

# Relatório de **recomendação**

Maio/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

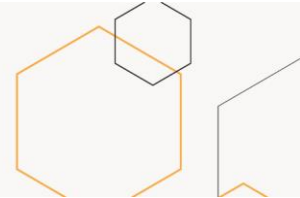
## Ictioses hereditárias



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Ictioses hereditárias



2021 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 Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

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

#### **Elaboração**

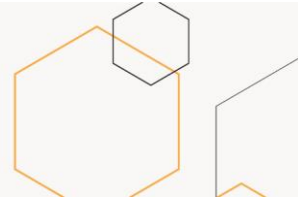
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

#### **Comitê Gestor**

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT



## CONTEXTO

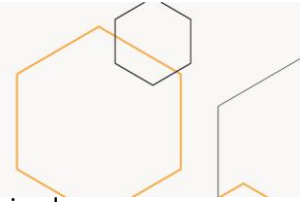
Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos 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 são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando 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/MS nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT 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

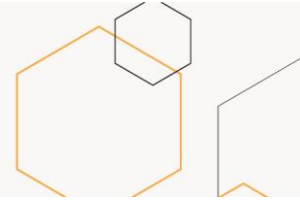


de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e 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 deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é 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, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde 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.

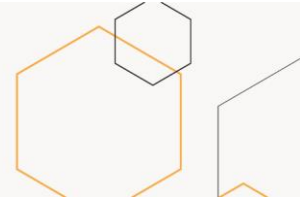


## APRESENTAÇÃO

Conforme decreto Nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que dispõe sobre a periodicidade de atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o texto em análise é uma proposta de atualização para a Portaria SAS/MS nº 1.162, de 18 de novembro de 2015, que aprovou a versão vigente do PCDT de Ictioses Hereditárias. Tendo em vista que não foram identificadas novas tecnologias para o tratamento específico da condição clínica, nesta versão foram atualizadas referências de aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 5ª reunião extraordinária da Conitec, realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.



## ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ICTIOSES HEREDITÁRIAS

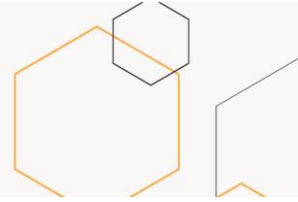
## 1. INTRODUÇÃO

As ictioses hereditárias e doenças correlatas são doenças genéticas causadas pela presença de variantes patogênicas em genes envolvidos no processo de queratinização ou corneificação da epiderme. Este processo corresponde à diferenciação das células da epiderme a partir da camada mais profunda, denominada camada basal, até a camada mais externa, formada por células córneas ou lamelares<sup>1</sup>. As ictioses adquiridas, por sua vez, são aquelas secundárias a neoplasias, doenças autoimunes, inflamatórias, infecciosas, entre outras<sup>2</sup>.

A classificação das diferentes formas de ictioses é realizada de acordo com o quadro clínico indivíduo<sup>3</sup>. Existem, atualmente, 36 tipos de ictioses, as quais podem ser divididas em subgrupos de acordo com a presença de manifestações extracutâneas, a frequência da doença e o padrão de herança<sup>4</sup>. O exame histopatológico e a avaliação do modo de herança e da variante gênica podem ser necessários para diagnóstico preciso<sup>3</sup>.

As ictioses hereditárias e adquiridas não são doenças infecto-contagiosas<sup>1</sup>. Em geral, as formas com acometimento exclusivo da pele são chamadas ictioses não sindrômicas. Quando o estado ictiosiforme se associa a malformações e manifestações em outros órgãos são chamadas de ictioses sindrômicas<sup>2,5</sup>. Quando presentes desde o nascimento, são chamadas ictioses congênitas (ictiose lamelar, ictiose arlequim, entre outras). Em outros casos, a doença pode se desenvolver durante a infância (ictiose vulgar, ictiose queratinopática, entre outras). Em ambas as situações, a condição persiste durante toda a vida, o que pode representar enorme impacto na qualidade de vida<sup>5-7</sup>.

As ictioses hereditárias apresentam grande variabilidade clínica, com diferentes frequências na população. A ictiose vulgar é a forma mais comum, com uma incidência de até 1:100. Já a ictiose



ligada ao cromossomo X tem frequência estimada de 1:2.000 – 4.000. As demais variantes, em geral, são raras, com uma incidência estimada de 1:100.000 – 500.000, como é o caso das ictioses congênitas autossômicas recessivas (1:100.000)<sup>3,8</sup>.

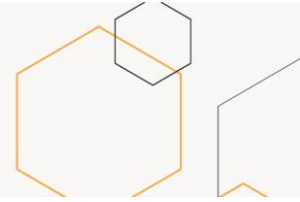
As ictioses hereditárias têm impactos significativos em diferentes domínios da vida desses indivíduos e de seus familiares<sup>6,7</sup>. A condição exige cuidados extensivos e que consomem bastante tempo, para familiares e pacientes<sup>6,7</sup>. Além dos impactos funcionais (dificuldade de regulação térmica, perdas calóricas, alterações de mobilidade, entre outras), há aspectos emocionais e sociais associados à condição. Existem relatos de que crianças com ictioses hereditárias podem ser vítimas de discriminação e *bullying*, resultando em prejuízos adicionais à interação social. Quando adultos, os pacientes podem manter dificuldade de relacionamento com vizinhos, colegas ou até mesmo familiares. Por vezes, ter o diagnóstico da doença pode afetar diretamente algumas decisões relacionadas a questões ocupacionais ou pessoais, como ter ou não filhos<sup>6</sup>. O indivíduo com ictiose deve ser orientado, estimulado e apoiado na participação em atividades sociais<sup>1</sup>.

Embora as ictioses hereditárias sejam raras em sua maioria, o impacto negativo em diferentes domínios da qualidade de vida de pacientes e familiares as tornam um grave problema de saúde. Ademais, a heterogeneidade clínica pode resultar em dificuldade de diagnóstico preciso e tratamento adequado<sup>3</sup>. Assim, o presente PCDT visa estabelecer os critérios diagnóstico e terapêuticos das ictioses hereditárias, bem como de acompanhamento dos pacientes. 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. Esse Protocolo tem como público-alvo profissionais da saúde que atendam na assistência direta a indivíduos com essa condição com vistas a padronizar a assistência a estes indivíduos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no apêndice metodológico do PCDT.

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

- Q80.0 Ictiose vulgar





- Q80.1 Ictiose ligada ao cromossomo X
- Q80.2 Ictiose lamelar
- Q80.3 Eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita
- Q80.8 Outras ictioses congênicas
- Q80.9 Ictiose congênita não especificada

### 3. CLASSIFICAÇÃO DAS ICTIOSES

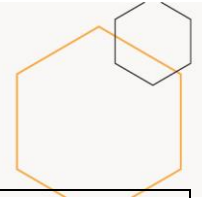
A seguir, são descritas as ictioses hereditárias não sindrômicas e sindrômicas, considerando seu padrão de herança, genes envolvidos e principais manifestações clínicas.

#### 3.1 Ictioses não sindrômicas

Uma vez que as manifestações clínicas das ictioses hereditárias se sobrepõe nas diferentes classificações da doença, uma nova nomenclatura simplificada foi adotada englobando as diferentes variantes, agrupadas majoritariamente pelo padrão de herança que essas doenças apresentam<sup>1,2,5</sup>. A classificação de ictiose não sindrômica com a nomenclatura atual, modo de herança, genes envolvidos e função do produto dos genes encontram-se listados no **Quadro 1**.

