



UNIVERSIDADE DE CAMPINAS – UNICAMP
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS – FCM

ISABELA VILELA BRUM

**PROTOCOLO HOSPITALAR DE CUIDADOS TÓPICOS E CURATIVOS
PARA LESÕES DE PELE COM PERDA DE CONTINUIDADE EM
DERMATOSES GRAVES**

Campinas
2023

ISABELA VILELA BRUM

**PROTOCOLO HOSPITALAR DE CUIDADOS TÓPICOS E CURATIVOS
PARA LESÕES DE PELE COM PERDA DE CONTINUIDADE EM
DERMATOSES GRAVES**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de qualificação de processos assistenciais.

ORIENTADORA: PROF^a. DRA. ANDREA FERNANDES ELOY DA COSTA FRANÇA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ISABELA VILELA BRUM, E ORIENTADA PELA PROF^a. DRA. ANDREA FERNANDES ELOY DA COSTA FRANÇA.

Campinas
2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B834p Brum, Isabela Vilela, 1990-
Protocolo hospitalar de cuidados tópicos e curativos para lesões de pele com perda de continuidade em dermatoses graves / Isabela Vilela Brum. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Andréa Fernandes Eloy da Costa França.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Pênfigo. 2. Penfigoide bolhoso. 3. Síndrome de Stevens-Johnson. 4. Pioderma gangrenoso. 5. Reepitelização. I. França, Andréa Fernandes Eloy da Costa, 1977-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Hospital protocol of topical care and dressings for skin lesions with loss of continuity in severe dermatoses

Palavras-chave em inglês:

Pemphigus
Pemphigoid bullous
Stevens-Johnson syndrome
Pyoderma gangrenosum
Re-epithelialization

Área de concentração: Qualificação dos Processos Assistenciais

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Andréa Fernandes Eloy da Costa França [Orientador]
Renata Ferreira Magalhães
Vanessa Abreu da Silva

Data de defesa: 31-05-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-2258-4636>
- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9140505457344486>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ISABELA VILELA BRUM

ORIENTADOR: PROFA. DRA. ANDRÉA FERNANDES ELOY DA COSTA FRANÇA

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DRA. ANDRÉA FERNANDES ELOY DA COSTA FRANÇA

2. PROFA. DRA. RENATA FERREIRA MAGALHÃES

3. DRA. VANESSA ABREU DA SILVA

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 31/05/2023

RESUMO

Introdução: Dermatoses que cursam com ulcerações e exulcerações são frequentes na prática clínica, em especial do dermatologista e da equipe de enfermagem, que abordam os cuidados tópicos e curativos dessas lesões. Existe grande divergência e dificuldade de padronização nas evidências científicas disponíveis relacionadas à terapêutica tópica das reações graves a drogas, doenças bolhosas e pioderma gangrenoso. Reduzir complicações decorrentes da perda da barreira cutânea, como infecção secundária, diminuir tempo de internação e promover reabilitação precoce são desafios constantemente observados durante a internação hospitalar destes doentes. **Objetivo:** Elaborar um protocolo hospitalar de cuidados tópicos e curativos para pacientes com dermatoses graves que cursam com solução de continuidade da pele. O protocolo contempla as seguintes dermatoses: a) reações graves a drogas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET); b) doenças bolhosas: pênfigo vulgar (PV), pênfigo foliáceo (PF) e penfigóide bolhoso (PB); c) pioderma gangrenoso (PG). **Métodos:** Revisão narrativa da literatura sobre manejo tópico das lesões de pele nas dermatoses supracitadas, através da análise de artigos publicados em revistas indexadas no *Pubmed*, *Scielo*, EMBASE, BIREME e *Web of Science*. Após, foi redigido um protocolo baseado nas evidências científicas encontradas, o qual poderá ser implementado no cuidado dos pacientes internados no Hospital de Clínicas da Unicamp. **Resultados:** Não há consenso sobre a terapia tópica adequada para pacientes com SSJ/NET, sendo em parte a controvérsia devido à natureza e fisiopatologia únicas dessas lesões. Vários recursos têm sido usados com sucesso, como agentes contendo prata, membranas com silicone e colágeno e substitutos de pele biológicos e sintéticos. Estudos abordando as feridas de PV, PF e PB são escassos na literatura. Com o objetivo de prevenir infecção, manter o ambiente úmido e proteger o leito da lesão, podem ser usados curativos retentores de umidade, oclusivos ou semioclusivos, como gaze não aderente, filme transparente, hidrocolóide e hidrogel. A terapia tópica costuma ser citada como um dos fatores decisivos para o sucesso do tratamento do PG, entretanto, faltam estudos com metodologia robusta relacionados à essa temática. Alginato, hidrocoloide e hidrogel, além de curativos associados com prata são frequentemente utilizados. Materiais biológicos também vêm sendo estudados nessa entidade. **Discussão e Conclusão:** A maioria dos artigos sobre o tema consiste em séries, relatos de casos e experiências de

especialistas e serviços, o que torna impossível eleger um único tratamento como superior ou padrão. O protocolo elaborado consiste em um compilado das informações encontradas nos estudos, priorizando alguns atributos como conforto do paciente, número de trocas, custos, facilidade de acesso e otimização do tempo da equipe de cuidados.

Palavras-chave: Pênfigo; Penfigoide Bolhoso; Síndrome de Stevens-Johnson; Pioderma Gangrenoso; Cicatrização. Reepitelização; Terapêutica; Curativos Hidrocoloides; Curativos Biológicos; Curativos Oclusivos.

ABSTRACT

Introduction: Dermatoses that course with ulcerations and exulcerations are frequent in clinical practice, especially for dermatologists and nursing staff, who address topical care and dressings for these lesions. There is great divergence and difficulty in standardizing the available scientific evidence related to the topical therapy of severe drug reactions, bullous diseases and pyoderma gangrenosum. Reducing complications arising from the loss of the skin barrier, such as secondary infection, reducing hospitalization time and promoting early rehabilitation are challenges constantly observed during the hospitalization of these patients. **Objective:** To develop a hospital protocol for topical care and dressings for patients with severe dermatoses who present with a break in the skin. The protocol includes the following dermatoses: a) severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN); b) bullous diseases: pemphigus vulgaris (PV), pemphigus foliaceus (PF) and bullous pemphigoid (PB); c) Pyoderma gangrenosum (PG). **Methods:** Narrative review of the literature on topical management of skin lesions in the aforementioned dermatoses, through the analysis of articles published in journals indexed in Pubmed, Scielo, EMBASE, BIREME and Web of Science. Afterwards, a protocol was written based on the scientific evidence found, which could be implemented in the care of patients hospitalized at the Hospital de Clínicas at Unicamp. **Results:** There is no consensus on the appropriate topical therapy for patients with SJS/TEN, the controversy being in part due to the unique nature and pathophysiology of these lesions. Several resources have been successfully used, such as silver-containing agents, silicone and collagen membranes, and biological and synthetic skin substitutes. Studies addressing PV, PF and PB wounds are scarce in the literature. In order to prevent infection, keep the environment moist and protect the wound bed, moisture-retaining, occlusive or semi-occlusive dressings can be used, such as non-adherent gauze, transparent film, hydrocolloid and hydrogel. Topical therapy is often cited as one of the decisive factors for successful treatment of PG, however, there is a lack of studies with robust methodology related to this topic. Alginate, hydrocolloid and hydrogel, in addition to dressings associated with silver are often used. Biological materials have also been studied in this entity. **Discussion and Conclusion:** Most articles on the subject consist of series, case reports and experiences of specialists

and services, which makes it impossible to elect a single treatment as superior or standard. The elaborated protocol consists of a compilation of the information found in the studies, prioritizing some attributes such as patient comfort, number of changes, costs, ease of access and optimization of the care team's time.

Keywords: Pemphigus; Pemphigoid, Bullous; StevensJohnson Syndrome; Pyoderma Gangrenosum; Wound Healing; Re-Epithelialization; Therapeutics; Bandages, Hydrocolloid; Biological Dressings; Occlusive Dressings.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Quadro clínico SSJ	17
Figura 2 - Quadro clínico NET	17
Quadro 1 - Parâmetros para o cálculo do SCORTEN	21
Quadro 2 - Preditor de mortalidade baseado SCORTEN	21
Figura 3 - Quadro clínico PF	24
Figura 4 - Quadro clínico PV	24
Figura 5 - Quadro clínico PB	27
Figura 6 - Quadro clínico PG	31
Figura 7 - Triagem dos estudos (<i>Pubmed</i>)	36
Figura 8 - Triagem dos estudos (<i>Scielo, EMBASE, BIREME E Web of Science</i>)	37
Quadro 3 - Desenho dos estudos selecionados	37
Quadro 4 - Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos	38
Quadro 5 - Escala de analgesia	41
Quadro 6 - Curativos contendo prata (SSJ/NET)	61
Quadro 7 - Curativos hidrocélulares (SSJ/NET)	62
Quadro 8 - Curativos não aderentes (SSJ/NET)	62
Quadro 9 - Fibra de alginato de cálcio e sódio (SSJ/NET)	62
Quadro 10 - Substitutos de pele (SSJ/NET)	63
Quadro 11 - Curativos PV	70
Quadro 12 - Curativo PB	71
Quadro 13 - Curativos PG	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SSJ - Síndrome de Stevens-Johnson

NET - Necrólise Epidérmica Tóxica

PV - Pênfigo vulgar

PF - Pênfigo foliáceo

PB - Penfigoide bolhoso

PG - Pioderma gangrenoso

PGP - Pioderma gangrenoso periostomal

ASC - Área de superfície corpórea

NE - Nível de evidência

GR - Grau de recomendação

SDAg - Sulfadiazina de prata

AgNO₃ - Nitrato de prata

HLA - Antígeno leucocitário humano

G-CSF - Fator estimulador de colônias granulocitárias humano

Dsg1 - Desmogleína 1

Dsg3 - Desmogleína 3

ZMB - Zona da membrana basal

HC - Hospital de Clínicas

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

FACS - Fibra de alginato de cálcio e sódio

IGIV - Imunoglobulina intravenosa

PHMB - Polyhexametileno biguanida

VEGF - *Vascular endothelial growth factor*

TGF- β 1 - *Transforming growth factor-beta*

Ki-67 - *Proliferative index*

IL - Interleucina

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

ABA - *American Burn Association*

SUMÁRIO

Introdução	12
Objetivos	34
Métodos	35
Resultados	39
Discussão.....	78
Conclusão	84
Referências	85
Apêndices.....	95

1. INTRODUÇÃO

O manejo de feridas, mesmo quando secundárias a outras condições médicas, faz parte do escopo de atuação do dermatologista. Para as lesões ulceradas mais comuns, tanto no ambiente ambulatorial quanto hospitalar, há no Hospital de Clínicas da Unicamp, um manual produzido pelo núcleo de estomatoterapia. No entanto, entidades mais específicas da dermatologia, como reações graves a medicamentos, dermatoses bolhosas e pioderma gangrenoso, carecem de padronização dos cuidados tópicos.

1.1. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) consistem em reações mucocutâneas raras e graves, caracterizadas por bolhas e exulcerações, às quais se associam sintomas sistêmicos. (1,2) Os dois termos descrevem fenótipos dentro de um espectro de gravidade, em que SSJ é o menos extenso, cursando com descolamento epidérmico inferior a 10% da área de superfície corporal (ASC) e mortalidade até 10%, enquanto a NET é a forma mais extensa, quando há descolamento de mais de 30% da ASC, com taxas de óbito que chegam a 30%. Sabe-se que essas categorias fenotípicas não são exclusivas, podendo haver concomitância e superposição. (1,3)

Na grande maioria dos pacientes, medicações são apontadas como as responsáveis, com porcentagens que chegam a 94% dos casos, incluindo antibacterianos e antifúngicos (36%), anticonvulsivantes (24%), analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (38%) e até corticosteroides (14%). (4) Sempre ocorre um período de latência entre a ingestão da droga e a manifestação inicial de SSJ e NET, que varia de cinco a 28 dias, a menos que haja um histórico de uma reação anterior ao mesmo medicamento, caso em que este intervalo pode ser mais curto. (1)

Outros fatores desencadeantes já foram identificados em menor porcentagem dos casos, como infecção viral (*Mycoplasma pneumoniae*, herpes simples, entre outros) e neoplasias. (1,5,6)

Pacientes de qualquer idade, raça e sexo podem ser acometidos. Entretanto, os dados mostram que essas reações são mais evidentes nos extremos de idade, com predomínio em crianças de até 10 anos e pacientes idosos. O contato pela primeira vez com antibióticos ou com certos vírus explica o envolvimento de crianças, enquanto os idosos são mais propensos a serem expostos a condições patológicas

que podem exigir o uso de medicamentos potenciais causadores, aumentando sua suscetibilidade a estes eventos adversos. (5) Outros fatores de risco inerentes aos indivíduos são imunossupressão, em particular o vírus da imunodeficiência humana, genótipos acetiladores lentos e presença de alguns alelos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) específicos. (7)

Essas dermatoses parecem ser causadas por uma reação imunológica a antígenos estranhos, mas o mecanismo fisiopatológico subjacente não é claro. (4) Lyell foi quem usou pela primeira vez o termo "necrólise epidérmica tóxica", em 1956, como uma perda generalizada de epiderme de forma aguda, com desprendimento semelhante a uma folha. (8,9) "Tóxica" referindo-se a uma toxina circulante causadora da manifestação da dermatose com eritema, bolhas e esfoliação. "Epidérmica", identificando a topografia onde ocorre todo o processo. "Necrólise" surgiu como um termo novo combinando necrose, da histopatologia, com epidermólise, o achado clínico. (8) Aqui, o plano de separação ocorre na junção dermoepidérmica, o que a distingue da síndrome da pele escaldada, caracterizada por uma clivagem em topografia mais alta na epiderme e que se apresenta como uma forma mais suave de perda epidérmica causada por uma toxina estafilocócica. Além disso, essa última não cursa com o mesmo grau de envolvimento mucoso e conjuntival. (10,11)

O resultado desse processo é a apoptose de queratinócitos afetando tanto a pele quanto as membranas mucosas, cuja extensão é imprevisível. (2) As mucosas são afetadas em mais de 90% dos casos, geralmente em dois ou mais sítios, sendo os principais ocular, oral e genital. (3,12)

Sua incidência geral é de dois casos por milhão de habitantes por ano, com uma taxa global de mortalidade de 22%. (7) A SSJ apresenta uma frequência três vezes maior em relação à NET, com cerca de um a sete pacientes por milhão por ano *versus* 0,4 a 1,5 pacientes por milhão por ano. (5,12)

SSJ e NET são doenças devastadoras. As manifestações sistêmicas podem ser significativas, geralmente resultado da perda da termorregulação, desordens metabólicas, perda de fluidos, desequilíbrio na homeostase e imunossupressão. (1,12) Além da considerável taxa de mortalidade, os sobreviventes muitas vezes desenvolvem sequelas significativas a longo prazo. (1)

1.1.1. Fisiopatologia:

Apesar da patogênese permanecer em parte desconhecida, existem evidências que corroboram o envolvimento do sistema imunológico no desenvolvimento dessas dermatoses. (8) Hipersensibilidade, toxicidade celular e relação com o complexo de histocompatibilidade são citados na fisiopatologia, no entanto, anticorpos específicos não são encontrados, e a imunofluorescência é negativa. (13)

Muitos pacientes que desenvolvem essas síndromes apresentam um metabolismo anormal da droga culpada. Por exemplo, pessoas com NET induzida por sulfonamidas geralmente são acetiladores lentos. Outra evidência na literatura aponta que o possível mecanismo que leva à necrose epidérmica consiste em uma reação citotóxica mediada por células contra queratinócitos, com clivagem de grandes áreas da pele ao nível da junção dermoepidérmica, resultando em necrose de espessura total. Seguindo esse raciocínio, as drogas podem desencadear a produção de um ligante apoptótico de queratinócitos conhecido como ligante CD95 (Fas), o qual ao se conectar a um receptor apoptótico CD95 (Fas) localizado na superfície celular do queratinócito levaria à morte celular. (14,15)

A histopatologia da pele afetada mostra um processo pobre em relação à celularidade, sugerindo que um mediador secretado por células seria o responsável. Granulisina, uma proteína citolítica secretada por células T citotóxicas e células natural killer, ganhou destaque recentemente como um mediador chave na apoptose de queratinócitos. (1,7) Foram encontrados níveis mais elevados em relação a outros mediadores citotóxicos (ligante Fas, perforina e granzima B) no fluido da bolha de pacientes. Além disso, descobriu-se que os níveis de granulisina se correlacionam com a gravidade da doença. (7)

Apesar de ocorrer certa variação das características do infiltrado inflamatório nos diferentes estágios da doença, nota-se o envolvimento proeminente da linhagem monócito-macrófago antes e durante a necrose epidérmica. O número de linfócitos CD4 e CD8 foi comparativamente pequeno. Densa marcação da epiderme para fator de necrose tumoral alfa, provavelmente uma das principais citocinas responsáveis pela necrose, também foi observada. (8)

Existem também algumas evidências de que alguns casos são reações mediadas por linfócitos CD8, desencadeadas pela exposição a certos medicamentos. Os órgãos-alvo da reação imune são a pele e as membranas mucosas. Há recrutamento cutâneo de células T citotóxicas a partir da exposição ao antígeno,

apoiando ainda mais o envolvimento dessa linhagem de linfócitos na patogênese dessas síndromes e sua mediação imune. (8,14)

Semelhante a outras doenças inflamatórias da pele, vemos ativação do sistema HLA expresso nos queratinócitos. A partir das reações citotóxicas contra os principais componentes da epiderme, inicia-se o processo de apoptose, e componentes do complemento e da imunoglobulina (IgG) se depositam na junção dermoepidérmica e ao redor dos pequenos vasos da derme, causando as lesões. (5)

1.1.2. Quadro clínico:

SSJ e NET são dermatoses agudas e graves, com comprometimento cutâneo e mucoso, que cursam com sintomas sistêmicos. Os pródromos apresentam duração de um dia a três semanas, com sintomatologia inespecífica, que lembra sintomas gripais, como mal-estar geral, cefaleia, febre, tosse e mialgia, podendo anteceder a erupção cutâneo mucosa em dias. As lesões geralmente se desenvolvem a partir de máculas com centro purpúrico, evoluindo com bolhas confluentes e subsequente descolamento epidérmico nos próximos um a cinco dias, resultando em uma derme desnuda, que é friável, sofre exsudação, podendo tornar-se secundariamente infectada, com características semelhantes a uma queimadura de segundo grau (figuras 1 e 2). (1,8,13,15,16)

O envolvimento das membranas mucosas dos olhos, boca, nariz e genitália geralmente é uma característica inicial dessas dermatoses, precedendo o acometimento cutâneo, e ocorrendo em mais de 90% dos casos. (1,5)

O diagnóstico diferencial clínico inclui doenças que podem se apresentar com lesões bolhosas em pele e mucosas, como pênfigo, penfigoide, urticária, erupções medicamentosas, outras doenças bolhosas autoimunes e eritema multiforme *major*. (13)

SSJ cursa com descolamento epidérmico de menos de 10% da ASC, com máculas purpúricas disseminadas ou alvos atípicos. Sobreposição SSJ/NET consiste no descolamento de 10 a 30% da ASC, também com máculas purpúricas disseminadas ou alvos atípicos. Denominamos NET quando há descolamento de mais de 30% da ASC, podendo haver ou não máculas purpúricas disseminadas ou alvos atípicos. (1,3,23) Sabe-se que essas categorias fenotípicas não são exclusivas, podendo haver concomitantemente características de duas ou mais dessas classificações. (1,15)

As primeiras lesões podem surgir como alvos atípicos e/ou máculas purpúricas. Os locais mais comuns de acometimento inicial são o tronco superior, região proximal dos membros e face, com posterior disseminação para o restante do tronco e distal dos membros. Envolvimento das palmas das mãos e plantas dos pés costuma ser frequente, e as unhas das mãos e dos pés também podem se desprender. (1)

O destacamento epidérmico é facilitado pela fragilidade cutânea, evidenciada pelo sinal de *Nikolsky*, no qual a pressão lateral suave provoca o descolamento da epiderme. Embora não seja específico para SSJ e NET, este sinal é um indicador clínico útil de necrólise epidérmica. (1,5,11,15)

Alguns autores observaram que a perda epidérmica total dentro de 24 horas ocorre com certa frequência, e que lesões novas podem continuar aparecendo por até quatro semanas. Em quadros graves, grandes áreas de eritema podem confluir. O processo de reconstituição da epiderme se inicia em alguns dias até uma semana após o início do quadro e leva até três semanas para se concretizar. Esse período pode variar de acordo com o tipo de curativo utilizado e as condições clínicas de cada paciente. (16)

A dor cutânea é um sintoma precoce importante na SSJ/NET, e sua presença deve levantar a suspeita de necrólise epidérmica incipiente. (1) Manifestações sistêmicas graves incluindo desequilíbrio hidroeletrólítico e alterações renais, hepáticas e cardiopulmonares podem ser vistas, juntamente com traqueobronquite, esofagite e sangramento gastrointestinal por ruptura epitelial. (8)

Devido a raridade e as várias manifestações clínicas possíveis, é comum que haja um hiato de alguns dias desde a manifestação inicial até o diagnóstico de reação a droga. (11)



Figura 1 - Quadro clínico SSJ
Fonte: Acervo HC Unicamp



Figura 2 - Quadro clínico NET
Fonte: Acervo HC Unicamp

1.1.3. Histopatologia:

Três características distintas podem ser observadas na análise histopatológica: dano epidérmico, edema dérmico e infiltrado perivascular. O dano epidérmico é variável, desde apoptose de células individuais até acometimento extenso, com necrose generalizada de queratinócitos em áreas confluentes. Outros achados importantes incluem degeneração vacuolar da camada basal e formação de vesículas e/ou bolhas subepidérmicas. Estruturas anexiais, como ductos sudoríparos e folículos pilosos podem ou não ser acometidos. (1,8) Observa-se um leve infiltrado dérmico

perivascular, com predomínio de linfócitos e histiócitos, em alguns casos com raros eosinófilos. (1)

A clivagem ocorre a nível da junção dermo epidérmica, o que diferencia SSJ/NET da síndrome da pele esquada estafilocócica, na qual a separação é intraepidérmica. (13,17)

1.1.4. Tratamento sistêmico:

Vários autores apontam a falta de medicina baseada em evidências na terapêutica de SSJ/NET. A escassez de grandes ensaios clínicos randomizados comparando opções terapêuticas revela a raridade da doença. (6)

Alguns agentes imunossupressores e imunomoduladores foram citados como potenciais alternativas. (6) Opções para o tratamento sistêmico incluem corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e ciclosporina, entretanto, atualmente, não existe nenhum regime terapêutico que apresente inequívoco benefício para essas dermatoses. (3,14)

Em virtude da falta de consenso na literatura, mesmo entre profissionais com ampla experiência no tratamento dessas condições, a suspensão precoce da droga imputada e a atenção meticulosa aos cuidados de suporte multidisciplinares de alta qualidade permanecem como prioridade na condução destes doentes. (1)

O uso de corticosteroide sistêmico no tratamento da SSJ/NET é motivo de debate tanto na literatura quanto na prática clínica. (8) Eles vêm sendo prescritos rotineiramente há alguns anos, no entanto, faltam evidências para apoiar seu benefício. (3,14) Seu uso é controverso devido à falta de estudos prospectivos randomizados controlados. Considerando o processo patogênico da doença, as teorias parecem ser favoráveis à administração de corticosteroides sistêmicos na fase aguda inicial. Já sua administração tardia em altas doses é condenada por alguns autores, pelo risco de sepse, sangramento gastrointestinal, aumento do catabolismo de proteínas, retardo na cicatrização de feridas, prolongamento da internação hospitalar e aumento da mortalidade. Além disso, os próprios corticosteroides apresentam elevado risco de desencadear SSJ/NET. Em resumo, seguindo esse raciocínio, a indicação de sua administração aparece na melhor das hipóteses no início do período eritematoso, antes que ocorra a perda epidérmica. Se a epiderme já se destacou, especialmente com uma extensão maior que 20% da ASC, o emprego de esteroides

sistêmicos mostrou-se prejudicial e, portanto, é contraindicado em algumas literaturas. (18)

Uma determinada linha de pensamento defende o uso do corticoide sistêmico argumentando que, quando usados no esquema de dosagem apropriado, constituem um aliado importante no tratamento para garantir a recuperação precoce. Alguns preconizam administrar altas doses o mais precocemente possível, até que não haja mais surgimento de novas lesões cutâneas e, então, desmame gradual e lento da dosagem. (8) Outros limitam sua administração às primeiras 48-72 horas da doença, pois parece haver melhora significativa do prognóstico quando a medicação é administrada antes da formação de bolhas grandes e flácidas com áreas confluentes de pele desepitelizada. Quando isso ocorre, acredita-se que o risco de sepse supere o benefício do esteroide sistêmico. (8,19)

Em resumo, não foi possível concluir que os esteroides sistêmicos predisponham o paciente a mais complicações sépticas, nem tampouco existem dados que comprovem a ação dessas medicações como modificadoras do curso da doença. (17)

São citadas ainda como possíveis estratégias terapêuticas eficazes a ciclosporina, a administração intravenosa de imunoglobulinas, e a plasmaférese. A finalidade da administração intravenosa de imunoglobulinas vem da ideia da inibição da ação do ligante Fas, envolvido na apoptose de queratinócitos. Faltam estudos randomizados controlados que comprovem a eficácia dessas abordagens. (18)

A plasmaférese é um método de tratamento que foi desenvolvido em adição às medidas de suporte convencionais, uma vez que as taxas de mortalidade e morbidade da SSJ/NET permaneciam altas apesar desses cuidados. (8) É uma modalidade que se mostra promissora, já que seria útil na remoção da droga desencadeadora e seus metabólitos, além dos mediadores inflamatórios liberados do sistema circulatório. (18) Na opinião de alguns autores, ela deve ser listada como uma terapia de primeira linha porque o método é seguro e eficaz, proporcionando alívio imediato da dor e rápida inibição do processo de necrólise, podendo reduzir drasticamente a taxa de mortalidade nas formas graves da doença. A principal desvantagem é o difícil acesso devido seu elevado custo. (8)

Oxigenoterapia hiperbárica, um tratamento já consolidado em pacientes com queimaduras extensas, foi usada em pacientes com SSJ/NET induzida por drogas e mostrou benefícios. Ativação do metabolismo dérmico, aumento da regeneração

epitelial e ação antisséptica são propriedades do oxigênio hiperbárico que podem ser responsáveis por sua eficácia no manejo dessas doenças. (8)

Os doentes que se apresentarem neutropênicos podem se beneficiar da administração de fator estimulador de colônias granulocitárias humano recombinante (G-CSF), com algumas evidências apontando um papel imunomodulatório, que auxiliaria a reepitelização, associado à essa medicação. (1)

1.1.5. Tratamento tópico:

Não há consenso sobre os tratamentos tópicos das lesões de SSJ/NET. O paciente é considerado, de uma maneira geral, como um grande queimado, mas a intervenção local varia desde o desbridamento cirúrgico até a manutenção da pele no local, atuando como curativo biológico. (20) Não existe padronização de antisséptico e curativo não aderente a serem usados e os cuidados locais praticados são inúmeros, variando de acordo com a experiência de cada instituição e recursos disponíveis, não sendo possível estabelecer uma abordagem única para essas dermatoses. (21)

1.1.6. Prognóstico:

Alguns fatores clínicos que influenciam no prognóstico são faixa etária do paciente, sendo a mortalidade maior nos extremos de idade, porcentagem de ASC acometida, função renal, estado nutricional, neutropenia persistente, período superior a nove dias para reepitelização e necessidade de várias transfusões sanguíneas. Outros autores incluem ainda o atraso na transferência para uma unidade especializada como um fator de mau prognóstico. (1,3,4,13)

Em 2000, Bastuji-Garin et al. publicou um sistema de pontuação validado para prognóstico de SSJ/NET chamado SCORTEN, o qual usa sete parâmetros clínicos para mensurar a probabilidade de óbito, sendo eles: idade maior que 40 anos, presença de malignidade, taquicardia acima de 120 batimentos por minuto, destacamento epidérmico maior que 10% no momento da admissão, ureia sérica maior que 28 mg/dl, glicose sérica maior que 250 mg/dl, e bicarbonato sérico menor que 20 mEq/L (quadro 1). Nele, um ponto é atribuído a cada uma das sete variáveis e, quanto mais alta a pontuação, maior a chance de desfecho negativo (quadro 2). (1,3) Essa ferramenta mostrou-se capaz de prever a mortalidade no terceiro dia e o risco individual de morte. (6) Deve-se obter o SCORTEN em todos os pacientes com SSJ/NET durante as primeiras 24 horas de internação. (1,3)

Quadro 1 - Parâmetros para o cálculo do SCORTEN

Idade maior que 40 anos
Presença de neoplasia
Frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minuto
Área de destacamento epidérmico maior que 10% da ASC na admissão
Ureia sérica maior que 28 mg/dL
Glicose sérica maior que 250 mg/dL
Bicarbonato sérico menor que 20 mEq/L

Fonte: Adaptado de Wolkenstein et al. (2016).

