

BMJ Best Practice

Eritema multiforme

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Classificação | 5 |
| Prevenção | 7 |
| Rastreamento | 7 |
| Prevenção secundária | 7 |
| Diagnóstico | 8 |
| Caso clínico | 8 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 8 |
| Fatores de risco | 10 |
| Anamnese e exame físico | 12 |
| Exames diagnóstico | 13 |
| Diagnóstico diferencial | 15 |
| Tratamento | 18 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 18 |
| Visão geral do tratamento | 19 |
| Opções de tratamento | 21 |
| Novidades | 28 |
| Acompanhamento | 29 |
| Recomendações | 29 |
| Complicações | 29 |
| Prognóstico | 29 |
| Diretrizes | 30 |
| Diretrizes de tratamento | 30 |
| Referências | 31 |
| Imagens | 34 |
| Aviso legal | 37 |

Resumo

- ◇ Uma doença inflamatória mucocutânea leve, autolimitada e potencialmente recorrente.
- ◇ Caracterizada por lesões em alvo que se assemelham à lesão "olho de boi". Elas geralmente surgem em um período de 24 a 48 horas e duram de 1 a 2 semanas.
- ◇ Tipicamente, manifesta-se em uma distribuição simétrica das lesões sobre as superfícies dorsais dos membros extensores, com envolvimento mínimo das membranas mucosas.
- ◇ Geralmente relacionada a doenças infecciosas e não à exposição a medicamentos. As infecções mais comumente associadas são por vírus do herpes simples e por *Mycoplasma pneumoniae*. Outras infecções associadas incluem: hepatite B, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, histoplasmosse (com eritema nodoso concomitante), vírus Orf (ORFV) (um parapoxvírus que pode ser transmitido aos humanos por ovelhas e cabras), coccidioidomicose, doença de Kawasaki, herpes-zóster e *gardnerella*.
- ◇ Os medicamentos associados incluem aminopenicilinas, docetaxel, inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, antimaláricos, anticonvulsivantes e injeções de lidocaína. Os medicamentos à base de estatina têm sido associados a lesões fotoinduzidas. Vacinas como a da hepatite B, varíola, varicela, meningocócica, papilomavírus humano e hantavírus, e resposta alérgica a alérgenos de contato também são conhecidos por provocar o distúrbio.
- ◇ Cuidados de suporte e terapia contra infecções subjacentes constituem os fundamentos do tratamento.

Definição

Tipicamente, o eritema multiforme (EM) é uma doença mucocutânea inflamatória aguda, autolimitada, mas geralmente recidivante. É uma reação de hipersensibilidade associada a certas infecções, vacinas e, com menos frequência, a medicamentos. A doença é caracterizada clinicamente por lesões em alvo, que podem ser descritas como anéis eritematosos com uma zona eritematosa externa e uma bolha central, com uma zona de tom de pele normal entre elas. Estão em contraste direto com as lesões semelhantes a alvos, que também podem estar presentes, mas são menos comuns, nas quais o centro não apresenta bolha. Em geral, as lesões cobrem <10% da área total de superfície corporal. Sintomas leves de infecção do trato respiratório superior, incluindo febre baixa, podem, às vezes, ser notados antes ou no início de um episódio. Lesões orolabiais são observadas em dois terços dos pacientes; 40.9% dos casos apresentam apenas lesões orais. Erosões, bolhas e crostas podem ser observadas em qualquer membrana mucosa e, geralmente, são dolorosas e sensíveis. Isso pode causar dificuldade de alimentação e micção, o que exige a hospitalização.[1] [2]

