

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas Epidermólise
Bolhosa Hereditária e Adquirida

Outubro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

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

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

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



APRESENTAÇÃO

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

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

DELIBERAÇÃO INICIAL

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



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE 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 EB hereditária ou EB Adquirida, respectivamente. A EB Adquirida 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.

EB hereditária é de ocorrência mundial e acomete ambos os sexos. Não há dados epidemiológicos sobre sua frequência no Brasil. De acordo com a literatura, a prevalência de EB fica em torno de 11 casos por um milhão de habitantes e a incidência de aproximadamente 20 casos por um milhão de nascidos vivos(2). A taxa de incidência de EB, por subtipo, é aproximadamente oito por milhão de nascidos vivos para EB simples, três por milhão de nascidos vivos para EB juncional, dois por milhão de nascidos vivos para EB distrófica dominante e três por milhão de nascidos vivos por EB 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 EB hereditária são de transmissão autossômica dominante (AD) ou recessiva (AR) e geram bolhas espontâneas ou desencadeadas por traumas na pele e mucosas.

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

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

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

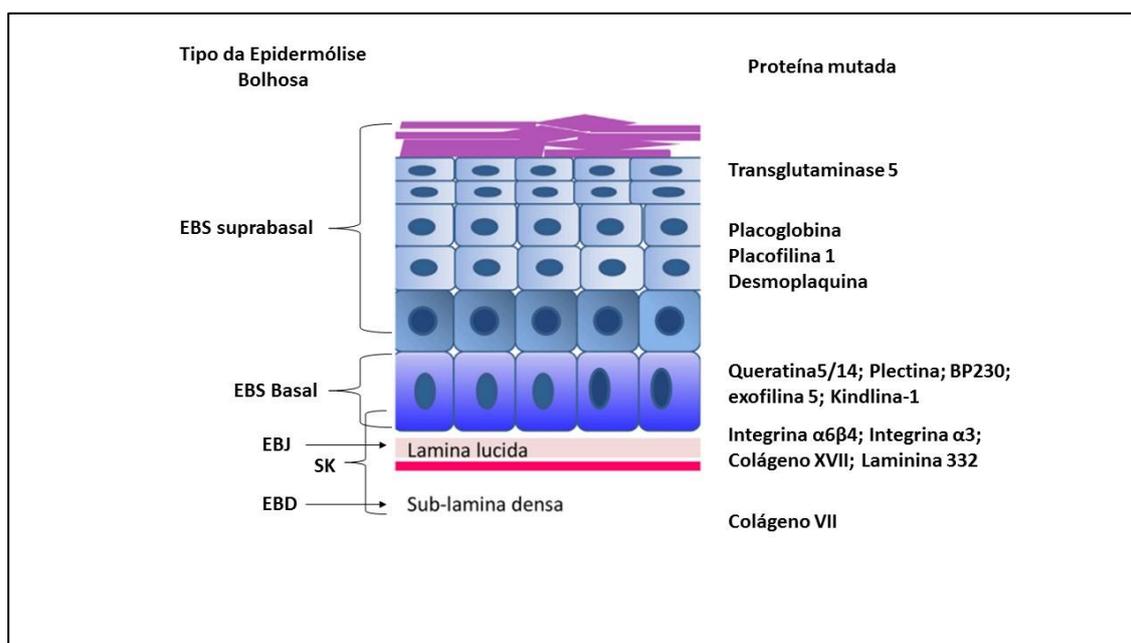


3 - CLASSIFICAÇÃO DAS EPIDERMÓLISES BOLHOSAS

3.1 - Epidermólise Bolhosa Hereditária

A classificação mais recente das epidermólises bolhosas hereditárias é a de 2014 e se dá de acordo com o plano de clivagem na junção dermoepidérmica (**Figura 1**) em: EB simples, EB juncional, EB distrófica, Síndrome de Kindler. Na EB simples, as mutações geralmente ocorrem nos genes que codificam as proteínas K5 e K14. Na EB juncional, principalmente no gene que codifica a laminina e na EB distrófica ocorre no gene que codifica o colágeno tipo VII. Na síndrome de Kindler ocorre no gene que codifica kindlin-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.



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

3.1.1- Epidermólise Bolhosa Simples (EBS)

Quase todas as formas de EBS são autossômicas dominantes (6). A EBS localizada (**Weber-Cockayne**) é a forma mais leve de EB hereditária simples. Entre a infância e a terceira década de vida são observadas bolhas induzidas por traumas, geralmente limitadas às regiões palmoplantares. O cabelo e os dentes não costumam apresentar alterações e a distrofia ungueal é rara (7).



