MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

# 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

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA E ADQUIRIDA

# 1 INTRODUÇÃO

A epidermólise bolhosa (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 epidermólise bolhosa hereditária (EBH) ou epidermólise bolhosa adquirida (EBA), respectivamente. A EBA pode acometer pele e mucosas, com diferentes fenótipos, na qual há produção de anticorpos contra o colágeno VII (1). Não há transmissão genética na EBA.

A EB é de ocorrência mundial e acomete ambos os sexos. Inexistem 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 é 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 EBH juncional, 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.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da epidermólise bolhosa. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

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

- Q81.0 a Q81.9 - Epidermólise Bolhosa Hereditária
- L12.3 - Epidermólise Bolhosa Adquirida

# 3 CLASSIFICAÇÃO DAS EPIDERMÓLISES BOLHOSAS

## 3.1 EPIDERMÓLISE BOLHOSA HEREDITÁRIA

A classificação vigente da epidermólise bolhosa hereditária (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).

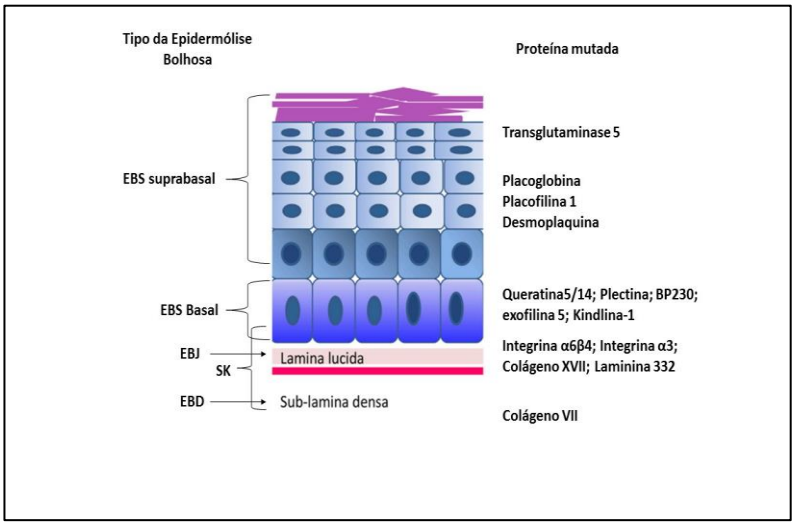


**Figura 1** - Representação esquemática da epiderme, a zona da membrana basal da pele, a localização de proteínas específicas pertinentes à patogênese da epidermólise bolhosa (EB) e o nível em que as bolhas se desenvolvem em diferentes tipos de EB.
[EBS: Epidermólise bolhosa hereditária simples; EBJ: Epidermólise bolhosa hereditária juncional; SK: Síndrome de Kindler; EDB: 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 grave de EBS. Bolhas agrupadas com arranjo "herpetiforme" são características e podem aparecer no tronco, membros superiores ou pescoço. O acometimento da mucosa bucal 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 epidermólises bolhosas hereditárias juncional (EBJ) são autossômicas recessivas, com subtipos variáveis genotípica 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, bucal, 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 acometimento 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) .

A 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 EBJ intermediária generalizada. No entanto, morbidade significativa do acometimento 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 dermólise bolhosa do recém-nascido (7).

Na EBD dominante e generalizada a formação de bolhas começa logo ao nascimento. O acometimento 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 bucal, 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 bucal 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 penfigoide bolhoso, erupção do tipo membrana mucosa do penfigoide 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 |
|---|---|---|
| **Epidermólises bolhosas hereditária - EBH** | | |
| EB simples | - EBS localizada (Weber-Cockayne);<br>- EBS intermediária generalizada (Koebner); | - Quase todas formas são herdadas autossômicas de forma dominante.<br>- É um distúrbio das proteínas da queratina. |