Epidemiologia

A incidência de eritema multiforme (EM) não é conhecida, embora seja considerada relativamente comum. O pico de incidência ocorre na segunda ou terceira década de vida e, raramente, ocorre em pacientes com menos de 3 anos ou mais de 50 anos de idade. Até 20% dos casos ocorrem em crianças. As crianças mais jovens (com menos de 5 anos) tendem a desenvolver formas mais graves da doença. A razão de homens/mulheres é de 3:2, e o EM é recorrente em pelo menos 30% dos pacientes.[2] [3] [4] [5] Em uma revisão que avaliou 22 pacientes com EM (14 homens e 8 mulheres), 27% (6 pacientes) tiveram uma etiologia medicamentosa clara (5 EM minor: metotrexato, metamizol, cefuroxima, amoxicilina e contraste de bário; um EM major com ciprofloxacino), e 32% (7 pacientes) apresentaram associação com infecção por herpes labial. Os casos induzidos por medicamentos e pelo vírus do herpes simples (HSV) foram principalmente de EM minor, com sintomas leves. A maioria dos casos de EM major com extensa formação de bolhas não apresentou etiologia clara.[1]

Etiologia

O eritema multiforme (EM) é um padrão de resposta de hipersensibilidade encontrado em indivíduos suscetíveis, que pode ser induzido por várias causas, em sua maioria de natureza infecciosa.[2] [3] [4] [5] [9] As infecções mais comumente associadas são por vírus do herpes simples e por micoplasma. Outras infecções associadas incluem hepatite B, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, histoplasmosse (com eritema nodoso concomitante), vírus Orf (ORFV) (uma doença de ovelhas e cabras causada por um parapoxvírus que pode ser transmitido aos humanos), coccidioidomicose, doença de Kawasaki,[10] herpes-zóster,[11] e gardnerella. O EM associado ao herpes-zóster pode ser diferenciado da extensão generalizada do herpes por uma reação em cadeia da polimerase rápida.[12] As medicações associadas incluem aminopenicilinas, docetaxel, inibidores de TNF-alfa,[13] antimaláricos, contraceptivos orais, anticonvulsivantes (por exemplo, lenalidomida),[14] e injeções de lidocaína. Houve relatos de casos isolados de imiquimode causando EM.[15] Vacinas como a da hepatite B, varíola, varicela, meningocócica, papilomavírus humano e hantavírus, e resposta alérgica a alérgenos de contato e tatuagens também são conhecidos por provocar o distúrbio.[16] [17] O naproxeno tem sido relatado como um fator desencadeante.[18] Lesões fotodistribuídas foram observadas com medicamentos à base de estatina.[19] Em muitos casos, a etiologia não é identificada. Entretanto, as causas possíveis devem ser cuidadosamente investigadas antes de rotular o

paciente como sendo um caso idiopático.[20] Relatos de extratos naturais desencadeando EM (por exemplo, cravos)[21] ou agravando a EM associada ao herpes (por exemplo, gengibre do Laos)[22] apareceram na literatura.

Fisiopatologia

O mecanismo patogênico exato ainda não foi identificado. É possível encontrar um infiltrado celular inflamatório monocítico, sugerindo que essa seja uma resposta de hipersensibilidade citotóxica de tipo IV, causada por linfócitos T que reagem a antígenos específicos, produzindo imunocomplexos citotóxicos. Os últimos complexos causam edema de ceratinócitos, necrose e bolhas; não há necrose epidérmica, e o infiltrado inflamatório está dentro da derme.[1] [23] No caso de lesões fotodistribuídas a causa da hipersensibilidade seria um fotoproduto do medicamento envolvido. Isso contrasta distintamente da necrólise epidérmica tóxica, na qual a necrose dos ceratinócitos tipifica a histologia da descamação da pele. Uma associação genética clara ainda precisa ser identificada. Entretanto, subtipos múltiplos de antígeno leucocitário humano (HLA) foram associados à propensão, incluindo o HLA-DQw3, o DRw53 e o Aw33, que são distintos dos subtipos observados na necrólise epidérmica tóxica.[3] O ácido desoxirribonucleico (DNA) do vírus do herpes simples (HSV; por reação em cadeia da polimerase) e as proteínas codificadas pelo HSV podem ser encontrados na maioria das lesões cutâneas examinadas, reforçando a hipersensibilidade ao HSV como sendo a principal causa do eritema multiforme (EM).[24] Acredita-se que a persistência da expressão do DNA do HSV possa iniciar o recrutamento de células monocíticas e de células Th1, induzindo à produção local de gamainterferona e de lesões do EM. A disseminação do DNA do HSV pode ocorrer devido ao deslocamento de células de Langerhans do tipo CD34+ para locais cutâneos mais distantes.[25] [26]

Classificação

Classificação padrão[2] [3] [4] [5]

O eritema multiforme (EM) minor tem apenas manifestações cutâneas, enquanto o EM major envolve uma ou mais mucosas.