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

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

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

3.1.2 Epidermólise Bolhosa Juncional (EBJ)

Todas as formas de 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 apresente diferenças 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 anoniquia são achados também comuns. Bolhas e erosões em todos os tecidos epiteliais escamosos estratificados, incluindo as mucosas conjuntival, oral, gastrointestinal, respiratória e genitourinária podem estar presentes. Neste subtipo de EBJ o prognóstico é reservado (7, 8).

A EBJ intermediária generalizada (não Herlitz) apresenta bolhas que evoluem com atrofia da pele. Características clínicas adicionais incluem alopecia, hipoplasia e risco aumentado de desenvolver cárie dentária, nevo de EB (colisão entre uma doença inflamatória e uma lesão pigmentada, que resulta em uma expressão atípica de nevo) (9), unhas distróficas ou ausentes. O envolvimento das mucosas pode ocorrer já na infância. Os pacientes que atingem a idade adulta têm maior risco de desenvolver carcinoma de células escamosas(7, 8).

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

EBJ com atresia pilórica é um subtipo raro de EB juncional que resulta de mutações nos genes da integrina alfa-6-beta-4. Essa integrina é um componente importante dos hemidesmosomos 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 envolvimento do trato urogenital é frequentemente observada naqueles com esse tipo de EB(7).

3.2.3 - Epidermólise Bolhosa Distrófica

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

A distrófica 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 EB distrófica recessiva. As contraturas de mãos e pés são precoces. As mucosas oral, esofágica, anal e ocular também são afetadas, e a distrofia dentária é observada(7).

Na epidermólise distrófica 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).

3.2.4 - 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).

3.2.5 - Epidermólise Bolhosa Adquirida

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



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

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

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

Tipo da EB	Subtipos em cada categoria	Características
EB hereditária		
EB simples	<ul style="list-style-type: none">-EBS localizada (Weber-Cockayne);-EBS intermediária generalizada (Koebner);-EBS grave generalizada (Dowling-Meara);-EB com distrofia muscular;-EBS autossômica recessiva;-EBS superficial;-EBS acantolítica letal;-EBS com deficiência de placofilina 1;-EBS com atresia de piloro;-EBS autossômica recessiva;-EBS circinata migratória	<ul style="list-style-type: none">-Quase todas as formas são herdadas autossômicas de forma dominante;-É um distúrbio das proteínas da queratina;-Ocorre fraqueza mecânica dessas células; com avariadevido a menor atrito ou fricção, resultando em formação de bolhas;-Todas as formas de EBS são mais problemáticas em ambientes quentes e úmidos devido a um aumento na produção de suor
EB juncional	<ul style="list-style-type: none">-EBJ grave generalizada (Herlitz);-EBJ intermediária generalizado (não-Herlitz);-EBJ com atresia pilórica;-EBJ localizada;-EBJ inversa;-EBJ- síndrome laringo-onico-cutânea.	<ul style="list-style-type: none">-Transtorno autossômico recessivo;-Formação de bolhas induzidas mecanicamente na lâmina lucida;-As feridas mais problemáticas ocorrem no couro cabeludo e nas pernas;-Há uma tendência para o desenvolvimento de feridas crônicas e uma característica específica é que as feridas granulem demais desde tenra idade;



Tipo da EB	Subtipos em cada categoria	Características
		-Características comuns incluem esmalte dentário hipoplásico, alopecia e envolvimento do trato genito-urinário em pacientes a longo prazo
EB distrófica	Autossômicas dominantes: -EBD generalizada; -EBD pré-tibial; -EBD acral; -EBD pruriginosa; -EBD somente das unhas; -EBD dermólise bolhosa do recém-nascido. Autossômicas recessivas: -EBD grave generalizada (Hallopeau Siemens); -EBD generalizada intermediária (não Hallopeau Siemens); -EBD inversa; -EBD pretibial; -EBD pruriginosa; -EBD centripetalis -EBD dermólise bolhosa do recém-nascido.	- Pode ser herdada de forma dominante ou recessiva; - As formas mais graves, geralmente, são recessivas; - Em todos os casos, há colágeno VII diminuído ou ausente; - A extensão da fragilidade da pele depende se a mutação causadora predispõe a doença leve ou grave e se o indivíduo afetado tem colágeno VII ausente ou reduzido.
Síndrome de Kindler	NA	-Bolhas, atrofia epidérmica e atraso na cicatrização resultam de mutações no gene FERMT1. -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. -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



Tipo da EB	Subtipos em cada categoria	Características
		<p>uma aparência manchada;</p> <ul style="list-style-type: none">- 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;- 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.
EB Adquirida		
EB adquirida (<i>Epidermolysis Bullosa Acquisita</i>)	NA	<ul style="list-style-type: none">-Doença bolhosa auto-imune subepitelial;-Presença de autoanticorpos ligados ao tecido contra o colágeno tipo VII na zona da membrana basal;-A apresentação clínica é variada e pode envolver pele, mucosa oral e terço superior do esôfago;-Outras apresentações clínicas incluem erupção inflamatória do tipo penfigóide bolhoso, erupção do tipo membrana mucosa do penfigóide e doença do tipo IgA da dermatose bolhosa.

