 1**), para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida clínica. Para o caso dos medicamentos, foram considerados apenas aqueles que tivessem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e indicação do uso em bula, além de constar na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Não houve restrição ao número de perguntas de pesquisa durante a condução desta reunião.



**Figura 4.** Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

P	<ul style="list-style-type: none"><li>• População ou condição clínica</li></ul>
I	<ul style="list-style-type: none"><li>• Intervenção, no caso de estudos experimentais</li><li>• Fator de exposição, em caso de estudos observacionais</li><li>• Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica</li></ul>
C	<ul style="list-style-type: none"><li>• Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS</li></ul>
O	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância</li></ul>

Estabeleceu-se que recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que envolvessem tecnologias já incorporadas ao SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

Para o presente PCDT, apenas uma questão de pesquisa foi levantada, referente ao uso de curativos especiais para o tratamento de lesões bolhosas em pessoas com EB:

Questão 1: “O uso de curativos especiais é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Epidermólise Bolhosa?”

Nesta pergunta, pacientes (P) eram pessoas com EB; intervenções (I) eram curativos especiais; comparadores (C) eram outros curativos; e desfechos (O) Tempo de cicatrização, tempo para reepitelização, qualidade de vida, preferências de pacientes e profissionais de saúde, eventos adversos, qualidade de vida.

A relatoria das seções foi distribuída entre os especialistas, por seções, e foram acordados prazos para a entrega da versão inicial dos textos. Essas seções poderiam ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir), interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Acordou-se que a equipe de metodologistas envolvida no processo ficaria responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo metodologia GRADE. A questão de pesquisa foi



respondida por uma única estratégia de busca. Deste modo, a busca na literatura foi realizada nas bases PubMed e Embase e validadas no Google Scholar, Epistemonikos e CINAHL. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizado e não padronizado para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por dois metodologistas, respeitando o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise poderia ser considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, foram considerados os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação estudos adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas, por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e observacionais. Considerando a natureza da doença, séries e relatos de casos também foram consideradas para inclusão. Os estudos excluídos na fase 3 (leitura completa) tiveram suas razões de exclusão relatadas e referenciadas. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma e pode ser visto ao longo do texto deste Anexo.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel®. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do



domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2) (42), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (43), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (44). Séries e relatos de caso foram considerados como estudos com alto risco de viés, dadas as limitações metodológicas inerentes ao desenho.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) (45), de forma narrativa, visto que, dada a heterogeneidade dos dados, não foi possível conduzir meta-análise do conjunto de evidências. O conjunto de evidências foi avaliado para cada desfecho considerado neste protocolo, sendo fornecida, ao final, a medida de certeza na evidência para cada um deles.

Após a conclusão do relatório de recomendação dos curativos especiais, iniciou-se o trabalho de revisão, escrita e harmonização do texto do PCDT para apresentação conjunta ao Plenário da Conitec. O texto final foi revisado pelas especialistas participantes da reunião de escopo e encaminhado ao Comitê Gestor para que fossem feitas a revisão do texto e as contribuições acerca do conteúdo. As etapas metodológicas estão detalhadas a seguir.

**Questão de pesquisa: “O uso de curativos especiais é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Epidermólise Bolhosa?”**

#### **A. Estratégia de busca**

**Quadro 4.** Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase.

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	<b>Resultados</b>
Medline via Pubmed	((("Poikiloderma of Kindler" [Supplementary Concept] OR Poikiloderma of Kindler OR Kindler syndrome OR "Epidermolysis Bullosa"[Mesh] OR Epidermolysis bullosa OR "Epidermolysis Bullosa Simplex"[Mesh] OR Epidermolysis Bullosa simplex OR "Epidermolysis Bullosa, Junctional"[Mesh] OR Epidermolise Bullosa junctional OR "Epidermolysis Bullosa Dystrophica"[Mesh] OR Epidermolysis Bullosa Dystrophica OR "Epidermolysis Bullosa Acquisita"[Mesh] OR Epidermolysis bullosa acquisita OR Acantholysis Bullosa OR Epidermolysis Bullosa Simplicis OR Epidermolysis Bullosa Herpetiformis Dowling Meara OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Cockayne-Touraine Type OR	90