EM minor:

- Lesões em alvo típicas ou pápulas edematosas elevadas, com distribuição acral, sem envolvimento de mucosas e cobrindo <10% da área total de superfície corporal.

EM major:

- Lesões em alvo típicas ou pápulas edematosas elevadas, com distribuição acral, além de envolvimento de 1 ou mais mucosas e que cobre <10% da área total de superfície corporal.

Dermatites relacionadas

- Síndrome de Stevens-Johnson: lesões maculares (lesões em alvo atípicas) graves que coalescem, resultando em bolhas epidérmicas, necrose e descamação. Ausência das típicas lesões em alvo. Menos de 10% da área total de superfície corporal é afetada. Pode apresentar apenas um envolvimento da mucosa.

- Necrólise epidérmica tóxica: lesões maculares (lesões em alvo atípicas) graves que coalescem, resultando em bolhas epidérmicas, necrose e descamação. Ausência das típicas lesões em alvo. Mais de 30% da área total de superfície corporal é afetada.
- Sobreposição de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica: lesões maculares (lesões em alvo atípicas) graves que coalescem, resultando em bolhas epidérmicas, necrose e descamação. Ausência das típicas lesões em alvo. Entre 10% e 30% da área total de superfície corporal é afetada.

Rastreamento

Não é feito qualquer rastreamento para identificar o eritema multiforme (EM), pois se trata de uma reação rara de hipersensibilidade.

Prevenção secundária

O uso de protetor solar é recomendado, pois a exposição ao sol pode ativar o vírus do herpes simples (HSV) que pode desencadear o EM. A radiação e a luz ultravioleta devem ser evitadas quando possível. Em caso de recorrências frequentes ou graves, os títulos de HSV podem sugerir o fator desencadeante, mesmo quando nenhuma lesão documentada de HSV tiver sido encontrada. A supressão por valaciclovir oral em uma base diária pode beneficiar a prevenção de recorrências da doença. Como as lesões aparecem rapidamente, a administração de doses do valaciclovir como um tratamento poderá ser tardia para evitar a reação de hipersensibilidade. No raro quadro clínico de doença relacionada a medicamentos, é necessário evitar rigorosamente os medicamentos para evitar as recidivas.[2] [3] [4] [5] [9]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino branco saudável de 10 anos de idade se queixa de faringite. Ele apresenta febre baixa de 38.0 °C (100.6 °F). Lesões vermelhas se desenvolveram nos membros e ele tem certa dificuldade para respirar após esforço físico. Erosões orais diminuíram sua capacidade de se alimentar e ingerir fluidos. No exame físico, apresenta lesões em alvo nos membros superiores e inferiores com erosões no lábio inferior e palato. Uma sibilância de alta frequência pode ser percebida na parte inferior dos pulmões, bilateralmente, e o paciente apresenta leve desconforto quando está sentado. Ele não consegue abrir a boca completamente devido às lesões orais crostosas.

Caso clínico #2

Um homem de 23 anos apresenta história de lesões eritematosas recorrentes nos membros e surto de herpes labial em cada episódio. Os episódios se tornaram mais frequentes e cada recorrência se torna mais intensa com o tempo. Ele recebeu a prescrição de valaciclovir oral 3 semanas antes, para ser tomado ao primeiro sinal de surto oral do vírus do herpes simples. No exame físico, apresenta lesões em alvo nos membros e herpes labial leve no lábio superior.