NA: Não se aplica. EBS: Epidermólise Bolhosa Simples; EBJ: Epidermólise Bolhosa Juncional; EBD: Epidermólise Bolhosa Distrófica. Fonte: 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.

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 EB juncional, EB distrófica e Síndrome de Kindler e levar a ulcerações. As bolhas podem ser generalizadas, disseminadas para diferentes locais do corpo ou localizadas nas extremidades(13).

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

A cicatrização progressiva resulta em contraturas ou mutilações das extremidades, microstomia, desfiguração e estenose esofágica, comuns na Síndrome de Kindler e na EB distrófica, ou dispneia com risco de asfixia em formas específicas de EB juncional. Os dentes podem ser afetados por causa da amelogênese imperfeita (em EB juncional) ou secundariamente à fragilidade e cicatrização da mucosa oral, levando a uma higiene bucal prejudicada(13).

Complicações extracutâneas

A EB distrófica 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 portadores de EB pode ser prejudicado a depender da extensão das manifestações cutâneas e extracutâneas. Estas, por sua vez, dependem do tipo e da gravidade da EB(15).

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

Pode ocorrer distrofia muscular na EB simples com deficiência de plectina; atresia pilórica em EB simples com deficiência de plectina e em EB juncional com deficiência de integrina $\alpha 6\beta 4$; cardiomiopatia na EB simples 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 EB juncional com deficiência da subunidade integrina $\alpha 3$ (19); anormalidade do tecido conjuntivo em pacientes com mutação no gene PLOD3(20); ou síndrome nefrótica em pacientes com deficiência de CD151(13).

4.2 - Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial pode envolver um combinado de testes moleculares e histopatológicos. A aplicação do teste correto e, conseqüentemente, a correta classificação de



subtipo de EB é de fundamental importância para o correto direcionamento do manejo da condição e para a previsão quanto ao prognóstico.

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

Neonato com fragilidade na pele

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

Pacientes adultos ou pediátricos com fragilidade na pele

Como a apresentação das manifestações clínicas pode se tornar mais clara com a idade do paciente, 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).

Aconselhamento genético

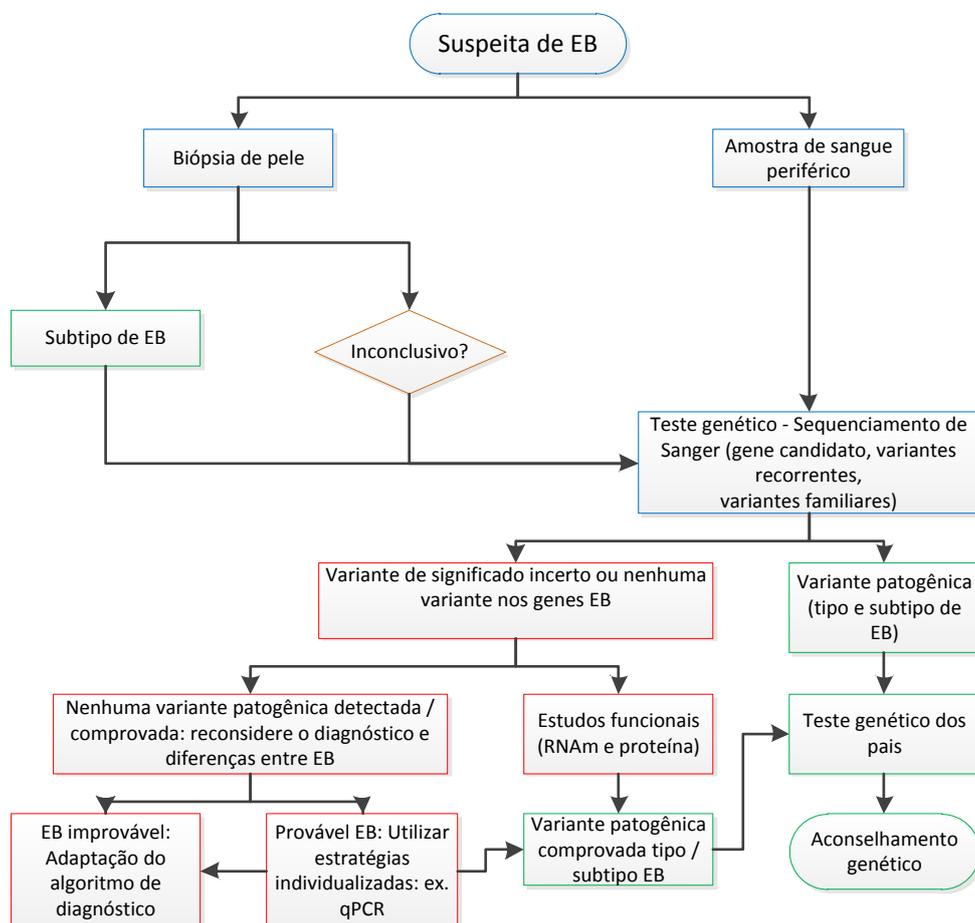
O teste genético é sempre recomendado para o diagnóstico de EB. O caso-índice e, sempre que possível, os pais devem ser testados para fornecer aconselhamento genético confiável e cálculo de risco para familiares e filhos. Sob a condição dominante da doença, isso pode atuar como uma “confirmação de variante de sequência”. A segregação de variantes patogênicas nos pais e outros membros da família é importante para compreender o padrão de herança (autossômico recessivo, autossômico dominante, de novo) e a avaliação de risco para gravidez futura. A recorrência da doença na família é possível, mesmo que o risco calculado seja muito baixo, portanto, as famílias devem ter o correto aconselhamento genético (13, 22, 23).