Quadro 2 - Preditor de mortalidade baseado no SCORTEN

Número de parâmetros	Mortalidade (%)
0	1
1	4
2	12
3	32
4	62
5	85
6	95
7	99

Fonte: Adaptado de Wolkenstein et al. (2016).

1.1.7. Complicações:

Desidratação e desequilíbrios eletrolíticos ocorrem secundariamente a enormes perdas não mensuráveis nas áreas desepitelizadas. Infecções bacterianas cutâneas, orais ou pulmonares secundárias podem causar choque séptico e coagulação intravascular disseminada. O cuidado adequado com a ferida é fundamental para evitar a colonização por organismos patogênicos, estando diretamente relacionada à prevenção da sepse, principal causa de mortalidade em SSJ/NET. (8)

Cicatrizes inestéticas, distúrbios de pigmentação e contraturas articulares podem ocorrer após a cicatrização de grandes áreas. A queda das unhas pode resultar em anoníquia permanente. (8)

As sequelas oculares são graves e incluem a formação de pseudomembrana com imobilidade das pálpebras, simbléfaro, entrópio, cicatriz corneana e deficiência visual permanente. Embora na cavidade oral e nos lábios as lesões geralmente evoluem sem sequelas, estenose esofágica, estenose anal, estenose vaginal e estenose do meato uretral podem ocorrer. (8)

1.2. Pênfigos:

O pênfigo é um grupo raro, mas potencialmente fatal, de doenças bolhosas autoimunes mediadas por IgG, nas quais são gerados autoanticorpos contra proteínas responsáveis pela adesão intercelular, as desmogleínas. Podem afetar tanto a pele quanto as membranas mucosas, e têm tendência à progressão e evolução crônica. (22,23)

O termo pênfigo é oriundo da palavra grega "*pênfixo*", que é sinônimo de bolha. Os pênfigos podem ser classificados em quatro tipos principais: vulgar, foliáceo, paraneoplásico e pênfigo por IgA. No Brasil, as estatísticas apontam uma maior incidência do pênfigo vulgar em relação às demais variantes clínicas da doença. (24,25)

Para confecção desse protocolo, foram consideradas como objeto de estudo os dois tipos que são considerados os protótipos do grupo: pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF).

1.2.1. Fisiopatologia:

Os desmossomos presentes na superfície celular são responsáveis pela adesão entre os queratinócitos de toda a epiderme. De acordo com o tipo de pênfigo, determinadas glicoproteínas constituintes dos desmossomos, as desmogleínas, tornam-se antigênicas de maneira idiopática, e induzem a produção de autoanticorpos. (2)

No PF, a bolha surge na camada granular da epiderme, sendo por isso também conhecido como pênfigo superficial. Essa variante cursa com envolvimento cutâneo apenas, no qual autoanticorpos dirigidos contra desmogleína 1 levam ao surgimento de bolhas subcórneas. (25)

Já no PV, a localização da clivagem acantolítica é imediatamente acima da camada mais profunda da epiderme, ou seja, é suprabasal, o que confere um prognóstico menos otimista. Nessa variante, são observados autoanticorpos contra

desmogleína 1 (Dsg1) e desmogleína 3 (Dsg3), o que acarreta envolvimento cutâneo e mucoso na imensa maioria dos casos. (24)

1.2.2. Quadro clínico:

O PF tem predileção por áreas seborreicas, sendo couro cabeludo, rosto e tronco locais comuns de envolvimento. As lesões geralmente começam no tronco, e tipicamente consistem em pequenas bolhas superficiais espalhadas, que rapidamente evoluem para erosões escamo-crostosas. Como as bolhas são superficiais, os pacientes muitas vezes apresentam um aspecto semelhante a um eczema impetiginizado na face e parte superior do tronco (figura 3). (25)

As lesões podem se manifestar de forma localizada ou podem coalescer, atingindo maior superfície corporal. Em sua forma clínica mais grave, o PF progride até envolver toda a pele, como uma eritrodermia esfoliativa. As queixas mais comuns são dor e/ou sensação de queimação nas erosões, e os sintomas sistêmicos geralmente estão ausentes. Ao contrário do PV, o acometimento mucoso é muito raro no PF. (25)

A idade média de início é de 40 a 60 anos, considerando a variante não endêmica do PF. A proporção entre os sexos parece ser equivalente ou quase equivalente, e é raro em jovens. (25)

O PV consiste em uma dermatose relativamente rara, que ocorre com maior frequência após os 40 anos, predomina na raça branca e sua incidência é indiferente em relação ao sexo. Em cerca de 60% dos pacientes, a doença inicia-se com bolhas na mucosa oral, podendo evoluir por meses antes da ocorrência de manifestações cutâneas. (24)

A pele da pessoa diagnosticada com PV sofre um processo acantolítico, ou seja, ocorre uma degeneração intraepidérmica que dá origem a fendas intercelulares que são preenchidas por líquido, resultando na formação de bolhas efêmeras e superficiais. As bolhas são flácidas e, ao se romperem, deixam áreas de erosão superficiais, com prurido ou sensação de queimação, além de dor e odor fétido. Essas lesões apresentam-se em tamanhos variados, podendo ocorrer de forma isolada tendendo, porém, à generalização, tornando-se extensas e disseminadas (figura 4). (24)

Pode ser um desafio diagnosticar clinicamente um PV se não houver envolvimento de mucosas. Os autoanticorpos anti-Dsg1 estão associados às lesões

cutâneas, e anti-Dsg3, às lesões mucosas. Na sorologia, a apresentação predominantemente cutânea apresenta autoanticorpos circulantes anti-Dsg1 em títulos mais elevados em relação aos anti-Dsg3. (26)

O sinal de *Nikolsky* é uma característica importante dos pênfigos, o qual apesar de não ser patognomônico, indica atividade da doença. (24)

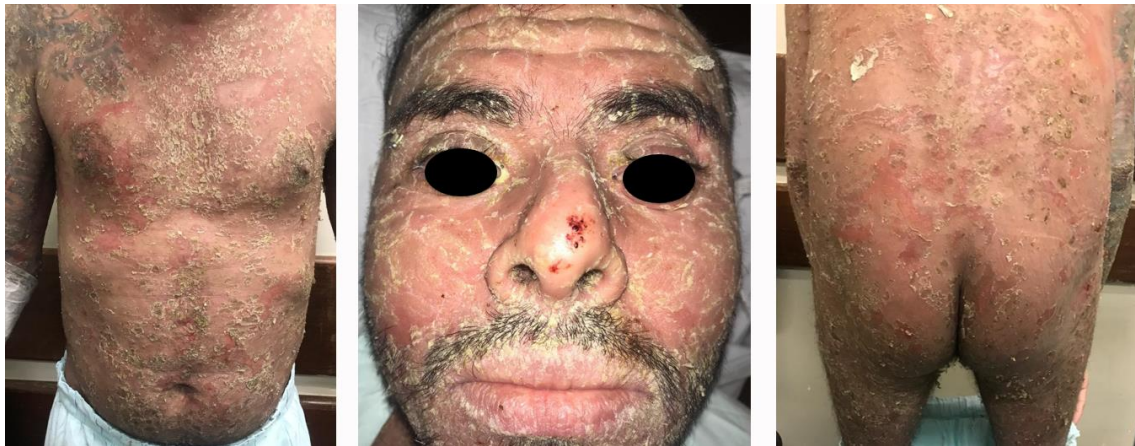


Figura 3 - Quadro clínico PF
Fonte: Acervo HC Unicamp

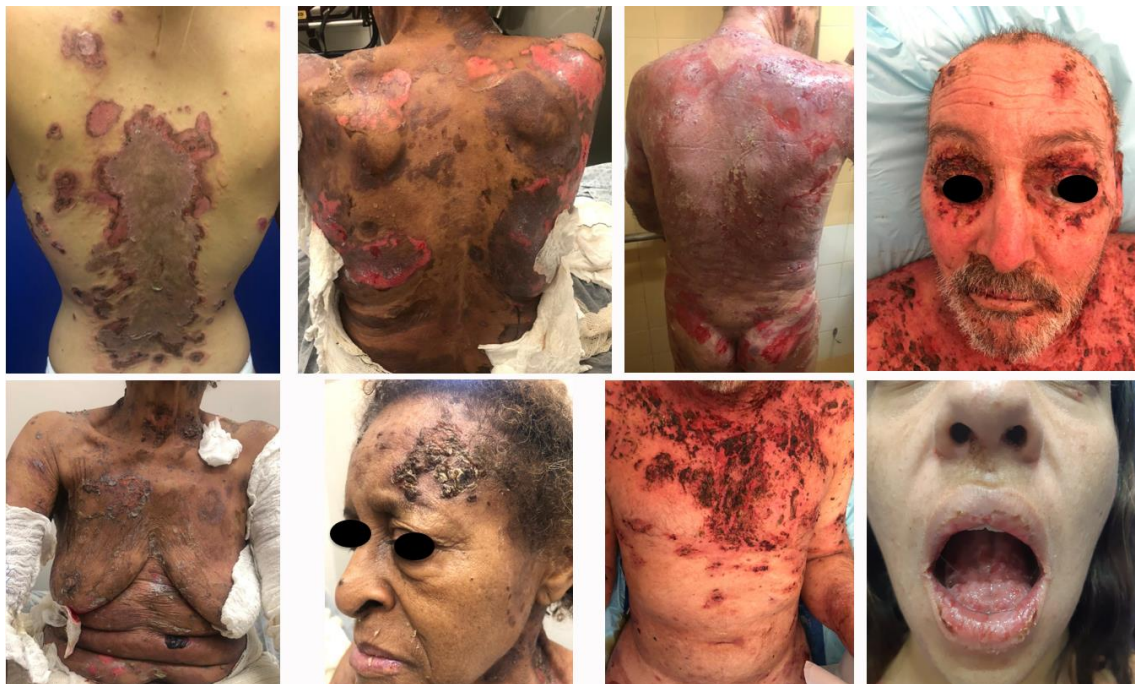


Figura 4 - Quadro clínico PV
Fonte: Acervo HC Unicamp

1.2.3. Histopatologia:

Bolhas intraepidérmicas acompanhadas do fenômeno de acantólise compreendem a principal característica histopatológica das doenças bolhosas

autoimunes denominadas pênfigos. O PF apresenta acantólise subcórnea superficial no estrato espinhoso superior ou granuloso, e leve infiltrado inflamatório na epiderme. No PV encontramos acantólise suprabasal e intraepidérmica, perda de adesão de queratinócitos, granulócitos neutrofílicos e eosinofílicos, além de um pequeno infiltrado perivascular de células redondas encontrado no plexo vascular dérmico superior. (27)

Pode ser necessária a utilização de imunofluorescência direta como ferramenta diagnóstica auxiliar. A imunofluorescência direta é similar entre PV e PF, observando-se uma deposição intercelular de IgG. (27)

1.2.4. Tratamento sistêmico:

A abordagem para o tratamento de PV e PF é semelhante, e visa alcançar uma rápida e sustentada remissão, com resolução das lesões cutâneas e eliminação de anticorpos circulantes. (25)

O emprego dos corticosteroides no manejo dos pênfigos mudou a história e o prognóstico da doença. A mortalidade do PV girava em torno de 75% antes da sua introdução no início da década de 50. (25)

Terapia com corticosteroides tópicos potentes pode ser empregada em quadros localizados e leves. Em casos moderados a graves, a preferência recai sobre corticosteroides sistêmicos em altas doses. (24,25)

O uso prolongado de esteroides sistêmicos pode provocar uma ampla gama de efeitos adversos, como osteoporose, glaucoma, catarata, infecções e distúrbios metabólicos, como diabetes mellitus. Outros imunossupressores como azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida e dapsona têm sido usados como adjuvantes, com o objetivo de reduzir o uso de esteroides o mais precocemente possível. Outras opções para não respondedores ou para pacientes que experimentam efeitos adversos graves aos corticosteroides sistêmicos incluem plasmáfereze, imunoglobulina intravenosa e rituximabe. (28)

A resposta clínica pode ser observada dias após o início do tratamento, embora a cessação da formação de novas bolhas pode levar algumas semanas, com a cicatrização ocorrendo em seis a oito semanas. (25)

1.2.5. Tratamento tópico:

Quando o acometimento da superfície corpórea é muito extenso, a pele desnuda passa a exigir cuidados hospitalares intensivos devido ao elevado risco de infecção e dor local. A terapia sistêmica para os casos graves e o tratamento tópico das lesões localizadas são descritos em vários *guidelines*, porém o manejo tópico do paciente internado ainda é um desafio. (22,23)

1.2.6. Complicações:

Em geral, o óbito dos pacientes com pênfigo é resultante de infecções e/ou de complicações secundárias à terapêutica empregada. (24) As causas mais relatadas de óbito são septicemia, infecções do trato respiratório e doença cardiovascular. (25)

O tratamento também tem como objetivo reduzir as sequelas cutâneas das manifestações de pênfigo. Observa-se uma maior prevalência de distúrbios pigmentares pós inflamatórios em paciente com fototipos mais altos acometidos pela doença. (25)

1.3. Penfigoide bolhoso:

O termo penfigoide foi inicialmente introduzido por Lever em 1953 para descrever uma doença caracterizada pela formação de bolhas, que ocorriam por clivagem subepidérmica, distinguindo-se dos pênfigos, caracterizados por bolhas intraepidérmicas induzidas por acantólise. (29) O penfigoide bolhoso (PB) é a doença bolhosa autoimune com formação de bolhas subepidérmicas mais comum. (22,23)

1.3.1. Fisiopatologia:

O mecanismo que leva à formação das lesões de PB inclui a síntese de autoanticorpos contra antígenos da zona da membrana basal (ZMB), conhecidos como BP180 (180kDa) ou BPAG2, e BP230 (230 kDa) ou BPAG1. Ambos os antígenos são componentes do hemidesmossomo, estrutura que promove a adesão entre a epiderme e a derme. Quando os autoanticorpos se ligam ao BP180, vários mecanismos são ativados, culminando em última instância na liberação de proteases e elastases, que promovem ruptura da ZMB e formação de bolhas. (29)

1.3.2. Quadro clínico:

É caracterizado pela formação de bolhas tensas, geralmente surgindo de lesões eritematosas inflamadas, com prurido intenso. Sua distribuição é simétrica, principalmente em superfícies flexurais dos membros, face interna de coxas e abdômen. O envolvimento mucoso é raro. Geralmente acomete a faixa etária acima dos 70 anos, e não apresenta predileção por sexo (figura 5). (30)

Observou-se um aumento da incidência de PB nas últimas décadas, o que pode ser explicado pelo aumento da longevidade, associado a múltiplas comorbidades e exposição a medicamentos que são potenciais causadores da doença. Além disso, as formas não bolhosas estão sendo mais diagnosticadas, e houve também avanço das técnicas laboratoriais para detecção dos autoanticorpos contra proteínas hemidesmossômicas. (29)



Figura 5 - Quadro clínico PB
Fonte: Acervo HC Unicamp

1.3.3. Histopatologia:

O diagnóstico corre através da associação de critérios clínicos, histopatologia compatível e imunofluorescência direta positiva. (30)

Devem ser biopsiadas bolhas iniciais sobre base eritematosa. Os achados histopatológicos típicos consistem em bolhas subepidérmicas contendo eosinófilos e/ou neutrófilos, associados a um infiltrado dérmico composto por essas células, ou distribuição de eosinófilos ao longo da junção dermoepidérmica. Na ausência de bolhas e nas formas não bolhosas, a biopsia pode se apresentar de forma inespecífica, como a presença de espongiose eosinofílica. (30)

Na imunofluorescência direta, o achado de IgG linear e/ou depósito de C3 ao longo da junção dermoepidérmica apresenta alta especificidade e sensibilidade para essa dermatose, devendo ser obtidos fragmentos de pele perilesional para maior acurácia diagnóstica. (30)

1.3.4. Tratamento sistêmico:

PB é uma dermatose crônica, que tende a evoluir por vários anos caso não seja tratada, cursando com períodos de remissão e recidivas frequentes. Os principais objetivos do tratamento são controlar as lesões cutâneas e o prurido, bem como minimizar os efeitos colaterais graves das medicações, além de reduzir as recorrências e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A idade avançada em pacientes com PB e a presença de potenciais comorbidades (neurológicas, cardiovasculares, neoplásicas, metabólicas e respiratórias) tornam seus casos ainda mais desafiadores. Estreita colaboração entre o dermatologista, o médico assistente e a equipe de enfermagem, em caso de internação hospitalar, é fundamental. (30)

Há evidências de que altas doses de corticoide sistêmico, como prednisona 0,5 a 1 mg por kg por dia, foram eficazes em pacientes com doença extensa, entretanto, podem ser acompanhadas de aumento da mortalidade e efeitos adversos. Outros tratamentos sistêmicos podem ser considerados, como tetraciclina isolada ou em associação com nicotinamida, azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexato, dapsona e ciclosporina. (30)

1.3.5. Tratamento tópico:

Terapêutica tópica pode ser associada à sistêmica. (30) Os objetivos do tratamento das lesões cutâneas no penfigoide incluem prevenir as infecções, reduzir a dor, manter um ambiente adequado à cicatrização, proteger a ferida e minimizar a formação de cicatrizes. Por serem importante fonte de perdas de fluidos e eletrólitos, as erosões extensas devem ser priorizadas no tratamento. (31)

Nos últimos anos, vem sendo discutida a necessidade de um treinamento mais aprofundado sobre o tratamento de feridas para os dermatologistas, a fim de melhor prepará-los para desempenhar um papel ativo na condução de dermatoses graves que cursam com solução de continuidade. (31)

1.3.6. Complicações:

Vemos que a prevalência do PB é muito maior em idosos, população que muitas vezes se apresenta com múltiplas comorbidades e incapacidades funcionais. Complicações relacionadas à doença, tais como infecção secundária com sepse e necessidade de internação hospitalar, ou efeitos adversos dos medicamentos necessários ao controle do PB aumentam em 3,6 vezes a mortalidade nestes doentes, quando comparados a indivíduos da mesma faixa etária. Os diagnósticos mais frequentes de alta hospitalar nos doentes internados com PB foram sepse, pneumonia e infecção do trato urinário. (29)

1.4. Pioderma gangrenoso:

Em 1930, a entidade pioderma gangrenoso (PG) foi descrita pela primeira vez por Brunsting, Goeckermann e O'Leary, como ulceração de pele estéril e crônica de origem desconhecida. (32)

PG foi considerado "nome impróprio" em um artigo de revisão, pois nem infecção nem gangrena são manifestações da doença, apesar do nome. (33,34,35) Essa condição foi denominada pioderma neste primeiro momento porque era considerada uma infecção bacteriana estreptocócica. A causa atualmente é reconhecida como não infecciosa, consistindo em uma dermatose neutrofílica inflamatória, embora possa ocorrer colonização bacteriana secundária. (36)

Compreende uma entidade rara, frequentemente não diagnosticada, com uma incidência de três a dez por milhão, e muitas vezes associada a uma doença sistêmica subjacente, como doença inflamatória intestinal, doenças reumatológicas autoimunes e/ou malignidades em 50% dos casos, sendo os casos restantes classificados como idiopáticos. (37) A associação mais frequente é com doença inflamatória intestinal. (33)

É uma doença crônica, debilitante, sendo uma condição cutânea caracterizada por evolução rápida, com úlceras destrutivas, dolorosas, e que resultam em cicatrizes severas. (37)

1.4.1. Fisiopatologia:

A etiologia é pouco clara até hoje, podendo inclusive ser multifatorial. (33) Uma das hipóteses descreve a deposição de complexos proteicos nos vasos dérmicos, causando ativação leucocitária e subsequentemente um processo inflamatório

perivascular, que se manifesta clinicamente na forma de PG. Uma hipótese concorrente suspeita de um antígeno desconhecido que reage de forma cruzada com componentes dérmicos, desencadeando o desenvolvimento de ulcerações por meio de processo inflamatório. (40)

Sabe-se que o trauma localizado geralmente atua como gatilho, como por exemplo, cirurgias que levam a ulcerações necróticas que rapidamente progridem, com tendência à disseminação centrífuga. (34,35) A patergia é uma marca registrada da doença, resultando no aparecimento das lesões após pequenos traumas. Sendo assim, minimizar o trauma na condução das úlceras é importante. (38)

1.4.2. Quadro clínico:

As lesões de PG são predominantemente localizadas nas extremidades distais, embora lesões no rosto, incluindo olhos e ouvidos, no pescoço, bem como lesões periestomais, também tenham sido descritas. São mais comuns na parte inferior das pernas, principalmente na região pré-tibial. (32,35) É discretamente mais prevalente no sexo feminino e seu pico de incidência ocorre entre 20 e 50 anos. (35,36)

A úlcera se inicia como uma pústula folicular, que aumenta rapidamente de tamanho, associada a necrose do tecido. A pele adjacente apresenta eritema, infiltração e edema. Além disso, as bordas da ulceração são tipicamente solapadas de coloração violácea ou azulada. Uma capa purulenta se forma sobre a lesão, que rapidamente se torna fétida devido a infecção secundária (figura 6). (35,36) Geralmente a dor é uma característica marcante, podendo ser acompanhada por mal-estar e febre baixa. Se manifesta como feridas únicas ou múltiplas e podem ser precipitadas por patergia (36), caracterizada pelo surgimento em locais da pele danificados por trauma, cirurgia ou punção venosa. Geralmente evoluem com cicatrizes cribriformes atróficas. (39)

O curso clínico pode seguir dois padrões: um explosivo, com rápida disseminação de lesões, ou uma propagação indolente e gradual. (35)

Existem cinco variantes clínicas do PG: ulcerativa, pustulosa, bolhosa, vegetativa e periestomal. (33) A mais comum é a ulcerativa. Essas diferentes manifestações exibem diferentes progressões da doença, o que pode tornar mais difícil planejar o tratamento. (34)

A classificação de acordo com o curso do PG tem relação com a doença de base presumida. O tipo ulcerativo, com bordas solapadas, halo eritematoso e base

purulenta frequentemente acompanha-se de dor intensa e está associado a doença inflamatória intestinal, artrite, malignidades ou gamopatia monoclonal em cerca de 70% dos casos. Em contraste, PG pustuloso, caracterizado por pústulas grandes de 0,5-2 cm circundadas por um halo eritematoso pode estar presente em casos de retocolite ulcerativa, policitemia vera, doença hepatobiliar ou pioestomatite vegetante. Discrasias hematológicas muitas vezes cursam com o subtipo bolhoso, cuja apresentação com bolhas superficiais dolorosas que progridem para erosão e ulceração superficial, determinam mau prognóstico. A forma vegetativa, que se apresenta como uma lesão superficial sem bordas bem definidas, não parece estar ligada a qualquer outra doença subjacente. (32) As lesões frequentemente reaparecem com exacerbação da comorbidade associada. (34)



Figura 6 - Quadro clínico PG

Fonte: Acervo HC Unicamp

1.4.3. Diagnóstico:

O diagnóstico de PG frequentemente é resultado da exclusão de outras doenças. Exames laboratoriais e biópsia podem auxiliar a excluir outras causas potenciais de ulceração. (34,35,40)

O diagnóstico diferencial deve levar em consideração doenças que podem mimetizar a aparência clínica de PG: oclusão vascular ou doença venosa, vasculite, neoplasias, doenças infecciosas, injúria de origem exógena e paniculite factícia. (35)

O fenômeno da patergia pode ser usado para fins diagnósticos. O resultado negativo do teste não exclui a presença de PG, uma vez que ele é positivo em apenas 20% dos pacientes. (40)

1.4.4. Histopatologia:

O neutrófilo é a marca citológica do PG. Biópsias de pele revelam edema e inflamação, com neutrofilia maciça. Pode também haver ingurgitamento e trombose de vasos de pequeno e médio calibre, necrose e hemorragia. O denso infiltrado de leucócitos polimorfonucleares leva à formação de abscesso e necrose liquefativa. As lesões evoluem para dermatite granulomatosa supurativa e regridem com proeminente fibroplasia. Em úlceras totalmente desenvolvidas, há evidente necrose tecidual, com infiltrado de células mononucleares circundantes. (35)

1.4.5. Tratamento sistêmico:

O PG é uma entidade de condução desafiadora, muitas vezes exigindo terapia imunossupressora a longo prazo. (38)

O tratamento básico inclui terapia para a doença subjacente (32), pois o controle da doença inflamatória associada pode resultar em resolução efetiva do PG. (34) Se esta não for curável, a imunossupressão sistêmica, especialmente com corticosteroides em altas doses ou como pulsoterapia, tem sido útil para lesões extensas. (32) Prednisolona é a droga de escolha, e doses como 100-200 mg/dia podem ser necessárias inicialmente. (35)

Associações de esteroides sistêmicos com drogas imunossupressoras (ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida) ou outros agentes (dapsona, clofazimina, minociclina, colchicina, micofenolato de mofetil, imunoglobulinas intravenosas) constituem a base do tratamento. (32,40,41) Entretanto, o arsenal atualmente disponível está longe de ser satisfatório, com dificuldade de adesão e efeitos adversos significativos. (39)

1.4.6. Tratamento tópico:

Apesar de corticoides tópicos de alta potência e intralesionais serem usados nas formas localizadas, não há padronização dos cuidados locais, e muitos casos são erroneamente conduzidos com desbridamentos extensos. Cuidados locais com a ferida são fundamentais para prevenir e tratar complicações como infecção secundária. (42)

Pacientes portadores dessas dermatoses graves, ora comportando-se como grandes queimados, ora como imunossuprimidos, apresentam longos períodos de

internação e mortalidade elevada. Embora o tratamento sistêmico dessas doenças esteja bem estabelecido na maioria das vezes, uma terapêutica tópica direcionada pode trazer benefícios adicionais. Faz-se necessário, portanto, a padronização racional do manejo tópico das lesões cutâneas, buscando redução de complicações, menor tempo de internação e reabilitação precoce.