**Quadro 1:** Classificação atual das Ictioses não sindrômicas, padrão de herança, genes envolvidos e produto do gene.

| Ictiose                                     | Padrão de Herança | Gene   | Proteína codificada  | Principais manifestações clínicas   |
|---|-------------------|--|--|---|
| Ictiose vulgar                              | AD                | <i>FLG</i>   | Filagrina  | Presença de xerose, descamação, prurido e eritema;<br>Frequentemente associada a manifestações de atopia  |
| Ictiose ligada ao X recessiva               | LXR               | <i>ARSE</i>  | Esteróide sulfatase (enzima do metabolismo lipídico da pele) | Alterações cutâneas simétricas nas extremidades, tronco e região cervical;<br>Presença de escamas largas, achatadas, poligonais e escuras   |
| Ictioses congênicas autossômicas recessivas | AR                | <i>TGM1</i><br><i>ALOXE3</i><br><i>ALOX12B</i><br><i>NIPAL4</i><br><i>ST14</i><br><i>CYP4F22</i><br><i>SPINK5</i><br><i>ABCA12</i><br><i>CERS3</i> | Enzimas do metabolismo lipídico da pele (proteases)          | Apresentam grande variabilidade fenotípica, agrupados em quatro grupos:<br>Ictiose lamelar: descamação generalizada da pele, com escamas espessas e achatadas. Pode ocorrer ectrópio e eclábio.<br>Eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa: Pode se manifestar desde o nascimento como bebê colódio ou pela |

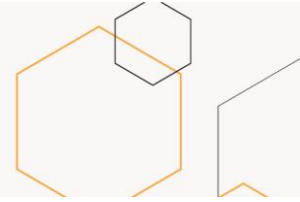


| Ictiose                   | Padrão de Herança | Gene   | Proteína codificada  | Principais manifestações clínicas  |
|---------------------------|-------------------|--|--|--|
|                           |                   | <i>SDR9C7</i><br><i>PNPLA1</i><br><i>LIPN</i><br><i>CASP14</i><br><i>SULT2B1</i><br><i>FATP4</i><br><i>KRT10</i> | Queratina 1 (citoesqueleto)  | presença de eritema nos primeiros meses de vida.<br>Ictiose arlequim: Pele recoberta por placa espessa e lisa, que sofre fissuras com padrão losângico; eritema intenso e forte descamação; intolerância ao calor<br>Ictiose pleomórfica: descamação da pele que sofre influência de condições ambientais. |
| Ictioses queratinopáticas | AD                | <i>KRT2</i><br><i>KRT10</i>  | Queratina 2<br>Queratina 1 (citoesqueleto)                           | Presença de eritema e lesões bolhosas ou verrucosas de modo localizado ou generalizado; pele espessa, com escamas escuras  |
| Eritroqueratodermias      | AD                | <i>GJB2</i><br><i>GJB3</i><br><i>GJB4</i><br><i>GJA1</i><br><i>LOR</i>   | Proteínas dos queratinócitos   | Associação de placas hiperqueratóticas com áreas circunscritas de eritema migratório ou fixo   |
|                           | AR                | <i>ELOVL4</i><br><i>ABHD5</i><br><i>KDSR</i><br><i>SNAP29</i><br><i>PNPLA1</i><br><i>AP1S1</i>                   | Enzimas do metabolismo lipídico da pele                              |  |
| Síndrome da pele decídua  | AR                | <i>CDSN</i><br><i>TGM5</i><br><i>CHST8</i><br><i>CSTA</i><br><i>SERPIN8</i>                                      | Proteases, inibidores de proteases e enzimas do metabolismo lipídico | Descamação superficial periódica e não dolorosa da pele; pode ser restrita às extremidades ou generalizada   |

**Legenda:** AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; LXR= ligada ao X recessiva. Baseado em Rivitti-Machado & Oliveira (2018)<sup>1</sup>; Mazereeuw-Hautier J et al. (2019)<sup>5</sup>.

### 3.1.1 Ictiose vulgar

A ictiose vulgar recebe essa denominação por ser a forma mais frequente de ictiose, podendo ser hereditária ou estar associada a outras condições clínicas. No primeiro caso, tem padrão de herança autossômica dominante com penetrância incompleta e expressão variável entre as famílias<sup>1,9</sup>. Tipicamente, escamas muito finas, achatadas, poligonais são evidentes nas superfícies extensoras das extremidades. As dobras do corpo tendem a ser poupadas e a descamação da pele geralmente não é perceptível ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. O quadro costuma se iniciar na primeira infância (entre 3 e 12 meses), podendo se agravar em clima seco. O exame histopatológico mostra diminuição da camada granulosa<sup>1</sup>.



A ictiose vulgar está frequentemente associada a manifestações de atopia: asma, rinite alérgica e dermatite atópica, sendo encontrada em 25% - 50% dos pacientes que apresentam essas comorbidades<sup>10</sup>.

### **3.1.2. Ictiose Ligada ao cromossomo X**

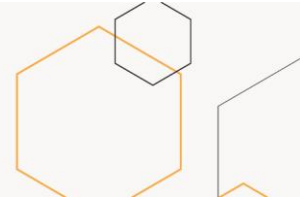
A ictiose ligada ao cromossomo X, ou Ictiose Ligada ao X Recessiva (ILXR) é uma doença que se evidencia quase que exclusivamente em indivíduos do sexo masculino. Essa forma está associada com mutações (deleções em 90% dos casos) no gene da esteróide sulfatase ou arilsulfatase C (gene *STS*). As mulheres afetadas usualmente são heterozigotas para a variante gênica e as manifestações clínicas costumam ser muito discretas<sup>1,2</sup>.

Cerca de 90% dos homens com variantes patogênicas no gene envolvido apresentam manifestações da doença algumas semanas após o nascimento. A distribuição das alterações cutâneas nesta condição é simétrica nas extremidades, tronco e região cervical. As escamas são largas, achatadas, poligonais e escuras. Áreas flexurais podem ou não ser afetadas, mas a região cervical é frequentemente comprometida. As palmas, plantas e face geralmente são poupadas, com exceção da região pré-auricular com acometimento ocasional, porém muito característico<sup>1</sup>.

Opacificações assintomáticas da córnea ocorrem em 50% dos pacientes afetados e em 25% das mulheres heterozigotas, surgindo entre os 10 e 30 anos de idade. Os homens acometidos podem apresentar criptorquidia<sup>1</sup>.

### **3.1.3. Ictioses congênitas autossômicas recessivas (ICAR)**

Em 1966, foi introduzido o termo ictiose lamelar para todas as formas autossômicas recessivas de ictioses não bolhosas. Posteriormente, este grupo foi dividido em dois distintos fenótipos: ictiose lamelar (IL) e eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa (EIC). No entanto, existe considerável superposição entre a apresentação clínica dessas duas formas. Já está demonstrado que a mesma mutação pode se relacionar tanto à IL como à EIC e a outras apresentações menos comuns, como ictiose do tronco e ictiose acral, o que motivou o agrupamento sob o nome ictioses congênitas autossômicas recessivas (ICAR)<sup>1,2,9</sup>. Nesse grupo também foram agregadas as ictioses pleomórficas<sup>1</sup>.



As ICAR comprometem a pele e são geneticamente heterogêneas, isto é, podem ser causadas por diferentes genes. Quase sempre são transmitidas de modo autossômico recessivo, algumas das quais ainda não se têm a base molecular conhecida<sup>5</sup>. Apresentam-se com diferentes fenótipos, agrupados do ponto de vista clínico em quatro grupos: IL, EIC, ictiose arlequim e ictioses pleomórficas<sup>1</sup>.