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



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

Figura 2. Fluxograma representando o Algoritmo de diagnóstico laboratorial de EB.



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

5 - Critérios de elegibilidade

5.1 - Critérios de inclusão

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

5.2- Critérios de exclusão

Quaisquer outras dermatoses bolhosas não EB, como por exemplo:



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

6 - TERAPÊUTICA

6.1 - Tratamento não medicamentoso

Exulcerações (feridas) ou até ulcerações na pele, numerosas, dolorosas e com presença de secreção, após traumas mecânicos, constituem a principal característica clínica da EB. Medidas devem ser adotadas no sentido de evitar ou minimizar o atrito e,



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.

Cuidados gerais

Logo após o nascimento, procedimentos realizados na maternidade podem traumatizar e ocasionar lesões na pele e mucosas dos bebês portadores de EB. Deve-se evitar a aspiração da nasofaringe e também evitar a utilização de incubadoras (a menos que seja extremamente necessário), pois o calor e a umidade podem aumentar o número de bolhas. Evitar também o uso de pulseiras plásticas de identificação. 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. Estes são alguns dos itens do tratamento não medicamentoso no período neonatal (24).

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. Cuidado ao manusear o bebê, nunca o segurando pelas axilas, mas sim utilizando uma mão atrás da nuca e outra na região das nádegas (7).

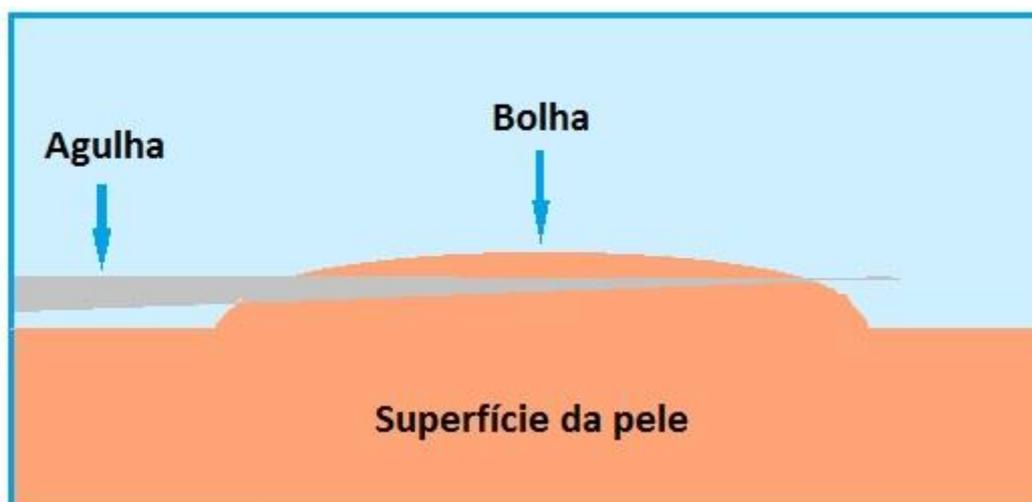
Recomenda-se banhos com água morna, com sabonete do tipo *neutro*, de frequência variável caso a caso. Em áreas infectadas podem ser utilizados sabonetes com antissépticos. Secar a pele gentilmente com toalha macia, nunca esfregando. Utilizar cremes de barreira na área das fraldas e evitar fricção da área por meio de limpeza excessiva ou maceração pela presença de fezes e urina.