Base de dados	Estratégia de Busca	Resultados
	<p>Epidermolysis Bullosa Simplex, Cockayne Touraine Type OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Weber-Cockayne Type OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Weber Cockayne Type OR Weber Cockayne Syndrome OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Localized OR Epidermolysis Bullosa Simplex Kobner OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Generalized OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Koebner Type)) AND ("Bandages"[Mesh] OR "Bandages, Hydrocolloid"[Mesh] OR "Occlusive Dressings"[Mesh] OR "Alginates"[Mesh] OR bandage* OR occlusive dressing* OR hydrocolloid bandage* OR wound dressing* OR alginate OR non adherent dressings OR non adherent wound dressing OR synthetic dressings OR hydrogel* OR Vigilon OR DermaGuaze OR Normlgel OR Restore Hydrogel OR antimicrobial dressing* OR Bismuthtribromophenate OR Mepitel OR N-Terface OR Conformant 2 OR Restore Contact Layer OR Impregnated Gauze OR Vaseline Gauze OR Aquaphor Gauze OR Viscopaste Zinc Oxide Paste Gauze OR Telfa OR Non Adhesive Pad* OR Non-Adherent Gauze* OR Allevyn OR Cutinova Foam OR Gentleheal OR Mepilex OR Mepilex Transfer OR Mepilex Lite OR Mepilex Border OR Mepilex Border Lite OR QuadraFoam OR Restore Foam OR ExudryORAquacel OR Restore Calcium Alginate)</p> <p><b>Data da busca:</b> 02/08/2019</p>	
Embase	<p>'poikiloderma of kindler' OR 'kindler syndrome'/exp OR 'kindler syndrome' OR 'epidermolysis bullosa'/exp OR 'epidermolysis bullosa' OR 'epidermolysis bullosa simplex'/exp OR 'epidermolysis bullosa simplex' OR 'epidermolysis bullosa, junctional'/exp OR 'epidermolysis bullosa, junctional' OR 'epidermolise bullosa junctional' OR 'epidermolysis bullosa dystrophica'/exp OR 'epidermolysis bullosa dystrophica' OR 'epidermolysis bullosa acquisita'/exp OR 'epidermolysis bullosa acquisita' OR 'acantholysis bullosa' OR 'epidermolysis bullosa simplices' OR 'epidermolysis bullosa herpetiformisdowlingmeara' OR 'epidermolysis bullosa simplex, cockayne-touraine type' OR 'epidermolysis bullosa simplex, cockaynetouraine type' OR 'epidermolysis bullosa simplex, weber-cockayne type' OR 'epidermolysis bullosa simplex, weber cockayne type or weber cockayne syndrome' OR 'epidermolysis bullosa simplex, localized' OR 'epidermolysis bullosa simplex kobner' OR 'epidermolysis bullosa simplex, generalized' OR 'epidermolysis bullosa simplex, koebner type'</p> <p>AND</p> <p>'bandages'/exp OR 'bandages' OR 'bandages, hydrocolloid'/exp OR 'bandages, hydrocolloid' OR 'occlusive dressings'/exp OR 'occlusive dressings' OR 'alginates'/exp OR 'alginates' OR 'bandage'/exp OR 'bandage' OR 'occlusive dressing'/exp OR 'occlusive dressing' OR 'hydrocolloid bandage'/exp OR 'hydrocolloid bandage' OR 'wound dressing'/exp OR 'wound dressing' OR 'alginate'/exp OR 'alginate' OR 'non adherent dressings' OR 'non adherent wound dressing' OR 'synthetic dressings' OR 'hydrogel'/exp OR 'hydrogel' OR 'vigilon'/exp OR 'vigilon' OR 'dermaguaze' OR 'normlgel' OR 'restore hydrogel' OR 'antimicrobial dressing'/exp OR 'antimicrobial dressing' OR</p>	220