### **3.1.3.1. Ictiose lamelar**

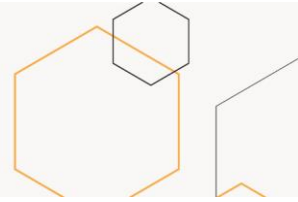
A ictiose lamelar caracteriza-se por eritema muito discreto e descamação da pele com escamas poligonais espessas, achatadas, aderidas pelo centro e com bordas elevadas, de coloração clara ou acastanhada, acometendo todo o corpo. O acometimento da pele da face leva ao ectrópio e eclábio. O desenvolvimento de queratodermia palmoplantar moderada é constante. Alopecia difusa também pode ser uma manifestação clínica de IL. As unhas são uniformemente espessadas. Há intolerância ao calor, com piora do eritema e descamação em climas quentes ou na ocorrência de febre<sup>1,2,9</sup>.

### **3.1.3.2. Eritrodermia ictiosiforme congênita não bolhosa**

A EIC pode se apresentar desde o nascimento como bebê colódio ou se iniciar somente nos primeiros meses de vida, com eritema de intensidade variável. A descamação da pele é fina e clara, e menos evidente na face. Ectrópio não é frequente e, quando presente, é menos pronunciado do que nos portadores de ictiose lamelar. Queratodermia palmoplantar de moderada intensidade pode estar presente. Dentre as características clínicas da EIC, as unhas geralmente são espessas e curvas<sup>1,2,9</sup>.

### **3.1.3.3. Ictiose arlequim**

Forma mais grave de apresentação das ictioses, a ictiose arlequim foi considerada fatal até o surgimento de novas técnicas de suporte de vida nas unidades de cuidados intensivos neonatais e com o uso de terapia farmacológica efetiva desde os primeiros dias de vida. É doença extremamente rara, de transmissão autossômica recessiva na maioria das vezes<sup>1,2,9</sup>.



Após o nascimento, geralmente prematuro, o recém-nato com essa condição apresenta a pele recoberta por placa muito espessada, lisa, brilhante e opaca que sofre fissuras losânicas que lembram a roupa do arlequim. Caracteristicamente, os indivíduos com ictiose arlequim desenvolvem marcadamente, ectrópio e eclábio. Além disso, nesses indivíduos os pavilhões auriculares raramente são visíveis, encobertos pelas placas hiperqueratósicas, sendo frequentemente hipoplásicos. A hipoplasia também pode comprometer os dedos das mãos e pés e a pirâmide nasal. Nessa condição, as unhas são espessadas, os cabelos rarefeitos e a intolerância ao calor é intensa. Ao longo da vida, a pele apresenta eritema intenso e forte descamação, inclusive nas palmas e plantas dos pés e das mãos<sup>1,2,9</sup>.

Como consequência precoce da ictiose arlequim, a pele espessada dificulta os movimentos, e leva a criança a desenvolver uma postura de semiflexão. Aliada à dificuldade de movimentos, incluindo movimentos prejudicados de sucção, a restrição respiratória dificulta a alimentação, o que pode comprometer o crescimento e desenvolvimento infantil<sup>1,2,9</sup>.

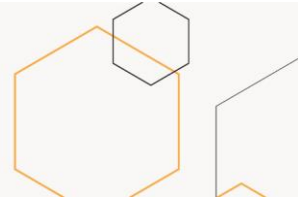
#### **3.1.3.4. Ictioses pleomórficas**

As ictioses pleomórficas compreendem um grupo de ictioses com quadro mais intenso ao nascimento e que melhora com o passar do tempo, sofrendo influência de condições do ambiente como temperatura e umidade. Estão incluídos nesse grupo a ictiose-prematuridade, a ictiose em roupa de banho e a ictiose acral. Nas duas últimas, a denominação indica as regiões em que as escamas da pele são mais evidentes<sup>1,2,9</sup>.

#### **3.1.4. Ictioses Queratinopáticas**

As ictioses queratinopáticas, antes denominada eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita de Brocq ou hiperqueratose epidermolítica, é uma doença rara, transmitida através de herança autossômica dominante, com casos esporádicos, decorrentes de mutações novas ou espontâneas<sup>1,2,9</sup>.

Os pacientes com ictioses queratinopáticas podem apresentar quadro generalizado ou localizado, sendo de distribuição linear ou em faixas, seguindo as linhas de Blaschko. O quadro



é chamado de nevo verrucoso quando compromete pequenas áreas; quando acometem áreas de pele sã e áreas de lesões verrucosas de modo alternado, são denominadas ictiose histrix. Esse termo designa lesões presentes em um segmento corporal, um hemi corpo ou todo o corpo. Alguns autores denominam ictiose histrix qualquer forma de ictiose queratinopática e até mesmo a síndrome KID<sup>1</sup>.

Nas formas localizadas, ditas nevoides, a mutação está presente somente nas células dos locais acometidos, fenômeno denominado mosaicismo, definido como a coexistência de populações celulares geneticamente distintas em um mesmo indivíduo<sup>1,2,9</sup>.

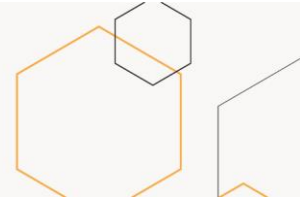
Nas formas generalizadas, em uma parcela dos casos, no nascimento ou nos primeiros dias, podem ser notados eritema e bolhas superficiais muito frágeis e fugazes, deixando áreas de exulceração com fundo róseo brilhante, muito semelhante à epidermólise bolhosa<sup>1,2,9</sup>. Ao longo das primeiras semanas de vida a pele sofre espessamento, assumindo o aspecto típico da doença, com escamas escuras, muito espessas, poliédricas; o eritema subjacente pode ser discreto ou muito intenso. Ocasionalmente as escamas se destacam deixando áreas exulceradas, de fundo eritematoso e brilhante. Em geral, a região central da face é poupada<sup>1</sup>.

Geralmente há odor peculiar e intenso, constante, resultante do acúmulo de restos celulares e proliferação bacteriana nas criptas da pele espessada. Parte dos doentes têm queratodermia palmoplantar acentuada, com formação de bolhas que causam dificuldade de locomoção e manipulação de objetos<sup>1</sup>.

O exame histológico da pele é característico, evidenciando degeneração granular, composta por vacuolização das células granulosas e malpighianas altas, com grande quantidade de finos grânulos de querato-hialina dispersos pela camada granulosa vacuolizada. Ocorre hiperqueratose acentuada, papilomatose e acantose<sup>1</sup>.

### **3.1.5. Eritroqueratodermias**

As eritroqueratodermias caracterizam-se pela associação de placas hiperqueratóticas com áreas circunscritas de eritema, de caráter migratório ou fixo, podendo se associar a queratodermia palmoplantar<sup>1,2,9</sup>.



Os dois principais fenótipos descritos são a eritroqueratodermia variabilis (EKV) e eritroqueratodermia simétrica progressiva (EKSP). Como mutações no mesmo gene podem ser responsáveis tanto pela EKV quanto pela EKSP e há superposição entre os quadros, outra denominação que tem sido empregada é eritroqueratodermia variável e progressiva, incluindo também a síndrome de Greiter ou queratodermia palmoplantar transgressiva e progressiva, uma vez que membros da mesma família e portadores da mesma mutação apresentaram quadro correspondente à EKV, EKSP e Greiter<sup>1,2,9</sup>.

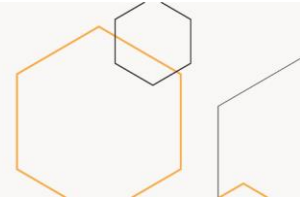
### 3.1.6. Síndrome da pele decídua

A Síndrome da pele decídua era denominada “*peeling skin syndrome*”, anteriormente. Doentes com esta rara síndrome de herança autossômica recessiva apresentam descamação superficial periódica e não dolorosa da pele, exacerbada por calor ou umidade. As áreas com descamação apresentam eritema residual e têm resolução em alguns dias. Há formas restritas às extremidades e formas generalizadas, que podem se apresentar apenas com descamação ou com descamação, eritema e prurido intenso na pele. A histologia característica, mostra clivagem da epiderme na altura da camada granulosa<sup>1,2,9</sup>.