2. OBJETIVOS:

2.1. Objetivo Geral:

Elaborar um protocolo hospitalar de cuidados tópicos e curativos para pacientes com as seguintes dermatoses graves: a) doenças bolhosas: PV, PF e PB; b) reações graves a drogas: SSJ e NET; c) pioderma gangrenoso.

2.2. Objetivos específicos:

- a. Realizar revisão narrativa sobre as dermatoses supracitadas, relacionada a tratamentos tópicos e curativos;
- b. Disponibilizar as orientações encontradas na revisão da literatura, possibilitando a elaboração de um protocolo de cuidados tópicos e curativos baseado em seu nível de evidência e grau de recomendação, que poderá ser aplicado futuramente aos pacientes do Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp.

3. MÉTODOS:

O projeto foi desenvolvido em duas etapas.

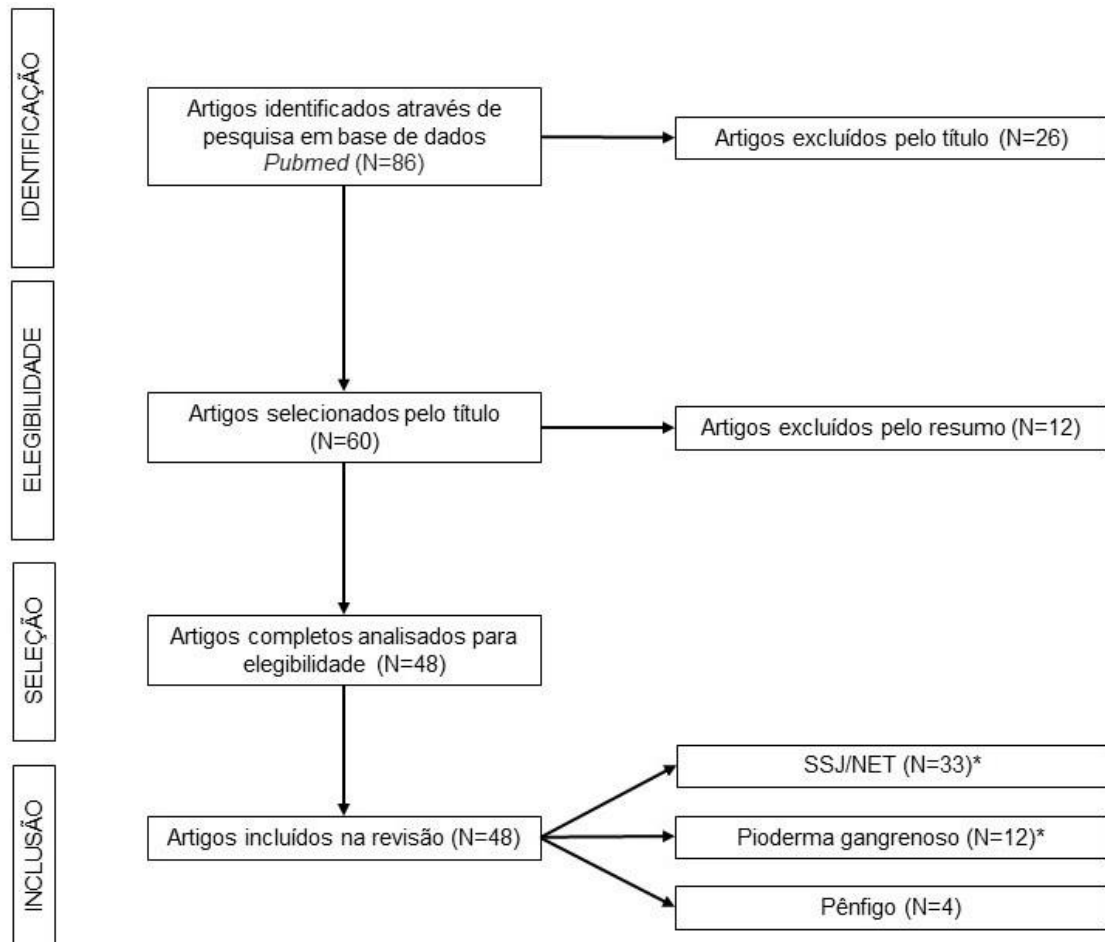
3.1. Primeira etapa:

Revisão narrativa da literatura sobre cuidados tópicos e curativos nas dermatoses estudadas (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, penfigoide bolhoso, pioderma gangrenoso), através de pesquisa na base de dados eletrônica *PubMed*, sem delimitação de período e idiomas, utilizando a seguinte estratégia de busca: *MeSH Terms* em inglês das dermatoses estudadas (“*Pemphigus*”, “*Pemphigoid*”, “*Bullous*”, “*Stevens Johnson Syndrome*”, “*Pyoderma Gangrenosum*”), incluindo seus sinônimos, e cruzamento utilizando o operador booleano “AND” com os seguintes *MeSH Terms* em inglês relacionados à terapêutica tópica: “*Wound Healing*”, “*Re-Epithelialization*”, “*Therapeutics*”, “*Bandages*”, “*Hydrocolloid*”, “*Biological Dressings*”, “*Occlusive Dressings*”, e seus sinônimos. Após identificação dos estudos por meio da estratégia de busca, deu-se início à triagem com leitura de títulos e resumos, sendo excluídos os que não respondiam ao objeto de estudo/questão de pesquisa (figura 7).

Essa etapa identificou, dentro do grupo das dermatoses bolhosas, três estudos sobre pênfigo vulgar e um estudo sobre pênfigo paraneoplásico, e não resultou artigos sobre as outras doenças bolhosas autoimunes que eram objeto de estudo (pênfigo foliáceo e penfigoide bolhoso).

Após essa busca inicial no *Pubmed*, foi optado por realizar uma segunda pesquisa em outras bases de dados (*Scielo*, *EMBASE*, *BIREME* e *Web of Science*), a fim de complementar a revisão com mais artigos relacionados às dermatoses bolhosas, e também agregar ao protocolo estudos que utilizaram tratamentos tópicos mais compatíveis com a realidade brasileira, com ênfase no sistema público de saúde, no qual está inserido o Hospital de Clínicas da Unicamp. Nessa etapa da revisão narrativa, após exclusão de artigos não relacionados ao tema e das duplicidades, foram escolhidos para leitura na íntegra um total de 16 artigos (figura 8).

Com relação ao desenho dos estudos selecionados, foram identificados apenas quatro ensaios clínicos e duas revisões sistemáticas. Os outros artigos consistiam em 11 revisões, 6 *guidelines*, 9 revisões retrospectivas de casos e 32 séries e relatos de casos (quadro 3).



* Um dos artigos encontrados abordou as duas dermatoses

Figura 7 - Triagem dos estudos (*Pubmed*)

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir da busca na plataforma *Pubmed*

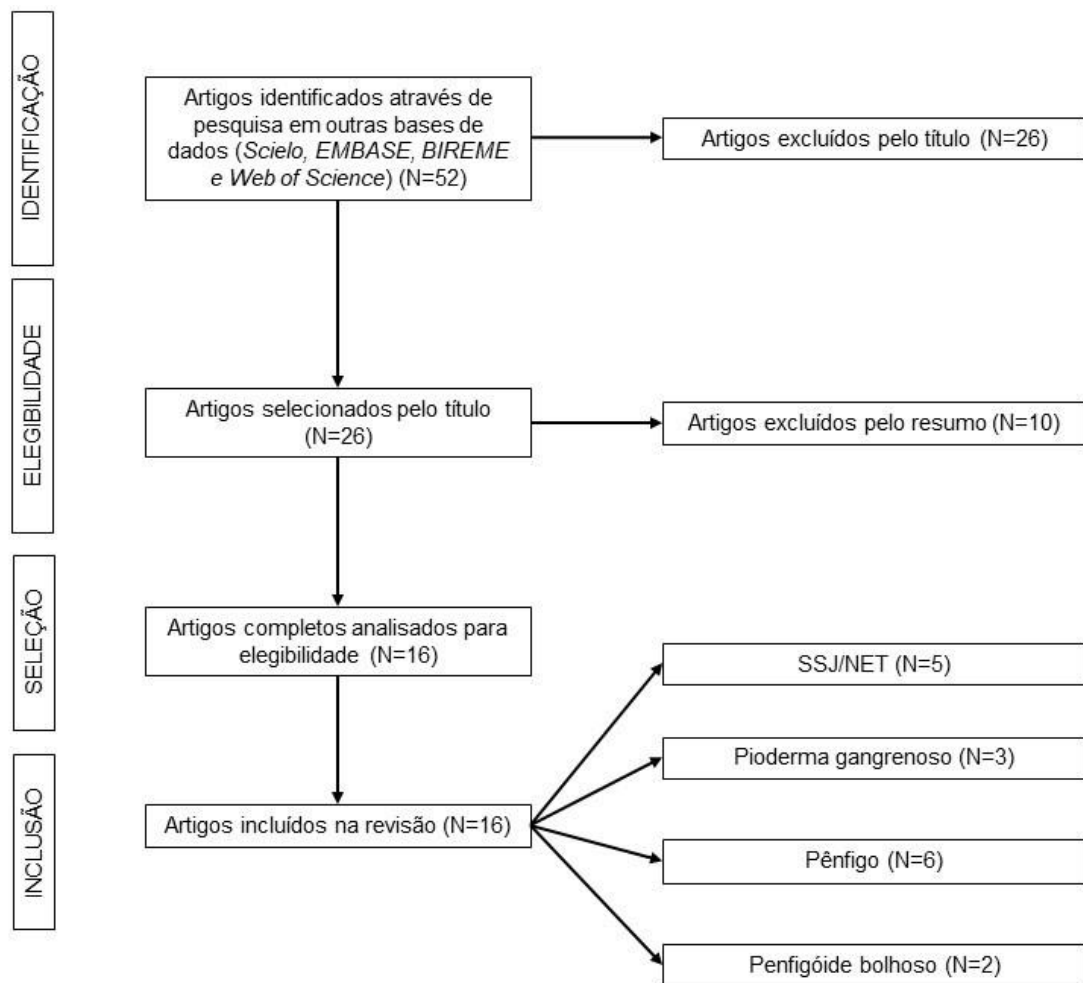


Figura 8 - Triagem dos estudos (*Scielo, EMBASE, BIREME e Web of Science*)

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir da busca nas plataformas *Scielo, EMBASE, BIREME e Web of Science*

Quadro 3 - Desenho dos estudos selecionados

	SSJ/NET*	Pênfigo	PB	PG*
Ensaio clínico	3	0	0	1
Revisão sistemática	2	0	0	0
Revisão	8	2	1	1
Revisão retrospectiva de casos	9	0	0	0
Guideline	3	0	1	2
Série e relato de casos	16	5	0	11
Total	41	7	2	15

* Um dos artigos encontrados abordou as duas dermatoses

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

3.2. Segunda etapa:

A partir da revisão de literatura e seleção criteriosa dos artigos (primeira etapa), foi elaborado um modelo de protocolo assistencial para ser futuramente implementado no cuidado dos pacientes com as dermatoses estudadas internados no HC da Unicamp. Para confecção desse produto, levamos em consideração principalmente dois atributos dos estudos escolhidos. O primeiro deles foi o nível de evidência (NE) e grau de recomendação (GR) dos artigos, segundo a classificação de *Oxford* (quadro 4) (43). Em segundo lugar, buscamos alinhar, dentro do possível, as evidências encontradas sobre cuidados tópicos e curativos, com a disponibilidade, o acesso e o custo desses tratamentos, de forma a tornar o protocolo factível e compatível com a nossa realidade no Hospital de Clínicas da Unicamp.

Esse projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Unicamp, sob o CAAE 33581820.7.0000.5404, em julho de 2020.

Quadro 4 - Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"		
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamentos/Prevenção
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle
	3B	Estudo Caso-Controlle
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais) Opinião de especialistas

Fonte: Adaptado de *OCEBM Levels of Evidences Working Group*. (43)

4. RESULTADOS:

4.1. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET):

4.1.1. Introdução:

Os pacientes com SSJ e NET são muito semelhantes aos grandes queimados pois seu acometimento cutâneo se assemelha a uma queimadura extensa de segundo grau, com destruição total da epiderme e de parte da derme. Embora diferentes do ponto de vista histológico e da evolução temporal das lesões, essas entidades se assemelham por apresentar perda da barreira protetora contra agentes externos, perda de fluidos e, conseqüentemente, pacientes com tais doenças apresentam uma maior suscetibilidade a infecções. Assim, em ambos os tratamentos, recomenda-se a correção de possíveis distúrbios hidroeletrólíticos, manutenção do volume de fluidos, monitoramento da função respiratória, suporte nutricional e, principalmente, limpeza e estimulação da cicatrização de lesões cutâneas. (5)

4.1.2. Quarto, temperatura do ambiente e superfície de suporte:

Os pacientes com SSJ/NET devem ficar em quarto isolado, com precaução de contato, a fim de facilitar os cuidados com a barreira cutânea e diminuir o risco de infecções nosocomiais. (1,15) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**

O quarto isolado também facilita o controle da temperatura do ambiente, que deve ficar entre 25°C e 28°C, faixa na qual ocorre menor gasto energético e, conseqüentemente, menor disfunção termorregulatória em pacientes acometidos por SSJ/NET. (1,18) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**

Superfícies de suporte como cama e colchões especiais oferecem uma série de vantagens no tratamento da SSJ/NET. Mecanismos de alívio de pressão evitam traumas e reduzem a necessidade de mudança de decúbito. (1,8,18) Além disso, ferramentas como fluxo de ar laminar e grânulos com propriedades bactericidas parecem reduzir os riscos de sepse. (51) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**

4.1.3. Manejo da dor: (Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)

A dor, secundária ao descolamento epidérmico em topografia cutânea, mas também nas membranas mucosas, é frequentemente intensa, com piora relatada durante mobilização, banho, curativos e instalação de dispositivos invasivos. (2,46)

O componente álgico muitas vezes é subestimado, mal avaliado e até "negligenciado". O uso de analgésicos potentes costuma ser adiado pelo medo da insuficiência respiratória induzida por morfina, além do risco de outras complicações clínicas na fase aguda. (2)

Em alguns serviços, pacientes com NET são inicialmente sedados, intubados e submetidos à ventilação mecânica, por analogia aos métodos de tratamento de grandes queimados. Porém, na experiência de um centro de terapia francês, a intubação consiste em um fator de risco adicional de complicações sépticas, optando por não sedar a grande maioria dos pacientes atendidos em um contexto de destacamento epidérmico extenso, inclusive na fase aguda, e aplicar uma avaliação que permite o gerenciamento diário específico da dor. Apesar deste estudo ser focado na NET, os autores afirmam que métodos de suporte semelhantes podem ser usados em dermatoses bolhosas extensas. (2)

Valeyrie-Allanore et al. (2011) relatam sua prática de realizar uma avaliação numérica da dor a cada quatro horas. Se a intensidade da dor for inferior a quatro, analgésicos recomendados pela OMS como nível 1 ou 2 (exceto anti-inflamatórios não esteroides – AINES, devido ao potencial de lesão renal e gástrica e risco de sangramentos internos) são administrados regularmente a cada seis ou oito horas (quadro 5). (2,52) Isso deverá ser adaptado a quaisquer variações da intensidade dolorosa detectada pela avaliação numérica periódica. Entre os analgésicos de nível 1 ou 2, o paracetamol é a primeira escolha. Diante da falha deste, administrar tramadol enteral ou intravenoso. Qualquer dor graduada como igual ou maior do que quatro justifica o início da terapia com opioide intravenoso. (2)

É importante envolver a equipe de dor do hospital desde o início do seguimento do paciente. Procedimentos como troca de curativos e banho podem exigir doses adicionais de analgesia. (1) Uma opção é realizar morfina 0,1 mg/10 kg em *bolus* intravenoso, 30 minutos antes das intervenções. Se necessário, associar outros analgésicos mais potentes. (2) A sedação deve ser realizada por profissionais capacitados e familiarizados, em um ambiente seguro e monitorado, como UTI, sala de cirurgia ou centro de queimados. (1)

Em um contexto de estresse significativo, o uso de ansiolíticos em paralelo com tratamentos analgésicos pode melhorar significativamente a angústia e a percepção da dor aguda. (2)

Quadro 5 - Escala de analgesia

Escala analgésica OMS 1982			
Nível	Categoria	Protótipo	Substitutos
1	Não opiáceo	AAS	AINES/Paracetamol
2	Opiáceo fraco	Codeína	Tramadol
3	Opiáceo forte	Morfina	Metadona/Fentanil/ Oxycodona

Fonte: Adaptado de https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_dor.pdf. (52)

4.1.4. Cuidados oculares:

Avaliação oftalmológica diária (12) ou a cada 48 horas é indicada. (2) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)**

Deve ser realizada lavagem dos olhos com soro fisiológico e utilizadas lágrimas artificiais, pomada à base de vitamina A ou à base de dexpanthenol (2,18). Se necessário, remover pseudomembranas com anestesia local prévia. As infecções oculares devem ser tratadas com instilação de antibióticos. (2) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

Mesmo após a cicatrização e alta do paciente, o seguimento oftalmológico é necessário para evitar sequelas a longo prazo, como sinequias e obstrução do ducto lacrimal. (18)

4.1.5. Cuidados com a cavidade oral:

O envolvimento oral na SSJ/NET é caracterizado por dor, enantema da mucosa, com formação de bolhas e exulcerações subsequentes. Acometimento da língua e do palato são frequentemente observados. Nos casos graves, o envolvimento mucoso pode se estender à orofaringe, laringe, trato respiratório e esôfago. Alimentação e ingestão líquida costumam ser gravemente comprometidas pelo envolvimento oral. Se tolerados, os alimentos ingeridos precisam ser macios, úmidos e com baixa acidez. (1) Sonda nasogástrica pode ser alocada para melhorar a analgesia em caso de dor oral intensa. (2) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

Cuidados orais locais são medidas de suporte empíricas. Podem ser usados emolientes, analgésicos e antissépticos tópicos. Em uma série não controlada de pacientes com doenças bolhosas afetando a cavidade oral, incluindo SSJ/NET, corticosteroides tópicos mostraram reduzir a inflamação. Tais medicações são

amplamente prescritas nessas doenças, mas as evidências relacionadas ao seu uso são limitadas. Considerar o uso de um corticosteroide tópico quatro vezes ao dia, como por exemplo, betametasona 0,5 mg diluído em 10 ml de água, bochechar essa preparação por três minutos e desprezar após. Uma opção mais potente pode ser necessária durante a fase aguda, com propionato de clobetasol 0,05% misturado em quantidades iguais com orabase. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

Outras medidas incluem aplicar um umectante nos lábios a cada duas horas; higienizar a cavidade oral diariamente fazendo bochechos com solução salina morna, ou passar suavemente uma esponja nos sulcos para reduzir o risco de fibrose e consequentemente formação de cicatrizes; usar um enxaguante ou spray oral anti-inflamatório contendo cloridrato de benzydramina (Flogoral®) a cada três horas, principalmente antes das refeições. (1) Se não houver controle adequado da dor, uma preparação anestésica tópica, como a lidocaína geleia a 2%, 15 ml por aplicação, pode ser usada como alternativa. (1,2) Se ainda assim o controle algico for insuficiente, preparar solução para bochechos com 500 ml de morfina e 500 ml de soro fisiológico 0,9% e usar como enxaguante bucal três a quatro vezes ao dia. (2) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

Um antisséptico oral duas vezes ao dia para reduzir a colonização da mucosa deve ser empregado. Agentes disponíveis incluem enxaguante bucal com peróxido de hidrogênio a 1,5%, ou digluconato de clorexidina a 0,2%. Fazer uma diluição da clorexidina a 50% pode melhorar a aderência a este tratamento. (1,2,18) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**

Infecção secundária por *Candida* deve ser tratada com suspensão oral de nistatina 100.000 unidades, quatro vezes ao dia, durante uma semana, ou gel oral de miconazol, cinco a 10 ml, após a alimentação, na mesma posologia. Dificuldade na cicatrização da mucosa oral deve levantar suspeita de infecção secundária ou reativação de herpes vírus. A citologia de *Tzanck* pode ser usada para auxílio diagnóstico nesses casos, e o tratamento realizado com Aciclovir 400mg três vezes ao dia, ou Valaciclovir 500 mg duas vezes ao dia, por sete dias se primo-infecção ou cinco dias se reativação. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

Cicatrizes labiais e intraorais, que podem restringir a abertura da boca, são possíveis complicações a longo prazo. A Síndrome de Sicca, como consequência de

danos às glândulas salivares menores, pode ser observada em até 40% dos pacientes. (1)

4.1.6. Cuidados com a região genital: (Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)

Recomenda-se aplicar emolientes regularmente na pele e mucosa urogenital, a cada quatro horas, na fase aguda. Uma opção é utilizar vaselina. (1,2) Os corticosteroides tópicos podem ser úteis para reduzir a inflamação local. (1)

Curativos apropriados como Mepitel®, Adaptic®, Agederm® ou gaze vaselinada podem ser usados nas áreas exulceradas da vagina e vulva, para prevenir sinequias e reduzir a dor. Se necessário, romper as sinequias iniciais sob anestesia local. (1)

Catéter urinário deve ser inserido em caso de dano ao meato, a fim de limitar a sensação de queimação causada pela micção e prevenir a estenose uretral. (1,2)

4.1.7. Cuidados com a pele:

I. Introdução:

O tratamento ideal da pele com bolhas é uma questão importante discutida na literatura. (48) No passado, era realizado apenas o tratamento sintomático desses pacientes, não sendo utilizadas coberturas cutâneas. Gazes umedecidas com substância oleosa eram usadas em alguns casos, com cicatrização satisfatória. Tratamento com antissépticos como acetato de mafenida e sulfadiazina de prata eram contraindicados, devido ao temor quanto a possíveis reações alérgicas, com a possibilidade de piorar a condição de base e de atraso na reepitelização pela iodopovidona. (49)

Em 1995, o autor Kuncan determinou como condição *“sine qua non”* do tratamento da NET realizar desbridamento e cobertura da derme. (13) A oclusão precoce das lesões facilita o manejo clínico dos pacientes, evita a perda de fluidos e invasão por bactérias e, ao mesmo tempo, pode acelerar o processo de reparo tecidual e cicatrização, que pode ocorrer dentro de alguns dias ou ser prolongado, levando semanas. (1,5) A cobertura das feridas tem como objetivos evitar dor, desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos, além de permitir a mobilidade do paciente, sem cisalhamento da ferida por estresse. (1,44,53)

A epiderme necrótica é propensa a se desprender, deixando a derme exposta. Portanto, o manuseio cuidadoso da pele é essencial, devendo-se ter a máxima cautela para minimizar forças de tensão aplicadas, especialmente durante a movimentação e posicionamento do paciente. (1)

Existem diferentes abordagens para o cuidado local da pele acometida sem evidências robustas de qual seria superior. Na opção conservadora, a epiderme destacada é deixada *in situ* para atuar como um curativo biológico para a derme subjacente. Nos casos em que predominam as bolhas, seu líquido deve ser aspirado ou esvaziado, permitindo que seu teto se acomode. (1,2,3,53) Segundo esses autores, tal conduta seria capaz de reduzir o tempo de cicatrização e complicações como a despigmentação. O manejo da pele deve ser cuidadoso, podendo ser colocado sobre ela um curativo à base de petrolato para proteção. (55)

Muitos dermatologistas recomendam essa abordagem mais tradicional da epiderme que se desprende, porém, na ocorrência de tecido necrótico extenso com potencial para infecção, uma abordagem mais proativa pode ser benéfica, envolvendo a limpeza da ferida com posterior aplicação de curativos simples ou biológicos. A derme exposta na SSJ/NET produz exsudato e torna-se revestida por detritos necróticos, formando uma crosta, a qual pode favorecer a colonização por bactérias, como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. (1) Sepsé é a principal causa de morte em SSJ/NET, e o manejo adequado das lesões é fundamental para reduzir a colonização por microrganismos patogênicos. Além disso, curativos promovem maior conforto para o paciente e reduzem a necessidade de analgesia. (6)

Estudos sugerem que pacientes com NET apresentam grandes quantidades de ligante Fas CD95 liticamente ativo, que por sua vez parece estar diretamente envolvido com a necrólise epidérmica. Existe a hipótese de que a presença de citocinas no fluido da bolha cause um recrutamento de linfócitos citotóxicos para a epiderme, aumentando a expressão do ligante Fas. Baseado nesse mecanismo, o desbridamento precoce da epiderme e remoção do fluido das bolhas poderia auxiliar no controle da progressão da doença. (3)