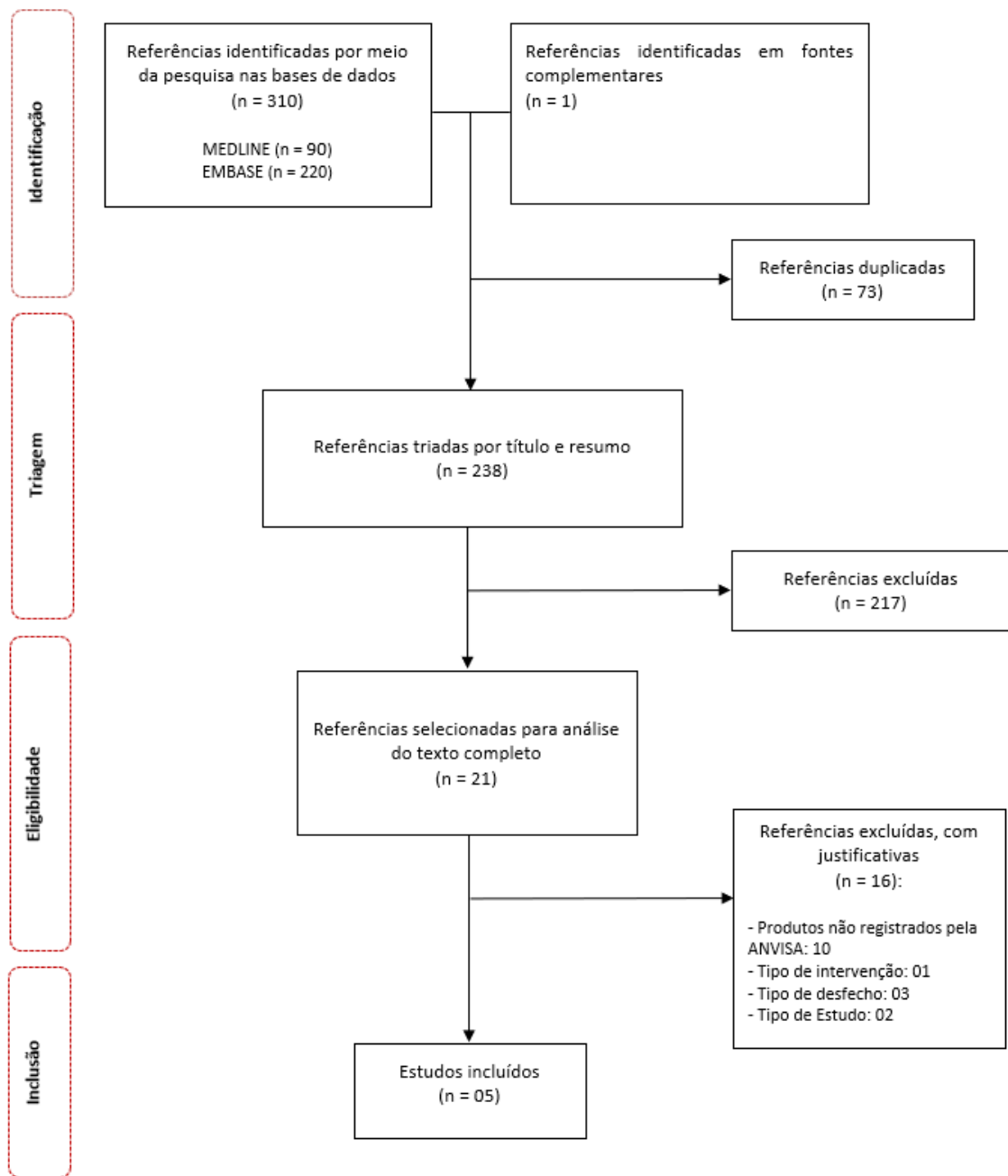
Base de dados	Estratégia de Busca	Resultados
	'bismuthtribromophenate' OR 'mepitel'/exp OR 'mepitel' OR 'n-terface' OR 'conformant 2' OR 'restore contact layer' OR 'impregnated gauze' OR 'vaseline gauze' OR 'aquaphor gauze' OR 'viscopaste zinc oxide paste gauze' OR 'telfa or non adhesive pad' OR 'non-adherent gauze' OR 'allevyn'/exp OR 'allevyn' OR 'cutinova foam' OR 'gentleheal' OR 'mepilex'/exp OR 'mepilex' OR 'mepilex transfer' OR 'mepilex lite' OR 'mepilex border' OR 'mepilex border lite' OR 'quadrafoam' OR 'restore foam' OR 'exu-dryoraquacel' OR 'restore calcium alginate'  <b>Data da busca:</b> 02/08/2019	