| Tipo da EB | Subtipos em cada categoria | Características |
|---|---|---|
| | - EBS grave generalizada (Dowling-Meara);<br>- EB com distrofia muscular;<br>- EBS autossômica recessiva;<br>- EBS superficial;<br>- EBS acantolítica letal;<br>- EBS com deficiência de placofilina 1;<br>- EBS com atresia de piloro;<br>- EBS autossômica recessiva;<br>- EBS circinata migratória | - Ocorre fraqueza mecânica dessas células; com avariadevido a menor atrito ou fricção, resultando em formação de bolhas.<br>- 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);<br>- EBJ intermediária generalizado (não-Herlitz);<br>- EBJ com atresia pilórica;<br>- EBJ localizada;<br>- EBJ inversa;<br>- EBJ- síndrome laringo-onico-cutânea. | - Transtorno autossômico recessivo.<br>- Formação de bolhas induzidas mecanicamente na lâmina lucida.<br>- As feridas mais problemáticas ocorrem no couro cabeludo e nas pernas.<br>- Há uma tendência para o desenvolvimento de feridas crônicas e uma característica específica é que as feridas granulem demais desde tenra idade.<br>- Características comuns incluem esmalte dentário hipoplásico, alopecia e acometimento do trato gênito-urinário em pacientes a longo prazo. |
| EB distrófica | **Autossômicas dominantes:**<br>- EBD generalizada;<br>- EBD pré-tibial;<br>- EBD acral;<br>- EBD pruriginosa;<br>- EBD somente das unhas;<br>- EBD dermólise bolhosa do recém-nascido.<br><br>**Autossômicas recessivas:**<br>- EBD grave generalizada (Hallopeau Siemens);<br>- EBD generalizada intermediária (não Hallopeau Siemens);<br>- EBD inversa;<br>- EBD pretibial;<br>- EBD pruriginosa;<br>- EBD centripetalis | - Pode ser herdada de forma dominante ou recessiva.<br>- As formas mais graves, geralmente, são recessivas.<br>- Em todos os casos, há colágeno VII diminuído ou ausente.<br>- A extensão da fragilidade da pele depende se a mutação causadora predispõe a doença leve ou grave e se o indivíduo afetado tem colágeno Vll ausente ou reduzido. |

| Tipo da EB | Subtipos em cada categoria | Características |
|---|---|---|
| | - EBD dermólise bolhosa do recém-nascido. | |
| Síndrome de Kindler | NA | - Bolhas, atrofia epidérmica e atraso na cicatrização resultam de mutações no gene FERMT1.<br>-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.<br>- 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.<br>- 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.<br>- 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, explicando as características variáveis demonstradas na síndrome de Kindler. |
| **Epidermólises bolhosas Adquirida** | | |
| EB adquirida (*Epidermolysis Bullosa Acquisita*) | NA | - Doença bolhosa auto-imune subepitelial.<br>- Presença de autoanticorpos ligados ao tecido contra o colágeno tipo VII na zona da membrana basal.<br>- A apresentação clínica é variada e pode envolver pele, mucosa bucal e terço superior do esôfago.<br>- Outras apresentações clínicas incluem erupção inflamatória do tipo penfigoide bolhoso, erupção do tipo membrana mucosa do |

| Tipo da EB | Subtipos em cada categoria | Características |
|---|---|---|
| | | penfigoide e doença do tipo IgA da dermatose bolhosa. |

NA: Não se aplica. EBS: Epidermólise Bolhosa Simples; EBJ: Epidermólise Bolhosa Juncional; EBD: Epidermólise Bolhosa Distrófica.
Adaptado de Denyer et al., 2017 (7).

# 4 DIAGNÓSTICO

## 4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

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 (5), conforme descrito no **Quadro 1**.

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 amelogênese imperfeita (em EBJ) ou secundariamente à fragilidade e cicatrização da mucosa bucal, 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 bucal 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 infeções (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 cuidado 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 a6b4; 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 a3 (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 exames histopatológicos. A aplicação do teste e exame corretos e, consequentemente, a correta classificação de subtipo de EB é de fundamental importância para o correto direcionamento do dos cuidados necessários e para o prognóstico do caso.