## 3.2. Bebê colódio

O bebê colódio constitui um fenótipo transitório de apresentação de diferentes distúrbios da queratinização sindrômico e não sindrômicos<sup>1,2,9</sup>. O exame histopatológico revela hiperqueratose e acantose de intensidade variável sendo, portanto, pouco específico<sup>1</sup>. Parte dos casos de ICARS se apresenta ao nascimento como bebê colódio. Nesta condição, a pele apresenta espessamento da camada córnea, formando um envoltório espesso, brilhante, pouco flexível e translúcido, permitindo a visualização do eritema subjacente e responsável pelo ectrópio e eclábio típicos<sup>1</sup>.

Pode haver ainda hipoplasia da pirâmide nasal, dos pavilhões auriculares ou dos dedos. A função de barreira da pele é deficiente, favorecendo a desidratação, o desequilíbrio hidroeletrólítico, infecções e a absorção aumentada de tópicos, podendo haver intoxicações<sup>1,2</sup>. A pele espessa e pouco flexível sofre fissuras e descamação característica, com escamas largas ao longo das seis



a dez primeiras semanas de vida. Após este período, os doentes apresentam as características da forma de ictiose que herdaram, sendo as mais comuns as ICAR. Pode ocorrer de forma isolada e autolimitada, embora outras genodermatoses e erros inatos do metabolismo também podem se apresentar como bebê colódio: a síndrome de Netherton, a tricotiodistrofia, a síndrome de Sjögren-Larsson, a ictiose em confete, a doença de Gaucher e, também, há casos autoinvolutivos<sup>1,2,9</sup>. Pelo risco de estar associado a quadro sindrômico ou apresentarem, na maioria dos casos, padrão de herança autossômica recessivo, recomenda-se que todos os bebês colódios sejam também avaliados por médico geneticista.

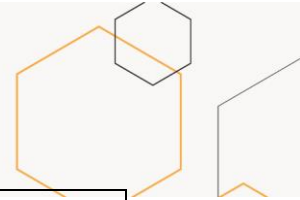
### 3.3. Ictioses sindrômicas

As ictioses sindrômicas constituem um grupo raro, com heterogeneidade genética e diversas manifestações clínicas. Em termos de herança podem apresentar padrão autossômico recessivo, autossômico dominante ou ligado ao X dominante. Ao estado ictiosiforme se associa envolvimento importante do cabelo ou de um ou mais órgãos, como cérebro, esqueleto e fígado, com conseqüente comprometimento do neurodesenvolvimento, da estatura e de possíveis disfunções metabólicas, distribuindo-se em diversos quadros sindrômicos, como descrito no Quadro 2<sup>5,9</sup>. Algumas ictioses sindrômicas de curso fatal, como a Doença de Gaucher tipo II, alguns casos da Síndrome de Netherton, dentre outras, corroboram a necessidade do diagnóstico correto por se tratarem de condições autossômicas recessivas e, portanto, com alto risco de recorrência na prole.

**Quadro 2:** Classificação das ictioses sindrômicas, apresentação clínica, padrão de herança e genes envolvidos.

| Ictioses sindrômicas  | Padrão de herança | Gene          | Principais manifestações clínicas    |
|---|-------------------|---------------|--------------------------------------|
| Ictiose folicular-alopecia-fotofobia  | LXR               | <i>MBTPS2</i> | Alopecia, oncodistrofia              |
| Forma sindrômica recessiva ligada ao X                                      |                   | <i>STS</i>    |                                      |
| Síndrome de Conradi-Hünermann-Happle  | LXD               | <i>EBP</i>    | Condrodisplasia punctata, dismorfias |
| Hemidisplasia congênita com eritrodermia ictiosiforme e defeitos de membros |                   | <i>NSDHL</i>  | Déficit de crescimento               |
|   | AR                | <i>SPINK5</i> |                                      |
|   |                   | <i>ST14</i>   |                                      |



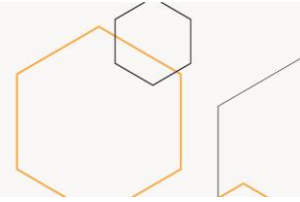


| Ictioses sindrômicas  | Padrão de herança | Gene                                      | Principais manifestações clínicas   |
|---|-------------------|---|---|
| Síndrome de Netherton<br>Síndrome de Ictiose e Hipotricose<br>Tricodistrofias   |                   | <i>ERCC2 / XPD</i>                        | Anormalidades proeminentes dos cabelos, atraso no desenvolvimento, déficit de crescimento |
|   |                   | <i>ERCC3 / XPB</i>                        |   |
|   |                   | <i>GTF2H5 / TTDA</i>                      |   |
|   | AR                | <i>MPLKIP (C7Orf11)</i><br><i>RNF113A</i> |   |
|   | LXD               | <i>GTF2E2</i>                             |   |
|   | AR                |   |   |
| Síndrome de Refsum  | AR                | <i>PHYH / PEX7</i>                        | Anormalidades graves do sistema nervoso central   |
| Síndrome de MEDNIK (do inglês <i>Mental retardation-enteropathy-deafness-neuropathy-ichthyosis-keratoderma</i> , ou retardo mental-enteropatia-surdez-neuropatia-ictiose-keratoderma) | AR                | <i>AP1S1</i>                              |   |
| Desordem congênita da glicosilação tipo If (CDG1F)  | AR                |   |   |
| Síndrome de CHIME (PIGL-CDG)  | AR                | <i>MPDU1</i>                              |   |
| Desordem congênita da glicosilação tipo Iq (CDG1Q)  | AR                | <i>PIGL</i>                               |   |
|   |                   | <i>SRD5A3</i>                             |   |

**Legenda:** AR = autossômica recessiva; LXD= ligada ao X dominante; LXR= ligada ao X recessiva. Baseado em Mazereeuw-Hautier J et al. (2019)<sup>9</sup>.

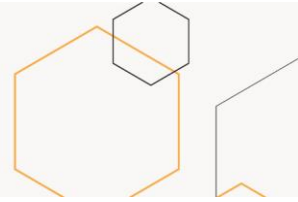
#### 4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ictiose hereditária baseia-se no quadro clínico cutâneo, caracterizado por eritema, hiperqueratose e descamação<sup>3,11</sup>. O médico com especialização em dermatologia é o especialista mais indicado para realizar o diagnóstico inicial desta condição, diferenciando-a de outras doenças que podem cursar manifestações clínicas características das ictioses hereditárias. Havendo manifestações extracutâneas, como déficit de crescimento, alterações em unhas, cabelos, esqueleto e sistema nervoso central, consulta com outros especialistas como radiologistas, neurologistas pode ser necessária para diagnóstico mais preciso. Consulta com o médico geneticista, especialmente nas formas de bebê arlequim ou nas apresentações sindrômicas é fundamental para maior precisão diagnóstica e orientação acerca da condição clínica e do tratamento. Testes laboratoriais complementares, que incluem, mas não se limitam ao exame histopatológico da pele, podem ser necessários, sendo indicados caso a caso e sujeitos a disponibilidade. Dentre esses testes, estão indicados por exemplo, o rastreamento por exames de imagens nos quadros possivelmente associados a síndromes malformativas, sendo assim indicada a realização de ultrassonografia transfontanela e abdominal. Tendo em vista a



heterogeneidade genética (diversos genes associados) e riscos distintos de recorrência nas formas supracitadas, está indicada a realização de testes genéticos moleculares, sempre que disponíveis<sup>9</sup>. Dentre os testes genéticos específicos, tendo em vista que a maioria dos quadros sindrômicos decorrem de alterações gênicas diversas (como descrito no Quadro 2), a análise das sequências codificantes do genoma (EXOMA).