A abordagem cirúrgica envolve desbridamento da epiderme destacada sob anestesia geral para remover o material potencialmente infectado, seguido por fechamento fisiológico das feridas usando curativos bio sintéticos, xenoenxerto ou aloenxerto de pele. (1,5,53) Este tratamento mais agressivo pode ser considerado quando a área da epiderme descolada é maior que 30% da ASC, ou após o fracasso

da forma conservadora, caracterizado por deterioração clínica, extensão da área de destacamento epidérmico, infecção local, cicatrização demorada, ou conversão da ferida (quando há progressão espontânea da perda de pele superficial para um defeito cutâneo mais profundo). (1,3)

É importante reafirmar que pacientes com SSJ/NET e pacientes queimados não são idênticos: queimaduras acontecem em um intervalo de tempo muito curto (alguns segundos) e não se espalham após o evento; já a progressão das reações a drogas ocorre ao longo de vários dias. A necrose cutânea é mais variável e muitas vezes mais profunda nas queimaduras. Edema subcutâneo é uma característica incomum nos pacientes SSJ/NET, em contraste com os grandes queimados, provavelmente por acometimento mais brando dos vasos sanguíneos. Uma vez que as lesões são restritas à epiderme e geralmente poupam os folículos pilosos, a reepitelização é mais rápida quando comparada às feridas provocadas por queimadura. (48)

A evolução da NET do pródromo durante a fase aguda até a alta hospitalar geralmente é de duas a quatro semanas. Febre e sintomas semelhantes aos da gripe duram cerca de um a três dias, e ocorrem antes do surgimento das lesões cutâneas. O destacamento da pele progride rapidamente, mas normalmente cessa após dois a três dias. A reepitelização pode começar dentro de alguns dias após o início da lesão, mas geralmente leva de duas a três semanas. Nas revisões da literatura, nenhuma indica o tempo decorrido desde o início da NET até a realização de curativos. A dificuldade em identificar o início exato da doença e o frequente atraso na transferência dos pacientes para a UTI ou centro de queimados podem constituir vieses para determinar mais precisamente qual o período de cicatrização. (50) O cálculo do tempo de reepitelização das feridas na SSJ/NET comparando diferentes curativos é pouco relatado na literatura. (16)

O curativo ideal contribui para a cicatrização rápida, redução da frequência e do sofrimento durante as trocas e menores custos de mão de obra. (16,17) A maioria dos tratamentos tópicos requer frequentes e dolorosas trocas de curativos. (18) Vários recursos têm sido usados com sucesso na cicatrização de feridas de SSJ/NET, como agentes contendo prata, membranas com silicone e colágeno e substitutos de pele bi laminar semissintéticos. (16,17)

Embora as perdas cutâneas de SSJ/NET possam ser gerenciadas pela unidade de queimados, existem diferenças importantes que podem afetar a terapia tópica. A energia térmica envolvida nas queimaduras atinge a flora bacteriana local. A necrose

epidérmica resultante das reações a drogas ocorre ao longo de um período de dias por um mecanismo desconhecido, não havendo transferência de energia capaz de suprimir a flora residente. O ambiente formado por bolhas repletas de fluido rico em proteínas, associado ao tecido necrótico garante um meio propício para proliferação bacteriana. Como os vasos dérmicos estão íntegros e viáveis, se a necrose por dessecação for evitada, a derme intacta pode fornecer proteção contra as bactérias da superfície. No entanto, pode ocorrer a absorção de endotoxina desses microrganismos, e se houver leucopenia grave, frequentemente presente nesses pacientes, propiciará a diapedese de bactérias através da derme. É, portanto, interessante propor uma abordagem bifásica para o manejo tópico desses doentes. Para aqueles que estão gravemente enfermos com extensa atividade, destacamento cutâneo intenso, instáveis ou severamente leucopênicos, o curso mais seguro é a cobertura de feridas usando terapia tópica que efetivamente reduz e suprime a proliferação bacteriana. A etiologia da leucopenia nesses pacientes não está clara, mas tem íntima associação com o desenvolvimento de complicações sépticas. Pacientes estáveis que passaram da fase aguda, com leucometria adequada, podem exigir apenas proteção e manutenção de um microambiente úmido para permitir a progressão da cicatrização. (45)

Esse painel de especialistas dermatologistas recomendam a abordagem conservadora, defendendo que os mecanismos subjacentes envolvidos na SSJ/NET e queimaduras são diferentes. Estratégias que limitem o número de troca de curativos, superfícies de suporte especiais com controle de pressão e curativos não aderentes são recomendados. Drenagem cuidadosa de bolhas grandes ou doloridas pode ser realizada apenas para conforto. A limpeza nas trocas deve ser suave, com água estéril ou clorexidina diluída. Aplicação de um emoliente, como a vaselina, aumenta a função de barreira, reduz a perda transcutânea de água e estimula a reepitelização. Como alternativa, curativos primários não aderentes impregnados com prata são recomendados por suas propriedades antibacterianas, necessidade reduzida de trocas e maior conforto do paciente. Curativos secundários absorptivos devem ser usados para controle do exsudato. (57)

Nesse estudo selecionado, foram revisados os prontuários de 48 pacientes com diagnóstico de SSJ/NET, admitidos no *Hennepin County Medical Center*, no período de janeiro de 2007 a fevereiro de 2017, a fim de avaliar a gestão e os desfechos dos pacientes tratados nesta instituição. Os tratamentos instituídos incluíram

desbridamento cirúrgico em 27,1% e enxerto suíno em 16,7% dos casos. A remoção cirúrgica do epitélio desvitalizado para criar uma ferida limpa foi realizada nos casos de doença mais grave, com SCORTEN médio de 3,0 em comparação com 2,4 dos demais pacientes. O tratamento de feridas consistiu em limpeza diária em 95,8% dos casos, antibióticos tópicos em 95,8%, emolientes em 83,3%, esteroides tópicos em 20,8% e antifúngicos tópicos em 14,6%. Em relação aos curativos, os não aderentes foram aplicados em quase todos os casos (97,9%), curativos impregnados com prata em 39,6% e não impregnados em 79,2%. Envoltórios secundários foram utilizados em 93,8% dos casos. (7)

Uma grande análise retrospectiva de pacientes com NET tratados durante um período de mais de 22 anos envolvendo 708 pacientes demonstrou grande variabilidade nos tipos de curativos usados e desbridamento *versus* abordagem conservadora. (53)

II. Limpeza da pele e uso de emolientes:

Banho antisséptico deve ser realizado diariamente, a fim de remover as crostas e limitar o risco de infecção cutânea secundária. Limpar as feridas e a pele íntegra irrigando suavemente com água esterilizada aquecida entre 37°C e 39 °C, ou soro fisiológico, ou um agente antimicrobiano como clorexidina 1/5000 (5 ml de clorexidina a 5% por litro de água). Se não for possível o banho, borrifar clorexidina diluída uma vez por turno. Deve-se considerar o uso de formulações em aerossol para minimizar a força de cisalhamento associada a aplicações tópicas, e evitar preparações contendo sensibilizantes ou irritantes. (1,2,56) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

Mesmo quando a epiderme destacada é deixada *in situ* para atuar como curativo biológico, é importante continuar limpando as feridas com água estéril ou solução salina. (3) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)**

Após a limpeza, aplicar uma substância oleosa emoliente em toda a epiderme, incluindo as áreas exulceradas, podendo ser usada uma camada espessa de vaselina, por exemplo. O uso frequente de emolientes em todo o corpo durante a fase aguda tem como objetivos restaurar a função de barreira cutânea, diminuir a perda de água transepidérmica e estimular a epitelização. (1,3) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

III. Produtos e curativos contendo prata:

Propriedades antibacterianas de amplo espectro dos íons de prata são conhecidas e empregadas em tratamentos há muitos anos. Seu mecanismo de ação consiste na ligação à parede celular da bactéria, rompimento do DNA e bloqueio da cadeia respiratória, causando a morte desses microrganismos. (10,15,50) As substâncias mais usadas para esta finalidade incluem a solução de nitrato de prata a 0,5% e a sulfadiazina de prata (SDAg) creme. (15)

Curativos mais modernos revestidos ou impregnados com prata estão sendo cada vez mais usados e sua disponibilidade vem aumentando gradualmente. Sua principal vantagem é permitir a liberação sustentada de íons de prata, reduzindo a frequências das trocas, que na maioria das vezes são dolorosas. (53)

Essa diretriz desaconselha o uso de curativos de prata para áreas muito extensas. A prata é absorvida quando curativos ou cremes são aplicados em feridas abertas, com posterior excreção na bile e na urina, entretanto, não foi possível comprovar que essa absorção em tópicos usados por um período limitado cause efeitos adversos consideráveis. (6) Deve-se, portanto, considerar produtos ou curativos que contenham prata, com atenção ao risco de absorção sistêmica. Neste caso, seu uso deve ser limitado se grandes áreas estão sendo tratadas. (1,53)

a) Sulfadiazina de prata (SDAg) creme: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)

Lesões cutâneas de SSJ e NET muitas vezes são tratadas de maneira análoga às queimaduras e, como tal, cobertura tópica com um agente contendo SDAg é usada para prevenir infecções. Como desvantagens, este produto requer aplicações frequentes, e as trocas de curativos requerem sua remoção prévia da pele afetada para reaplicação de mais creme, o que pode desencadear o sinal de *Nikolsky*, com surgimento de novas lesões, além de dor. Além disso, a sulfa está envolvida em várias reações alérgicas. (15)

Na literatura, a experiência das instituições diverge com relação a essa substância. Em alguns, SDAg foi evitada devido à frequente exposição à sulfa precedendo o quadro de SSJ/NET e a história frequentemente incompleta de ingestão de drogas antes da admissão. Outros centros relataram bons resultados em pacientes sem histórico de exposição prévia à sulfa. (18,45) Efeitos colaterais potencialmente

graves descritos incluem inibição da reepitelização e leucopenia. (18) Além desses, também já foi relatada hemólise aguda em pacientes com deficiência de G6PD. (8)

b) Gaze embebida em nitrato de prata (AgNO₃) a 0,5%: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

Nitrato de prata (AgNO₃) é um produto relativamente simples, com rara possibilidade de reação alérgica. Não há relato de resistência bacteriana associada a essa substância e a epitelização não é inibida. As trocas de curativos, embora sejam desconfortáveis, promovem um desbridamento mais gradual e suave em relação ao desbridamento cirúrgico. (45)

A dificuldade de seu uso pode ser justificada pelas trocas de curativos trabalhosas. Outros eventos adversos associados foram hiponatremia e hipotermia, devido ao resfriamento evaporativo. (45)

De acordo com a experiência de Halebian et al. (1989), na impossibilidade de anestesia geral devido à idade ou ao estado clínico, dificultando uma abordagem tópica mais agressiva com desbridamento e aplicação de substitutos de pele biológicos ou sintéticos, os pacientes foram tratados com curativos de gaze embebida em AgNO₃ a 0,5%, e os resultados não foram significativamente diferentes entre as duas abordagens. (45)

A solução de AgNO₃ a 0,5% não mostrou efeito na patogênese, no curso da própria doença ou na reepitelização. A possibilidade de desequilíbrio eletrolítico, no entanto, requer monitoramento de perto. (18)

c) Aquacel® Ag: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 2A)

Curativos retentores de umidade provaram ter um bom desempenho na gestão de queimaduras de espessura parcial, uma vez que criam um ambiente favorável à cicatrização de feridas, evitam a perda de água por evaporação e ajudam a reduzir a dor. (58)

Aquacel®, constituído de fibras de carboximetilcelulose de sódio, e Aquacel® Ag, hidrofibra com carboximetilcelulose de sódio contendo 1,2% de prata, têm sido usados em feridas por suas propriedades antimicrobianas e antifúngicas. Ambos são curativos retentores de umidade que absorvem água e exsudato formando um gel coeso, que reduz o espaço morto e retém as bactérias distantes da lesão que está sendo tratada. (16)

O Aquacel® Ag possui uma grande área de superfície e estrutura única, que proporcionam uma liberação sustentada de íons de prata na ferida, a qual pode durar até 14 dias. Vários estudos *in vitro* demonstraram atividade antimicrobiana desse curativo contra uma ampla gama de patógenos. (50,58)

Sua aplicação nas feridas ocorre de forma rápida, diminuindo custos com mão de obra e anestesia. Essa facilidade e velocidade, usando apenas agente narcótico, se traduz em redução das despesas e do tempo gasto no procedimento. Além disso, esse curativo requer relativamente poucas trocas, promovendo assim conveniência para a equipe de enfermagem e para o paciente. (58)

Foi relatado um caso de um paciente com NET apresentando 86% da superfície cutânea acometida tratado com sucesso usando exclusivamente Aquacel® Ag, sendo observada rápida cicatrização. As feridas foram inicialmente tratadas com SDAg e, após a transferência para o centro de queimados, Aquacel® Ag foi aplicado em todas as feridas após hidroterapia. Curativos secundários de gazes foram trocados diariamente com auxílio da equipe de enfermagem. Após o tempo necessário para a aderência da cobertura, geralmente 24 horas, o paciente foi autorizado a aumentar sua mobilidade. Como a fisiopatologia da NET mantém a derme intacta com todos de seus apêndices preservados, a epitelização é mais veloz, ocorrendo separação do Aquacel® Ag da pele subjacente espontaneamente, à medida que a cicatrização progride. As partes do curativo que não estavam aderidas foram removidas cuidadosamente com a ajuda de pinça e tesoura durante as trocas. Após sete dias, os curativos restantes foram lavados com hidroterapia, e todas as lesões estavam completamente cicatrizadas oito dias após o início da NET. A pele recém-cicatrizada foi tratada usando umectação com óleo várias vezes ao dia para prevenir a descamação, e o paciente evoluiu sem intercorrências, não sendo observadas cicatrizes ou distúrbios de pigmentação. (58)

A dificuldade de observação das condições da ferida durante o tratamento é uma das desvantagens citadas, no entanto, Aquacel® Ag não é um curativo completamente oclusivo, sendo possível avaliar as lesões cobertas através das características da secreção na gaze usada como curativo secundário, odor e borda da ferida aberta, a fim de identificar possível infecção, minimizando esse risco. Acredita-se que a aplicação precoce do Aquacel® Ag sobre a ferida limpa sob condições estéreis e observação frequente podem ser os fatores mais importantes na redução das taxas de infecção. (58)

Algumas das vantagens de Aquacel® Ag incluem disponibilidade, boa aderência e conforto do paciente, facilidade de aplicação e redução dos custos com hidroterapia. Uma vez aderido, o curativo pode permanecer vários dias na ferida, e não precisa ser removido até que a epitelização se complete. Sendo assim, demonstrou ser um adjuvante eficiente e custo-efetivo no tratamento da SSJ/NET. (58)

Além disso, tal curativo não exerce nenhum efeito negativo sobre a taxa de epitelização na SSJ/NET, porque a mesma ocorre a partir da derme subjacente intacta, e não por migração das bordas da ferida. (58) Aquacel® Ag é atualmente considerado uma cobertura segura e sem eventos adversos graves. (16)

d) Aquacel® Ag associado a gaze vaselinada: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 2A)

Um estudo de Caruso et al. mostrou que 77% de casos de queimaduras de espessura parcial atingiram 95% de reepitelização dentro de 14 dias em média, após aplicação de Aquacel® Ag. Algumas desvantagens foram observadas com esse método quando aplicado a pacientes com NET, incluindo odor corporal da ferida, o que afetaria negativamente a qualidade de vida do paciente, além da dificuldade de avaliar a taxa de cura, que só era possível quando havia o desprendimento do curativo. Dessa forma, algumas adaptações desse método foram implementadas no presente estudo, a fim de melhorar a assistência aos pacientes com NET. (50)

Nove mulheres com NET confirmado histologicamente (acometimento superior a 30% da superfície corpórea) foram tratados em uma unidade de terapia intensiva de queimaduras. Todas receberam hidroterapia seguido por cobertura com Aquacel® Ag e gaze vaselinada, além de uma bandagem elástica de algodão envolvendo todo o curativo. A fim de minimizar a sensação de queimação durante a aplicação inicial do Aquacel® Ag, foi borrifada solução salina estéril sobre ele, permitindo que se formasse um gel, o qual foi capaz de aliviar a dor e manter a umidade do ambiente. Trocas de curativos e avaliação da ferida eram realizadas duas vezes por semana. A eficácia foi estabelecida quando alcançada 95% de reepitelização da área de estudo. Um paciente foi a óbito por sepse grave no terceiro dia, e oito pacientes atingiram mais de 95% de cicatrização das feridas. Todas as feridas cicatrizaram bem, sem a necessidade de enxerto de pele, sendo a duração média para atingir a eficácia de 10,4 dias (variação de 7 a 14 dias). Nenhuma infecção ou reação adversa foi

observada nessa série de casos. Como vantagens, destaca-se a facilidade de remoção do curativo durante a hidroterapia e redução da dor. Com as trocas duas vezes por semana, foi possível avaliar o leito das lesões diretamente e diminuir o odor, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. (50)

O ambiente úmido comprovadamente melhora a cicatrização de feridas. Foi demonstrado que, após a hidratação, Aquacel® Ag formou um gel coeso, que foi eficaz no encapsulamento de grandes populações de bactérias patogênicas sob a superfície gelificada, imobilizando-as. De acordo com essa evidência, foi optado por cobrir as feridas com Aquacel® Ag “hidratado” e usar gaze vaselinada como curativo secundário para evitar o ressecamento do mesmo e garantir sua subsequente fixação no leito da ferida. (50) Além disso, o emprego da gaze vaselinada sobre esse curativo facilita sua remoção, reduzindo traumas sobre a ferida, dor e tempo necessário para sua retirada. (16)

Em 2007, Huang et al. substituíram o creme de SDAg por Aquacel® Ag com gaze com vaselinada no tratamento de casos de NET internados em um centro de queimados. O objetivo principal foi comparar o tempo necessário para atingir 95% de reepitelização usando esses tratamentos, e o objetivo secundário foi compará-los quanto ao custo do trabalho e ao nível de dor durante as trocas de curativos. Este estudo mostrou que Aquacel® Ag com gaze vaselinada diminuiu a dor e o custo de mão de obra, no entanto, esse grupo não apresentou tempo de cicatrização de feridas mais curto em relação ao grupo tratado com creme de SDAg. (16)

e) Curativo de nanoprata (Acticoat®): (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

Nesse material, os íons de prata nanocristalinos são revestidos por 2 camadas externas de malha de polietileno de alta densidade com um núcleo absorvente de poliéster com *rayon*. (15)

O uso de curativos de nanoprata tem como vantagens a capacidade de prevenir infecção, promovendo uma recuperação mais rápida. Podem ser mantidos por até 48-72 horas, reduzindo a dor e o desconforto das mudanças de curativo. Além disso, é um curativo não aderente, que não causa trauma na ferida em cicatrização durante suas trocas. (10)

Um relato de caso publicado em 2017 na *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* mostrou excelente resultado do uso de curativo de

nanoprata (Acticoat®) em um paciente de 47 anos com diagnóstico de NET com acometimento de 70% da superfície corporal. Os curativos foram umedecidos com água destilada, aplicados na pele e mantidos com bandagens de algodão e crepe. Foram realizadas duas trocas com um intervalo de dois dias. A reepitelização foi observada no 5º dia e a cicatrização completa da pele foi observada no 9º dia de internação, com alta hospitalar no 12º dia. (10)

Foi relatado outro caso de sucesso com a aplicação de Acticoat® em um paciente pediátrico com diagnóstico de NET e acometimento de 90% da ASC. Com exceção do rosto, todas as feridas foram cobertas com o curativo umedecido com água no momento da aplicação, e trocado a cada três dias, com sedação consciente. Ele recebeu alta do hospital no vigésimo dia de internação, com cicatrização completa. No seguimento pós alta, foi observada boa aparência das áreas envolvidas, sem cicatrizes, descamação ou manchas. Os autores já tinham experiência com seu uso em pacientes pediátricos com queimaduras, e então, optaram pela sua utilização na NET pelas vantagens oferecidas por esse tipo de curativo. Como um produto de prata, tem um efeito antimicrobiano semelhante ao creme de SDAg ou nitrato de prata. Um fator importante é que, contanto que permaneça umedecido, pode ser facilmente removido, permitindo a avaliação da área envolvida, não havendo a força de cisalhamento necessária tanto para limpar o creme de SDAg para sua reaplicação, quanto para inspecionar a área da ferida. (15)

O centro médico acadêmico da Universidade do Alabama em Birmingham desenvolveu um protocolo de tratamento dos pacientes com SSJ/NET com o objetivo de prevenir a colonização e a infecção, promover cura mais rápida e facilitar o atendimento pela equipe de enfermagem. Desde que foi instituído, há quatro anos, foram observados benefícios como melhora do conforto do paciente, diminuição do tempo necessário para trocas de curativos e redução dos custos do tratamento. Nesse protocolo, é inicialmente realizada limpeza e remoção dos tecidos inviáveis, no chuveiro se o paciente deambular, ou com auxílio de gaze, se o mesmo estiver acamado. Após, são alocados os curativos de nanoprata (Acticoat®) umedecidos com água sobre as lesões, e após um curativo secundário. O curativo de nanoprata deve ser trocado a cada três dias e o curativo secundário é substituído diariamente, até que ocorra a cicatrização das feridas. (59)

f) Mepilex® Ag: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 5)

Mepilex® é um curativo de espuma altamente absorvente, que contém uma camada especial de contato para minimizar a dor e o trauma durante as trocas de curativo. Sua propriedade de absorção de grandes volumes permite mudanças de curativo menos frequentes. Mepilex® Ag, versão que associa a prata, apresenta propriedades antissépticas e antimicrobianas. (53)

Esse tipo de curativo tem sido usado no tratamento de feridas desde 1960 com bons resultados em relação à redução nas taxas de infecção, volume de exsudato e em alguns casos, tempo de cicatrização das lesões. (53)

IV. Curativo hidrocélular (Allevin®, Askina®): (Grau de recomendação C, Nível de evidência 5)

Para preservar o máximo possível a epiderme potencialmente destacável das zonas de apoio do paciente e melhorar o conforto, placas de curativo hidrocélular podem ser aplicadas na superfície posterior do tronco e nádegas. Os benefícios incluem seu efeito analgésico, absorção de serosidades e sua não aderência, além de poderem ficar em contato com a pele por um período de até sete dias, dependendo da quantidade de exsudato. Essas placas também devem ser aplicadas em locais de torniquete previamente à coleta de sangue e infusões, para prevenir o descolamento cutâneo. (2)

V. Fibra de alginato de cálcio e sódio (FACS) (Hidrofibra com alginato de cálcio e sódio Curatec®): (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

A fibra de alginato de cálcio e sódio (FACS), derivada de uma espécie selecionada de alga marrom, é um gel usado como curativo em uma ampla gama de feridas exsudativas, como úlceras de perna, úlceras de pressão e na gestão de feridas cirúrgicas e cruentas (por exemplo, nos locais doadores de pele, cortes, lacerações ou escoriações). (60)

A FACS promove a cicatrização de feridas por vários mecanismos. O primeiro é uma troca iônica na qual o cálcio da fibra de alginato reage com o sódio presente no exsudato ou no sangue e a fibra gradualmente se transforma em um gel, o qual cobre a superfície da ferida e a mantém úmida e em uma temperatura adequada, proporcionando assim um bom ambiente para sua cicatrização. Sua segunda propriedade é a sua alta absorvência, com capacidade de absorver 20 vezes mais

exsudado que o seu próprio peso, cinco vezes mais que o algodão. O exsudato rico em nutrientes vitais é capturado pelo gel de alginato e o crescimento celular é facilitado. (60)

Imamura et al. (1996) observaram vários benefícios com o uso desse curativo em um doente com NET. O paciente sofreu menos estresse físico, psicológico e menos dor nas trocas, pois como geralmente não ocorre infecção e necrose da pele, é possível trocar a FACS a cada dois ou três dias, o que também reduz a sobrecarga da equipe de enfermagem. Os autores acreditam ainda que alguns fatores que promovem a cicatrização de feridas são mantidos e/ou ativados no gel. (60)

A FACS era trocada quando havia sinais de infecção ou quando ela se tornava líquida. O curativo quando infectado produz odor fétido, calor local, e sua cor muda de branco para verde amarelado. Em torno do 10º dia após a aplicação do primeiro curativo, foi observada reepitelização inicial. (60)

VI. Substitutos de pele:

Os substitutos de pele podem ser utilizados para diferentes fins, como uma cobertura para controlar a dor e proteger estruturas profundas, como tendões, ossos, cartilagem e nervos, para promover a reepitelização com uma redução significativa do tempo de cura, e sobre o tecido dérmico, para orientar o reparo e torná-lo o mais fisiológico possível. (41)

Na condução de queimaduras extensas, eles têm sido utilizados com o objetivo de reduzir a dor, o número de trocas de curativos, a quantidade de fluidos administrados, a taxa de infecções, e melhorar a mobilização do paciente. (14) Diante dos resultados obtidos, várias novas abordagens nas quais esses materiais podem ser úteis surgiram recentemente. (41)

Após desbridamento cirúrgico do tecido inviável, a derme frágil exposta pode ser imediatamente coberta com curativos biológicos (aloenxertos cutâneos criopreservados, xenoenxertos suínos) ou sintéticos à base de colágeno. (14,15,18,45)

Tais coberturas têm demonstrado propriedades antibacterianas, diminuição da dor e das perdas calóricas e evaporativas, facilitando a cura em casos graves. (8,18)

a) Substitutos biológicos:

Considerando a semelhança entre as lesões de SSJ/NET e de queimaduras extensas, muito do conhecimento adquirido com o tratamento de pacientes grandes queimados também pode ser usado na condução de reações graves a drogas. Dentre essas opções terapêuticas, destacam-se os substitutos da pele de origem biológica.