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

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



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



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

Curativos

Existem diferentes curativos especiais para o tratamento das lesões bolhosas, sendo que poucos foram de fato avaliados em indivíduos portadores de EB. A escolha do curativo deve ser avaliada individualmente, de acordo com as características da lesão (extensão, presença de exsudato, odor ou infecção) e do estado geral do indivíduo. Em casos de lesões infectadas, podem ser necessários curativos a base de sais de prata, como a sulfadiazina de prata ou alginatos (6).

Para evitar traumas durante a retirada do curativo, recomenda-se uso de removedores de adesivos médicos de silicone (SMARS) ao remover aderentes curativos ou roupas(6). Para facilitar o processo, pode-se molhar o curativo durante o banho ou irrigá-lo com solução de cloreto de sódio 0,9% ou água morna antes da remoção (7). No Quadro 2 constam os curativos que podem ser utilizados para prevenção e tratamento das lesões bolhosas em portadores e EB.

Quadro 2. Curativos para proteção cutânea e tratamento de lesões bolhosas.

Indicação	Produto	Indicação	Apresentação
Proteção cutânea	Solução aquosa estéril a base de polihexanida para limpeza de lesões.	Limpeza, umidificação e redução da carga microbiana de lesões	Frascos de 250 a 350 ml
	Gel a base de polihexanida estéril.	Tratamento de lesões	Frascos de 30 a 100 ml
	Ácidos graxos essenciais + triglicerídeos.	Acelerador de cicatrização	Frascos de 200 ml



Indicação	Produto	Indicação	Apresentação
	Curativo absorvente de espuma de poliuretano com uma camada de silicone suave.	Cobertura para proteção de áreas de hipersensibilidade da pele às lesões e formações de bolhas	Curativos de 10 cm x 10 cm
	Curativo absorvente de espuma de poliuretano com uma camada de silicone suave.	Cobertura para proteção de áreas de hipersensibilidade da pele às lesões e formações de bolhas	Curativos de 15 cm x 15 cm
	Curativo absorvente de espuma de poliuretano com uma camada de silicone suave.	Cobertura para proteção de áreas de hipersensibilidade da pele às lesões e formações de bolhas	Curativos de 20 cm x 20 cm
	Curativo não aderente com petrolatum - tela em tecido de malha de acetato de celulose impregnada com emulsão de petrolatum, estéril.	Proteção do leito da ferida e proteção de área doadora de enxerto	Rolos de 7,6 cm x 152,4 cm
Tratamento de lesões	Curativo de transferência de exsudato com silicone suave - espuma de poliuretano hidrófilo, fina e flexível, revestida com camada macia de silicone suave protegida por filme de polietileno.	Coberturas para proteção de áreas de hipersensibilidade da pele às lesões e formações de bolhas, pele frágil e feridas exsudativas	Curativos de 15 cm x 15 cm
	Curativo estéril a base de colágeno - curativo laminar à base de colágeno com ou sem alginato de cálcio.	Adjuvante no processo de epitelização de lesões	Curativos de 10 cm x 10 cm

Fonte: Adaptado de Denyer J, Pillay E, Clapham J., 2017 (6, 25).

Cuidados orais na EB

As manifestações orais da EB dificultam, mas não impedem os cuidados locais, além de predispor o portador da doença 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).

Abordagem preventiva

Os portadores de EB devem ser referidos o mais precocemente possível (entre 3 e 6 meses de idade) a um dentista, mesmo antes da vigência de lesões orais. Este dentista deve,



preferencialmente, fazer parte de uma equipe multidisciplinar e ser capacitado para o atendimento destes indivíduos (14, 26).

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

Mais especificamente, pais e cuidadores devem ser orientados a:

- Aplicar vaselina em lábios e pele peribucal antes da escovação (14, 26);
- Realizar escovação dos dentes com escova dental com cabeça pequena e cerdas macias (14, 26);
- Caso a região oral esteja gravemente lesionada, podem ser utilizados hastes flexíveis com algodão, gazes ou tecidos de algodão limpos para a higiene dos dentes (14);
- Auxiliar no processo de higiene dental para melhorar a redução de placas e reduzir o risco de novas lesões na cavidade oral (14);
- Realizar bochechos com água após as refeições para remoção de alimentos;
- Realizar higiene oral com solução de clorexidina não alcoólica a 0,12% para prevenção de infecções e outras doenças orais (Esquema recomendado: bochechos duas vezes por dia por duas semanas a cada três meses)(14, 26). É importante ressaltar que o bochecho só é recomendado a partir do momento que a criança tenha condições de cuspir. Antes disso, está terminantemente contra indicado, em função do risco de deglutição do produto;
- Aplicar solução de flúor a 0,05% (sem álcool) na superfície dos dentes uma vez por dia com auxílio de hastes flexíveis com algodão(14, 26);

Todos os esforços devem ser feitos na tentativa de se evitar tratamentos invasivos por parte do dentista. Estas intervenções podem ser extremamente desconfortáveis e dolorosas, além de apresentarem barreiras como a microstomia e as próprias lesões. Deste modo, a realização de alguns procedimentos, que seriam comumente realizados em nível ambulatorial, é limitada. Apesar de ser possível a realização de intervenções odontológicas sob sedação ou mesmo anestesia geral, dependendo do estado de saúde geral do paciente, estes são contra-indicados (14).