Em algumas situações, pode ser necessária a solicitação de exames bioquímicos específicos para determinar o tipo de ictiose hereditária. Nos casos em que houver suspeita de ictiose ligada ao cromossomo X, recomenda-se a medida da atividade da arilsulfatase C. No caso de bebês colóidios, deve ser realizada a medida da atividade da enzima beta-glicosidase, para exclusão do diagnóstico de doença de Gaucher<sup>9</sup>. Sempre que possível, os casos com apresentação clínica de bebê colóidio ou ictiose arlequim ou com suspeita de formas sindrômicas raras, a exemplo das descritas no Quadro 2, devem também ser adequadamente foto documentados e avaliados por médico geneticista, para abordagem correta do diagnóstico etiológico e provisão do aconselhamento genético, considerando seus diversos níveis de prevenção – especialmente secundária e terciária. A prevenção primária é a ação tomada para remover causas e fatores de risco de um problema de saúde individual ou populacional antes do desenvolvimento de uma condição clínica, onde no contexto das ictioses, inclui-se o aconselhamento pré-concepcional para casais ou famílias identificadas como de risco, nos quais já foram identificados indivíduos afetados por alguma forma de ictiose, especialmente as formas mais graves, de alto risco de recorrência na prole ou na família. A Prevenção secundária é a ação realizada para detectar um problema de saúde em estágio inicial ou muito precoce, muitas vezes em estágio subclínico, no indivíduo ou na população. Incluem o diagnóstico pré-natal e medidas para mitigar danos como planejamento do tipo de parto mais adequado para o feto, rastreamento neonatal, à interrupção de gestação em formas graves de ictiose, medida última não contemplada pela legislação brasileira. Prevenção terciária é a ação implementada para reduzir em um indivíduo ou população os prejuízos funcionais consequentes de um problema agudo ou crônico, incluindo reabilitação. No caso das ictioses, a abordagem preventiva terciária já contempla o conjunto de medidas pós natais para cuidados clínicos (dermatológicos, oftalmológicos) adequados específicos e medidas de reabilitação física e psicológica, reduzindo assim os danos ao indivíduo afetado<sup>12</sup>.



## 5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### 5.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos nesse protocolo pacientes com diagnóstico clínico de ictioses hereditárias comprovado por laudo médico, emitido preferencialmente por dermatologista.

### 5.2. Critérios de exclusão

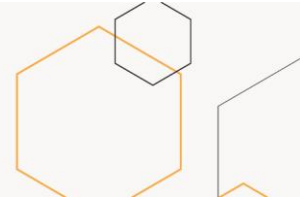
Serão excluídos deste protocolo pacientes com ictioses adquiridas, que incluem, mas não se limitam a quadros resultantes de distúrbios endocrinológicos, metabólicos, infecciosos, tumorais, linfoproliferativos e pele seca sazonal. Além disso, intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação serão critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento preconizado neste protocolo.

### 5.3. Casos especiais

Para mulheres em idade fértil (entre 10 e 49 anos)<sup>13</sup>, o uso de acitretina deve ser considerado com cautela e, se optado por iniciar tratamento, recomenda-se o uso de duas formas distintas de contracepção (mecânica e hormonal), iniciadas um mês antes do tratamento e suspensas três anos após o seu término, bem como teste de gravidez negativo antes de cada nova prescrição<sup>14</sup>.

## 6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento tem por objetivo reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. Objetivamente, o alvo dos tratamentos tópicos e sistêmicos é reduzir as escamas da pele, que podem ter características diversas e ocorrer em quantidade variáveis, a espessura da camada córnea, a inflamação da pele, a falha da barreira cutânea, as infecções secundárias, a obstrução de ductos anexiais e a rigidez da pele e dos anexos cutâneos. Todos esses sinais geram os principais sintomas e complicações apresentados pelos pacientes: xerose ocular ou cutânea,



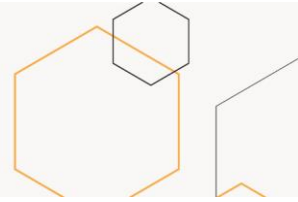
descamação, fissuras e erosões na pele, ceratodermia, eritema, prurido local ou generalizado e dor decorrente das lesões cutâneas, hipoidrose, ectrópio<sup>2</sup>.

O paciente e sua família devem receber, pela equipe multidisciplinar, orientação sobre a natureza da doença e importância de cuidados tópicos contínuos. Idealmente, psicoterapia de apoio deve ser ofertada. A modalidade, individual ou em grupo, dependerá do julgamento clínico e das preferências do paciente. Um acompanhamento multidisciplinar, incluindo geneticistas com vistas a possível aconselhamento genético e consultas com oftalmologistas para prevenção de complicações oculares são fundamentais. Outros especialistas podem ser consultados, na dependência das manifestações clínicas, especialmente nas formas sindrômicas elencadas no Quadro 2: na presença de malformações do sistema nervoso central ou comprometimento neurológico, o neurologista deverá ser acionado; onde houver comprometimento ocular importante, o oftalmologista se faz necessário; nos casos de envolvimento auditivo, o acompanhamento com otorrinolaringologista; nos casos associados a enteropatia, orientações do gastroenterologista serão importantes<sup>5</sup>. A depender da gravidade das alterações, podem ser necessárias consultas com cirurgiões plásticos e ortopedistas para abordagem adequada.

A higienização da pele e couro cabeludo deve ser feita com sabões e xampus neutros, reservando-se sabões antissépticos apenas para casos de infecções recorrentes. Quando há escamas aderentes no couro cabeludo ou em áreas localizadas na pele, podem ser aplicados óleo mineral e vaselina durante o dia ou à noite para facilitar a remoção<sup>5</sup>.

A hidratação da pele duas vezes ao dia por meio de cremes e loções emolientes e hidratantes à base de petrolatos, parafina, ácidos graxos essenciais, alfa-hidroxiácidos em baixas concentrações, óleos vegetais, propilenoglicol ou ceramidas deve ser constante, em todos os tipos de ictioses hereditárias, por toda a vida, independente de utilização de terapia sistêmica concomitante. Recomenda-se evitar produtos com fragrâncias e corantes, pelo risco de desencadearem alergias de contato. Devem-se evitar o uso de produtos que contenham ureia em sua composição, nas flexuras e nas áreas inflamadas e erodadas<sup>5</sup>.

Infecções fúngicas e bacterianas são comuns e devem ser tratadas especificamente com antibióticos, de acordo com grau de acometimento<sup>5,11</sup>.



### 6.1. Tratamento tópico

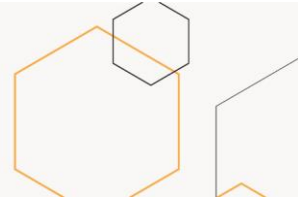
O tratamento tópico visa a hidratação, lubrificação, ceratólise e modulação da diferenciação celular epidérmica. As ictioses vulgar e ligada ao cromossomo X, formas mais frequentes das ictioses hereditárias, apresentam manifestações clínicas consideradas leves e podem ser controladas com cuidados tópicos. Neste tipo de tratamento além da hidratação corporal contínua, são preconizados ceratolíticos para dar mais conforto a pacientes que tenham áreas de pele muito espessadas, como o ácido salicílico. No entanto, não se deve usá-lo em recém-nascidos e crianças pequenas, nem em áreas de pele de adultos muito extensas, pelo risco de absorção sistêmica (salicilismo)<sup>5,9</sup>.