Existem diferentes categorias de curativos biológicos, incluindo os aloenxertos (derivados de pele de cadáver), os xenoenxertos (derivados de pele de animais) e membrana amniótica. Assim, considerando a fisiopatologia da SSJ/NET e as vantagens oferecidas por essas coberturas no leito da ferida, esses biomateriais podem ser considerados opções interessantes para o tratamento dessas doenças, facilitando a cicatrização e reduzindo a mortalidade, além de atuar como barreira protetora e diminuir a dor local. (5)

Uma revisão sistemática avaliou o uso dos substitutos biológicos de pele no tratamento de SSJ/NET, avaliando o nível de evidência e dados publicados na literatura sobre o assunto, usando a metodologia de revisão sistemática. Nove artigos foram escolhidos, sete relatos de caso e duas séries de casos, sendo o primeiro com cinco pacientes e o segundo com oito. Um total de vinte pacientes com mais de 45% da ASC acometida receberam tratamento cutâneo com alguma substituição biológica. O envolvimento médio da superfície corporal foi de 73,87% (45% a 90%). Média de 6,1 dias foi o tempo decorrido para a intervenção, a partir do início dos sintomas. Os curativos biológicos usados foram xenoenxerto, aloenxerto e membrana amniótica. Os pacientes permaneceram no hospital por uma média de 29 dias (cinco a 90 dias), com uma taxa de mortalidade de apenas 10% (2% a 20%). Não foi possível calcular o tempo médio de cicatrização por falta de informações em todos os artigos. Apesar do baixo número de artigos localizados, é possível ver uma taxa de mortalidade particularmente baixa em casos tratados com substitutos de pele (10%) se levada em consideração a porcentagem média geral da área corporal afetada desses pacientes (73,87%), já que nessas situações, a literatura indica taxas de mortalidade que variam de 25% a 70%. (5)

a.1) Xenoenxertos suínos: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)

O xenoenxerto suíno é um dos substitutos de pele mais utilizados para lesão térmica e tem sido empregado desde 1960. O produto tem menor custo em relação aos outros substitutos, é disponível e histologicamente semelhante à pele humana.

No cenário das queimaduras, o xenoenxerto suíno demonstrou reduzir o tempo para recuperação das feridas, a dor, o supercrescimento bacteriano, a perda de calor, fluidos, eletrólitos e proteínas, bem como facilitar a mobilização. (14)

O primeiro estudo que comparou resultados de pacientes com SSJ, NET ou sobreposição tratados com xenoenxerto com um grupo controle não xenoenxertado foi o de Young et al. (2016), o qual incluiu pacientes maiores de 18 anos com mais de 19% de superfície acometida, admitidos em um centro de queimados entre 2006 e 2014. Foram oito pacientes submetidos a xenoenxertos comparados com controles históricos que usaram curativos convencionais. Este estudo mostrou que a colocação de xenoenxerto porcino em pacientes com SSJ/NET está associada a uma redução significativa na necessidade de fluido intravenoso, bem como em escores de dor e analgésicos. (14)

Dez crianças com diagnóstico de NET, com acometimento cutâneo entre 50 e 95%, em um centro pediátrico de queimados em Boston foram manejados com curativos biológicos. O princípio utilizado no tratamento foi a prevenção do ressecamento e da infecção das feridas, sendo alocados curativos biológicos nas superfícies cutâneas afetadas previamente limpas. Pouco após a admissão do paciente, a pele era submetida a limpeza, com remoção do tecido necrótico, sob sedação. Após essa etapa, áreas desnudas confluentes foram cobertas com enxerto suíno. Todas as crianças sobreviveram, com período de internação variando de seis a 40 dias. As principais sequelas a longo prazo foram ceratite seca, alterações nas unhas e distúrbios de pigmentação da pele. (51)

Cinco pacientes com diagnóstico de SSJ grave foram tratados no centro de queimados da Universidade de Washington, Seattle, com desbridamento urgente das feridas e aplicação de xenoenxerto suíno imediatamente após a admissão. Todos os pacientes estavam completamente epitelizados após uma média de 18 dias. Na opinião dos autores, o fechamento rápido da ferida com xenoenxerto e os cuidados de suporte permitiram uma rápida reepitelização e diminuição da mortalidade e morbidade. (17)

a.2) Aloenxertos: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)

Apesar da cobertura biológica mais comum usada ser o xenoenxerto suíno, existem relatos de casos reportando o uso de aloenxertos de pele de cadáver humano

(homoenxerto). (4) A literatura mostra que esse tipo de enxerto pode ser usado com sucesso, sendo clínica e histologicamente viável. (18)

Um estudo de Broekhuizen et al. publicado em 1983 mostrou sucesso no uso de homoenxerto de cadáver humano em um paciente com diagnóstico de NET com acometimento de 85% da área de superfície corporal. Esse serviço já tinha experiência no uso de homoenxertos para cobrir escaldaduras de pele, que apresentam semelhança com os casos de NET. O procedimento mostrou ótimos resultados, com diminuição da dor e da perda de fluidos. Seis dias depois que os enxertos foram posicionados, eles foram removidos e foi observado formação de epitélio sob o curativo biológico. Os autores acreditam que o homoenxerto influenciou o curso clínico favoravelmente, facilitando a reepitelização neste caso. Além disso, mostrou-se ser mais fácil de utilizar e superior ao enxerto porcino. (19)

Esse artigo de Spies et al. (2001) relatou sua experiência no manejo tópico de 15 pacientes pediátricos com NET extensa, com uma área de superfície corporal média envolvida de 76%. O cuidado meticuloso das feridas com desbridamento precoce do tecido necrótico e o uso de aloenxerto de cadáver humano como curativo biológico permitiu seu fechamento rápido. Na opinião dos autores, esse material fornece a cobertura ideal da derme exposta, pois é parcialmente incorporada e posteriormente rejeitada com o aumento da epitelização, evitando trocas de curativos frequentes e muitas vezes dolorosas. A maioria dos agentes tópicos usados, como o nitrato de prata, diminui a proliferação de queratinócitos e fibroblastos e, portanto, impede a cicatrização e a reepitelização da ferida. (4)

a.3) Membrana amniótica: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

Vários estudos demonstraram que células amnióticas contêm fatores de crescimento que podem ser eficazes para estimular o crescimento epitelial. Também foi relatado que o âmnio atua como uma matriz para o crescimento dos queratinócitos. Além disso, as membranas servem como uma barreira física contra a excessiva perda de fluidos e proteínas e protegem contra danos físicos e biológicos externos. (61)

Uma paciente com diagnóstico de NET, apresentando 50% de ASC acometida, foi internada em uma unidade de terapia intensiva para cuidados de suporte e tratamento com imunoglobulina intravenosa (IGIV) na dosagem de 1 g/kg/dia, o qual não apresentou resposta satisfatória após cinco dias. Foi então optado por cobrir as áreas de descolamento epidérmico com quatro membranas amnióticas frescas,

obtidas de um parto cesariana, lavadas com solução isotônica de cloreto de sódio, e conservada por 12 horas antes do uso em meio salino com penicilina adicionada. Os resultados de exame físico e exames laboratoriais mostraram melhora dramática durante as 24 horas seguintes, com diminuição acentuada na exsudação de áreas desnudas e controle da dor, com reepitelização completa da pele afetada cinco dias após. (61)

Embora mais estudos sejam necessários para conclusões definitivas, os autores acreditam que as membranas amnióticas podem ser um coadjuvante eficaz no tratamento da NET. (61)

b) Substitutos sintéticos:

b.1) Biobrane®: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)

Com a introdução da Biobrane® em 1979, muitos relatos surgiram posteriormente, descrevendo o uso deste substituto temporário de pele em SSJ/NET. (12) Consiste em um substituto semissintético bilaminar composto por uma camada de silicone semipermeável de 6 mm de espessura cujo papel é funcionar como uma epiderme, e uma camada interna de malha de *nylon* entrelaçada de 306 mm de espessura imbuída de colágeno porcino tipo I. (12,54) A lâmina de silicone possui pequenos poros que permitem melhor controle das perdas, a rede de *nylon* proporciona uma melhor aderência à superfície cutânea, e o colágeno tipo I suíno fornece a flexibilidade necessária para cobertura de regiões próximas às articulações. É um substituto temporário que se adere à lesão, mas que se desprende à medida que a reepitelização prossegue. Sua transparência possibilita a inspeção do leito subjacente com facilidade. (12,13).

As evidências disponíveis do uso de Biobrane® em NET na literatura são limitadas a relatos de casos ou pequenas séries de casos envolvendo 10 ou menos pacientes. Desde 1999, o serviço *Smith and Nephew* no Canadá frequentemente usa Biobrane® em pacientes com NET tratados em seu centro de queimados. O objetivo deste estudo foi revisar essa experiência com o substituto de pele na doença, entre janeiro de 2000 e junho de 2015, através de revisão de prontuários médicos, e principalmente avaliar o tempo para a cicatrização das feridas e as taxas de infecção e sepse associadas ao uso desse curativo. As áreas de epiderme descolada foram removidas manualmente, folhas de Biobrane® foram alocadas sobre as feridas e recobertas por um curativo antimicrobiano, os quais eram substituídos em intervalos

de 48 a 72 horas. Esse estudo identificou que o tempo médio para a cura foi de 13 dias. (12)

É importante ressaltar que apenas um outro estudo, dos autores Boorboor et al., comparou Biobrane® com outros curativos. Eles examinaram retrospectivamente seis pacientes tratados com Biobrane®, comparando-os a oito pacientes gerenciados com curativos antissépticos diários. Não houve diferenças significativas no tempo de reepitelização, tempo de internação ou sobrevivência entre as duas coortes, mas os pacientes tratados com o substituto de pele sintético relataram menos dor entre os dias 2 e 10, foram mobilizados mais precocemente, e apresentaram níveis significativamente maiores de proteína e albumina sérica durante a primeira semana de hospitalização em relação aos pacientes tratados apenas com curativos. (12)

A escassez de evidências disponíveis no estudo do serviço canadense e no de Boorboor et al. (que também foi retrospectivo e não cego), sugere que o tempo de cura não é menor com Biobrane®. Estudos menores, como o de Halebian et al. chegaram a uma conclusão semelhante, observando que a taxa de cura com Biobrane® parecia não ser melhor do que quando usados curativos de nitrato de prata. (12)

Um grupo de Toronto (Peters et al.) publicou no ano 1991 sua experiência com uso de Biobrane® em 10 pacientes com diagnóstico de NET. Em todos os casos a Biobrane® foi deixada intacta até a regeneração da epiderme subjacente, assim, outras trocas de curativos foram evitadas. A Biobrane® se mostrou particularmente eficaz por reduzir significativamente a dor, eliminar a necessidade de novos curativos e facilitar a cura de uma maneira geral. (9)

Esse outro estudo de Bannasch et al. (2004) relatou o tratamento de uma criança de 17 meses com diagnóstico de NET utilizando Biobrane®. O status da ferida foi facilmente monitorado devido à translucidez da cobertura. Dez dias após, o substituto de pele começou a se desprender espontaneamente, e a reepitelização foi observada no 12º dia. (44)

Vários autores apontam as numerosas vantagens desta cobertura nos casos de SSJ/NET, que se enquadra em alguns padrões de um substituto de pele ideal: é fácil de usar, oferece vários efeitos fisiológicos benéficos e melhora o conforto. Uma vez que a membrana é extensível, tanto o tronco quanto as extremidades podem ser adequadamente cobertas. (44) Em resumo, a Biobrane® é uma cobertura sintética

adequada para pacientes com NET, promovendo um ambiente adequado para a reepitelização. (49)

Os quadros apresentados na sequência (6,7,8,9 e 10) sintetizam as principais informações acerca das coberturas usadas na SSJ e NET:

Quadro 6 - Curativos contendo prata (SSJ/NET)

Curativos	N E	G R	Composição	Absorção	Atividade antimicrobiana	Desbridamento prévio	Curativo secundário	Material extra	Intervalo entre trocas	Dor	Preço
SDAg creme	2 C	B	Sulfadiazina de prata creme	Não	Sim	Limpeza	Sim	Não	Diária	Sim	R\$ 23,95 50g
AgN03 0,5%	3 A	B	Gaze embebida em nitrato de prata a 0,5%	Não	Sim	Limpeza	Sim	Não	Diária	Sim	R\$ 38,00
Aquacel Ag®	2 A	B	Hidrofibra com 1,2% de prata (w/w)	Sim (média)	Sim	Limpeza	Sim	Não	7 a 14 dias - quando terminar epitelização Trocar curativo secundário diariamente	Não	R\$ 500,00 10un 15cmx 15cm
Acticoat®	4	C	Ions de prata nanocristalina revestidos com 2 camadas externas de malha de polietileno de alta densidade com um núcleo absorvente de poliéster com <i>rayon</i>	Sim	Sim	Limpeza	Sim	Não	2 a 3 dias	Não	R\$ 2000,00 5un 10cmx 12cm
Mepilex Ag®	5	C	Uma camada de silicone em contato com o ferimento, uma espuma absorvente de poliuretano que contém prata e carbono ativado e uma película permeável ao vapor de água e impermeável a líquidos	Sim	Sim	Limpeza	Sim	Não	7 dias	Não	R\$ 189,00 1un 10cmx 10cm

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

Quadro 7 - Curativos hidrocelulares (SSJ/NET)

Curativos	NE	GR	Composição	Absorção	Atividade antimicrobiana	Desbridamento prévio	Curativo secundário	Material extra	Intervalo entre trocas	Dor	Preço
Allevyn®	5	C	Camada tripla (camada adesiva perfurada de soft-gel em contato com a ferida + compressa hidrocelular absorvente + película externa a prova d'água altamente permeável)	Sim (média)	Não	Limpeza	Sim	Não	7 dias	Não	1 un 20cmx 20cm R\$ 90,95
Askina®	5	C	Camada seca de hidrogel que captura o exsudato e o mantém longe da ferida + camada de espuma que possibilita a evaporação da umidade + camada adesiva hiposéptica de acrílico. Impermeável à água e bactérias e permeável às trocas gasosas	Sim	Não	Limpeza	Pode dispensar, dependendo do exsudato	Não	7 dias	Não	10cmx 10cm R\$ 37,50

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

Quadro 8 - Curativos não aderentes (SSJ/NET)

Curativos	NE	GR	Composição	Absorção	Atividade antimicrobiana	Desbridamento prévio	Curativo secundário	Material extra	Intervalo entre trocas	Dor	Preço
Mepitel®	5	D	Silicone em contato com a ferida	Não	Não	Limpeza	Sim	Não	Até 14 dias	Não	7,5cmx 10cm 1un R\$69,80
Adaptic®	5	D	Malha de acetato de celulose impregnada com emulsão à base de petrolato	Não	Não	Limpeza	Sim	Não	Até 7 dias	Não	7,6cmx 7,6cm 30un R\$ 259,00
Agederm®	5	D	Curativo não aderente impregnado com óleo vegetal poliinsaturado	Não	Não	Limpeza	Sim	Não	Até 7 dias	Não	7,5cmx 7,5cm 1 un R\$ 5,60
Gaze vaselinada (Curatec®)	5	D	Gaze com emulsão de petrolato	Não	Não	Limpeza	Sim	Não	Até 7 dias	Não	7,6cmx 7,6cm 1 un R\$ 7,09

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

Quadro 9 - Fibras de alginato de cálcio e sódio (SSJ/NET)

Curativos	NE	GR	Composição	Absorção	Atividade antimicrobiana	Desbridamento prévio	Curativo secundário	Material extra	Intervalo entre trocas	Dor	Preço
Hidrofibr a com alginato de cálcio e sódio Curatec®	4	C	Composto por fibras de ácido alginico (extraído de algas marinhas marrons). Camada externa de poliuretano + camada interna com gelatina, pectina e carboximetilcelulose e sódica + íons de sódio e cálcio	Sim	Não	Limpeza	Pode dispensar dependendo do exsudato	Não	A cada 2 a 3 dias	Não	10cm x 10cm 1 un R\$ 20,82

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

Quadro 10 - Substitutos de pele (SSJ/NET)

Biológicos											
Curativos	N E	G R	Composição	Absorção	Atividade antimicrobiana	Desbridamento prévio	Curativo secundário	Material extra	Intervalo entre trocas	D o r	Preço
Aloenxerto	2 C	B	Origem cadavérica (mesma espécie)	Não	Não	Sim	Sim, para fixação do enxerto	Grampo	Se desprende espontaneo com epitelização	N ã o	
Xenoenxerto	2 C	B	Origem porcina (espécies diferentes)	Não	Não	Sim	Sim, para fixação do enxerto	Grampo	Se desprende espontaneo com epitelização	N ã o	
Membrana amniótica	4	C	Membranas amnióticas lavadas com solução isotônica de cloreto de sódioe conservada por 12 horas antes do uso em meio salino com penicilina	Não	Não	Sim	Sim, para fixação	Não	Se desprende espontaneo com epitelização	N ã o	
Sintéticos											
Biobrane®	2 C	B	Uma camada de silicone e uma camada interna de malha de nylon entr elaçada contendo colágeno porcino tipo 1	Não	Não	Sim	Sim (para absorver exsudato ou entrega de antibióticos)	Grampo	Se desprende espontaneo com epitelização	N ã o	5 un 5cmx 15cm \$ 585,10

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

4.2. Pênfigos e penfigoide bolhoso:

4.2.1. Introdução:

Os quatro objetivos principais do tratamento de feridas são prevenir infecção, manter o ambiente úmido, proteger o leito da lesão e minimizar a formação de cicatriz. (25)

A limpeza suave é uma prioridade inicial. Pode ser realizada com solução salina ou sabonete antisséptico/antibacteriano duas vezes ao dia. Em seguida, uma pomada emoliente, como uma mistura de vaselina sólida e vaselina líquida em partes iguais, pode ser aplicada diretamente no leito da ferida, ou no curativo. (25)

Acredita-se que seja mais eficaz manter pequenas bolhas intactas, a fim de evitar infecção secundária. No entanto, bolhas grandes devem ser puncionadas e aspiradas com agulha estéril, mantendo seu teto *in situ* para proteção. (25)

Os pênfigos são caracterizados por feridas superficiais, onde o dano é geralmente limitado à epiderme, e o curativo é comparável ao curativo de feridas cirúrgicas, exceto que atenção extra deve ser dada ao fechamento precoce para prevenir perda de fluidos por evaporação, o que pode ser realizado usando curativos retentores de umidade, oclusivos ou semioclusivos, como gaze não aderente, filme

transparente, hidrocolóide e hidrogel. Eles podem ser aplicados diretamente no leito das feridas e ajudam a promover a reepitelização e restaurar a barreira cutânea. (25)

Ao escolhermos um curativo, devemos considerar não só as características da ferida, mas também as propriedades inerentes a cada curativo, como capacidade de absorção, de hidratação, adesividade e conforto. Todos as coberturas usadas em pacientes com pênfigo devem ser não aderentes. (25)

4.2.2. Pênfigo vulgar:

Considerando a especificidade e a complexidade dessa dermatose, algumas equipes médicas contraindicam o uso de curativos nessa clientela, embora tal conduta não minimize o risco de surgimento de novas bolhas, aderência, dor, desconforto e infecções. (24)

Soares et al. (2020) afirmam que a ausência de um curativo expõe a pessoa ao risco de aderência das feridas nas superfícies de contato, além de propiciar infecções, dificuldade de repouso e de mudança de decúbito e, conseqüentemente, formação de lesões por pressão. (24)

De acordo com a pesquisa original de George D. Winters (1962 e 1963), feridas de espessura parcial requerem um curativo úmido não aderente para cobri-las. Além disso, as terminações nervosas na superfície da pele precisam ser cobertas com um ambiente úmido, pois caso contrário, a dor torna-se insuportável. (62)

A característica erosiva das feridas faz com que elas geralmente cicatrizem espontaneamente após o início do tratamento. No entanto, infecção das lesões e úlceras refratárias à terapêutica às vezes são observadas como complicações da doença. (28)

I. Antibióticos tópicos: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

Infecções secundárias consistem em importante causa de morbidade e mortalidade nos pênfigos, seja ela secundária à quebra da barreira cutânea ou à supressão imunológica relacionadas ao tratamento. Colonização e infecção bacteriana da pele podem torná-lo refratário ao tratamento por impedir ou retardar a cicatrização de feridas. A causa mais frequente de óbito nos pacientes com pênfigo é septicemia, geralmente secundária a infecção cutânea por *Staphylococcus aureus*, e sua prevenção é um ponto fundamental na evolução clínica, a qual pode ser facilitada pelo uso de curativos. (24)

Eritema, calor, edema e dor ou sensibilidade local nas feridas sinalizam para possível ocorrência de infecção das feridas, da mesma forma que presença de pus, aumento do exsudato e odor fétido. Sinais sistêmicos, como febre e leucocitose, são indicadores de progressão para bacteremia ou septicemia. Nesses casos, os antibióticos sistêmicos devem ser empregados. (24)

Em relação ao uso de antibiótico tópico, ressalta-se que além de não ter a eficácia comprovada cientificamente no tratamento de lesões, aumenta o risco de alergias, de sensibilidade e de resistência bacteriana relacionada ao seu uso indiscriminado. Atualmente, coberturas contendo prata como antimicrobiano são indicadas para o tratamento tópico das feridas colonizadas. Contudo, convém enfatizar que, em caso de infecção, a antibioticoterapia sistêmica é considerada indispensável. (24)

I.a) Physiotulle® Ag: (Grau de recomendação A, Nível de evidência 1B)

A SDAg é um conhecido composto antimicrobiano com efeito bactericida contra uma ampla gama de microrganismos. Os curativos Physiotulle® Ag contêm SDAg como princípio ativo, a qual é lentamente liberada na ferida na presença de exsudado, promovendo um ambiente úmido extremamente favorável à cicatrização. (63)

Esse ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado comparou curativos com o objetivo de avaliar sua eficácia e segurança na cicatrização de feridas de PV. Curativos com prata (Physiotulle® Ag) foram aplicados nas lesões em pacientes no grupo de tratamento e trocados a cada três ou quatro dias. No grupo controle, as feridas foram cobertas por gaze úmida estéril embebida em solução diluída de iodeto de povidona 0,5%, a qual era substituída por uma nova uma vez por dia. (63)

De acordo com esse estudo, o tempo de internação e o tempo de cicatrização das feridas foram significativamente menores no grupo tratado com Physiotulle® Ag. (63)

I.b) Gel de prata nanocoloidal: (Grau de recomendação A, Nível de evidência 1B)

Em um ensaio clínico controlado randomizado realizado por um grupo iraniano incluindo pacientes com úlceras de PV de difícil cicatrização, o grupo de tratamento usou um gel tópico de prata e o grupo controle fez uso de eosina 2% nas lesões. Em

ambos os grupos, os tratamentos foram aplicados nas bolhas duas vezes por dia ao longo de um período de três semanas. (28)

Os resultados deste estudo indicaram melhora parcial significativa das feridas no grupo de tratamento. Devido o desconforto causado pela eosina 2% nos pacientes, como coceira, irritação e descoloração da pele, houve também maior nível de satisfação entre os pacientes no grupo tratado com o gel de prata. (28)

I.c) Acticoat®: (Grau de recomendação A, Nível de evidência 1B)

Heydar Masjedi et al. (2015) desenvolveram um estudo com o objetivo de investigar a eficácia do Acticoat® em casos de PV, comparando-o à SDAg. Cada curativo foi aplicado em lesões diferentes, no mesmo paciente, sendo que o Acticoat® era trocado a cada cinco dias e a SDAg removida e reaplicada diariamente, por um período total de quatro semanas. Curativos de prata nanocristalina reduziram o tempo de internação hospitalar, além de terem sido eficazes no controle de infecções, prevenção de complicações e promoção de maior conforto nos pacientes tratados com essa estratégia. Uma de suas limitações é seu alto custo, dificultando seu uso em pacientes de baixa renda. (64)

I.d) Aquacel Ag®: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

Curativos de hidrofibra compostos por carboximetilcelulose sódica e prata (Aquacel Ag®) já foram citados como seguros e eficazes no tratamento de queimaduras de espessura parcial e SSJ/NET. Nesse artigo foi relatado um caso de PV com envolvimento de 62% da ASC, que apresentou má resposta inicial ao tratamento sistêmico com corticoide oral e SDAg tópica, evoluindo com melhora do conforto do paciente e cicatrização das lesões com o curativo descrito. (65)

Comparado aos tratamentos tópico tradicionais, o Aquacel Ag® demonstrou muitas outras vantagens. É fácil de aplicar e remover, o que reduz a dor e o desconforto do paciente e economiza tempo durante as trocas de curativos para a equipe de enfermagem. Além disso, através de suas propriedades na cicatrização de feridas, pode contribuir para reduzir o tempo de internação. (65)

É necessário enfatizar que o tratamento foi realizado em conjunto com o tratamento sistêmico, portanto, a melhora clínica do paciente não foi devido à ação do curativo isoladamente. (65)

II. Hidrofibras: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

As coberturas com carboximetilcelulose (hidrofibras) absorvem exsudatos transformando-se em um gel que reduz o atrito aos movimentos. Seu uso apropriado demonstrou otimizar a cicatrização e melhorar o conforto do paciente com PV, reduzindo a fricção, o trauma, a dor e o prurido. (24)

Dois dos artigos destacaram o controle do exsudato com o uso de uma cobertura composta por hidrofibra, destacando que ela aumenta o bem-estar da pessoa acometida pelo PV. Um desses artigos elegeu o aumento do intervalo entre as trocas do curativo, ou seja, a cada cinco dias, como o responsável pela redução do referido desconforto, uma vez que as trocas expõem o paciente à dor. Por outro lado, destaca-se que a pessoa acometida por esta doença usando essa cobertura permanece durante cinco dias sem realizar a higiene corporal, fato que pode provocar grande incômodo. Já o outro estudo atribuiu esse benefício à capacidade de gelificação desse material. Contudo, considerando o nível de evidência desses estudos e o alto custo dessas coberturas, torna-se necessária a realização de estudos clínicos para investigar os reais benefícios, além do custo-efetividade desses curativos. (24)

III. Gaze vaselinada: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

Um artigo com nível de evidência 3 apresentou resultados positivos em relação à promoção do conforto para pessoas com PV. O curativo proposto, a gaze vaselinada esterilizada, que deve ser preparada conforme protocolo, proporcionou redução da dor e do odor, além do aumento da mobilidade. Segundo os autores, tal cobertura deve ser trocada a cada 24 horas, permitindo a higiene diária. O curativo permite a manutenção da umidade necessária no leito da lesão, prevenindo sua aderência, reduzindo o desconforto álgico e, conseqüentemente, melhorando a mobilidade e o padrão de sono do paciente. O exsudato é absorvido pelo curativo secundário, sendo recomendado o uso da compressa estéril, fixada com atadura ou malha tubular. A troca diária do curativo e higienização das lesões com soro fisiológico aquecido a 36°C reduz o odor fétido, o que também confere maior bem-estar. (24)

IV. Hidrogel + gaze vaselinada: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

Blackett (2007) apresentou um relato de caso de uma mulher de 66 anos, com leucemia linfocítica crônica, submetida a quimioterapia, que desenvolveu PV. Seu

tratamento foi baseado nos mesmos princípios dos cuidados com queimaduras, cujos objetivos foram: alívio das dores intensas; prevenção de infecções e diminuição da carga biológica; regeneração da derme e epiderme; proteção da pele perilesional da maceração; estímulo à mobilidade e qualidade de vida do paciente. (62)