Outras apresentações

Podem ocorrer lesões nas mucosas da boca (60%-70%), do nariz e dos órgãos genitais e, ocasionalmente, as lesões podem estar associadas ao lúpus eritematoso sistêmico (síndrome de Rowell). Embora seja raro, seria mais provável que as manifestações oculares ocorressem com eritema multiforme (EM) major. Podem ocorrer sintomas de cólica abdominal e doença do trato respiratório superior (DTRS) de maneira prodrômica. Relatos raros indicam que pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou câncer podem apresentar EM.^{[6] [7] [8]}

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Embora o eritema multiforme (EM) geralmente seja uma doença leve e autolimitada, uma história detalhada e um exame clínico são essenciais para determinar se há fatores desencadeantes que possam ser evitados no futuro. Também é necessário descartar doenças mucocutâneas mais graves como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica.

- O EM minor apresenta apenas manifestações cutâneas, enquanto o EM major envolve 1 ou mais mucosas.
- Tanto as lesões do EM minor como do EM major envolvem <10% da área total de superfície corporal.

História

Embora a causa geralmente seja desconhecida, é necessária uma história detalhada de infecções recentes, de recorrências anteriores e da administração de novos medicamentos. As causas devem ser cuidadosamente investigadas antes de rotular o paciente como sendo um caso idiopático.^[20]

- Infecções: as infecções mais comumente associadas são infecções por vírus do herpes simples (HSV) e infecções causadas pelo *Mycoplasma pneumoniae*.^[28] Outras infecções menos comumente associadas incluem hepatite B, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, histoplasmose (com eritema nodoso concomitante), coccidioidomicose, *Gardnerella* e vírus Orf (ORFV) (uma doença de ovelhas e cabras causada por um parapoxvírus que pode ser transmitida aos humanos).^[29] O EM também pode estar associado ao herpes-zóster.^[12]
- Medicamentos: as medicações associadas incluem aminopenicilinas, docetaxel, inibidores de TNF-alfa,^[13] antimaláricos, anticonvulsivantes, injeções de lidocaína (que podem causar EM e eritema nodoso simultâneos), medicações à base de sulfas e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).^[18] As estatinas podem induzir a um EM fotodistribuído.^[19]
- Vacinas e alérgenos: a vacina contra hepatite B e a resposta alérgica a alérgenos de contato também foram reconhecidas como provocadoras da doença.^{[2] [4] [9] [16] [17]}

Tipicamente, as lesões aparecem alguns dias após o fator desencadeante. A princípio, algumas lesões irão se assemelhar claramente às lesões em alvo; outras evoluirão a partir de pequenas placas eritematosas. As lesões têm um início rápido e geralmente aumentam em número ao longo de um período de 4 a 7 dias. Elas podem causar desconforto geral, mas não causam prurido até que comecem a cicatrizar. O comprometimento da mucosa oral pode ser especialmente doloroso ao paciente e, em casos mais graves, causa redução na capacidade de ingestão de alimentos e fluidos.

Exame físico clínico

O EM se manifesta com lesões em alvo típicas (anéis eritematosos com uma zona eritematosa externa e uma bolha central, com uma zona de tom de pele normal entre elas) e pápulas atípicas semelhantes a alvos (sem formação de bolha central). O padrão clínico das lesões é a ferramenta diagnóstica mais importante, com as lesões em alvo características comumente encontradas em distribuição simétrica nos membros. As lesões semelhantes a alvos são encontradas com maior frequência em uma distribuição centrípeta. Na presença de lesões em alvo, as lesões semelhantes a alvos corroboram o diagnóstico de EM, quando ocorrem rapidamente. As membranas mucosas da boca, dos olhos, do nariz e dos órgãos genitais também devem ser examinadas para a presença de erosões mucosas observadas no EM major. O achado mais sugestivo do EM são as lesões em alvo típicas e a doença mínima na mucosa, especialmente dentro do quadro clínico de infecção por HSV ou por *Mycoplasma pneumoniae*.