### 6.2. Tratamento sistêmico

A terapia sistêmica é reservada para casos graves. A acitretina é o único medicamento aprovado e disponível no Brasil para tratamento de distúrbios da queratinização ou corneificação. É um retinoide sintético de segunda geração, monoaromático, que substituiu o etretinato no tratamento da psoríase e distúrbios da queratinização. É um análogo da vitamina A, estrutural e funcionalmente, que atua regulando a transcrição de genes através de seus receptores nucleares, no desenvolvimento embrionário, na diferenciação e proliferação celular. Como terapia complementar, outros fármacos que podem auxiliar no controle dos sintomas incluem colírios lubrificantes (hipromelose) e anti-histamínicos por via oral (dexclorfeniramina ou loratadina)<sup>5</sup>.

### 6.3. Aconselhamento Genético

Considerando que os distúrbios congênitos da queratinização ou corneificação compreendem um grupo geneticamente heterogêneo com padrões de herança variáveis – autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao cromossomo X, o aconselhamento genético deve ser ofertado, idealmente, para todo paciente com ictiose hereditária <sup>4</sup>. O aconselhamento genético é um procedimento no qual são providas informações ao indivíduo ou famílias acerca do diagnóstico, causa, evolução e riscos de recorrência de determinada condição genética,



visando medidas preventivas primárias, secundárias e terciárias, conferindo maior esclarecimento para as famílias afetadas, sem perder de vista a autonomia reprodutiva dos indivíduos e respeitando valores éticos, culturais e religiosos<sup>15</sup>.

Trata-se de um processo comunicativo e envolve a obtenção do histórico familiar quanto à presença de consanguinidade parental ou ocorrência de casos semelhantes, com confecção de heredograma, avaliação clínica e evolutiva do paciente, solicitação de testes diagnósticos sempre que necessários e, de preferência, em um contexto de atendimento multidisciplinar, assegurando entendimento sobre os aspectos relacionados à condição, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o manejo disponível, além de oferecer suporte ao consulente e seus familiares<sup>9,15</sup>.

O processo do aconselhamento genético poderá ser efetuado mais adequadamente a partir da definição etiológica apurada, utilizando-se testes genéticos, recomendados especialmente para as formas mais graves ou sindrômicas de ictioses, mediante disponibilidade<sup>9</sup>.

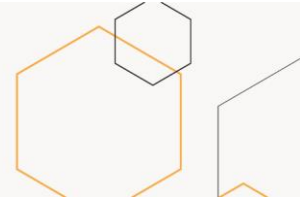
Os resultados dos testes genéticos devem sempre ser comunicados por médicos geneticistas<sup>9</sup>. A ausência de uma definição da causa genética do distúrbio de queratinização ou corneificação não é impeditiva, no entanto, para se proceder ao tratamento adequado do caso, com o devido acesso ao medicamento indicado.

#### **6.4. Fármacos**

- Ácido salicílico: pomada a 5%
- Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg

#### **6.5. Esquemas de administração**

Pomada com ácido salicílico a 5%: a pomada deve ser aplicada nas lesões à noite e retirada pela manhã<sup>16</sup>, devendo ser indicada a áreas limitadas como palmas, plantas, cotovelos e joelhos. Formas farmacêuticas ceratólicas contendo ácido salicílico devem ser utilizadas de forma



ponderada e por curtos períodos, apenas em áreas hiperkeratóticas localizadas, em especial na criança pequena, sob o risco de salicilismo<sup>5,9</sup>.

Acitretina: Considerando-se as diferenças individuais na absorção e na velocidade do metabolismo da acitretina, a dose deve ser ajustada individualmente. Em geral, a dose inicial diária para adultos é de 25-30 mg durante 2-4 semanas. A dose de manutenção deve ser estabelecida de acordo com a eficácia e tolerabilidade. Em geral, os melhores resultados são obtidos com doses diárias de 25 a 50 mg tomadas durante seis a oito semanas adicionais. A dose máxima é de 75 mg/dia. A dose em crianças é de acordo com o peso, sendo indicada 0,5 - 1 mg/kg/dia, com a dose máxima de 35 mg/dia. Uma vez obtida melhora clínica, a dose deve ser reduzida até a menor dose clinicamente eficaz, devido aos possíveis eventos secundários de longo prazo. Em genodermatoses, como nas ictioses, o tratamento é de uso contínuo, observando-se a necessidade de ajuste das doses em função de eventuais efeitos colaterais. Os pacientes devem ser orientados pelos profissionais da saúde a ingerir as cápsulas de preferência uma vez ao dia, com alimentos ou com um pouco de leite<sup>5,14</sup>.

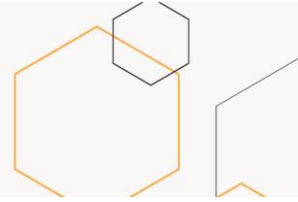
O tratamento pode ser mantido por tempo indeterminado a critério médico.

## 6.6. Benefícios esperados

Os benefícios do tratamento combinado (tópico e sistêmico) são:

- Redução do prurido;
- Melhora da descamação da pele e redução das escamas e do ectrópio;
- Maior elasticidade cutânea;
- Maior tolerância ao calor com tendência à melhora da sudorese.

Os resultados são variáveis e dependem do tipo de ictiose, sendo as formas mais graves também de mais difícil resposta clínica<sup>1</sup>.



## 7. MONITORAMENTO

O tratamento de indivíduos com ictioses hereditárias é multidisciplinar e a composição da equipe variará de acordo com as alterações apresentadas e suas necessidades. Preferencialmente, deve iniciar sob orientação de médico dermatologista, para orientações quanto aos cuidados com a pele e introdução de tratamento sistêmico, de acordo com avaliação clínica. No caso de tratamento medicamentoso específico, exames de controle, descritos em maior detalhe abaixo, devem ser realizados. Acompanhamento com outros especialistas, como ortopedistas, neurologistas, oftalmologistas, psicólogos, entre outros, poderá ser indicado de acordo com a necessidade.

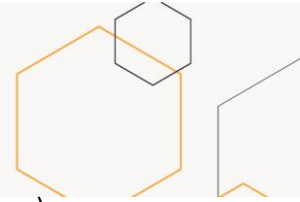
Os pacientes com ictioses hereditárias devem ter a resposta terapêutica e os eventos adversos monitorados. Para cada um dos medicamentos, devem ser observadas as contraindicações relativas e absolutas, considerando o risco benefício de seu uso. Diante de efeitos adversos ou complicações da doença propriamente dita, o tratamento deverá ser interrompido ou modificado.

Os efeitos adversos relacionados ao tratamento com a acitretina incluem queilite, alopecia, alteração na textura do cabelo, xerose, prurido, descamação cutânea, fragilidade cutânea, dermatite, xerofthalmia, cegueira noturna, boca seca, inflamação de mucosas, estomatite, paroníquia, eritema, unhas quebradiças, parestesias, cefaleia, tontura, pseudotumor *cerebri* (hipertensão intracraniana, mais comum quando associado a tetraciclina), náuseas, dor abdominal, dor articular, mialgias, edema periférico hiperlipidemia e alterações de provas de função hepática<sup>14,17</sup>.

Os retinoides podem causar alterações ósseas como hiperostose, encurtamento de espaços intervertebrais, osteoporose, calcificação de tendões e ligamentos, adelgaçamento de ossos longos, reabsorção óssea, fechamento precoce das epífises e retardo no crescimento em crianças<sup>17</sup>.

A hiperlipidemia é proporcional à dose de acitretina. O maior aumento é visto nos triglicerídeos (20% - 40%), seguido de hipercolesterolemia (10% - 30% às custas de VLDL - *very low density lipoprotein* e LDL - *low density lipoprotein*) e redução de HDL- *high density lipoprotein* em até 40% dos casos<sup>18</sup>.





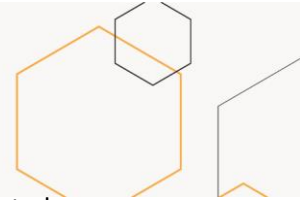
Na monitorização do tratamento, o perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídeos) e glicemia de jejum devem ser solicitados a cada 2-4 semanas nas primeiras 8 semanas e, após, a cada 3 meses<sup>5</sup>.