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

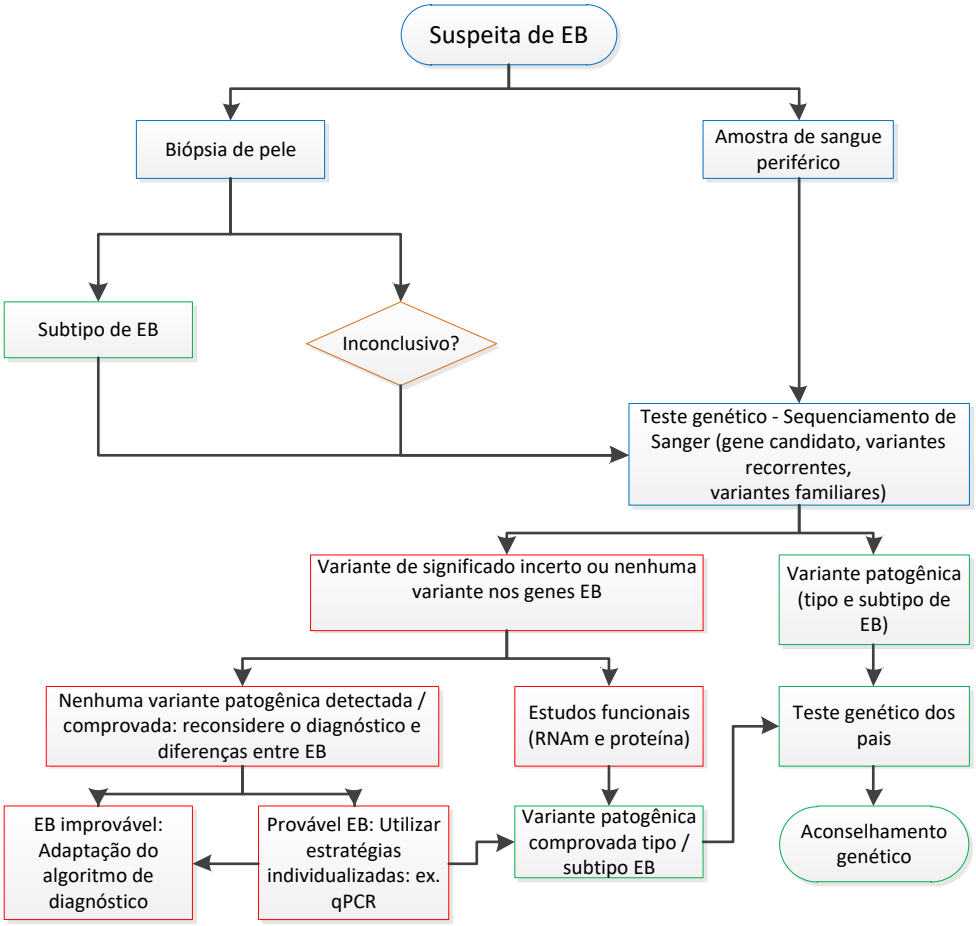


**Figura 2 -** Fluxograma representando o algoritmo de diagnóstico laboratorial de epidermólise bolhosa
Adaptado de Has et al., 2019 (13).

### 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 o exame histopatológico de material obtido pela biópsia de pele; ou (ii) por testes genéticos diretos. Em alguns casos, ambos os procedimentos são necessários (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 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 ambos os membros 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).

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Quaisquer outras dermatoses bolhosas não EB, como por exemplo:

- Doença de IgA linear em adultos;
- Penfigoide 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, penfigoide 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 neutrofílica intra-epidérmica por IgA;
- Penfigoide cicatricial localizado (Penfigoide 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);
- Penfigoide nodular;
- Pênfigo vegetans;
- Pênfigo vegetans de Hallopeau;
- Pênfigo vegetans de Neumann;
- Pênfigo vulgar;
- Penfigoide vesicular;
- Penfigoide vulvar na infância;

## 7 TRATAMENTO

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 medicamentosas e não medicamentosas 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.

## 7.1 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, consequentemente, a formação de novas lesões bolhosas. Dessa maneira, o cuidado com as feridas é a base do tratamento dessa condição crônica de fragilidade cutânea.

### 7.1.1 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 esta seja 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 pode 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 monitorização 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 da vestimenta. 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).

Banhos devem ser dados 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. Deve-se proteger contra a 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 curativo embebido em vaselina estéril ou curativo dito especial para evitar a formação de sinéquias e a fusão dos dedos.