Um exame físico mais generalizado também deve ser realizado para identificar qualquer possível causa da infecção. A infecção por HSV é caracterizada por vesículas agrupadas em uma base eritematosa. Uma membrana timpânica vermelha sugere fortemente o *Mycoplasma pneumoniae*, assim como roncos, estertores e/ou sibilos. A hepatomegalia é frequentemente encontrada na infecção por hepatite B.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Avaliação laboratorial

A maioria dos casos de EM pode ser diagnosticada apenas pela história e por um exame clínico, e não há necessidade de investigações adicionais. Entretanto, se houver incerteza diagnóstica após o exame clínico, poderá ser realizada uma biópsia para hematoxilina e eosina. Se o resultado da biópsia não for conclusivo, também poderá ser realizada uma biópsia com imunofluorescência.

Se a causa do EM não for aparente no exame clínico, serão realizados exames laboratoriais com o objetivo de estabelecer uma causa. Como as infecções por HSV e por micoplasma são os fatores desencadeantes mais comuns do EM, os exames iniciais são hemograma completo, eletrólitos, sorologia de HSV, aglutininas a frio, M pneumoniae títulos e/ou radiografia torácica (dependendo do estado clínico do paciente). Se esses exames forem negativos, então outros exames para identificar causas infecciosas menos comuns serão realizados (por exemplo, testes da função hepática e sorologia do vírus da hepatite B). O EM associado ao herpes-zóster pode ser diferenciado da extensão generalizada do herpes por uma reação em cadeia da polimerase rápida.[12]

A sorologia do HSV também pode ser útil se o paciente apresentou episódios recorrentes de EM, mas não foi encontrada nenhuma lesão específica por HSV. Anticorpos antidesmoplacina foram notados em pacientes com EM recorrente.[27]

Diferenciação entre o EM e a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica

Outros padrões de reação mais graves devem ser excluídos, incluindo os de síndrome de Stevens-Johnson e de necrólise epidérmica tóxica. A limitação grave de ingestão oral e a dor durante a micção são mais comuns com essas doenças, mas elas podem ser observadas no EM major.[2] [3] [4] [5] [9] [32] A síndrome de Stevens-Johnson afeta <10% da área total de superfície corporal e tende a apresentar um extenso envolvimento da mucosa oral e genital. Em geral, é identificada uma exposição a um medicamento desencadeante. A necrólise epidérmica tóxica demonstra denudação extensa da pele, geralmente mais de 30%. Se for difícil diferenciar um caso suspeito de EM de um caso de síndrome de Stevens-Johnson ou de necrólise epidérmica tóxica, poderão ser realizados 2 exames:

- O sinal de Asboe-Hansen da necrólise epidérmica tóxica é tipificado pelo aumento físico das bolhas com pressão lateral, demonstrando necrose dos ceratinócitos basais. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica também apresentam o sinal de Nikolsky de descamação cutânea ao toque, não presente no EM.[2]
- A biópsia e a avaliação de tecido fresco congelado podem demonstrar ceratinócitos necróticos na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica. Os infiltrados de monócitos e eritrócitos são mais típicos na histopatologia do EM; não há necrose epidérmica, e o infiltrado inflamatório está dentro da derme.[2] [3] [4] [5] [23] [32]

Fatores de risco

Fortes

ocorrência anterior

- Embora o mecanismo exato do padrão de hipersensibilidade do eritema multiforme (EM) seja desconhecido, as recidivas não são incomuns. Assim, o fator de risco mais forte para a ocorrência são os episódios anteriores de EM. Na maioria dos casos, a recidiva estará relacionada à infecção recorrente por vírus do herpes simples.[3] [27]

infecção por vírus do herpes simples (HSV)

- Quando o EM é observado em um paciente com recidiva do HSV, muito provavelmente, esta será a causa ou o fator contribuinte. Entretanto, o EM ainda é raro entre os indivíduos infectados pelo HSV. É preciso que haja uma suscetibilidade pessoal.[2] [3] [24] [25] [26]

pneumonia por micoplasma

- O EM no quadro clínico de sintomas do trato respiratório superior, pneumonia adquirida na comunidade ou otite com membranas timpânicas avermelhadas (cor de tomate) sugere uma infecção causada por *Mycoplasma pneumoniae* como sendo o fator desencadeante.[2] [3] [28]