Tratamento dentário

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

- Exercícios de abertura e fechamento da boca por meia hora para facilitar o acesso à cavidade oral (14, 27);
- 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, 26);
- Apoiar o equipamento de sucção em tecidos duros ou em algodão umedecido para evitar formação de bolhas em partes moles (14, 28);
- Caso novas bolhas se formem, elas devem ser drenadas por meio de punção conforme técnica anteriormente citada (14, 28);
- Caso o paciente apresente microstomia importante, recomenda-se o uso de instrumentos pediátricos para facilitar o acesso (14);
- Ao final de cada sessão, deve-se inspecionar a região oral para localização de lesões bolhosas ou materiais remanescentes na cavidade (14);
- Caso sejam feitas restaurações ou sejam utilizadas próteses dentárias, estas devem ser adaptadas e polidas adequadamente para evitar novas lesões por meio do atrito (14);
- O uso de anestésicos tópicos deve ser considerado para promover analgesia local(14);
 - Sendo necessária aplicação de anestésico local, a solução deve ser injetada profunda e vagarosamente para evitar separação mecânica dos tecidos. O uso de anestesia geral deve ser feito apenas se uma equipe de anestesia, preferencialmente experientes no tratamento de EB, estiver disponível (14, 28).

Cuidados nutricionais na EB

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

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,consequente, a formação de bolhas. 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).

Nutrição em crianças e adultos

Com a progressão da doença, podem ocorrer limitações que limitem a 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).

Necessidades energéticas e proteicas

Em geral, as necessidades energéticas de um portador de 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).

Pacientes 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, 29).

Nutrição enteral

Em alguns casos, o consumo de alimentos por via oral pode ser insuficiente para suprir as necessidades nutricionais dos portadores de 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, 30). 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 portadores de EB com gastrostomia devem ser encorajados a participar das refeições junto com os demais familiares (15).

Transfusão sanguínea

Anemia é uma complicação comumente observada em portadores de EB distrófica recessiva e juncional, podendo estar relacionada a perdas sanguíneas crônicas por meio das lesões bolhosas, descamação da mucosa gastrointestinal, redução na ingestão de ferro ou supressão de eritropoiese. A anemia está associada a ocorrência de fadiga, anorexia e prejuízos na cicatrização de feridas. Deste modo, transfusões sanguíneas devem ser consideradas quando os valores de hemoglobina estiverem inferiores a 8g/dl ou caso apresentem sintomas de anemia e não respondam a outras medidas, como por exemplo a suplementação de ferro (31).

6.2- Tratamento medicamentoso

O prurido é queixa comum nos pacientes portadores de EB. A intensidade é variável, mas muitas vezes agrava quadros de ansiedade/depressão e ocasiona novas lesões pela coceira crônica. Fatores como lesões em cicatrização, pele seca, lesões infectadas, calor e alta umidade do ambiente podem acentuar o sintoma(32). 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 como a loratadina(33), com alívio momentâneo da coceira e consequente diminuição da formação de novas bolhas.

O manejo da dor crônica nas formas graves também deve ser realizado, com uso de analgésicos não opióides como ibuprofeno, dipirona e paracetamol, antes da troca dos curativos, dos banhos e outros procedimentos dolorosos (7).

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

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

Quadro 3. Principais fármacos indicados na terapia de portadores de EB.

Fármacos	Apresentação
Analgésicos	
Ibuprofeno	Comprimidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg Suspensão oral de 50 mg/mL
Dipirona	Comprimidos de 500 mg Solução oral de 500 mg/mL
Paracetamol	Comprimidos de 500 mg Solução oral de 200 mg/mL
Anti-histamínicos	
Loratadina	Comprimido de 10 mg Xarope de 1 mg/mL
Polivitamínicos/ Manejo da Anemia	
Ácido fólico	Comprimidos de Solução oral de 0,2 mg/mL
Micronutrientes (vitamina A 400 mcg, vitamina D 5 mcg, vitamina E 5 mg, vitamina C 30 mg, vitamina B1 0,5 mg, vitamina B2 0,5 mg, vitamina B6 0,5 mg, vitamina PP 6 mg, vitamina B9 150 mcg, vitamina B12 0,9 mcg, ferro 10 mg, zinco 4,1 mg, cobre 560 mcg, selênio 17 mcg, iodo 90 mcg pó)	Sachês de 1g
Sulfato ferroso	Xarope de 5 mg/mL Solução oral de 25 mg/mL Comprimido de 40 mg