Pelo risco de pancreatite, a acitretina deve ser interrompida se os triglicerídeos alcançarem níveis próximos a 800 mg/dL. Os pacientes que apresentarem hiperlipidemia durante o tratamento devem ser tratados com dieta e fármacos para sua condição e deve ser considerada redução da dose de acitretina. Pacientes com triglicerídeos superiores a 400 mg/dL devem ser encaminhados para investigação de outras causas associadas (consumo de álcool, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus, hipotireoidismo, entre outros)<sup>5</sup>.

Transferases/transaminases hepáticas séricas devem ser medidas a cada duas a quatro semanas nos primeiros dois meses de tratamento e após a cada três meses. Elevações leves dos níveis dessas enzimas são comuns. Se os níveis excederem duas vezes o limite normal, recomenda-se aumentar a frequência das dosagens para coletas semanais; se excederem três vezes o limite ou bilirrubina total superior a 3 mg/dL ou aspartato amino transferase/ transaminase glutâmico oxalacética (AST/TGO) >200 UI/L, deve-se suspender o tratamento<sup>19,20</sup>.

Em crianças, o monitoramento radiológico inicial é importante para avaliar alterações ósseas e consiste em exame radiológico da coluna cervical e lombar, ossos longos, mãos e punhos para idade óssea<sup>17</sup>. Não se recomenda radiografias seriadas pelo risco associado da exposição à radiação na infância, mas recomenda-se observar a curva de crescimento e repetir a investigação em pacientes com alterações na curva que sugiram retardo de crescimento ósseo. Em caso de alteração do crescimento, a manutenção ou suspensão do tratamento deve ser avaliada considerando o risco benefício. Em adultos, recomenda-se apenas investigação radiológica de pacientes sintomáticos<sup>18,19</sup>.

Deve-se atentar para potenciais interações medicamentosas. Para evitar hipervitaminose A, não administrar concomitantemente vitamina A e outros retinoides. A acitretina reduz parcialmente a ligação proteica da fenitoína. Interações com tetraciclina podem provocar hipertensão intracraniana; já interações com o metotrexato podem provocar hepatite (vide seção 5.2 Critérios de Exclusão)<sup>14</sup>.



O risco de deficiência de vitamina D em pacientes com ictioses hereditárias é bem documentado, sobretudo em crianças. Embora se desconheça o mecanismo exato que leve a essa alteração, acredita-se que a pigmentação da pele, a gravidade da doença e climas quentes e frios estejam associados à deficiência de vitamina D. Assim, recomenda-se que seja solicitada dosagem sérica de vitamina D a pacientes com fatores de risco para esta condição devem repeti-la semestral ou anualmente<sup>7</sup>. Em caso de osteoporose por deficiência de vitamina D, os indivíduos devem ser tratados de acordo com o PCDT de Osteoporose<sup>21</sup>.

Recomenda-se que os indivíduos sejam reavaliados por profissional médico após a realização dos exames indicados. Entretanto, o período para realização das consultas varia de acordo com avaliação clínica, segundo as necessidades individuais dos usuários.

## **8. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO**

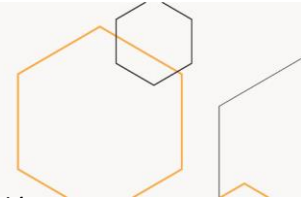
Devido à alta teratogenicidade da acitretina, a anticoncepção das mulheres em idade fértil deve ser mantida por três anos após o tratamento.

## **9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento e do acompanhamento pós-tratamento.

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

Devem ser observadas as normas para dispensação de acitretina estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O fornecimento do medicamento a crianças deve ser vinculado a uma receita atualizada com dose adequada ao peso corporal.



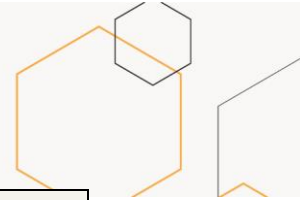
A organização da atenção às doenças raras (DR), na qual as ictioses se incluem, segue a lógica de cuidados já vigente no SUS, por meio de processos dinâmicos voltados ao fluxo de assistência ao usuário. Sendo assim, o atendimento para as doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária à Saúde, principal porta de entrada para o SUS e, havendo necessidade, o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS). A linha de cuidado da atenção às pessoas com Doenças Raras deverá seguir as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde, de acordo com a Portaria 199/2014. Tendo em vista que 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético, no momento do diagnóstico, é peça fundamental na assistência às pessoas com doenças raras e suas respectivas famílias (<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>) para que as devidas orientações acerca da condição sejam fornecidas.

Idealmente, o diagnóstico deve ser feito por médico dermatologista, com complementação por geneticista clínico. O tratamento de manifestações cutâneas deve ser inicialmente acompanhado por dermatologista; no caso de manifestações extracutâneas, profissionais de outras categorias profissionais ou especialidades médicas (psicólogos, ortopedistas, oftalmologistas, neurologistas, entre outros) podem ser acionados para avaliação e tratamento adequados.

Os seguintes procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS são contemplados neste PCDT, conforme **Quadro 3**:

**Quadro 3:** Procedimentos contemplados no PCDT de acordo com a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS

| <b>Código procedimento</b> | <b>Descrição</b>  |
|----------------------------|---|
| 02.02.10.011-1             | Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases |
| 02.02.10.019-7             | Medida da atividade da arisulfatase C   |
| 02.02.10.017-0             | Medida da atividade da beta-glicosidase   |
| 03.01.01.022-6             | Aconselhamento genético   |
| 06.04.60.001-1             | Acitretina 10 mg cap  |



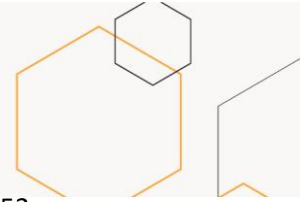
| Código procedimento | Descrição            |
|---------------------|----------------------|
| 06.04.60.002-0      | Acitretina 25 mg cap |

## 10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

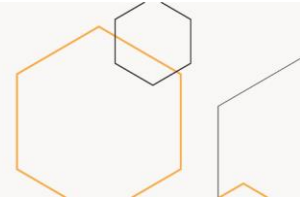
Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## 11. REFERÊNCIAS

1. Rivitti-Machado, M. & Oliveira, Z. Distúrbios hereditários da queratinização - Ictioses e queratodermias palmoplantares. in *Tratado de Dermatologia* (eds. Belda Junior, W., Di Chiacchio, N. & Criado, P.) 1699–1729 (Atheneu, 2018).
2. Oji, V. *et al.* Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J. Am. Acad. Dermatol.* **63**, 607–641 (2010).
3. Vahlquist, A., Fischer, J. & Törmä, H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* **19**, 51–66 (2018).
4. Vega Almendra, N. & Aranibar Duran, L. Ictiosis hereditaria: desafío diagnóstico y terapéutico. *Revista chilena de pediatría* vol. 87 213–223 (2016).
5. Mazereeuw-Hautier, J. *et al.* Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br. J. Dermatol.* **180**, 272–281 (2019).
6. Gånemo, A., Lindholm, C., Lindberg, M., Sjödén, P.-O. & Vahlquist, A. Quality of life in adults with congenital ichthyosis. *J. Adv. Nurs.* **44**, 412–419 (2003).
7. Gånemo, A. Quality of life in Swedish children with congenital ichthyosis. *Dermatology reports* **2**, e7–e7 (2010).
8. Süßmuth, K., Traupe, H., Metze, D. & Oji, V. Ichthyoses in everyday practice: management of a rare group of diseases. *J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft = J. Ger. Soc. Dermatology JDDG* **18**, 225–243 (2020).
9. Oji, V. *et al.* S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Ichthyosen - Aktualisierung. *J.*