Fracos

infecção por citomegalovírus (CMV)

- Outras infecções virais de DNA de fita dupla foram associadas a episódios de EM, incluindo o CMV.[2] [3] [24] [25] [26]

infecção por vírus Epstein-Barr (EBV)

- Outras infecções virais de DNA de fita dupla foram associadas a episódios de EM, incluindo o EBV.[2] [3] [24] [25] [26]

infecção pelo vírus da hepatite B

- Quando o EM ocorre juntamente com uma infecção documentada, esta provavelmente será o fator desencadeante. O EM pode ser observado dentro do quadro clínico de outras infecções que não sejam por HSV e *M. pneumoniae*, mas estatisticamente a infecção viral por hepatite B é uma causa muito mais rara.[3]

histoplasmose

- Quando o EM é constatado juntamente com uma infecção documentada, é provável que ela seja o fator desencadeante. O EM pode ser observado dentro do quadro clínico de outras infecções que não sejam por HSV e *M. pneumoniae*, mas estatisticamente a histoplasmose é uma causa muito mais rara.[3]

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- A infecção por HIV aguda se apresenta como EM;[7] no entanto, o EM na maioria das vezes é uma manifestação dermatológica do HIV.

linfoma

- O linfoma de células T raramente pode mimetizar o EM;[6] no entanto, os pacientes com linfoma podem ter uma manifestação dermatológica de EM na apresentação ou durante o tratamento.

infecção pelo vírus Orf

- Quando o EM é constatado juntamente com uma infecção documentada, é provável que ela seja o fator desencadeante. O EM pode ser observado dentro do quadro clínico de outras infecções que não sejam por vírus do herpes simples e *M. pneumoniae*, mas estatisticamente a infecção pelo vírus Orf (ORFV) (uma doença de ovelhas e cabras causada por um parapox vírus que pode ser transmitido aos humanos) é uma causa muito mais rara.[3] [29]

medicações

- Às vezes, observa-se que as medicações causam EM major, incluindo aminopenicilinas, docetaxel, inibidores de TNF-alfa,[13] antimaláricos, anticonvulsivantes, injeções de lidocaína, medicações à base de sulfas, estatinas,[19] e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).[18] Em um

relato de caso, o uso de inibidores de ponto de verificação imune (ipilimumabe e nivolumabe) como terapia para melanoma avançado desencadearam o início da EM major.[30]

- É necessária uma revisão da exposição a medicamentos de todos os pacientes com EM.

tatuagens

- Alérgenos de contato foram reconhecidos por desencadear EM.[17]

vacinas contra a hepatite B

- É conhecida por desencadear EM.[3]

sífilis

- Um caso clínico registrado em um indivíduo com infecção por HIV.[31]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco fortes incluem ocorrências anteriores do eritema multiforme (EM) e a infecção herpética ou por micoplasma.

lesões em alvo dos membros (comum)

- As lesões com 3 zonas (borda vermelha, zona de depuração e bolha ou erosão central) nos membros distais são altamente sugestivas de EM.[2] [3] [4] [5]
[Fig-1]

doença recorrente (comum)

- A recorrência do EM não é incomum para pacientes com doenças associadas ao vírus do herpes simples.[2] [3] [4] [5]

erosões das mucosas (comum)

- Observadas no EM major.
[Fig-3]

Outros fatores de diagnóstico

lesões semelhantes a alvos (comum)

- As pápulas eritematosas sem a zona de depuração (2 zonas) são mais comuns em uma distribuição centrípeta.[2] [3] [4] [5]
[Fig-2]

início rápido das lesões (comum)

- Início típico.[2] [3] [4] [5]

ciclo autolimitado (comum)

- Poucos pacientes adoecem o suficiente para necessitar de hospitalização e a doença geralmente entra em remissão sem um tratamento específico.[2] [3] [4] [5]

vesículas agrupadas em uma base eritematosa (comum)

- Estas podem ser observadas se a infecção por vírus do herpes simples for a infecção desencadeadora.