### B. Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 311 referências (90 no Pubmed, 220 no Embase e uma por busca manual). Esses estudos foram triados com base nos seguintes critérios de inclusão: amostra de pacientes com epidermólise bolhosa, sem distinção de subtipo, que avaliassem um ou mais curativos para o tratamento das lesões bolhosas, cujos resultados refletissem a eficácia/ efetividade dos produtos testados. Foram incluídos apenas aqueles estudos que avaliaram curativos com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dessa forma, das 311 referências recuperadas, 73 foram excluídas por estarem duplicadas. Duzentas e trinta e oito referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 21 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dezesesseis estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão e as justificativas encontram-se no Quadro 2.



**Figura 5.** Fluxograma representativo do processo de seleção da evidência.







**Quadro 5:** Justificativas para exclusão dos estudos.

Estudo	Referência	Motivo de exclusão
Schwieger-Briel et al., 2017	(46)	Intervenção sem registro na ANVISA
Bafaraj et al., 2014	(47)	Relata a história do paciente, sem focar nos resultados do tratamento
Kim et al., 2016	(48)	Medicamento oral
Graham et al., 2019	(49)	Estudo qualitativo para construção de luvas para evitar sindactilia, sem dados de eficácia e segurança.
Kao et al., 2006	(50)	Relata a história do paciente, sem focar nos resultados do tratamento
Denyer et al., 2015	(51)	Intervenção sem registro na ANVISA
Sürücü et al., 2015	(52)	Intervenção sem registro na ANVISA
Çetin et al., 2003	(53)	Intervenção sem registro na ANVISA
Williams et al., 1995	(54)	Relata a história do paciente, sem focar nos resultados do tratamento
Hagele et al., 2016	(55)	Resumo de congresso com poucas informações sobre a intervenção e resultados.
Kern et al., 2019	(56)	Intervenção sem registro na ANVISA
Venugopal et al., 2010	(57)	Intervenção sem registro na ANVISA
Kirsner et al., 2012	(58)	Intervenção sem registro na ANVISA
Jutkiewicz et al., 2010	(59)	Intervenção sem registro na ANVISA
Denyer et al., 2015	(60)	Intervenção sem registro na ANVISA
Hon et al., 2005	(61)	Intervenção sem registro na ANVISA

### C. Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos incluídos encontra-se no **Quadro 3**. A caracterização dos participantes de cada estudo pode ser vista no **Quadro 4**. Resultados de eficácia do miglustate encontram-se no **Quadros 5** e os de segurança no **Quadro 6**. A avaliação da qualidade da evidência, gerada a partir do corpo de evidências, pode ser vista na **Tabela 1**. Esta tabela corresponde à Tabela *Summary of Findings* (SoF), criado por meio do *webapp* GRADE Pro GDT.



**Quadro 6:** Características dos estudos incluídos para avaliar a eficácia e segurança dos curativos especiais no tratamento de lesões bolhosas em pessoas com EB.

Autor/ Ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Intervenção	Risco de Viés
Eisenberg et al., 1986	Relato de 3 casos	O objetivo do estudo foi identificar os efeitos dos curativos oclusivos ou não oclusivos na reepitelização e fibrose dérmica de feridas em três crianças com epidermólise bolhosa distrófica recessiva.	3 pacientes com epidermólise bolhosa distrófica recessiva.	Curativos de hidrocolóide, Telfa ou gaze parafinada.	Alto
Muller et al., 2017	Relato de caso	O objetivo do estudo foi relatar uma reação em um paciente após 72 horas do uso de curativo hidrocolóide.	1 paciente com epidermólise bolhosa simples recessiva.	Curativo de hidrocolóide.	Alto
Lynne et al., 2018	Série de Casos (n=4)	Avaliar o Allevyn GB Lite® no tratamento de lesões em quatro pacientes com diferentes tipos de EB	4 pacientes com diferentes tipos de EB: EM distrófica recessiva, EBD dominante, EBS, EBJ localizada	Allevyn GB Lite®	Alto
Blanchet-Bardon et al., 2005	EC não controlado open label (n=20)	Avaliar a aceitabilidade, tolerabilidade e eficácia do Urgotul® no tratamento de lesões na EB	20 pacientes com EB simples ou distrófica	Urgotul®	Alto
Kuvat et al., 2010	Relato de caso	O objetivo do estudo foi relatar o caso de um recém-nascido com epidermólise bolhosa tratado com dexpanthenol + clorexidina.	1 paciente com epidermólise bolhosa com síndrome de Bart	Gaze esterilizada com dexpanthenol + clorexidina.	Alto

**Quadro 7:** Características basais dos participantes dos estudos que avaliaram a segurança e eficácia dos curativos especiais no tratamento de lesões bolhosas em pessoas com EB.