Fármacos	Apresentação
Cuidados com mucosas	
Hipromelose	Solução oftálmica de 3 mg/mL (0,3%)
Nistatina	Suspensão oral de 100.000 UI/mL
Cuidados cutâneos	
Dexametasona	Creme 1 mg/g (0,1%)
Sulfadiazina de prata	Creme 10 mg/g (1%)

6.3 - Tratamento cirúrgico

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

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

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

Alguns pacientes também necessitarão de gastrostomia e/ou traqueostomia, devido à formação de bolhas na orofaringe e esôfago, evoluindo com anquiloglossia, microstomia, estenoses de laringe, vestibulo nasal e esôfago(34).

7 - FÁRMACOS

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



8- MONITORAMENTO

Grande impacto na qualidade de vida, seja em função da dor física, dos custos do tratamento ou do estado emocional, é observado nos portadores de 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 dos pacientes portadores de EB(35). 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 portadores de EB de acordo com suas necessidades e capacidades(8).

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

Quadro 4. Monitoramento mínimo do portador de EB.

Acompanhamento	Frequência
Equipe multidisciplinar	
Psicologia	A cada 3 meses
Odontologia	Referir paciente precocemente (3 – 6 meses de idade) A cada 3-4 meses
Nutrição	A cada 3 – 4 meses
Dermatologia	A cada 3 – 6 meses
Enfermagem (preferencialmente em estomaterapia)	A cada 6 meses
Ortopedia	Referir de acordo com a necessidade
Cirurgia geral / gastroenterologia	Referir de acordo com a necessidade
Geneticista	Ao diagnóstico e a cada 2 anos
Terapia Ocupacional	Semanal
Fisioterapia	Semanal
Pediatria	A cada 3 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).	A cada 6 meses – 1 ano
Vitamina B12, carnitina e folato	Anual

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

9- GESTÃO E CONTROLE

O atendimento para as doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Básica, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade(36).

O custeio dos procedimentos para fins de diagnósticos em doenças raras é efetuado por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC) e é repassado aos Estados, Distrito Federal e Municípios a partir da publicação da portaria de habilitação dos Serviços e/ou Serviços e produção dos respectivos procedimentos no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS)(36).

Atualmente, o Ministério da Saúde conta com 9 (nove) estabelecimentos habilitados e especializados para atendimento em Doenças Raras, distribuídos em diversas unidades federativas do Brasil. Para descobrir quais são esses estabelecimentos acesse <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>(36).

A linha de cuidado da atenção às pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS), e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde(36, 37).

São propostos, além da atenção especializada supracitada, Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras como componentes estruturantes complementares da RAS. Os Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em DR serão responsáveis por ações preventivas, diagnósticas e terapêuticas aos indivíduos com doenças raras ou com risco de desenvolvê-las, de acordo com eixos assistenciais(36, 37).

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pessoas com essas



doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas capacitadas apropriadamente, com o objetivo de ajudar o indivíduo ou a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o manejo disponível(36).

O aconselhamento genético ainda tem o papel de avaliar como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência nos familiares, bem como compreender as opções para lidar com o risco de recorrência. O aconselhamento genético também fornece subsídio para escolha do curso de ação que pareça apropriado à família, em função dos seus riscos e objetivos; a agir de acordo com sua decisão e a adaptar-se à doença da melhor maneira possível, considerando-se tanto um membro da família afetado quanto o risco de recorrência daquela doença(36).

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

Os principais procedimentos terapêuticos, de suporte e exames laboratoriais que constam na Tabela de Medicamentos, Procedimentos, Órteses, Próteses e OPM do Sistema Único de Saúde são:

- 02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRURGICA OU POR BIOPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA);
- 02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO;
- 02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA;
- 02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO;
- 02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO;
- 2.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO;
- 02.02.05.003-3 - CLEARANCE DE FOSFATO;
- 02.02.01.076-7 - DOSAGEM DE 25 HIDROXIVITAMINA D;
- 02.02.01.062-7 - DOSAGEM DE PROTEINAS TOTAIS E FRACOES;
- 02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA;
- 02.02.07.035-2 - DOSAGEM DE ZINCO;
- 02.02.01.039-2 - DOSAGEM DE FERRO SERICO;