[Fig-3]

roncos, estertores e/ou sibilos (comum)

- Geralmente, os achados pulmonares são normais no início da pneumonia por micoplasma, porém, roncos, estertores e sibilos desenvolvem-se posteriormente.

membranas timpânicas vermelhas (incomum)

- Se estiver presente, sugere fortemente uma pneumonia por micoplasma.

hepatomegalia (incomum)

- Sugestiva de infecção por hepatite B.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|--|---|
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Pode ajudar no diagnóstico quando a infecção não foi bem documentada, especialmente quando há febre e sintomas de doença do trato respiratório superior (DTRS). | contagem anormal de leucócitos |
| eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> • Nitrogênio ureico no sangue/creatinina possivelmente elevado se houver redução na ingestão de fluidos. | pode exibir evidências de depleção de volume |
| sorologia para o vírus do herpes simples (HSV) <ul style="list-style-type: none"> • A sorologia do HSV também pode ser útil se o paciente apresentou episódios recorrentes de EM, mas não foi encontrada nenhuma lesão específica por HSV. • Se a sorologia for negativa em doença recorrente, outras infecções deverão ser consideradas. • Se a sorologia for positiva em doença recorrente, será considerado o tratamento com valaciclovir oral. | positivo para imunoglobulina M (IgM) do HSV-1 ou 2 se houver infecção por herpes simples |
| reação em cadeia da polimerase rápida <ul style="list-style-type: none"> • Detecta o DNA em fluidos e tecidos. Amostras de lesões são úteis para diferenciar do herpes simples. O EM associado ao herpes-zóster pode ser diferenciado da extensão generalizada do herpes por uma reação em cadeia da polimerase rápida.[12] | positiva para o ácido desoxirribonucleico (DNA) da varicela |
| sorologia por hemaglutinação a frio <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser usada para confirmar o diagnóstico de pneumonia por micoplasma. | positiva se infecção por M pneumoniae |
| títulos de M pneumoniae <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser usada para confirmar o diagnóstico de pneumonia por micoplasma. | positiva se infecção por M pneumoniae |

| Exame | Resultado |
|--|-------------------------------------|
| radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> A pneumonia por micoplasma pode causar muitas mudanças radiológicas diferentes. As mais comuns são o espessamento brônquico com áreas de infiltração intersticial e a atelectasia subsegmentar envolvendo o lobo inferior. | aparência altamente variável |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|---|---|
| biópsia de coloração de hematoxilina e eosina <ul style="list-style-type: none"> A biópsia não é necessária em casos clínicos típicos. Quando houver suspeita de síndrome de Rowell (sobreposta ao lúpus eritematoso sistêmico [LES]), a biópsia poderá ajudar no diagnóstico.^[23] | necrose de célula satélite, degeneração vacuolar da membrana basal, edema papilar grave; infiltração dos linfócitos e depósitos imunes inespecíficos |
| biópsia com imunofluorescência <ul style="list-style-type: none"> Realizada se a biópsia de coloração de hematoxilina e eosina não for clara para demonstrar o eritema multiforme (EM).^{[2] [3]} | imunoglobulina M (IgM) e C3 na membrana basal e perivascular |
| sorologia para o vírus da hepatite B (HBV) <ul style="list-style-type: none"> Realizada se houver suspeita de infecção por HBV. | pode sugerir uma doença ativa |
| TFHs <ul style="list-style-type: none"> Realizados se houver suspeita de infecção pelo vírus da hepatite B. | pode sugerir infecção por hepatite B |