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

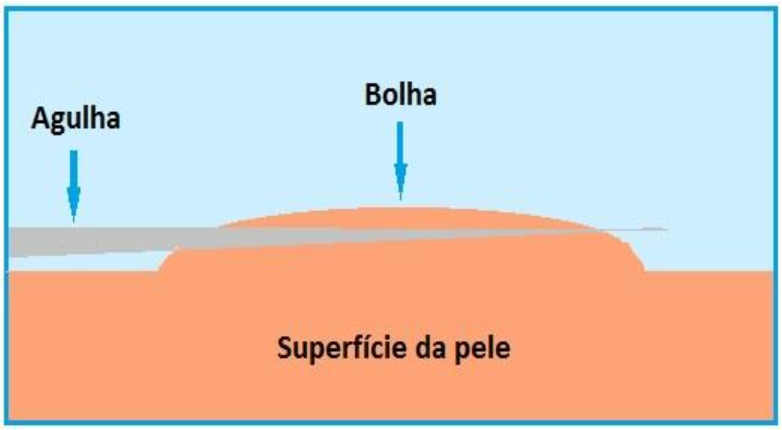


**Figura 3 -** Método recomendado para lancetar a bolha para saída do seu conteúdo
Adaptado de Denyer et al., 2017 (7).

### 7.1.2 CURATIVOS

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). Embora os estudos com os chamados curativos especiais apresentem alto risco de viés, baixo tempo de seguimento e muito baixa qualidade de evidência científica, conforme se pode ver no **Apêndice 1**, existem diferentes desses curativos usados em lesões bolhosas, sendo que poucos foram de fato avaliados em indivíduos com EB.

Para evitar traumas durante a retirada do curativo, removedores de adesivos de silicone (SMARS) podem ser utilizados 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).

O material necessário para o tratamento de feridas pode incluir produtos para limpeza de feridas, curativos 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 do material necessário serão determinados caso a caso, de acordo com as condições clínicas e das lesões do paciente.

### 7.1.3 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).

### 7.1.4 CUIDADOS BUCAIS

As manifestações da EB em forma de bolhas que surgem na mucosa bucal dificultam, mas não impedem os cuidados locais, e predispõem 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).

#### 7.1.4.1 CONDUTA PREVENTIVA

As pessoas com EB devem ser encaminhadas o mais precocemente possível (entre 3 e 6 meses de idade) a um dentista, mesmo antes da vigência de lesões bucais. O dentista deve, preferencialmente, fazer parte de uma equipe multidisciplinar e ser capacitado para esse atendimento (14,28).

Na avaliação inicial, pais e cuidadores devem ser informados e educados quanto à higiene e outros cuidados bucais, 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 (14,28);

- Escovar os dentes do doente com escova dental com cabeça pequena e cerdas macias (14,28);

- Caso a região bucal 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 bucal (14);

- Enxaguar a boca ou bochechos suaves com água após as refeições para remoção de alimentos;

- Fazer a higiene bucal com solução de clorexidina não alcoólica a 0,12% para prevenção de infecções e outras doenças na boca (bochechos suaves duas vezes por dia por duas semanas a cada três meses) (14,28). 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 cotonetes ou outro tipo de hastes flexíveis com algodão (14,28);

- Realizar diariamente exercícios de abertura e fechamento da boca por meia hora para facilitar a abertura e o acesso à cavidade bucal (14,29);

Todos os esforços devem ser feitos na tentativa de se evitar tratamentos invasivos pelo dentista. Estes tratamentos 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).

#### 7.1.4.2 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 (14,28);
- Apoiar o equipamento de sucção em tecidos duros ou em algodão umedecido para evitar formação de bolhas em partes moles (14,30);
- Caso novas bolhas se formem, elas devem ser drenadas por meio de punção conforme técnica anteriormente citada no sub-item 7.1.1. e demonstrada na **Figura 3** (14,30);
- Caso o paciente apresente microstomia significativa, o uso de instrumentos pediátricos facilita o acesso (14);
- Ao final de cada sessão, deve-se inspecionar a boca 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 intrabucal (14);
- Caso sejam feitas restaurações ou sejam utilizadas próteses dentárias, estas devem ser adaptadas e polidas adequadamente para evitar novas lesões causadas por 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 estiver disponível (14,30).
- Inexiste 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).

### 7.1.5 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 (mas 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 para as bolhas. As deficiências de micronutrientes são resultados das perdas teciduais, inflamação crônica e ingestão inadequada (15).

#### 7.1.5.1 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, consequentemente, 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).

#### 7.1.5.2 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).

#### 7.1.5.3 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 (15,31).

#### 7.1.5.4 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 (32).

#### 7.1.5.5 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 (15,17,33). 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).

#### 7.1.5.6 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 ingesta 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 se apresentem sintomas de anemia que não respondam a outras medidas, como por exemplo a suplementação de ferro (34).

### 7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Até o momento não existe tratamento medicamentoso 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.

O prurido é queixa comum nos pacientes com EB. A intensidade é variável, mas muitas vezes agrava quadros de ansiedade ou 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 esse sintoma (35). Alguns subtipos de epidermólise bolhosa têm classicamente prurido intenso, como a epidermólise bolhosa pré-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 (36), com alívio momentâneo da coceira e consequente diminuição da formação de novas bolhas.