Todas as coberturas usadas foram não aderentes. O tratamento consistiu em limpeza da pele e curativo diário utilizando lâminas de hidrogel para fornecer um ambiente úmido. Na sequência, uma gaze não aderente vaselinada foi aplicada sobre as folhas de hidrogel para evitar seu ressecamento e para mantê-la mais estável no leito da ferida. Como resultado, foi observada uma melhora considerável da dor quando foi realizado o curativo, com redução do uso de analgésicos, e não ocorreram infecções. A cicatrização completa das feridas ocorreu após três meses. (62)

V. Corticoides tópicos: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

Artigos com nível de evidência baixo destacam o uso de corticoides tópicos para o controle da doença branda a moderada. Os estudos selecionados consideram o cuidado tópico complementar ao tratamento medicamentoso. (24)

VI. PHMB + *rayon* oclusivo: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

PHMB (polyhexametileno biguanida), também conhecido por Polihexanida, é um polímero sintético, com estrutura similar aos peptídeos antibacterianos, o que resulta em um composto antisséptico e antimicrobiano, capaz de atravessar as membranas celulares das bactérias. Ao penetrar as células alvo, a substância é capaz de se ligar aos ácidos nucleicos, danificando ou inativando o DNA bacteriano. Sendo assim, é eficaz no tratamento de feridas infectadas e/ou colonizadas, permitindo condições propícias para sua melhora, à medida que controla o processo de infecção e inflamação, acelera o tempo final de cicatrização, e auxilia inclusive no controle de odores. (26)

Nesse relato de Lima et al. (2021), publicado em uma revista brasileira, foi optado pelo tratamento das lesões com PHMB, *rayon* (malha não aderente de acetato e celulose) e oclusão, com trocas diárias, em uma paciente na qual foi identificado um padrão compulsivo de manipulação das lesões, com consequente agravamento das mesmas. Houve uma melhora imediata e significativa após dois dias do início da terapêutica estabelecida, que se manteve em evolução, destacando o papel dos

cuidados tópicos complementares, muitas vezes pouco valorizados na condução desses pacientes. (26)

VII. Substitutos de pele sintéticos (Biobrane®): (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

Há apenas um relato do uso do Biobrane® no PV, utilizado em uma paciente que veio à óbito após uma semana da aplicação do curativo. Não foi possível avaliar totalmente os benefícios do produto, mas houve melhora significativa em seus níveis de dor após a aplicação. As limitações desse substituto incluem o custo e o potencial de infecção, já que não possui propriedades antimicrobianas. (66)

VIII. Insulina tópica: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

Em pacientes com PV grave, as erosões podem se estender até a derme, se transformando em úlceras, e seu manejo inclui os cuidados tradicionais com as feridas, como uso de gaze não aderente, filme transparente, hidrocoloide e hidrogel. Apesar dessas medidas, algumas lesões, principalmente aquelas localizadas nas nádegas, podem se apresentar refratárias ao tratamento. Nesse contexto, foi optado por pulverizar insulina humana (Actrapid® 40UI/ml) sobre as lesões ulceradas a cada 12/12h, sem alteração do tratamento sistêmico, com cicatrização completa em quatro semanas, com despigmentação (67)

A insulina promove aumento de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), TGF- β 1 (*transforming growth factor-beta*) e Ki-67 (*proliferative index*), que são fundamentais para a angiogênese e formação do tecido de granulação. Atua também no aumento da síntese, maturação e organização das fibras de colágeno e, portanto, melhora a taxa de cicatrização em queimaduras de segundo grau. Acredita-se que mecanismos semelhantes podem estar envolvidos no fechamento das úlceras neste caso. (67)

A aplicação tópica de insulina é uma estratégia prontamente disponível e demonstrou ser um tratamento com bom custo-efetividade para pacientes com PV que apresentam úlceras e erosões de difícil cicatrização. (67)

O quadro 11 resume as principais características dos materiais citados no manejo tópico do PV:

Quadro 11 - Curativos PV

Curativos	N E	G R	Composição	Absorção	Atividade antimicrobiana	Desbridamento prévio	Curativo secundário	Material extra	Intervalo entre trocas	D o r	Preço
Physiotulle Ag®	A	1 B	Hidrocoloide com sulfadiazina de prata, a qual é liberada lentamente na ferida na presença de exudato	Sim	Sim	Limpeza	Sim	Não	3 a 4 dias	N ã o	
Acticoat®	A	1 B	Ions de prata nanocristalina revestidos com 2 camadas externas de malha de polietileno de alta densidade com um núcleo absorvivo de poliéster com rayon	Sim	Sim	Limpeza	Sim	Não	5 dias	N ã o	5un 10cmx 12cm R\$ 2000,00
Aquacel Ag®	2 A	B	Hidrofibra com 1,2% de prata (w/w)	Sim	Sim	Limpeza	Sim	Não	7 a 14 dias - quando terminar epitelização o Trocar curativo secundário diariamente	N ã o	10un 15cmx 15cm R\$ 500,00
Corticoide tópico	3 A	B	Corticoide	Não	Não	Limpeza	Sim	Não	Diária	S i m	
Hidrofibra (Aquacel®)	3 A	B	Hidrofibra	Sim (não abundante)	Não	Limpeza	Sim	Não	5 dias	N ã o	10 un 10cmx 10cm R\$ 57,00
Gaze vaselinada (Curatec®)	3 A	B	Gaze com emulsão de petróleo	Não	Não	Limpeza	Sim	Não	Até 7 dias	N ã o	1 un 7,6cmx 7,6cm R\$ 7,09
Ácidos graxos insaturados (AGE®, Dersane®)	3 A	B	Ácidos graxos insaturados	Não	Não	Limpeza	Não	Não	Diário	N ã o	200 ml R\$ 26,90
PHMB + Rayon Oclusivo	4	C	Polihexanida + Compressa embebida em óleo AGE e vitaminas	Sim	Sim	Limpeza	Não	Não	Diário	N ã o	2 un 10cmx 10cm R\$ 44,65 7,5cmx 5m R\$ 50,07
Biobrane®	4	C	Uma camada de silicone e uma camada interna de malha de nylon entrelaçada contendo colágeno porcino tipo 1	Não	Não	Sim	Sim (para absorver exsudato ou entrega de antimicrobianos)	Grampo s	Se desprende espontaneamente o epitelização	N ã o	5 un 5cmx 15cm \$585.10
Insulina (Insulina humana Actrapid® 40UI /ml)	4	C	Promove aumento de VEGF, TGF-β1 e Ki-67, fundamentais para a angiogênese e formação do tecido de granulação	Não	Não	Limpeza	Sim	Não	Diária, a cada 12 horas	S i m	

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

4.2.3. Penfigoide bolhoso:

I. Propionato de clobetasol 0,05% creme (ou pomada): (Grau de recomendação A, Nível de evidência 1B)

É recomendado 30-40g por dia, inicialmente em duas aplicações, em todo o corpo, incluindo pele normal, bolhas e erosões, mas poupando o rosto, devendo ser reduzido 15 dias após o controle da doença. A definição de controle é atingida quando novas lesões param de se formar, os sintomas pruriginosos regredem e as lesões começam a cicatrizar. Para redução gradual da dose, deve-se realizar tratamento diário no primeiro mês; tratamento a cada dois dias no segundo mês; tratamento duas vezes por semana no terceiro mês; e tratamento uma vez por semana no quarto mês (quadro 12). (30)

Para manutenção, dois esquemas mostraram-se adequados após quatro meses de tratamento. Manter uma dose de 10g uma vez por semana, nas áreas com lesões cicatrizadas e ao redor, ou descontinuar o tratamento, sendo a última opção discretamente mais associada a risco de recorrência das feridas. (30)

Quadro 12 - Curativo PB

Curativo	N E	G R	Composição	Absorção	Atividade antimicrobiana	Desbridamento prévio	Curativo secundário	Material extra	Intervalo entre trocas	Dor	Preço
Propionato de clobetasol 0,05% creme ou pomada	1 B	A	Corticoide tópico de alta potência	Não	Não	Limpeza	Sim	Não	Duas vezes ao dia	Sim	30g R\$ 13,99

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

4.4. Pioderma gangrenoso:

4.4.1. Introdução:

Fundamental para o tratamento bem-sucedido do PG são o diagnóstico, a identificação e o tratamento correto do distúrbio subjacente, com seleção apropriada das terapias sistêmicas. Um bom cuidado tópico é essencial para cura da úlcera e envolve limpeza, desbridamento suave e prevenção da colonização bacteriana. (36)

Em geral, os curativos devem ser não aderentes ao leito das lesões e removidos facilmente a fim de minimizar o trauma e a dor subsequente, bem como a patergia. (68) A escolha do tipo de curativo depende das características da ferida a ser tratada, como tamanho, localização e drenagem. Úlceras devem ser tratadas com

materiais retentores de umidade, criando um ambiente facilitador da revascularização e reepitelização. (31)

Alginato, hidrocoloide, hidrogel e os curativos compostos por espuma absorvem o exsudato e mantêm a umidade. Os filmes também fornecem controle de umidade e protegem a ferida, mas não possuem capacidade absorventes. Curativos contendo prata são frequentemente utilizados com objetivo de prevenir infecções. Curativos biológicos estão sendo estudados com relação ao seu potencial em acelerar a cura das úlceras do PG. (31)

No tratamento das escaras, os hidrogéis e os hidrocoloides ajudam a promover o desbridamento autolítico, importante em feridas com pouco exsudado. Eles promovem a degradação enzimática endógena de produtos inibitórios e ativam o fluido da ferida, o que demonstrou reduzir a dor e favorecer a reepitelização. (68)

Para feridas altamente exsudativas, espumas, alginatos e curativos superabsorventes são ideais a fim de equilibrar a umidade. A natureza neutrofílica e inflamatória do PG produz excesso de fluido na ferida, muitas vezes exigindo curativos que controlam o exsudato para limitar a maceração e infecção peri-ferida, enquanto promovem um ambiente úmido propício à migração epitelial. Ao entrar em contato com uma ferida úmida, os curativos de alginato de cálcio produzem o gel de alginato de cálcio-sódio. Uma vez que são capazes de absorver até 20 vezes seu peso, os alginatos são ideais para exsudato moderado a intenso. (68)

Nas feridas em estágio de granulação/epitelização, na ausência de inflamação ativa, curativos redutores de proteases, como exemplo o colágeno, ajudam a diminuir as metaloproteinases e o tempo de cicatrização. Além das opções mais antigas, como enxerto de pele com tecido doado e matrizes acelulares, as opções emergentes para o fechamento final da ferida incluem a bioengenharia de polímeros de proteína associados a células-tronco, com alguns estudos demonstrando sucesso com o uso de células-tronco adiposas e de fibroblastos de origem humana para enxerto. (68)

O uso de antibacterianos e antissépticos tópicos em casos de colonização crítica é fundamental para que ocorra a reepitelização. Deve-se atentar com relação à quantidade e tipo de exsudato, presença de bordas eritemato-violáceas, bem como o nível de dor do paciente como sinais de atividade inflamatória. Características clínicas como disseminação de eritema, odor fétido e linfangite devem levantar suspeita de infecção secundária. (68)

Naquelas lesões que estão colonizadas, antimicrobianos como curativos impregnados com prata ou PHMB são úteis. O uso rotineiro de antissépticos deve ser evitado e limitado para casos com alta carga de bactérias e usado por um tempo limitado. (68)

Procedimentos cirúrgicos como desbridamento e enxertos de pele não são recomendados durante o estágio agudo do PG, especialmente em pacientes que apresentam patergia, pois poderiam causar maior destruição e progressão da lesão. Podem ser considerados com muita cautela apenas em pacientes que não têm evidência clínica de doença ativa e que estejam recebendo terapia imunossupressora adequada. (36,41) O desbridamento, quando realizado, deve ser suave, devendo-se evitar fazê-lo de forma agressiva nas lesões inflamadas. Necroses e fibrina devem ser removidos cuidadosamente com compressas úmidas, procedimento necessário para promover a migração dos queratinócitos. (32,68)

Aloenxertos, enxertos de pele de espessura parcial e pele modificada por bioengenharia têm sido usados em combinação com terapia imunossupressora sistêmica, com resultados satisfatórios. (37,39)

Tratamento tópico também pode ser uma opção naqueles indivíduos que não toleram corticosteroides sistêmicos. Esse artigo relatou um caso bem-sucedido tratado apenas com curativo local, uma vez que a imunossupressão não foi possível devido à condição clínica geral do paciente. O protocolo realizado consistiu em limpeza, desbridamento suave das feridas e aplicação de curativos de prata alternados com curativos absorventes, seguido de fechamento com curativo compressivo, três vezes por semana, durante três meses. Uma semana após o primeiro curativo, a investigação microbiológica demonstrou a presença de *Staphylococcus aureus*, sendo prescrito antibioticoterapia sistêmica. Após três meses do início dos curativos, houve cicatrização da úlcera. Esse caso mostra que em pacientes selecionados, o uso apenas de curativos pode tornar possível uma recuperação completa em pouco tempo. (35)

A terapia local de maneira isolada pode ser suficiente para controlar lesões precoces ou leves. As medidas geralmente incluem cuidado da ferida com curativos adequados e prevenção ou tratamento de infecção bacteriana secundária. Outras opções incluem esteroides intralesionais e tópicos, cromoglicato de sódio tópico, ciclosporina intralesional, mostarda nitrogenada, adesivo de nicotina, peróxido de benzoíla, oxigenoterapia hiperbárica e radioterapia. Preparações com antibiótico local,

se toleradas, podem ser benéficas. Pomada de tacrolimus foi recentemente sugerida como uma alternativa de tratamento tópico. (36, 37,39)

I. Prednisona tópica: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

Para evitar os efeitos colaterais sistêmicos da prednisona oral, tratamento com prednisona tópica foi instituído em três casos de pioderma gangrenoso periostomal (PGP). Um comprimido de prednisona 1 mg (esmagado) foi misturado com uma parte igual de pó de hidrocoloide e aplicado diretamente sobre as lesões de PGP. Após essa etapa, as feridas foram cobertas com alginato de cálcio (ou hidrofibra) como curativo primário e fixado com curativo secundário de hidrocoloide. (33)

Os casos apresentados demonstram rápida e completa resolução de úlceras de PGP usando um medicamento tópico combinado com um protocolo de curativo. Nenhuma complicação sistêmica foi observada. A recorrência dessas lesões ocorreu apenas em um caso, onde o estoma foi complicado por uma hérnia periostomal. Os tempos de cura relatados na literatura variam, e comparar os resultados é difícil. Nessa série de casos, o período médio foi de quatro semanas. Os três objetivos do cuidado, que são diminuir a dor, aumentar a adesão da bolsa e diminuir o pioderma, foram alcançados. Embora esse tratamento tenha fornecido resultados satisfatórios, mais estudos são necessários para avaliar sua eficácia em uma população maior. (33)

II. Tacrolimus 0,1% pomada: (Grau de recomendação A, Nível de evidência 1C)

O tacrolimus é um inibidor de calcineurina, membro da família dos imunossuppressores, drogas que exercem seu efeito sobre os linfócitos T por supressão da expressão do gene da interleucina-2 (IL), que leva à inibição da ativação de linfócitos T. Também foi demonstrado que ele é capaz de agir inibindo a transcrição do gene para IL-3, IL-4, Interferon- α , fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, todos estes envolvidos na fase inicial da ativação da célula T. Além disso, mostrou capacidade de bloquear células como mastócitos, neutrófilos, basófilos e a degranulação de células T citotóxicas. (37)

Cinco pacientes adultos com PG comprovado por biópsia, que apresentavam úlceras não infectadas de 1 cm² ou mais e uma área de eritema de 3 cm² ou mais participaram dessa série de casos, cujo objetivo foi determinar a eficácia e tolerabilidade da pomada de tacrolimus 0,1% como tratamento de PG em pacientes adultos. Todos os pacientes aplicaram pomada de tacrolimus 0,1% duas vezes ao dia

com oclusão como monoterapia para a lesão e seu eritema circundante, e foram avaliados a cada duas semanas por um mês, e depois mensalmente até a semana 16. Dois dos cinco participantes tiveram cura quase completa de sua lesão no final do estudo. Uma melhora estatisticamente significativa foi observada na quantidade de tecido de granulação, fibrina e eritema peri-ferida; no entanto, nenhuma melhora foi observada na quantidade da dor/prurido ou área das lesões. Três participantes se retiraram do estudo porque suas úlceras aumentaram de tamanho, ou devido aumento da dor, ou retiraram-se voluntariamente. Em geral, foi bem tolerado em todos os pacientes, exceto por uma sensação de queimação leve e transitória, que melhorou após alguns dias. Destaca-se que melhora completa foi observada em um paciente com PGP, sendo um tratamento aparentemente promissor para esses casos. Esses dados apontam que a pomada de tacrolimus 0,1% pode ser útil no tratamento de casos leves de PG. (37)

Outros dois casos relatados de PGP foram tratados com tacrolimus 0,1% pomada diariamente, com boa resposta após quatro meses. Não foram observados efeitos adversos como eritema, ardência, prurido, queimação e dor associados ao tratamento. (70)

III. Tacrolimus 0,1% pomada associada a enxerto de pele de espessura parcial: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

Esse artigo relata um caso no qual inicialmente foi realizada terapia tópica parcialmente oclusiva com pomada de tacrolimus (Protopic®), com a qual já foi possível observar redução significativa da infiltração e do componente inflamatório. Após um período de 30 dias, foi posicionado um enxerto de pele de espessura parcial, com tratamento pós-operatório da ferida usando curativos a vácuo, os quais foram aplicados alternadamente com curativos usando pomada de tacrolimus. O seguimento do paciente mostrou um enxerto de pele de espessura parcial viável, que cicatrizou com um resultado cosmético muito bom após uma internação de 40 dias, sem a ocorrência de ulcerações ou recorrências. Isso é particularmente verdadeiro para os locais de remoção do enxerto, uma vez que todas as feridas cirúrgicas em pacientes com PG apresentam alto risco de manifestar lesões típicas. Vale ressaltar que foi realizada, concomitante ao tratamento tópico, a administração sistêmica de corticosteroides na dose de 1 mg/kg de peso corporal durante todo o período. (40)

IV. Hidrocoloide: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

As ulcerações do PG podem ser efetivamente tratadas usando curativos de hidrocoloide, com trocas a cada dois dias. Se indicado, corticosteroide tópico ou inibidor de calcineurina pode ser associado ao curativo a cada substituição. Este método não é apenas simples, mas também limita a exposição a bactérias, diminui a patergia causada por trocas frequentes de curativo e secreções enzimáticas, e permite a aplicação de terapias tópicas oclusivas quando necessário. (38)

Curativos com hidrocoloide são úteis no tratamento das feridas porque proporcionam um ambiente úmido. Foi relatado bom resultado com a combinação desses materiais e tratamento sistêmico com azatioprina e prednisolona em uma paciente com PG bolhoso precedendo uma leucemia mielomonocítica crônica. (32)

V. Solução aquosa de cromoglicato de sódio a 2%: (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

O cromoglicato de sódio é um agente que inibe a degranulação de mastócitos sensibilizados após exposição a antígenos específicos e, portanto, diminui a liberação de histamina e substância de reação lenta da anafilaxia. (71)

Na década de 80 foram relatados alguns casos de uso bem-sucedido de solução tópica aquosa de cromoglicato dissódico 2% no manejo de úlceras de PG. Baseado nestas referências, foi optado por usar uma combinação de solução aquosa de cromoglicato de sódio a 2% (nomes comerciais: Nasalcrom®, Rilan nasal®), diluído pela metade com solução salina isotônica, sob um curativo hidrocoloide oclusivo (nome comercial: Duoderm®) em um caso de PG. A resposta deste paciente à adição de cromoglicato de sódio a 2% sob curativo de hidrocoloide foi muito mais rápida do que seria esperado com a terapia convencional isolada, levando a uma resolução mais precoce da úlcera. Dessa forma, os autores consideram que a adição de cromoglicato de sódio a 2% pode ser um complemento seguro, barato e eficaz no manejo do PG, principalmente quando usado em combinação com um curativo hidrocoloide oclusivo. Após essa publicação, os autores realizaram esse mesmo tratamento em outros dois pacientes com PG, com excelentes resultados. (71)

O quadro 13 representa uma síntese dos tratamentos tópicos de PG identificados na revisão da literatura.

Quadro 13 – Curativos PG

Curativos	NE	G R	Composição	Absorção	Atividade antimicrobiana	Desbridamento prévio	Curativo secundário	Materia l extra	Interval o entre trocas	Dor	Preço
Tacrolimus 0,1%	1C	A	Inibidor da calcineurina imunossupressor que inibe a ativação dos linfócitos T	Não	Não	Limpeza ou desbridamento suave	Sim (oclusão)	Não	Duas vezes ao dia	Não	10g R\$ 79,12
Hidrocoloide	4	C	Curativo sintético derivado da celulose natural, que contém partículas hidrofílicas que formam uma placa elástica autoadesiva	Sim	Não	Limpeza ou desbridamento suave	Não (pode ser aplicado corticoide tópico ou inibidor da calcineurina sob o curativo)	Não	A cada 2 dias	Não	10cm x 10 cm R\$ 20,90
Hidrocoloide + Cromoglicato de sódio 2% (Nasalcrom® , Rilan nasal®)	4	C	Adição de cromoglicato ao hidrocoloide, que inibe a degranulação de mastócitos sensibilizados após exposição a antígenos específicos, diminuindo a liberação de histamina e substância de reação lenta da anafilaxia	Sim	Não	Limpeza ou desbridamento suave	Não	Não	A cada 2 dias	Não	15 ml R\$ 18,50

Fonte: Informações compiladas pelo autor a partir dos estudos selecionados

Após essa primeira etapa de revisão da literatura, as informações encontradas foram sumarizadas, com base em seu nível de evidência e grau de recomendação, a fim de nortear a elaboração de um protocolo de cuidados tópicos e curativos para pacientes com as dermatoses estudadas (apêndices 1, 2 e 3).

5. DISCUSSÃO:

A escolha de uma cobertura capaz de garantir um ambiente adequado para a cicatrização deve se pautar nos seguintes critérios: ser de fácil aplicação e remoção; manter-se sobre o leito da lesão até a retirada do curativo; absorver o excesso de exsudato; promover um ambiente úmido; permitir trocas gasosas; promover isolamento térmico; auxiliar no controle microbiano; prevenir colonização; ser confortável e flexível; prevenir o aparecimento de novas lesões; auxiliar no controle da dor; controlar o odor; não aderir à pele perilesional nem ao leito da lesão; ser atóxica e hipoalergênica; prevenir espaço morto; auxiliar na hemostasia e proporcionar um bom custo-efetividade.

Apesar dos avanços recentes em cuidados intensivos em SSJ e NET, a taxa de mortalidade permanece alta, comparável à de queimaduras de corpo inteiro. Sem a evidência de um mecanismo patológico claro da doença, regimes de tratamento ideal para pacientes com essas dermatoses graves ainda não foram totalmente elucidados. Até o momento, relativamente poucos estudos se atentaram para a abordagem no tratamento dessas entidades, particularmente com foco sobre os cuidados com as feridas, que são de suma importância.

Não há consenso sobre a terapia tópica adequada para pacientes com SSJ/NET. Um estudo baseado em uma pesquisa com diretores médicos de centros de queimados da *American Burn Association* (ABA) demonstrou que apenas 61,3% dos entrevistados tinham um protocolo estabelecido para a gestão SSJ/NET. (53) Da mesma forma, outros autores realizaram uma entrevista por telefone com supervisores de enfermagem em 111 centros de queimados dos EUA, e somente 27% dos participantes relataram a existência de uma diretriz ou protocolo de tratamento. (53).

Em parte, a falta de um protocolo bem estabelecido para o tratamento de reações graves à medicamentos se deve à natureza única das lesões cutâneas produzidas por esses transtornos. A analogia mais óbvia na conduta da SSJ/NET se faz com as queimaduras extensas e superficiais de espessura parcial, mas há diferenças importantes entre essas condições. A extensão da perda de água para a reposição volêmica é diferente (maior nas queimaduras). Por outro lado, uma prescrição mais “enxuta” possível é importante na SSJ/NET para evitar a manutenção do processo. Equipe multidisciplinar é de extrema importância, especialmente no

cuidado às mucosas, para evitar sequelas que não foram estimadas no início da avaliação do doente.

Depois da fase de ressuscitação aguda, o tratamento da ferida deve ser o foco. O objetivo da terapia tópica de pacientes com SSJ/NET é a prevenção de fontes secundárias de lesão: necrose por dessecação devido à exposição, trauma mecânico devido a forças de fricção, e supercrescimento bacteriano. Se estes problemas são superados, o resultado é a reepitelização a partir dos apêndices da pele, que se encontram preservados.

Embora a prata seja uma das substâncias mais tradicionais envolvidas no tratamento de feridas devido duas propriedades antibacterianas, as quais se mostraram úteis nessas dermatoses, as trocas diárias e dolorosas dificultam o seu uso na SSJ/NET. Curativos hidrocélulares e hidrofibras, além de proteger o leito das feridas, criam um ambiente propício para a cicatrização, através da manutenção da temperatura e umidade, e outros benefícios como seu efeito analgésico, absorção de serosidades e não aderência. Pelo custo, poderia ser usado em áreas em que o atrito e a pressão são mais importantes ou nas áreas mais exsudativas e de difícil reepitelização.

Uma outra abordagem usada para atingir a cicatrização das lesões, diminuir a dor, o tempo de hospitalização e as complicações consiste na cobertura dessas áreas com um substituto biológico ou sintético da pele. Tais produtos precisam ser posteriormente utilizados em maior escala pela comunidade médica a fim de possibilitar mais estudos que esclareçam suas indicações e sua real importância no tratamento dessas dermatoses, pois apesar dos bons resultados, têm custo elevado e muitas vezes não estão disponíveis. No Brasil, o custo desse tipo de material para o uso como descrito na literatura é proibitivo.

Além da dificuldade de acesso a esses substitutos de pele, vale ressaltar que seu uso exige desbridamento cirúrgico extenso da epiderme descolada, sob anestesia geral, previamente à sua alocação sobre a derme. Este tipo de conduta mais agressiva também não constitui uma prática comum em nosso serviço, pois demanda recursos como unidade de terapia intensiva, centro de queimados, equipe de anestesia, que nem sempre se encontram disponíveis para esses pacientes.