- 02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA;
- 02.02.01.066-0 - DOSAGEM DE TRANSFERRINA;
- 02.02.02.003-7 - CONTAGEM DE RETICULOCITOS;
- 02.02.02.015-0 - DETERMINAÇÃO DE VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO (VHS);
- 02.02.01.070-8 - DOSAGEM DE VITAMINA B12;
- 02.02.10.014-6 - DOSAGEM QUANTITATIVA DE CARNITINA, PERFIL DE ACILCARNITINAS;
- 02.02.01.040-6 - DOSAGEM DE FOLATO.
- 03.01.01.019-6 – Avaliação clínica para o diagnóstico de doenças raras – EIXO I – Anomalias congênitas ou de manifestação tardia); Este procedimento inclui os seguintes testes:
 - Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases;
 - Análise de DNA pela técnica de Southern Blot;
 - Análise de DNA por MLPA;
 - Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação;
 - FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença;
 - Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH.
- 03.01.08.016-0 - ATENDIMENTO EM PSICOTERAPIA DE GRUPO
- 03.01.08.017-8 - ATENDIMENTO INDIVIDUAL EM PSICOTERAPIA
- 03.03.08.004-3 - TRATAMENTO DE AFECCOES BOLHOSAS*
- 03.09.01.003-9 - GASTROSTOMIA ENDOSCOPICA PERCUTANEA (INCLUI MATERIAL E SEDACAO ANESTESICA)
- 04.01.01.001-5 - CURATIVO GRAU II C/ OU S/ DEBRIDAMENTO*
- 04.07.01.021-1 - GASTROSTOMIA
- 04.07.01.022-0 - GASTROSTOMIA VIDEOLAPAROSCOPICA
- 04.08.02.062-8 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DE SINDACTILIA DA MÃO (POR ESPACO INTERDIGITAL)



- 04.08.05.035-7 - SINDACTILIA CIRURGICA DOS DEDOS DO PE (PROCEDIMENTO TIPO KELIKIAN)
- 04.08.06.069-7 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DE SINDACTILIA COMPLEXA (C/ FUSÃO ÓSSEA)
- 04.08.06.070-0 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DE SINDACTILIA SIMPLES (DOIS DEDOS)

* A descrição e atributos destes procedimentos da Tabela de Medicamentos, Procedimentos, Órteses, Próteses e OPM deverão ser adaptadas para contemplar as necessidades especificadas nesse PCDT.

REFERÊNCIAS

1. Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, Valdebran M, Amber KT. Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(8):786-95.
2. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1231-8.
3. Kelly-Mancuso G, Kopelan B, Azizkhan RG, Lucky AW. Junctional epidermolysis bullosa incidence and survival: 5-year experience of the Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (DebRA) nurse educator, 2007 to 2011. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(2):159-62.
4. Oliveira Z, Machado MCR, Fernandes JD, Junior. Genodermatoses Bolhosas. In: Atheneu, editor. *Walter Belda; Chiacchio, Nilton Di; Criado, Paulo Ricardo Tratado de dermatologia.* 3ª ed. São Paulo 2018. p. 1739-48.
5. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1103-26.
6. Denyer J PE, Clapham J. Best practice Guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa: international consensus. *Wounds International.* 2017.
7. Clapham; JDEPJ. Best Practice Guidelines: Skin and wound care in EPIDERMOLYSIS BULLOSA. An expert working group consensus. *Wounds International;* 2017.
8. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019;14(1):133.
9. Melo JN TP, Machado MCR, Valente NS, Sotto MN, Oliveira ZNP. Nevo da epidermólise bolhosa: aspectos clínicos, dermatoscópicos e histológicos em um caso de portador da forma distrófica recessiva. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4).
10. Montaudie H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):117.
11. Melo JN, Teruya PY, Machado MC, Valente NS, Sotto MN, Oliveira ZN. Epidermolysis bullosa nevi: clinical, dermatoscopic and histological features in a case of recessive dystrophic form. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):743-6.



12. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs: Epidermolysis bullosa acquisita 2019 [cited 2019 23 setembro]. 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 1º de Março de 2016. Protocolo de tratamento para pacientes portadores de epidermólise bolhosa. In: SAIS/SES-DF CdDeGdEd, editor. Brasília: Diário Oficial do Distrito Federal; 2016.
26. 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.
27. 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).



28. Lozada-Nur F KM, Mendez M, McGuirre J, Ortega E. Guidelines for patients with oral epidermolysisbullosa (EB): dental and oral care. 1997.
29. 41 DoHRoHaSSN. Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the United Kingdom. In: Subject DoHRoHaS, editor. London: The Stationery Office; 1991.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Callegaro EAC, Nappi F, Lazzarini R, Lellis RF. Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5 Suppl 1):126-8.
34. FANTAUZZI RSea. Manifestações otorrinolaringológicas e esofágicas da epidermólise bolhosa. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(5):657-61.
35. 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.
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2019 24 set]. Available from: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. In: Ministro MdSGd, editor. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.