O controle 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 inclui

componentes biopsicossociais, com a associação de terapia farmacológica, psicológica e de reabilitação (26), e está estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dor Crônica vigente no SUS (27).

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 2** encontram-se os principais fármacos que podem ser indicados na terapia do paciente com EB para controle de sintomas e cuidados com mucosas e pele.

**Quadro 2 -** Principais fármacos indicados na terapia de pacientes com epidermólise bolhosa

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

| Fármacos | Apresentação |
|---|---|
| | Solução oral de 25 mg/mL<br>Comprimido de 40 mg |
| **Cuidados com mucosas** | |
| Hipromelose | Solução oftálmica de 3 mg/mL (0,3%) |
| Nistatina | Suspensão oral de 100.000 UI/mL |
| **Cuidados cutâneos** | |
| Sulfadiazina de prata | Creme 10 mg/g (1%) |

### 7.3 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 ditos especiais para separar os dedos ou pelo 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, que deve ser realizado por cirurgiões ortopedistas de mão. Entretanto, se após o procedimento 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 ou traqueostomia, devido à formação de bolhas na orofaringe e esôfago, evoluindo com anquiloglossia, microstomia, estenoses de laringe, vestíbulo nasal e esôfago (37).

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 dito especial no local em que será feita medida de pressão arterial;
- Ter à disposição material de via aérea e instrumental cirúrgico pediátrico.

## 8 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 (38). 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 o 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 3**, 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 epidermólise bolhosa

| Acompanhamento | Frequência |
|---|---|
| **Equipe multidisciplinar** | |
| Psicologia | A cada 3 meses |
| Psiquiatria | Referir de acordo com a necessidade |
| Odontologia | Referir paciente precocemente (3 – 6 meses de idade)<br>A cada 3-4 meses |
| Nutrição | A cada 3 – 4 meses |
| Dermatologia | A cada 3 – 6 meses |
| Equipe saúde da família<br>Médico de Família<br>Enfermeira | <br>Mensal<br>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 |

| Exames laboratoriais | |
|---|---|
| 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, dehidropiandrosterona (DHEA), androstenediona e testosterona Vitamina B12, carnitina e folato. | A cada 6 meses – 1 ano |

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

## 9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014. A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral 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 SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na rede. Já a Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o *locus* da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras.

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pessoas com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, *para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a*

*assistência farmacêutica*, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para o Serviço de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, 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 (39), e a linha de cuidados 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 (39,40).

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 adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis (39).

Cabe esclarecer que o cuidado aos pacientes para o tratamento de outras condições, tal como infecções e suporte psicológico, estão contemplados neste Protocolo, e os pacientes devem ser direcionados aos serviços de acordo com a sua manifestação clínica.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

## 10 REFERÊNCIAS (Incluem as do Apêndice 1)


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 Paulo2018. 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, dermatoscopical and histological features in a case of recessive dystrofic 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.
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, Puttinger 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 1° 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. BRASIL, 2012, Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1.083, DE 02 DE OUTUBRO DE 2012. Diário Oficial da União, 03 out. 2012. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DorCronica.pdf. Acesso em: 3 fev. 2020.
28. 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.
29. 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).
30. Lozada-Nur F KM, Mendez M, McGuirre J, Ortega E. Guidelines for patients with oral epidermolysisbullosa (EB): dental and oral care. 1997.
31. DoHRoHaSSN. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. In: Subject DoHRoHaS, editor. London: The Stationery Office; 1991.
32. BRASIL. Guia Alimentar para a População Brasileira. In: Básica MdSSdA, editor. Brasília2014.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Callegaro EAC, Nappi F, Lazzarini R, Lellis RF. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. An Bras Dermatol. 2017;92(5 Suppl 1):126-8.
37. FANTAUZZI RSea. Manifestações otorrinolaringológicas e esofágicas da epidermólise bolhosa. Rev Bras Otorrinolaringol. 2008;74(5):657-61.
38. 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.
39. 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.

40. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 199/GM/MS, 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. [Portarias de Consolidação nº 2 http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html e nº 6 http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html]
41. BRASIL. Portaria SAS/MS Nº 375, de 10 de novembro de 2009. In: Saúde Md, editor. Brasília. 2009.
42. BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. In: Saúde Md, editor. Brasília2016.
43. 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 apparaisal tool for systematic reviews that ionclude randomised or non randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358.
44. Higgins JPT SG. Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration 2011.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Kao CH, Chen SJ, Hwang B, Yang AH, Hsu CY, Huang CH. Junctional epidermolysis bullosa. J Chin Med Assoc. 2006;69(10):503-6.
52. Denyer J, Marsh C, Kirsner RS. Keratin gel in the management of Epidermolysis bullosa. J Wound Care. 2015;24(10):446-50.
53. 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.
54. Çetin C, Köse AA, Karabağli Y, Özyilmaz 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.

55. Williams C. Mepitel. Br J Nurs. 1995;4(1):51-2, 4-5.
56. 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.
57. 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).
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Denyer J, Gibson E. Use of fibre dressings in children with severe epidermolysis bullosa. Br J Nurs. 2015;24(6):S38, S40-3.
62. 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.

## APÊNDICE 1

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Epidermólise Bolhosa (EB) teve início com uma 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 (AMPAPEB), 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 SAS/MS N° 375, de 10 de novembro de 2009 (41) e nas Diretrizes para Elaboração de Diretrizes Clínicas, do Ministério da Saúde (42), 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 A**), 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.

| | |
|---|---|
| P | • População ou condição patológica. |
| I | • Intervenção, no caso de estudos experimentais.<br>• Fator de exposição, em caso de estudos observacionais.<br>• Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica. |
| C | • Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS. |
| O | • Desfechos: sempre que possível, definidos *a priori*, de acordo com sua importância. |

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

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 a elaboração do presente PCDT, houve várias perguntas PICO elaboradas, mas apenas uma questão de pesquisa foi levantada, referente ao uso de curativos especiais para o tratamento de lesões bolhosas em pessoas om 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, checou-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 Apêndice.

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) (43), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (44), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (45). 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 e quadros aqui apresentados 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*) (46), 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 sobre os 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 são 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**

As estratégias de busca encontram-se detalhadas no **Quadro A.**

**Quadro A -** Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase

| Base de dados | Estratégia de Busca | Resultados |
|---|---|---|
| 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 Simplices OR Epidermolysis Bullosa Herpetiformis Dowling Meara OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Cockayne-Touraine Type OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Cockayne Touraine Type OR Epidermolysis Bullosa Simplex, Weber-Cockayne Type OR | 90 |

| Base de dados | Estratégia de Busca | Resultados |
|---|---|---|
| | 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 Exu-dryOR Aquacel OR Restore Calcium Alginate)<br><br>**Data da busca:** 02/08/2019 | |
| Embase | '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 herpetiformis dowling meara' OR 'epidermolysis bullosa simplex, cockayne-touraine type' OR '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'<br><br>AND | 220 |

| Base de dados | Estratégia de Busca | Resultados |
|---|---|---|
| | '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 '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-dryor aquacel' OR 'restore calcium alginate'<br><br>**Data da busca:** 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 (**Figura B**). 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. Dezesseis estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão e as justificativas encontram-se no **Quadro B**.