A pele de tilápia, um curativo biológico alternativo, vem sendo estudada e aplicada desde 2016 no Brasil, em pacientes vítimas de queimaduras. A pele de tilápia demonstrou em estudos histológicos, histoquímicos e tensiométricos ser passível de

utilização como uma cobertura eficaz, uma vez que apresenta características microscópicas semelhantes à estrutura morfológica da pele humana, além de possuir elevada resistência à tração e elasticidade. O colágeno presente em sua estrutura estimula fatores de crescimento de fibroblastos, gerando padrão de cicatrização superior quando comparado à derme exposta, devido sua capacidade de cobrir a ferida, minimizar a exsudação e a formação de crostas. (73) Considerando essas propriedades, esse material pode apresentar potenciais benefícios em pacientes internados com SSJ/NET, além de ter uma produção nacional que facilitaria o seu uso e custo em comparação aos demais substitutos cutâneos biológicos.

Os pênfigos são caracterizados por feridas superficiais, as quais geralmente atingem apenas a epiderme, sendo os objetivos principais do tratamento prevenir infecção, manter o ambiente úmido, proteger o leito da lesão e minimizar a formação de cicatriz. Ênfase especial deve ser dada ao seu fechamento precoce, para evitar perda de fluidos por evaporação, além de prevenção e tratamento de possíveis infecções, já que a septicemia é sua principal causa de óbito, geralmente secundária a infecção cutânea por *Staphylococcus aureus*.

Todas as coberturas usadas em pacientes com pênfigo devem ser não aderentes. Podem ser usados curativos retentores de umidade, oclusivos ou semioclusivos, como gaze não aderente, filme transparente, hidrocolóide e hidrogel. A escolha de um em detrimento de outro deve alinhar características da ferida tais como tamanho, quantidade de exsudato, colonização e/ou infecção, com as vantagens, a disponibilidade e o custo-benefício de cada material.

Considerando a maior prevalência do PV em relação às outras formas de pênfigo, além de sua manifestação clínica mais grave, associado à escassez de estudos que abordem os curativos empregados nas outras variantes, o foco dessa revisão foi a terapêutica tópica no PV, a qual acreditamos que possa ser extrapolada para as outras dermatoses bolhosas autominunes intraepidérmicas, pela semelhança em sua fisiopatologia.

Há indícios de que curativos à base de prata podem aliviar a dor, além de atuar como uma barreira contra a contaminação cruzada por microrganismos resistentes. Estudos robustos para comprovar a eficácia dessas coberturas na cicatrização de feridas em pacientes com PV ainda são escassos na literatura. Igualmente, o baixo nível de evidência de estudos usando de coberturas com carboximetilcelulose

(hidrofibras), assim como o seu alto custo, dificultam a instalação de protocolos com esses curativos no Brasil.

A gaze vaselinada esterilizada foi citada em um artigo com nível de evidência 3 como opção capaz de promover maior conforto com relação a dor e odor aos pacientes acometidos por PV. Destacamos o uso desse curativo pela facilidade de acesso e custo relativamente baixo, e como pontos negativos ressaltamos a necessidade de higiene e trocas diárias, além de curativo secundário para absorção do exsudato.

Estudos abordando o manejo tópico das feridas de PB são escassos na literatura. Os artigos selecionados nessa revisão citaram que curativos não aderentes e retentores de umidade, como filmes, hidrocoloides e hidrogéis são opções adequadas nesses casos. Como opção de medicamento tópico, o propionato de clobetasol 0,05% creme ou pomada também foi utilizado como tratamento nessa dermatose, em esquema de redução lenta e gradual da dose aplicada, com bons resultados. Acreditamos que essa terapêutica com corticoide tópico tenha melhor aplicabilidade em pacientes com poucas lesões, ou naqueles com algumas feridas mais resistentes ao tratamento sistêmico. Considerando que o objetivo do protocolo é o manejo tópico de grandes exulcerados hospitalizados, não incluímos o clobetasol como opção principal de tratamento.

Na literatura, a terapia tópica costuma ser citada como um dos fatores decisivos para o sucesso do tratamento do PG, entretanto, faltam estudos multicêntricos prospectivos, randomizados e duplo-cegos relacionados à essa temática.

A ferramenta TIME geralmente é utilizada pela equipe de enfermagem na gestão de feridas crônicas, e pode ser implementada no cuidado das lesões de PG, garantindo a avaliação e permitindo estabelecer as intervenções visando a promoção da cicatrização, considerando os parâmetros avaliados. É um modelo dinâmico formado por quatro parâmetros importantes para o preparo do leito da lesão. Esses parâmetros estão associados aos obstáculos presentes no leito da ferida e que dificultam a cicatrização. O “T” refere-se à identificação do tecido presente no leito da ferida, o “I” evidencia os sinais de inflamação ou infecção que podem existir, o “M” trata-se da gestão do exsudado e o “E” descreve as características das bordas da ferida. (74) A avaliação dessas variáveis pode auxiliar na escolha mais assertiva da cobertura a ser utilizada.

Alginato, hidrocoloide, hidrogel são coberturas com capacidade de absorver o exsudato e manter a umidade. Os filmes também fornecem controle de umidade e protegem a ferida, mas não são absorventes. Curativos associados com prata são frequentemente utilizados com objetivo de prevenir infecções. Materiais biológicos também vem sendo estudados com relação ao seu potencial em acelerar a cura das úlceras do PG.

Ao analisarmos o estudo que usou comprimido de prednisona triturado misturado com pó de hidrocoloide, seguido de curativo, como tratamento tópico de PGP, questionamos o motivo que levou os autores a utilizar o comprimido no lugar dos cremes ou pomadas de corticoide já disponíveis no mercado. Acreditamos que o objetivo do estudo foi avaliar se a mudança do veículo da medicação traria benefícios na cicatrização dessas lesões, o que se confirmou nos pacientes tratados.

Poucos artigos mostraram resultados promissores com utilização de pomada de tacrolimus 0,1% nas úlceras, sugerindo que ela pode ser útil no tratamento de casos leves de PG. Mais estudos comparativos são necessários a fim de avaliar se essa substância traria benefícios na cicatrização de lesões extensas em pacientes hospitalizados, que é o foco desse protocolo.

Um resultado interessante observado foi a cura mais rápida das úlceras quando adicionado cromoglicato de sódio a 2% sob o curativo hidrocoloide. Embora sejam necessárias evidências mais robustas, a adição dessa substância pode ser um complemento seguro, barato e eficaz no manejo do PG.

Uma das limitações dessa revisão consiste no baixo nível de evidência e grau de recomendação dos estudos encontrados. A falta de evidências fortes disponíveis exige que muitas recomendações sejam baseadas em um consenso de opiniões de especialistas. Isso permite adaptações e variações locais a serem implementadas dentro de hospitais individuais.

Outra falha observada inclui a falta de informação relacionada aos custos dos curativos estudados, o que é de extrema relevância no contexto de um país em desenvolvimento como o nosso, considerando o uso desses materiais no sistema público de saúde.

Para elaboração do nosso protocolo, a ser implementado nos pacientes afetados por essas dermatoses internados no Hospital de Clínicas da Unicamp, buscamos alinhar o nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos nessa revisão com os recursos disponíveis no nosso serviço.

Observamos que a maioria dos artigos sobre o tema consiste em séries, relatos de casos e experiências de especialistas e serviços, o que torna impossível eleger um único tratamento como superior ou padrão. De maneira semelhante, no nosso protocolo apontamos opções de terapêutica tópica para cada dermatose, que podem ser adaptadas para cada situação específica.

Outro aspecto importante que gostaríamos de apontar diz respeito ao custo de algumas coberturas. Considerando o contexto do sistema público de saúde, alguns materiais, apesar de seu uso bem-sucedido e com melhor nível de evidência, acarretariam encargos exorbitantes, incompatíveis com nossa realidade. Isso explica por que eles não foram inseridos como opções de tratamento.

Por fim, a versão final do documento consiste em um compilado das informações encontradas nos estudos, priorizando alguns atributos como conforto do paciente, número de trocas, custos, facilidade de acesso e otimização do tempo da equipe de cuidados. Essas informações, mais do que um protocolo acabado, consistem em subsídios a serem submetidos a profissionais da saúde que trabalham com curativos em pacientes graves (médicos e enfermeiros) para a elaboração final de um documento que combine a evidência científica e a experiência dos colaboradores.

6. CONCLUSÃO:

A partir da revisão narrativa da literatura, foi possível concluir que as dermatoses abordadas são doenças complexas, que requerem intervenção com abordagem e gestão multidisciplinar. Uma ampla gama de cuidados tópicos e curativos são usados em todo o mundo. Além disso, existem também diferenças e divergências com relação à limpeza, desbridamento cirúrgico e uso de antimicrobianos tópicos. De maneira geral, faltam evidências para validar universalmente qualquer tipo específico de gerenciamento de cuidados com essas feridas. Mais estudos de intervenção multicêntricos e comparativos são necessários para uma abordagem fundamentada em evidências, aprimorada e otimizada, para essas condições graves.

Torna-se essencial alertar enfermeiros e dermatologistas para a necessidade de aprofundar estudos clínicos sobre as coberturas a serem utilizadas durante o atendimento a esta clientela específica, já que essas entidades apresentam mecanismos fisiopatológicos muito particulares, seja por necrólise (SSJ/NET) acantólise (PV, PF e PB) ou patergia (PG), o que torna sua abordagem diferenciada em relação à outras feridas.

O protocolo elaborado consiste em um compilado das principais evidências disponíveis abordando o manejo tópico dessas dermatoses, baseado em seu nível de evidência e grau de recomendação, adaptado à realidade do serviço no qual ele será implementado (HC da Unicamp).

7. REFERÊNCIAS:

1. Creamer D, Walsh SA, Dziwulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, Setterfield J, Bunker CB, Ardern-Jones MR, Watson KMT, Wong GAE, Philippidou M, Vercueil A, Martin RV, Williams G, Shah M, Brown D, Williams P, Mohd Mustapa MF, Smith CH. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Jun;69(6):e119-e153. doi: 10.1016/j.bjps.2016.01.034. PMID: 27287213.
2. Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Colin A, Thuillot D, Sigal ML, Binhas M. Prise en charge de la douleur dans le syndrome de Stevens-Johnson/Lyell et les autres dermatoses bulleuses étendues. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 Oct;138(10):694–7. doi:10.1016/j.annder.2011.07.006.
3. Nizamoglu M, Ward JA, Frew Q, Gerrish H, Martin N, Shaw A, Barnes D, Shelly O, Philp B, El-Muttardi N, Dziwulski P. Improving mortality outcomes of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A regional burns centre experience. *Burns*. 2018 May;44(3):603-611. doi: 10.1016/j.burns.2017.09.015. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029855.
4. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):1162-8. doi: 10.1542/peds.108.5.1162. PMID: 11694697.
5. Paggiaro AO, E Silva Filho ML, de Carvalho VF, Isaac C, Gemperli R. The Role of Biological Skin Substitutes in Stevens-Johnson Syndrome: Systematic Review. *Plast Surg Nurs*. 2018 Jul/Sep;38(3):121-127. doi: 10.1097/PSN.0000000000000234. PMID: 30157125.
6. Wolkenstein P, Wilson YT. Toxic epidermal necrolysis: The past, the guidelines and challenges for the future. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Jun;69(6):733-735. doi: 10.1016/j.bjps.2016.04.016. PMID: 27287211.
7. Zhang AJ, Nygaard RM, Endorf FW, Hylwa SA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience. *Int J Dermatol*. 2019 Sep;58(9):1069-1077. doi: 10.1111/ijd.14409. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30825193.

8. Ringheanu M, Laude TA. Toxic epidermal necrolysis in children--an update. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000 Dec;39(12):687-94. doi: 10.1177/000992280003901201. PMID: 11156065.
9. Peters W, Zaidi J, Douglas L. Toxic epidermal necrolysis: a burn-centre challenge. *CMAJ*. 1991 Jun 1;144(11):1477-80. PMID: 2032200; PMCID: PMC1335679.
10. Neema S, Chatterjee M. Nano-silver dressing in toxic epidermal necrolysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Jan-Feb;83(1):121-124. doi: 10.4103/0378-6323.192955. PMID: 27779145.
11. Sheridan RL, Weber JM, Schulz JT, Ryan CM, Low HM, Tompkins RG. Management of severe toxic epidermal necrolysis in children. *J Burn Care Rehabil*. 1999 Nov-Dec;20(6):497-500. doi: 10.1097/00004630-199920060-00012. PMID: 10613688.
12. Rogers AD, Blackport E, Cartotto R. The use of Biobrane® for wound coverage in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Burns*. 2017 Nov;43(7):1464-1472. doi: 10.1016/j.burns.2017.03.016. Epub 2017 May 16. PMID: 28526303.
13. Kucan JO. Use of Biobrane in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil*. 1995 May-Jun;16(3 Pt 1):324-7; discussion 327-8. doi: 10.1097/00004630-199505000-00020. PMID: 7673317.
14. Young JB, Gondek SP, Troche M, Summitt JB, Rae L, Thayer WP, Kahn SA. The use of porcine xenografts in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns*. 2016 Dec;42(8):1728-1733. doi: 10.1016/j.burns.2016.06.003. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27350163.
15. Asz J, Asz D, Moushey R, Seigel J, Mallory SB, Foglia RP. Treatment of toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient with a nanocrystalline silver dressing. *J Pediatr Surg*. 2006 Dec;41(12):e9-12. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.08.043. PMID: 17161178.
16. Huang SH, Lin CH, Chang KP, Wu SH, Lin SD, Lai CS, Ou SF, Lee SS. Clinical evaluation comparing the efficacy of aquacel Ag with vaseline gauze versus 1% silver sulfadiazine cream in toxic epidermal necrolysis. *Adv Skin Wound Care*.

- 2014 May;27(5):210-5. doi: 10.1097/01.ASW.0000445919.06416.32. PMID: 24732124.
17. Marvin JA, Heimbach DM, Engrav LH, Harnar TJ. Improved treatment of the Stevens-Johnson syndrome. *Arch Surg.* 1984 May;119(5):601-5. doi: 10.1001/archsurg.1984.01390170097019. PMID: 6712476.
 18. Spies M, Vogt PM, Herndon DN. Toxisch epidermale Nekrolyse. Ein Fall für das Schwerverbranntenzentrum [Toxic epidermal necrolysis. A case for the burn intensive care unit]. *Chirurg.* 2003 May;74(5):452-60. German. doi: 10.1007/s00104-002-0571-9. PMID: 12748794.
 19. Broekhuizen TH, Nieuborg L, Dinkelman RJ. Homograft as biological dressing in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1983 Oct 29;2(8357):1023-4. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91003-6. PMID: 6138563.
 20. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv Ther.* 2017 Jun;34(6):1235-1244. doi: 10.1007/s12325-017-0530-y. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28439852; PMCID: PMC5487863.
 21. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, Lebrun-Vignes B, Gueudry J, Bequignon E, Zaghib K, Royer G, Colin A, Do-Pham G, Bodemer C, Ortonne N, Barbaud A, Fardet L, Chosidow O, Wolkenstein P; French National Reference Center for Toxic Bullous Dermatoses. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Apr 10;13(1):56. doi: 10.1186/s13023-018-0793-7. PMID: 29636107; PMCID: PMC5894129.
 22. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease; Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y. Japanese guidelines for the management of pemphigus. *J Dermatol.* 2014 Jun;41(6):471-86. doi: 10.1111/1346-8138.12486. PMID: 24909210.
 23. Atzmony L, Hodak E, Gdalevich M, Rosenbaum O, Mimouni D. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a systematic review and meta-

- analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Dec;15(6):503-15. doi: 10.1007/s40257-014-0101-9. PMID: 25403548.
24. Soares HPL, Brandão EDS, Tonole R. Primary bandages for people with pemphigus vulgaris lesions: an integrative literature review. *Rev Gaucha Enferm*. 2020;41:e20190259. Portuguese, English. doi: 10.1590/1983-1447.2020.20190259. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32491149.
 25. Grada A, Obagi Z, Phillips T. Management of chronic wounds in patients with pemphigus. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2019;6:89-98. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S141948>
 26. Lima PB, Jorge MFS, Abbade LPF, Marques SA. Pemphigus vulgaris aggravated by obsessive-compulsive behavior: the importance of adjuvant topical occlusive dressing. *An Bras Dermatol*. 2021 Jul-Aug;96(4):523-525. doi: 10.1016/j.abd.2020.06.026. Epub 2021 May 15. PMID: 34006398; PMCID: PMC8245732.
 27. Fonseca LAF, Alves CAXM, Aprahamian I, Pinto CAL. Pemphigus foliaceus as a differential diagnosis in vesicobullous lesions. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017 Apr-Jun;15(2):220-222. doi: 10.1590/S1679-45082017RC3828. PMID: 28767922; PMCID: PMC5609620.
 28. Abedini R, Mahmoudi H, Kordestani S, Habib FN, Abyaneh M, Rahemi H. Comparison of topical nanocolloidal silver formulation use with eosin 2% solution in management of hard-to-heal ulcers in patients with pemphigus vulgaris. *J Wound Care*. 2020 Nov 2;29(11):664-668. doi: 10.12968/jowc.2020.29.11.664. PMID: 33175623.
 29. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2019 Mar-Apr;94(2):133-146. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199007. Epub 2019 May 9. PMID: 31090818; PMCID: PMC6486083.
 30. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, Kowalewski C, Jedlickova H, Kárpáti S, Marinovic B, Mimouni D, Uzun S, Yayli S, Hertl M, Borradori L. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. 2015 Apr;172(4):867-77. doi:

- 10.1111/bjd.13717. PMID: 25827742.
31. Kus KJB, Ruiz ES. Wound Dressings – A Practical Review. *Curr Dermatol Rep*. 2020;9(4):298–308. <https://doi.org/10.1007/s13671-020-00319-w>
 32. Rogalski C, Paasch U, Glander HJ, Haustein UF. Bullous pyoderma gangrenosum complicated by disseminated intravascular coagulation with subsequent myelodysplastic syndrome (chronic myelomonocytic leukemia). *J Dermatol*. 2003 Jan;30(1):59-63. PMID: 12598711.
 33. DeMartyn LE, Faller NA, Miller L. Treating peristomal pyoderma gangrenosum with topical crushed prednisone: a report of three cases. *Ostomy Wound Manage*. 2014 Jun;60(6):50-4. PMID: 24905357.
 34. Burch J, Jones M. Pyoderma gangrenosum and leg ulcers associated with vasculitis: importance of addressing the underlying disease process when treating inflammatory wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2006 Jan-Feb;33(1):77-81; discussion 81-2. doi: 10.1097/00152192-200601000-00012. PMID: 16444109.
 35. Fioramonti P, Onesti MG, Fino P, Di Ronza S, Sorvillo V, Persichetti P. Feasibility of conservative medical treatment for pyoderma gangrenosum. *In Vivo*. 2012 Jan-Feb;26(1):157-9. PMID: 22210732.
 36. Budak E, Er H, Cagdas A, Karaman Y. Pyoderma gangrenosum at the incision site following gynecologic surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Sep 10;116(1):117-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.01.039. PMID: 15294382.
 37. Kontos AP, Kerr HA, Fivenson DP, Remishofsky C, Jacobsen G. An open-label study of topical tacrolimus ointment 0.1% under occlusion for the treatment of pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol*. 2006 Nov;45(11):1383-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.03133.x. PMID: 17076739.
 38. Rodenbeck DL, Kennon AW, Davis LS. Peristomal pyoderma gangrenosum (PG): A simple hydrocolloid dressing technique to promote wound healing. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):e107-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.010. PMID: 26282808.
 39. Farris DR, Schutzer PJ, Don PC, Silverberg NB, Weinberg JM. Resolution of

- pyoderma gangrenosum after therapy with lyophilized bovine collagen matrix. *Dermatology*. 2003;206(3):284-5. doi: 10.1159/000068887. PMID: 12673093.
40. Hoff NP, Homey B, Bruch-Gerharz D, Stege H. Multimodale Therapie eines grossflächigen Pyoderma gangraenosum [Multimodal treatment of pyoderma gangrenosum]. *Hautarzt*. 2008 Apr;59(4):280-3. German. doi: 10.1007/s00105-008-1521-3. PMID: 18338141.
 41. Fimiani M, Pianigiani E, Di Simplicio FC, Sbano P, Cuccia A, Pompella G, De Aloe G, Petraglia F. Other uses of homologous skin grafts and skin bank bioproducts. *Clin Dermatol*. 2005 Jul-Aug;23(4):396-402. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.025. PMID: 16023935.
 42. Tay DZ, Tan KW, Tay YK. Pyoderma gangrenosum: a commonly overlooked ulcerative condition. *J Family Med Prim Care*. 2014 Oct-Dec;3(4):374-8. doi: 10.4103/2249-4863.148113. PMID: 25657946; PMCID: PMC4311345.
 43. The Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. Home - 2020 - The Centre for Evidence-Based Medicine; [citado 15 jul 2020]. Disponível em: http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence.
 44. Bannasch H, Kontny U, Krüger M, Stark GB, Niemeyer CM, Brandis M, Horch RE. A semisynthetic bilaminar skin substitute used to treat pediatric full-body toxic epidermal necrolysis: wraparound technique in a 17-month-old girl. *Arch Dermatol*. 2004 Feb;140(2):160-2. doi: 10.1001/archderm.140.2.160. Erratum in: *Arch Dermatol*. 2004 May;140(5):520. Kontny, Ulrich [corrected to Kontny, Udo]; Kruger, Mathias [corrected to Kruger, Marcus]. PMID: 14967786.
 45. Halebian PH, Shires GT. Burn unit treatment of acute, severe exfoliating disorders. *Annu Rev Med*. 1989;40:137-47. doi: 10.1146/annurev.me.40.020189.001033. PMID: 2658743.
 46. Green D, Law E, Still JM. An approach to the management of toxic epidermal necrolysis in a burn centre. *Burns*. 1993 Oct;19(5):411-4. doi: 10.1016/0305-4179(93)90063-e. PMID: 8216769.
 47. Cartotto R. Burn Center Care of Patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Plast Surg*. 2017 Jul;44(3):583-595. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.016. PMID: 28576247.

48. Ramakrishnan KM, Sankar J, Venkatraman J. Role of biological membranes in the management of Stevens Johnson syndrome--Indian experience. *Burns*. 2007 Feb;33(1):109-11. doi: 10.1016/j.burns.2006.04.029. Epub 2006 Nov 13. PMID: 17098366.
49. Arévalo JM, Lorente JA. Skin coverage with Biobrane biomaterial for the treatment of patients with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil*. 1999 Sep-Oct;20(5):406-10. doi: 10.1097/00004630-199909000-00013. PMID: 10501329.
50. Huang SH, Yang PS, Wu SH, Chang KP, Lin TM, Lin SD, Lai CS, Lee SS. Aquacel Ag with Vaseline gauze in the management of toxic epidermal necrolysis (TEN). *Burns*. 2010 Feb;36(1):121-6. doi: 10.1016/j.burns.2009.02.018. Epub 2009 May 27. PMID: 19477595.
51. Macfarlane AW, Curley RK. Management of toxic epidermal necrolysis with a hydrogel dressing and fluidized-bead bed: report of three cases. *Clin Exp Dermatol*. 1987 Sep;12(5):354-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1987.tb02508.x. PMID: 3446423.
52. Biblioteca Virtual em Saúde MS [Internet]. [citado 13 mar 2020]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_dor.pdf.
53. Jaller JA, McLellan BN, Balagula Y. Wound Management in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Current Dermatology Reports*. 2020 Mar 1;9(1):58-72. doi: 10.1007/s13671-020-00285-3.
54. Sowder LL. Biobrane wound dressing used in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a case report. *J Burn Care Rehabil*. 1990 May-Jun;11(3):237-9. doi: 10.1097/00004630-199005000-00010. PMID: 2373732.
55. Dreyfuss DA, Gottlieb LJ, Wilkerson DK, Parsons RW, Krizek TJ. Survival after a second episode of toxic epidermal necrolysis. *Ann Plast Surg*. 1988 Feb;20(2):146-7. doi: 10.1097/00000637-198802000-00011. PMID: 3355061.
56. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Dec;16(6):475-93. doi: 10.1007/s40257-015-0158-0. PMID: 26481651.

57. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, Kaffenberger BH, Ergen EN, Mauskar M, Bridges A, Calhoun C, Cardones AR, Chen ST, Chodosh J, Cotliar J, Davis MDP, DeNiro KL, Dominguez AR, Eljure-Téllez J, Femia A, Fox LP, Guda A, Mitchell C, Mostaghimi A, Ortega-Loayza AG, Owen C, Pasieka H, Rahnema-Moghadam S, Saeed HN, Saunderson RB, Shanbhag S, Sharon VR, Strowd L, Venkatesh S, Wanat KA, Wetter DA, Worswick S, Micheletti RG. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1553-1567. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.066. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32151629.
58. Huang SH, Wu SH, Sun IF, Lee SS, Lai CS, Lin SD, Lin TM. AQUACEL Ag in the treatment of toxic epidermal necrolysis (TEN). *Burns*. 2008 Feb;34(1):63-6. doi: 10.1016/j.burns.2006.12.008. Epub 2007 Jul 6. PMID: 17618057.
59. Edwards K, Stokes H, Suttle K, Potts C, Coles K. Topical treatment protocol for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2009 May-Jun;36(3):330-4. doi: 10.1097/WON.0b013e3181a1a1ec. PMID: 19448516.
60. Imamura Y, Fujiwara S, Sato T, Katagiri K, Takayasu S. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis with calcium sodium alginate fiber. *Int J Dermatol*. 1996 Nov;35(11):834-5. doi: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb02991.x. PMID: 8915747.
61. Schwartz R, Avello E, Palisson F. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and amniotic membranes. *Arch Dermatol*. 2008 Jun;144(6):724-6. doi: 10.1001/archderm.144.6.724. PMID: 18559760.
62. Blackett AV. Managing painful surface wounds. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Jul;21(8 Suppl):16-9. PMID: 17844891.
63. Chen J, Zou Q, Hamblin MR, Wen X. A preliminary clinical trial comparing wet silver dressings versus wet-to-dry povidone-iodine dressings for wound healing in pemphigus vulgaris patients. *Dermatol Ther*. 2021 May;34(3):e14906. doi:

- 10.1111/dth.14906. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33611826.
64. Masjedi H, Malekzad F, Marashian SM, Younespour S. The healing effects of nanosilver dressings in pemphigus vulgaris. *Wounds Middle East* 2015;2:33-7.
 65. Wu CS, Hsu HY, Hu SC, Chiu HH, Chen GS. Silver-containing hydrofiber dressing is an effective adjunct in the treatment of pemphigus vulgaris. *Kaohsiung J Med Sci.* 2009 Nov;25(11):622-7. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70567-4. PMID: 19858043.
 66. Yun YY, Lun K, Strutton G. Use of biosynthetic dressings in paraneoplastic pemphigus. *Australas J Dermatol.* 2004 May;45(2):133-5. doi: 10.1111/j.1440-0960.2004.00067.x. PMID: 15068464.
 67. Pawar M. Topical insulin in the treatment of nonhealing erosions and ulcers of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Nov;85(5):e271-e272. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.149. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32526324.
 68. Croitoru D, Naderi-Azad S, Sachdeva M, Piguet V, Alavi A. A Wound Care Specialist's Approach to Pyoderma Gangrenosum. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020 Dec;9(12):686-694. doi: 10.1089/wound.2020.1168. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32320358; PMCID: PMC7698649.
 69. Ratnagobal S, Sinha S. Pyoderma gangrenosum: guideline for wound practitioners. *J Wound Care.* 2013 Feb;22(2):68-73. doi: 10.12968/jowc.2013.22.2.68. PMID: 23665660.
 70. Altieri M, Vaziri K, Orkin BA. Topical tacrolimus for parastomal pyoderma gangrenosum: a report of two cases. *Ostomy Wound Manage.* 2010 Sep;56(9):56-9. PMID: 20855912.
 71. Smith KC, Su WP, Leiferman KM. Cromolyn sodium in 2% aqueous solution under an occlusive hydrocolloid dressing may be effective adjunctive treatment in management of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Sep;17(3):509-11. doi: 10.1016/s0190-9622(87)80370-5. PMID: 3116046.
 72. Anselmo DS, McGuire JB, Love E, Vlahovic T. Application of Viable Cryopreserved Human Placental Membrane Grafts in the Treatment of Wounds of Diverse Etiologies: A Case Series. *Wounds.* 2018 Mar;30(3):57-61. PMID:

29584601.