Autor/ Ano	Intervenção	N intervenção	Idade intervenção média (DP)	N (%) sexo feminino (intervenção)	Tempo de seguimento
Eisenberg et al., 1986	Curativos de hidrocolóide, Telfa ou gaze parafinada.	3	Os três pacientes tinham 5, 10 e 13 anos de idade.	1 (33,3)	6 semanas
Muller et al., 2017	Curativo de hidrocolóide	1	10 anos	0 (0)	3 dias
Blanchet-Bardon et al., 2005	Urgotul®	20	Adultos (n=11) 29,4 (10,0) Crianças (n=9) 5,8 (4,8)	9 (45%)	4 semanas



Kuvat et al., 2010	Gaze esterilizada com dexpanthenol + clorexidina.	1	Apenas relata tratar-se de um recém-nascido, sem menção a idade.	0 (0)	3 semanas
--------------------	---	---	--	-------	-----------

**Quadro 8:** Desfechos de eficácia de estudos sobre os curativos especiais no tratamento de lesões bolhosas em pessoas com EB.

Autor, ano	Desenho do Estudo	Intervenção	Tempo (dias) de taxa de reepitelização para que 50% da ferida seja curada	Valor de p	Dor	Qualidade de vida	Outros
Eisenberg et al., 1986	Relato de 3 casos	Curativos de hidrocolóide, Telfa® ou gaze parafinada.	<p><b>Gaze parafinada:</b>  <u>De todas as feridas:</u> 12,6  <u>Pescoço:</u> 4,2  <u>Ombros:</u> 11,4  <u>Coxas:</u> 12,0  <u>Joelhos:</u> 18,0  <u>Canelas:</u> 16,6</p> <hr/> <p><b>Hidrocolóide:</b>  <u>De todas as feridas:</u> 3,0  <u>Pescoço:</u> 1,6  <u>Ombros:</u> 3,5  <u>Coxas:</u> 3,1  <u>Joelhos:</u> 3,3  <u>Canelas:</u> 3,3</p> <hr/> <p><b>Telfa:</b>  <u>De todas as feridas:</u> 4,2  <u>Pescoço:</u> 3,6  <u>Ombros:</u> 5,9  <u>Coxas:</u> 3,5  <u>Joelhos:</u> 3,7  <u>Canelas:</u> 4,1</p>	<p>P&lt; 0,001 para hidrocolóide comparado a gaze parafinada em todas feridas.</p> <p>P&lt;0,01 para hidrocolóide comparado a telfa em todas feridas.</p> <p>P&lt;0,001 para hidrocolóide comparado com gaze parafinada nos ombros.</p> <p>P&lt;0,05 para telfa comparado com gaze parafinada nos ombros.</p> <p>P&lt;0,05 para hidrocolóide comparado com telfa nos ombros.</p>	-	-	-
Lynne et al., 2018	Série de casos (n=4)	Allevyn GB Lite®	-	ND	-	-	Proteção das feridas por tempo prolongado; permanência prolongada; maior facilidade de remoção e sem traumas; formato adequado ao da lesão.
Blanchet-Bardon et al., 2005	EC não controlado, open label (n=20)	Urgotul®	Tempo médio para cura (DP): 8,7 (8,5) Cura 19/20 lesões		Em 87% das trocas de curativos não foi necessária analgesia prévia; Em 91% das trocas os pacientes não apresentaram dor, nas demais, ocorreu dor leve a moderada	55% relataram melhoria da qualidade de vida com o uso de Urgotul®	<p><b>Aplicação do curativo:</b> 94,5% consideraram fácil ou muito fácil</p> <p><b>Tempo para troca de curativo:</b> comparado a experiências com outros produtos, 35% consideraram que demorou menos, 45% que levou o mesmo tempo e 20% que demorou mais</p> <p><b>Remoção do curativo:</b> 98% considerou fácil</p>