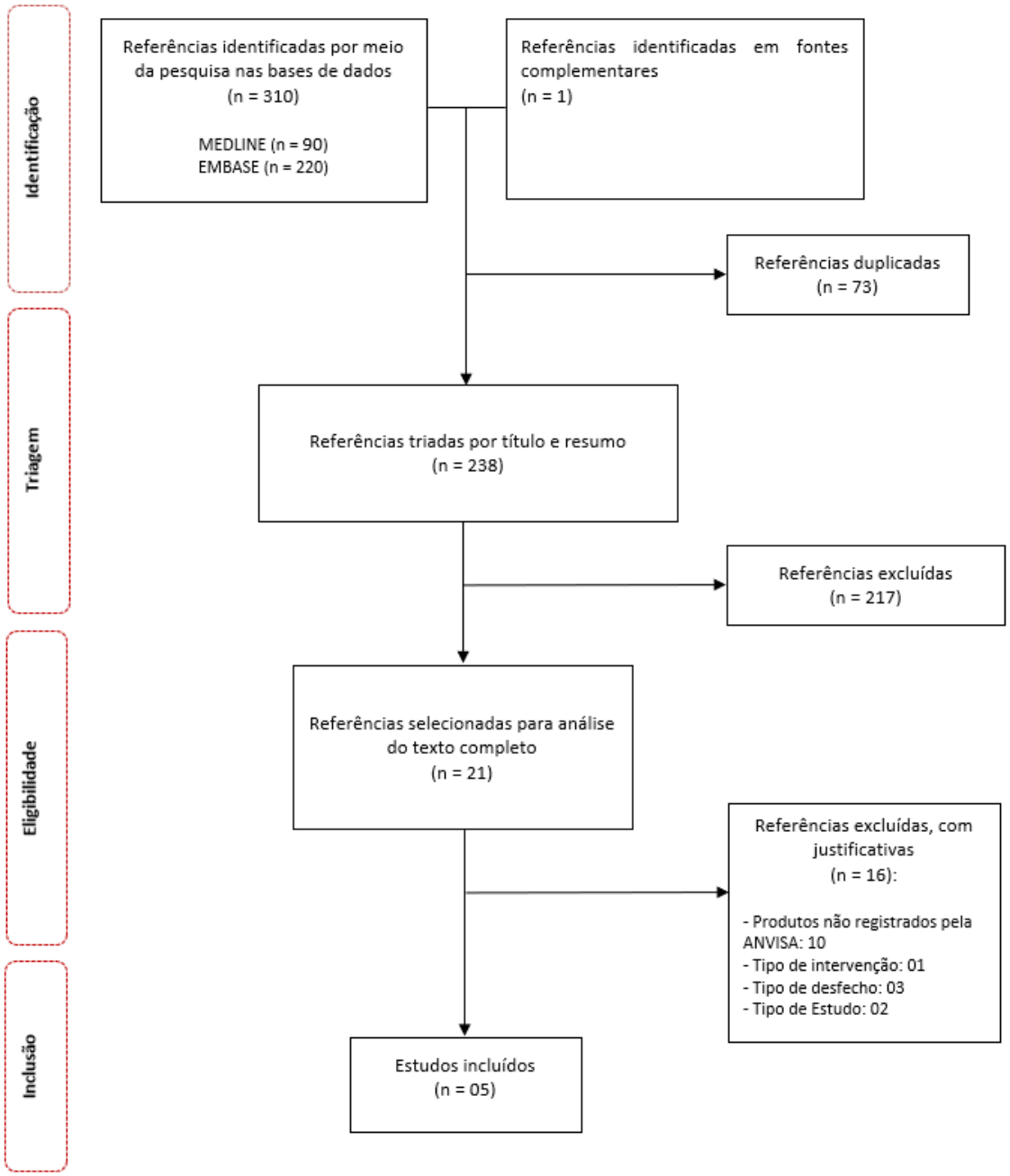


**Figura B -** Fluxograma representativo do processo de seleção da evidência.

**Quadro B -** Justificativas para exclusão dos estudos

| Estudo | Referência | Motivo de exclusão |
|---|---|---|
| Schwieger-Briel et al., 2017 | (47) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Bafaraj et al., 2014 | (48) | Relata a história do paciente, sem focar nos resultados do tratamento |
| Kim et al., 2016 | (49) | Medicamento oral |
| Graham et al., 2019 | (50) | Estudo qualitativo para construção de luvas para evitar sindactilia, sem dados de eficácia e segurança. |
| Kao et al., 2006 | (51) | Relata a história do paciente, sem focar nos resultados do tratamento |
| Denyer et al., 2015 | (52) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Sürücü et al., 2015 | (53) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Çetin et al., 2003 | (54) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Williams et al., 1995 | (55) | Relata a história do paciente, sem focar nos resultados do tratamento |
| Hagele et al., 2016 | (56) | Resumo de congresso com poucas informações sobre a intervenção e resultados. |
| Kern et al., 2019 | (57) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Venugopal et al., 2010 | (58) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Kirsner et al., 2012 | (59) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Jutkiewicz et al., 2010 | (60) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Denyer et al., 2015 | (61) | Intervenção sem registro na ANVISA |
| Hon et al., 2005 | (62) | Intervenção sem registro na ANVISA |

## C. Descrição dos estudos e resultados

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

**Quadro C -** Características dos estudos incluídos para avaliar a eficácia e segurança dos curativos especiais no tratamento de lesões bolhosas em pessoas com epidermólise bolhosa

| 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 no reepitelização e fibrose dérmica de feridas em três crianças com epidermólise bolhosa distrófica recessiva. | 3 pacientes com epidermólise bolhosa distrófica recessiva. | Curativos de hidrocoloide, 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 hidrocoloide. | 1 paciente com epidermólise bolhosa simples recessiva. | Curativo de hidrocoloide. | 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 dexpantenol + clorexidina. | 1 paciente com epidermólise bolhosa com síndrome de Bart | Gaze esterilizada com dexpantenol + clorexidina. | Alto |