73. Alves APNN, Verde MEQL, Ferreira Júnior AEC, Silva PGB, Feitosa VP, Lima Júnior EM, et al. Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. Rev Bras Queimaduras.2015;14(3):203-210.
74. Júnior NFLC, Bezerra SMG, Branco NFLC, Carvalho MRD, Júnior KR, Ferreira LFO, et al. Ferramenta TIME para avaliação de feridas: concordância interobservador. ESTIMA, Braz J Enteros Ther 2020;18(e1720):1-8. doi: 10.30886/estima.v18.875_PT.

9. APÊNDICES:

9.1. APÊNDICE 1: Protocolo Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (SSJ/NET)

I - Quarto, temperatura do ambiente e superfície de suporte:

- 1) Os pacientes devem ficar em quarto isolado, com precaução de contato, a fim de facilitar os cuidados com a barreira cutânea. Essas medidas podem diminuir o risco de infecções nosocomiais. (1,15) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**
- 2) Deve haver controle da temperatura do ambiente, que deve ficar entre 25°C e 28°C, a fim de reduzir o consumo de energia. (1,18) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**
- 3) Quando as áreas tratadas precisam ser imobilizadas e protegidas contra forças de cisalhamento, colchões e camas especiais, quando disponíveis, podem ser usados para evitar traumas, devido seus mecanismos de alívio de pressão. (1,8,18) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**

II - Manejo da dor: (Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)

A dor, secundária ao descolamento epidérmico em topografia cutânea, mas também nas membranas mucosas, é frequentemente intensa, com piora relatada durante mobilização, banho, curativos e instalação de dispositivos invasivos. Pelo fato de existir uma relação diretamente proporcional entre dor e cuidados com as feridas, incluindo limpeza e aplicação de tópicos e curativos nas mesmas, optamos por incluir o manejo algico no nosso protocolo, o qual não deve ser negligenciado.

- 4) É importante envolver a equipe de dor do hospital desde o início do seguimento do paciente. (1)
- 5) Aplicar uma avaliação numérica da dor a cada quatro horas. Se a intensidade da dor for inferior a quatro, analgésicos recomendados pela OMS como nível 1 ou 2 (exceto AINES, devido ao potencial de lesão renal e gástrica e risco de sangramentos internos) são administrados regularmente a cada seis ou oito

horas (quadro 5). Isso deverá ser adaptado a quaisquer variações da intensidade dolorosa detectada pela avaliação numérica periódica. Entre os analgésicos de nível 1 ou 2, o paracetamol é a primeira escolha. Diante da falha deste, administrar tramadol enteral ou intravenoso. Qualquer dor graduada como igual ou maior do que quatro justifica o início da terapia com opioide intravenoso. (2,52)

- 6) Procedimentos como troca de curativos e banho podem exigir doses adicionais de analgesia. Uma opção é realizar morfina 0,1 mg/10 kg em *bolus* intravenoso, 30 minutos antes das intervenções. (1,2)

Quadro 5 - Escala de analgesia

Escala analgésica OMS 1982			
Nível	Categoria	Protótipo	Substitutos
1	Não opiáceo	AAS	AINES/Paracetamol
2	Opiáceo fraco	Codeína	Tramadol
3	Opiáceo forte	Morfina	Metadona/Fentanil/ Oxycodona

Fonte: Adaptado de https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_dor.pdf. (52)

III - Cuidados com a cavidade oral:

- 7) Alimentação e ingesta líquida costumam ser gravemente comprometidas pelo envolvimento oral. Se tolerados, os alimentos ingeridos precisam ser macios, úmidos e com baixa acidez. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 8) Sonda nasogástrica pode ser alocada para melhorar a analgesia em caso de dor oral intensa. (2) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 9) Realizar limpeza diária fazendo bochechos com solução salina morna, e passar suavemente uma esponja oral nos sulcos labial e bucal para reduzir o risco de fibrose e consequentemente formação de cicatrizes. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

- 10) Um antisséptico oral duas vezes ao dia para reduzir a colonização da mucosa deve ser empregado. Agentes disponíveis incluem enxaguante bucal com peróxido de hidrogênio 1,5%, ou digluconato de clorexidina 0,2%. Diluir o enxaguante bucal de clorexidina a 50% reduz o desconforto álgico que pode acompanhar este tratamento. (1,2,18) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**
- 11) Aplicar um umectante nos lábios a cada 2 horas. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 12) Considerar o uso de um corticosteróide tópico quatro vezes ao dia. Sugere-se a betametasona 0,5 mg diluída em 10 ml de água. Bochechar essa preparação por 3 minutos e desprezar após. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 13) Pode ser usada uma outra preparação mais potente, com propionato de clobetasol 0,05% misturado em quantidades iguais com Orabase, para aplicação diretamente nos sulcos, mucosas labial e oral, durante a fase aguda. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 14) Usar um enxaguante ou spray oral anti-inflamatório contendo cloridrato de benzidamina (Flogoral®) a cada 3 horas, principalmente antes das refeições, para alívio álgico. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 15) Se não houver controle adequado da dor, uma preparação anestésica tópica, como a lidocaína geléia 2%, 15 mL por aplicação, pode ser usada como alternativa. (1,2) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 16) Se ainda assim o controle álgico for insuficiente, preparar solução para bochechos com 500 ml de morfina e 500 ml de soro fisiológico 0,9% e usar como enxaguante bucal 3 a 4 vezes ao dia. (2) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

- 17) Infecção secundária por *Candida* deve ser tratada com suspensão oral de nistatina 100.000 unidades, quatro vezes ao dia, durante 1 semana, ou gel oral de miconazol, 5 a 10 ml mantidos na boca, após a alimentação, quatro vezes diariamente, por 7 dias. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 18) Embora não conste na revisão da literatura realizada, a laserterapia atua como aliada em nossa prática clínica com os pacientes hospitalizados apresentando acometimento de mucosa oral extenso. O laser de baixa potência possui efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e reparadores das lesões mucosas, podendo ser utilizados quando disponíveis.

IV - Cuidados com a região genital:

- 19) Usar emolientes regularmente na pele e mucosa urogenital, a cada 4 horas, na fase aguda. Uma opção é utilizar vaselina. (1,2) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 20) Os corticosteroides tópicos podem ser úteis para reduzir a inflamação urogenital. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 21) Curativos apropriados, como o Mepitel®, Adaptic®, Agederm® e gaze vaselinada podem ser usados nas áreas exulceradas da vagina e vulva, para prevenir sinequias e reduzir a dor. Se necessário, romper as sinequias iniciais sob anestesia local. (1) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 22) Um catéter urinário deve ser inserido em caso de dano ao meato, a fim de limitar queimaduras causadas pela micção, além de prevenir também a estenose uretral. (1,2) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

V - Cuidados com a pele:

- 23) Deve-se optar inicialmente pela conduta conservadora, na qual a epiderme destacada é deixada *in situ* para atuar como um curativo biológico para a derme subjacente. Nos casos em que predominam as bolhas, o líquido da bolha deve ser aspirado ou eliminado, permitindo que o teto da bolha se acomode na

derme subjacente. (1,2,3,53) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)**

24) Apesar de recomendarmos essa abordagem mais tradicional da epiderme que se desprende, na ocorrência de tecido necrótico extenso com potencial para infecção, uma abordagem mais proativa pode ser benéfica, envolvendo a limpeza da ferida com posterior aplicação de curativos. (1) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)**

25) O desbridamento cirúrgico extenso sob anestesia geral para aplicação de curativos ou substitutos de pele, caracterizando uma conduta mais agressiva para a epiderme destacada, não constitui uma prática comum em nosso serviço, pois demanda recursos como unidade de terapia intensiva, centro de queimados, equipe de anestesia, que nem sempre se encontram disponíveis para esses pacientes.

a) Limpeza da pele e uso de emolientes:

26) Realizar banho antisséptico diariamente, permitindo a remoção das crostas e limitando o risco de infecção secundária cutânea. Deve-se limpar regularmente as feridas e a pele íntegra, irrigando suavemente usando água esterilizada aquecida entre 37°C e 39°C, ou soro fisiológico aquecido, ou um agente antimicrobiano como clorexidina 1/5000 (5 ml de clorexidina a 5% por litro de água). Se não for possível o banho, borrifar clorexidina diluída uma vez por turno. (1,2,56) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

27) Mesmo quando a epiderme destacada é deixada no lugar para atuar como curativo biológico, é importante continuar limpando as feridas com água estéril ou solução salina. (3) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)**

28) Após o banho, aplicar uma substância oleosa emoliente em toda a epiderme, incluindo áreas exulceradas. Pode ser usada uma camada espessa de vaselina. (1,3) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

- 29) Deve-se considerar o uso de formulações em aerossol para minimizar a força de cisalhamento associadas a aplicações tópicas, e evitar preparações contendo sensibilizantes ou irritantes. (1,2,56) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

b) Curativos contendo prata:

Algumas características nos levaram a escolha do Aquacel® Ag (hidrofibra com carboximetilcelulose sódica e prata) como primeira opção dentre os curativos contendo prata: capacidade de reduzir o desconforto algíco, liberação sustentada de íons de prata na ferida por até 14 dias, ampla capacidade antimicrobiana, necessidade de poucas trocas (pode permanecer na ferida até 7 a 14 dias), absorção do exsudato, aplicação rápida com uso de agentes narcóticos, custo mais baixo quando comparado aos outros curativos que liberam prata de maneira prolongada. (16,50,58) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 2A)**

- 30) Aquacel® Ag deve ser aplicado nas feridas após hidroterapia. (58)
- 31) Curativos secundários de gazes devem ser trocados diariamente com auxílio da equipe de enfermagem. (58)
- 32) Após o tempo necessário para a aderência da cobertura, geralmente 24 horas, o paciente é autorizado a aumentar sua mobilidade. (58)
- 33) Uma vez aderido, esse curativo não precisa ser removido até que a epiteliação esteja completa (pode permanecer na ferida por até 7 a 14 dias). Ocorre separação do Aquacel® Ag da pele subjacente espontaneamente, à medida que a cicatrização progride. (58)
- 34) Avaliar as lesões cobertas através das características da secreção na gaze usada como curativo secundário, odor e borda da ferida aberta, a fim de identificar possível infecção, minimizando esse risco. (58)

- 35) A pele recém-cicatrizada deve ser submetida a umectação com óleo várias vezes ao dia para prevenir a descamação. (58)

Outras opções de curativos com prata:

- 36) Diante da impossibilidade de uso de curativos mais modernos que proporcionam liberação prolongada de prata e consequentemente menor frequência de trocas, a já consagrada SDAg creme pode ser usada. Vale lembrar que ela requer aplicações com frequência diária, com necessidade de remoção do creme da pele afetada para reaplicação de mais produto, podendo desencadear o sinal de *Nikolsky*, causando surgimento de mais lesões. Além disso, esse processo pode ser bastante doloroso. Importante verificar se o paciente tem histórico de alergia a sulfa. (15) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 2C)**

- 37) Outra opção seria o Acticoat®. Nesse material, os íons de prata nanocristalinos são revestidos por 2 camadas externas de malha de polietileno de alta densidade com um núcleo absorvivo de poliéster com *rayon*. Este curativo precisa ser umedecido com uma quantidade mínima de água esterilizada antes de ser colocado na ferida. Umedecer não só libera até 100 partes por milhão de prata ionizada, que rapidamente exercem um efeito antimicrobiano na superfície, mas também fornece um ambiente úmido adequado para a cicatrização de feridas. O uso de soluções salinas deve ser evitado porque precipitam a prata como cloreto de prata e o efeito antimicrobiano se perde. Após umedecidos, são aplicados na pele e mantidos com bandagens de algodão e crepe. As desvantagens do Acticoat® são os intervalos curtos entre as trocas (a cada 2 a 3 dias) e seu valor elevado. (10,15,59) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**

c) Curativo hidrocélular (Allevin®, Askina®): (Grau de recomendação C, Nível de evidência 5)

- 38) Para preservar o máximo possível a epiderme potencialmente destacável das zonas de apoio do paciente e melhorar o conforto, placas de curativo hidrocélular podem ser aplicadas na superfície posterior do tronco e nádegas. Os benefícios incluem seu efeito analgésico, absorção de

serosidades e sua não aderência, além de poderem ficar em contato com a pele por um período de até sete dias, dependendo da quantidade de exsudato.

(2)

- 39) Essas placas também devem ser aplicadas em locais de torniquete previamente à coleta de sangue e infusões, para prevenir o descolamento cutâneo. (2)

d) Fibra de alginato de cálcio e sódio (FACS) (Hidrofibra com alginato de cálcio e sódio Curatec®): (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

- 40) Quando as feridas apresentam quantidade moderada a alta de exsudato, a FACS se apresenta como melhor opção nesses casos. Sua principal propriedade é a alta absorvência, com capacidade de absorver 20 vezes mais exsudado que o seu próprio peso, e cinco vezes mais que o algodão. Além disso, o cálcio da fibra de alginato reage com o sódio presente no exsudato ou no sangue e a fibra gradualmente se transforma em um gel, o qual cobre a superfície da ferida e a mantém úmida e em uma temperatura adequada, proporcionando assim um bom ambiente para sua cicatrização. (60)

- 41) Vantagens da FACS incluem redução do estresse físico, psicológico e da dor nas trocas, que podem ser realizadas a cada dois ou três dias, o que também reduz a sobrecarga da equipe de enfermagem. (60)

- 42) É necessário observar quando o curativo está infectado, através da presença de odor fétido, aumento da temperatura do mesmo e mudança de cor de branco para verde amarelado. (60)

- 43) A FACS deve ser trocada quando são observados sinais de infecção ou quando ela se torna líquida. (60)

e) Substitutos de pele:

- 44) Curativos sintéticos, como o Biobrane®, e biológicos, como homoenxertos (pele de cadáver) e heteroenxertos (pele de porco ou membrana amniótica) têm demonstrado propriedades antibacterianas, redução da dor e diminuição

das perdas calóricas e evaporativas, além de acelerar a reepitelização. Considerando a fisiopatologia de SSJ/NET e observando todas as vantagens desses biomateriais no leito da ferida, esses substitutos de pele são considerados opções interessantes para o tratamento dessas doenças, facilitando a reparação do tecido cutâneo e diminuindo a mortalidade.

(5,8,18) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**

- 45) A cobertura usando essas técnicas requer desbridamento extensivo do tecido necrótico, o qual pode servir como o nicho para o supercrescimento bacteriano quando retido abaixo de qualquer um desses materiais. (14,15,18,45) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**

- 46) Apesar dos benefícios relatados com o uso desses materiais, eles não foram incluídos no nosso protocolo pelo seu alto custo e pela dificuldade de acesso em nossa instituição.

9.2. APÊNDICE 2: Protocolo pênfigos e penfigoide bolhoso

- 1) A limpeza suave é uma prioridade inicial. Pode ser realizada com solução salina ou sabonete antisséptico/antibacteriano duas vezes ao dia. (25) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**
- 2) Na sequência, uma pomada emoliente, como uma mistura de vaselina sólida e vaselina líquida em partes iguais, pode ser aplicada diretamente no leito da ferida, ou no curativo. (25) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**
- 3) Pequenas bolhas devem ser deixadas intactas, para prevenir infecção secundária. No entanto, bolhas grandes devem ser puncionadas e aspiradas com agulha estéril, mantendo seu teto *in situ* para proteção. (25) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**
- 4) Atenção extra deve ser dada ao fechamento precoce para prevenir perda de fluidos por evaporação, o que pode ser realizado usando curativos retentores de umidade, oclusivos ou semioclusivos, como gaze não aderente, filme transparente, hidrocoloide e hidrogel. Eles podem ser aplicados diretamente no leito das feridas e ajudam a promover a reepitelização e restaurar a barreira cutânea. (25) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**
- 5) Quando selecionamos um curativo, devemos levar em consideração não só as características da ferida, mas também características específicas do curativo, como capacidade de absorção, de hidratação, adesividade e conforto. Todas as coberturas usadas nesses pacientes devem ser não aderentes. Se a ferida estiver exsudando, o curativo deve absorver o excesso de exsudato. Se a ferida estiver seca, o curativo deve fornecer umidade ao leito da lesão. (25) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**

Pênfigos:

Considerando a maior prevalência do pênfigo vulgar (PV) em relação às outras formas de pênfigo, além de sua manifestação clínica mais grave, associado à

escassez de estudos que abordem os curativos empregados nas outras variantes, o foco dessa revisão foi a terapêutica tópica no PV, a qual acreditamos que possa ser extrapolada para as outras dermatoses bolhosas autominunes intraepidérmicas, pela semelhança em sua fisiopatologia.

I. Gaze vaselinada: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

Um artigo com nível de evidência 3 apresentou resultados positivos em relação à promoção do conforto para pessoas com PV. O curativo proposto, a gaze vaselinada esterilizada, proporcionou redução da dor e do odor, além do aumento da mobilidade. O curativo permite a manutenção da umidade necessária no leito da lesão, prevenindo sua aderência, reduzindo o desconforto algíco e, conseqüentemente, melhorando a mobilidade e o padrão de sono do paciente.

Esse curativo foi considerado primeira escolha em nosso protocolo levando em consideração seu menor custo e facilidade de acesso, aliado aos benefícios relatados nos estudos avaliados.

- 6) A cobertura deve ser trocada a cada 24 horas, permitindo a higiene diária. (24)
- 7) A troca diária do curativo e higienização das lesões com soro fisiológico aquecido a 36°C reduz o odor fétido, o que também confere maior bem-estar. (24)
- 8) O exsudato é absorvido pelo curativo secundário, sendo recomendado o uso da compressa estéril, fixada com atadura ou malha tubular. (24)

II. Hidrofibras: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

- 9) As coberturas com carboximetilcelulose (hidrofibras) absorvem exsudatos transformando-se em um gel que reduz o atrito aos movimentos. Seu uso apropriado demonstrou otimizar a cicatrização e melhorar o conforto do paciente com PV, reduzindo a fricção, o trauma, a dor e o prurido. (24)
- 10) Uma das vantagens desse material é a possibilidade de trocas a cada cinco dias, promovendo maior conforto do paciente. (24)

III. Antibióticos tópicos:

Em relação ao uso de antibiótico tópico, ressalta-se que além de não ter a eficácia comprovada cientificamente no tratamento de lesões, aumenta o risco de alergias, de sensibilidade e de resistência bacteriana relacionada ao seu uso indiscriminado. Atualmente, para o tratamento tópico das feridas colonizadas são indicadas coberturas contendo prata como antimicrobiano. Contudo, convém enfatizar que, em caso de infecção, a antibioticoterapia sistêmica é considerada indispensável.

(24) (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

11) Os curativos Physiottle® Ag contêm SDAg como ingrediente ativo, a qual é lentamente liberada na ferida na presença de exsudado, mantendo um ambiente úmido favorável para a cicatrização. Eles devem ser trocados a cada três ou quatro dias. Considerando o nível de evidência do estudo que usou esse material, é considerado primeira opção dentre os curativos contendo antimicrobiano. (63) **(Grau de recomendação A, Nível de evidência 1B)**

12) SDAg é uma substância tradicionalmente usada no tratamento tópico de feridas, que pode ser usada nos curativos das feridas de PV, sendo eficaz no controle antimicrobiano. Seu inconveniente se encontra no fato de demandar remoção e reaplicação com frequência diária, causando desconforto alérgico e exigindo maior tempo da equipe de enfermagem. (63) **(Grau de recomendação A, Nível de evidência 1B)**

13) Da mesma forma que é usado nas feridas de SSJ/NET, o curativo Aquacel Ag®, comparado aos tratamentos tópico tradicionais, demonstrou muitas vantagens no tratamento do PV. É fácil de aplicar e remover, o que reduz a dor e o desconforto do paciente e economiza tempo durante as trocas de curativos para a equipe de enfermagem. Pode permanecer na lesão liberando prata de forma prolongada, por até 14 dias. Além disso, através de suas propriedades na cicatrização de feridas, pode contribuir para reduzir o tempo de internação. (65) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**

14) PHMB (Polihexanida), é um composto antisséptico e antimicrobiano eficaz no tratamento de feridas infetadas e/ou colonizadas, permitindo condições propícias para sua melhora, à medida que controla o processo de infecção e inflamação, acelera o tempo final de cicatrização, e auxilia inclusive no controle de odores. Curativos impregnados com PHMB podem ser aplicados nas lesões com posterior oclusão, sendo trocados diariamente. (26) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**

IV. Corticoides tópicos: (Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)

O uso de corticoides tópicos deve ser limitado, havendo benefício apenas na doença branda a moderada, sendo considerado apenas um tratamento complementar. (24)

V. Substitutos de pele sintéticos (Biobrane®): (Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)

Os curativos biossintéticos podem representar um complemento útil no tratamento de dermatoses erosivas, como algumas formas de pênfigo, particularmente em pacientes com extensas áreas de envolvimento. Eles possuem propriedades que juntas resultam em uma cobertura permeável e aderente, que reduz perdas de fluidos por evaporação, mantém uma barreira bacteriológica, protege contra trauma mecânico e melhora a analgesia e a termorregulação. A limitação principal desse substituto é o custo, motivo pelo qual não foi considerado dentre as opções principais no nosso protocolo. (66)

9.3. APÊNDICE 3: Protocolo pioderma gangrenoso (PG)

- 1) Tratamento tópico para PG pode ser realizado em pacientes que não toleram tratamento com corticosteroides, ou em combinação com o tratamento sistêmico. (35) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**
- 2) Um bom cuidado tópico é essencial para a cura da úlcera e envolve limpeza, desbridamento suave e prevenção da colonização bacteriana. (36) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**
- 3) Procedimentos cirúrgicos como desbridamento e enxertos de pele não são recomendados durante o estágio agudo do PG, especialmente em pacientes que apresentam patergia, pois poderiam causar maior destruição e progressão da lesão. Podem ser considerados com muita cautela apenas em pacientes que não têm evidência clínica de doença ativa e que estejam recebendo terapia imunossupressora adequada. (36,41) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**
- 4) O desbridamento, quando realizado, deve ser suave, devendo-se evitar fazê-lo de forma agressiva nas lesões inflamadas. (32,68) **(Grau de recomendação B, Nível de evidência 3A)**
- 5) Necroses e fibrina devem ser removidos cuidadosamente com compressas úmidas, procedimento necessário para promover a migração dos queratinócitos. (32,68) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**
- 6) A ferramenta TIME geralmente é utilizada pela equipe de enfermagem na gestão de feridas crônicas, e pode ser implementada no cuidado das lesões de PG, garantindo a avaliação e permitindo estabelecer as intervenções visando a promoção da cicatrização, considerando os parâmetros avaliados. É um modelo dinâmico formado por quatro parâmetros importantes para o preparo do leito da lesão. Esses parâmetros estão associados aos obstáculos presentes no leito da ferida e que dificultam a cicatrização. O “T” refere-se à identificação do tecido presente no leito da ferida, o “I” evidencia os sinais de

inflamação ou infecção que podem existir, o “M” trata-se da gestão do exsudado e o “E” descreve as características das bordas da ferida. (74) A avaliação dessas variáveis pode auxiliar na escolha mais assertiva da cobertura a ser utilizada.

Em geral, os curativos devem ser não aderentes ao leito das lesões e removidos facilmente a fim de minimizar o trauma e a dor subsequente, bem como a patergia. A escolha do tipo de curativo depende das características da ferida a ser tratada, como tamanho e localização, além das variáveis do TIME, como descrito a seguir: (31,68)

- 7) Úlceras devem ser tratadas com materiais retentores de umidade, criando um ambiente facilitador da revascularização e reepitelização. Como opções, temos o alginato, o hidrocoloide, o hidrogel e os curativos formados por espuma, que absorvem o exsudato e mantêm a umidade. (31) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 8) Os filmes fornecem controle de umidade e protegem a ferida, mas não são absorventes, devendo ser reservados para casos com pouco ou nenhum exsudato. (31) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 9) Para as escaras, os hidrogéis e os hidrocoloides ajudam a promover o desbridamento autolítico, que é favorável em feridas com pouco exsudado. Eles promovem a degradação enzimática endógena de produtos inibitórios e ativam o fluido da ferida, o que demonstrou reduzir a dor e favorecer a reepitelização. (68) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**
- 10) Para feridas altamente exsudativas, espumas, alginatos e curativos superabsorventes ajudam a aumentar a absorção e equilibrar a umidade. (68) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

I. Antibiótico tópico:

- 11) O uso de antibacterianos e antissépticos tópicos em casos de colonização crítica é fundamental para que ocorra a reepitelização, sendo os curativos impregnados com prata ou PHMB opções úteis para essas lesões. O uso

rotineiro desses antimicrobianos deve ser evitado e restrito para casos com alta carga de bactérias, e usado por um tempo limitado. (68) **(Grau de recomendação D, Nível de evidência 5)**

- 12) Um protocolo que pode ser realizado consiste em limpeza, desbridamento suave das feridas e aplicação de curativos de prata alternados com curativos absorventes, seguido de curativo compressivo. A frequência sugerida de trocas é três vezes por semana. (35) **(Grau de recomendação C, Nível de evidência 4)**