- der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft = J. Ger. Soc. Dermatology JDDG* **15**, 1053–1065 (2017).
10. Bremmer, S. F., Hanifin, J. M. & Simpson, E. L. Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopic dermatitis clinic: implications for allergic respiratory disease and prognosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **59**, 72–78 (2008).
  11. Schmuth, M. *et al.* Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur. J. Hum. Genet.* **21**, 123–133 (2013).
  12. BRASIL. *Cadernos de Atenção Primária no. 29 - Rastreamento.* (Ministério da Saúde, 2010).
  13. BRASIL. *Manual dos Comitês de Mortalidade Materna.* (2009).
  14. NEOTIGASON® (acitretina) [bula de medicamento]. (2017).
  15. American Society of Human Genetics. Genetic counseling. *Am. J. Hum. Genet.* **27**, 240–242 (1975).
  16. BRASIL. *Formulário Nacional Da Farmacopeia Brasileira.* (2011).
  17. Brito, M. de F. de M., Sant’Anna, I. P. & Figueiroa, F. Avaliação laboratorial dos efeitos colaterais pelo uso da acitretina em crianças portadoras de ictiose lamelar: seguimento por um ano. *Anais Brasileiros de Dermatologia* vol. 79 283–288 (2004).
  18. Ormerod, A. D., Campalani, E. & Goodfield, M. J. D. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br. J. Dermatol.* **162**, 952–963 (2010).
  19. Sarkar, R., Chugh, S. & Garg, V. K. Acitretin in dermatology. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **79**, 759–771 (2013).
  20. Menter, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* **61**, 451–485 (2009).
  21. BRASIL. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.* (2014).



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### ACITRETINA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento acitretina indicado para o tratamento das ictioses hereditárias.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

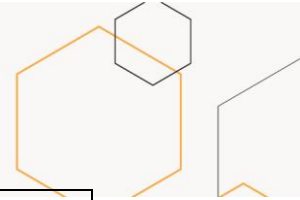
- melhora da descamação e redução das escamas da pele;
- maior elasticidade cutânea;
- maior tolerância ao calor com tendência a melhora da sudorese.

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- medicamento contraindicado na gestação ou em mulheres planejando engravidar;
- medicamento contraindicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e seus derivados;
- os efeitos adversos incluem dores musculares, dores nas articulações, dores de cabeça, náuseas, vômitos, secura das mucosas, perda de cabelo, sede não usual, irritação, secura nos olhos, alteração do paladar, sensibilidade aumentada à luz solar, unhas quebradiças, prisão de ventre (constipação), diarreia, cansaço, aumento do suor, elevação do colesterol e triglicérides. Os efeitos mais raros incluem cheiro anormal da pele, alergias na pele, inflamação da garganta, inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite); e
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

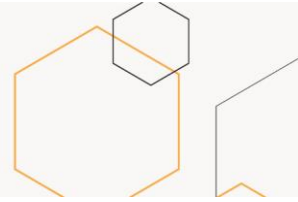
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento. Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não



|   |      |       |  |
|---|------|-------|--|
| Local:  |      | Data: |  |
| Nome do paciente:                                       |      |       |  |
| Cartão Nacional de Saúde:                               |      |       |  |
| Nome do responsável legal:                              |      |       |  |
| Documento de identificação do responsável legal:        |      |       |  |
| _____<br>Assinatura do paciente ou do responsável legal |      |       |  |
| Médico Responsável:                                     | CRM: | UF:   |  |
| _____<br>Assinatura e carimbo do médico<br>Data: _____  |      |       |  |

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica no SUS se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.



## METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

### 1. Escopo e finalidade das Diretrizes

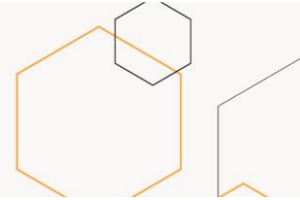
A versão vigente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Ictioses Hereditárias é datada de 2015. Assim, sua atualização foi demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde em cumprimento ao Decreto Nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que estabelece que os PCDT serão atualizados a cada dois anos. A partir da definição do tema, foi conduzida uma reunião presencial para delimitação do escopo do PCDT. Essa reunião contou com a presença de nove membros do Grupo Elaborador, sendo quatro dos quais especialistas (duas dermatologistas e duas geneticista), uma representante de coletivo de pacientes com Ictioses, quatro metodologistas e quatro representantes do Comitê Gestor.

As discussões feitas na reunião tiveram como base o texto do PCDT vigente (Portaria SAS/MS nº 1162 - 18/11/2015) e a estrutura de PCDT definida pela Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009. Cada seção do PCDT publicado em 2015 foi discutida entre os Grupos Elaborador e Gestor com o objetivo de revisar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que poderiam ser consideradas nas recomendações para a condição indicada.

A partir dessa reunião, foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento de tecnologias ou procedimentos recomendados na versão vigente do PCDT.

Como não foram elencadas novas questões de pesquisa para a revisão do PCDT, a relatoria do texto foi distribuída entre os médicos especialistas. Estes profissionais foram orientados a referenciar as recomendações com base nos estudos pivotais e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizar os dados epidemiológicos descritos no PCDT vigente. De forma que o PCDT atualizado estabeleça os critérios para diagnóstico e tratamento das ictioses hereditárias, bem como de acompanhamento dos pacientes com esta condição.





## 2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Quadro A mostra a equipe responsável pelo desenvolvimento deste PCDT, entre eles metodologistas, especialistas geneticistas e dermatologistas, bem como os representantes do Ministério da Saúde que acompanharam o processo de elaboração e apresentação do PCDT.

### Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

O PCDT foi apresentado na 84ª reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada no dia 25 de novembro de 2020, com a participação de áreas técnicas do Ministério da Saúde que decidiram, por unanimidade, pautar o tema na reunião da Conitec.

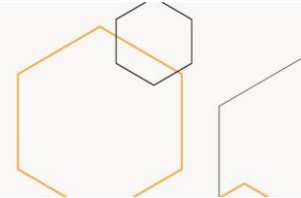
### Consulta pública

EM FASE DE CONSULTA PÚBLICA

## 3. Busca da evidência e recomendações

Para auxiliar na atualização do PCDT, foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED e Embase, conforme estratégias de busca ilustradas no Quadro 4.

Considerando que o PCDT vigente é de 2015, foram realizadas buscas a partir do ano de 2014 para recuperar os estudos que tenham sido publicados desde então. Não foram feitas restrições à busca. Ressalta-se que este levantamento bibliográfico não foi sistematizado. Todos os resultados foram avaliados a nível de título e resumo quanto à pertinência e adequabilidade em relação à condição clínica de interesse por um único pesquisador. Além das buscas nas bases de dados, as especialistas foram consultadas quanto à existência de estudos relevantes que porventura não tenham sido identificados por meio das estratégias de busca.



Cinquenta e seis estudos foram localizados nas bases de dados. Destes, dois estavam duplicados. Assim, cinquenta e quatro estudos foram triados pelo título e pelo resumo e três foram lidos na íntegra para subsidiar a atualização do PCDT. Os demais estudos utilizados são condizentes à literatura cristalizada relacionada à condição em questão ou a documentos indicados pelos especialistas.

**Quadro 4 - Descrição das buscas, resultados e estudos selecionados:**

| Base  | Estratégia   | Localizados | Duplicados | Selecionados |
|---|--|-------------|------------|--------------|
| Medline (via PUBMED)<br>Data da busca: 03/03/2020 | "Ichthyosis"[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2014/11/20"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))                               | 6           | 2          | 3            |
| Embase<br>Data da busca: 03/03/2020               | 'ichthyosis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim AND [2014-2020]/py | 50          |            |              |