**Quadro D -** Características basais dos participantes dos estudos que avaliaram a segurança e eficácia dos curativos especiais no tratamento de lesões bolhosas em pessoas com epidermólise bolhosa

| Autor/ Ano | Intervenção | N intervenção | Idade intervenção média (DP) | N (%) sexo feminino (intervenção) | Tempo de seguimento |
|---|---|---|---|---|---|
| Eisenberg et al., 1986 | Curativos de hidrocoloide, 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 hidrocoloide | 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 dexpantenol + clorexidina. | 1 | Apenas relata tratar-se de um recém-nascido, sem menção a idade. | 0 (0) | 3 semanas |

**Quadro E -** Desfechos de eficácia de estudos sobre os curativos especiais no tratamento de lesões bolhosas em pessoas com epidermólise bolhosa

| 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 | Relato de 3 casos | Curativos de hidrocoloide, | **Gaze parafinada:** De todas as feridas: 12,6 | P< 0,001 para hidrocoloide comparado a | - | - | - |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| al., 1986 | | Telfa® ou gaze parafinada. | Pescoço: 4,2<br>Ombros: 11,4<br>Coxas: 12,0<br>Joelhos: 18,0<br>Canelas: 16,6<br>**Hidrocoloide:**<br>De todas as feridas: 3,0<br>Pescoço: 1,6<br>Ombros: 3,5<br>Coxas: 3,1<br>Joelhos: 3,3<br>Canelas: 3,3<br>**Telfa:**<br>De todas as feridas: 4,2<br>Pescoço: 3,6<br>Ombros: 5,9<br>Coxas: 3,5<br>Joelhos: 3,7<br>Canelas: 4,1 | gaze parafinada em todas feridas.<br><br>P<0,01 para hidrocoloide comparado a telfa em todas feridas.<br><br>P<0,001 para hidrocoloide comparado com gaze parafinada nos ombros.<br><br>P<0,05 para telfa comparado com gaze parafinada nos ombros.<br><br>P<0,05 para hidrocoloide comparado com telfa nos ombros. | | | |
| 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)<br>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® | **Aplicação do curativo:** 94,5% consideraram fácil ou muito fácil<br>**Tempo para troca de curativo:** comparado a experiências com outros produtos, 35% consideraram que demorou menos, 45% que levou o mesmo tempo e 20% que demorou mais<br>**Remoção do curativo:** 98% consideraram fácil<br>**Odor:** Odor leve e transitório foi relatado em 19/152<br>**Sangramento e aderência:** Sangramento leve ocorreu em 18/152 trocas e em 2/152 o curativo estava fortemente aderido<br>**Conforto:** 15 pacientes considearam o curativo mais confortável |
| Kuvat et al., 2010 | Relato de caso | Gaze esterilizada com dexpantenol + clorexidina. | - | - | - | - | Após 3 semanas a ferida estava completamente reepitelizada, mas a área ficou hipopigmentada. |

**Quadro F -** Desfechos de segurança de estudos sobre curativos especiais no tratamento de lesões bolhosas em pessoas com epidermólise bolhosa

| | **Eisenberg et al., 1986** | **Muller et al., 2017** | **Blanchet-Bardon et al., 2005** |
|---|---|---|---|
| **Eventos adversos** | 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 A -** 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 [a,b] | muito grave [c] | não grave | muito grave [d] | nenhum | 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. 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® resultou em tempo médio de 8,7 (DP=8,5) dias para cura da lesão (Blanchet-Bardon et al., 2005). | ⊕◯◯◯ MUITO BAIXA | CRÍTICO |

| Certainty assessment | | | | | | | Impacto | Certainty | Importância |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **№ dos estudos** | **Delineamento do estudo** | **Risco de viés** | **Inconsistência** | **Evidência indireta** | **Imprecisão** | **Outras considerações** | | | |
| **Qualidade de vida** | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave [e] | muito grave [f] | não grave | muito grave [d] | nenhum | 55% relataram melhoria da qualidade de vida com o uso de Urgotul® | ⊕◯◯◯ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
| **Dor** | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave [e] | muito grave [f] | não grave | muito grave [d] | 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** | | | | | | | | | |

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

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 epidermólise bolhosa distrófica (EBD) e epidermólise bolhosa (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 hidrocoloide.