								<b>Odor:</b> Odor leve e transitório foi relatado em 19/152 <b>Sangramento e aderência:</b> Sangramento leve ocorreu em 18/152 trocas e em 2/152 o curativo estava fortemente aderido <b>Conforto:</b> 15 pacientes consideraram o curativo mais confortável
Kuvat et al., 2010	Relato de caso	Gaze esterilizada com dexpanthenol + clorexidina.	-	-	-	-	-	Após 3 semanas a ferida estava completamente reepitelizada, mas a área ficou hipopigmentada.

**Quadro 9:** Desfechos de segurança de estudos sobre curativos especiais no tratamento de lesões bolhosas em pessoas com EB.


	Eisenberg et al., 1986	Muller et al., 2017	Blanchet-Bardon et al., 2005
<b>Eventos adversos</b>	Nenhum desconforto associado ao uso dos curativos, a não ser na remoção de área com pêlos.	Dermatite generalizada	Dois pacientes (10%) apresentaram prurido entre duas trocas de curativo; Um paciente (5%) relatou vazamento de exsudato durante quatro trocas.




**Tabela 1: Avaliação da Qualidade da evidência pela metodologia GRADE.**

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			


**Tempo (dias) para reepitelização para que a ferida seja curada**

2	estudo observacional	muito grave <sup>a,b</sup>	muito grave <sup>c</sup>	não grave	muito grave <sup>d</sup>	nenhum	<p>Reepitelização de 50%: No estudo de Eisenberg et al., 1986, independentemente do tipo de curativo utilizado a área do pescoço foi o local cuja cicatrização ocorreu de forma mais rápida.</p> <p>Em todas as áreas de feridas avaliadas, a cicatrização foi mais rápida com os curativos de hidrocoloide, seguidos dos telfa e gaze parafinada. Reepitelização total: O uso de Urgotul<sup>®</sup> resultou em tempo médio de 8,7 (DP=8,5) dias para cura da lesão (Blanchet-Bardon et al., 2005).</p>	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	----------------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	---	--	---------

**Qualidade de vida**

1	estudo observacional	muito grave <sup>e</sup>	muito grave <sup>f</sup>	não grave	muito grave <sup>d</sup>	nenhum	55% relataram melhoria da qualidade de vida com o uso de Urgotul <sup>®</sup>	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	---	--	---------

**Dor**

1	estudo observacional	muito grave <sup>e</sup>	muito grave <sup>f</sup>	não grave	muito grave <sup>d</sup>	nenhum	Em 87% das trocas de curativos não foi necessária analgesia prévia; Em 91% das trocas os pacientes não apresentaram dor, nas demais, ocorreu dor leve a moderada.	 MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	---	--	---------

**Alterações Dermatológicas**



Certaintyassessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	estudo observacional	muito grave <sup>b,g</sup>	muito grave <sup>f</sup>	não grave	muito grave <sup>d</sup>	nenhum	Em relato de caso, um paciente apresentou dermatite generalizada ao utilizar curativo a base de hidrocolóide (Muller et al., 2017). Dois pacientes em uso de Urgotul® (10%) apresentaram prurido entre duas trocas de curativos (Blanchet-Bardon et al., 2005)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

**Legenda:** a. Trata-se de uma série de casos com 3 pacientes, ou seja, apresenta alto risco de viés; b. Série de casos com 20 pacientes com EBD e EBS, sendo 11 adultos e 9 crianças, com médias de idade de 29,4 (10,0) e 5,8 (4,8), respectivamente; c. Alta heterogeneidade entre os grupos, os três pacientes tinham 5, 10 e 13 anos de idade; Devido ao próprio desenho de estudo, com poucos pacientes e sem mensuração de médias e intervalos de confiança; Trata-se de um ensaio clínico não controlado, ou seja, apresenta alto risco de viés; f. Alta heterogeneidade entre os pacientes, foram incluídos 20 pacientes com EBD e EBS, sendo 11 adultos e 9 crianças, com médias de idade de 29,4 (10,0) e 5,8 (4,8), respectivamente; g. Relato de caso de um paciente de 10 anos em uso de curativo de hidrocolóide.