Novos exames

| Exame | Resultado |
|---|----------------------------|
| anticorpos antidesmoplaquina <ul style="list-style-type: none"> Têm sido notados em pacientes com EM recorrente.^[27] | pode estar presente |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--------------------------------------|--|--|
| Urticária | <ul style="list-style-type: none"> A urticária gigante pode ser anular com depuração central, mas não haverá formação de bolha central ou lesões em alvo. Apesar de haver uma possibilidade de ocorrência de urticária, cuja resolução das lesões normalmente acontece em 24 horas, ela virtualmente nunca ocorrerá no eritema multiforme (EM). Novas lesões diárias ocorrem na urticária, mas não no EM após as primeiras 72 horas.[3] Quando a urticária se assemelha fortemente ao EM por causa da aparência em forma de alvo, ela é chamada de urticária multiforme. Essa condição é observada em crianças e o fator desencadeante pode ser de tipo infeccioso. O dermatografismo (urticação após pressão) é comum na urticária. | <ul style="list-style-type: none"> As biópsias distinguirão o tipo de infiltrado inflamatório. |
| Erupção polimorfa à luz | <ul style="list-style-type: none"> Resposta de hipersensibilidade à exposição solar que frequentemente ocorre nos membros distais. Não se manifesta com lesões em alvo nem com doença da mucosa. É comum a recorrência anual com o início da exposição ao sol. | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia pode ajudar a distingui-la do EM. O teste de Saidman pode estimular lesões típicas. Não foi encontrada infecção por vírus do herpes simples. |
| Dermatite alérgica de contato | <ul style="list-style-type: none"> Alérgenos de contato podem provocar doenças semelhantes ao EM. As lesões em alvo não devem estar presentes e é provável que ocorra em locais atípicos (outros locais que não os membros).[17] | <ul style="list-style-type: none"> Um teste de contato identificará os alérgenos desencadeantes em muitos casos. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|------------------------------------|--|---|
| Molusco contagioso | <ul style="list-style-type: none"> As reações de autoeczematização, que são placas anulares em volta de um molusco (pápulas peroladas com depressão central), podem mimetizar as lesões em alvo. A inspeção cuidadosa da área central para identificar as pápulas peroladas com uma depressão central auxiliará no diagnóstico. As lesões causadas pelo molusco contagioso serão pruriginosas e fixas por longos períodos, contrário das lesões causadas pelo EM.[33] | <ul style="list-style-type: none"> A remoção da cobertura da zona central de uma lesão semelhante a um alvo revelará um material branco caseoso no molusco ou fluido nas bolhas do EM. |
| Síndrome de Stevens-Johnson | <ul style="list-style-type: none"> Lesões maculares (lesões em alvo atípicas) graves que coalescem, resultando em bolhas epidérmicas, necrose e descamação, sem as lesões em alvo típicas. Menos de 10% da área total de superfície corporal é afetada. Pode apresentar apenas um envolvimento da mucosa. A indução por medicamento também é uma indicação do diagnóstico da síndrome de Stevens-Johnson.[2] [3] [4] [5] | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia mostra uma inflamação mínima na síndrome de Stevens-Johnson. |
| Necrólise epidérmica tóxica | <ul style="list-style-type: none"> Lesões maculares (lesões em alvo atípicas) graves que coalescem, resultando em bolhas epidérmicas, necrose e descamação, sem as lesões em alvo típicas. A denudação de 30% ou mais da área total de superfície corporal, medicamentos desencadeantes e o envolvimento de múltiplas membranas mucosas são típicos da necrólise epidérmica tóxica.[2] [3] [4] [5] | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia mostra uma inflamação mínima na necrólise epidérmica tóxica. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|---|---|
| Sobreposição síndrome de Stevens-Johnson-necrólise epidérmica tóxica | <ul style="list-style-type: none"> Lesões maculares (lesões em alvo atípicas) graves que coalescem, resultando em bolhas epidérmicas, necrose e descamação. Ausência das típicas lesões em alvo. Cerca de 10% a 30% da área total de superfície corporal é envolvida.[2] [3] [4] [5] | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia mostra uma inflamação mínima. |
| Linfoma de células NK/T | <ul style="list-style-type: none"> Lesões cutâneas podem mimetizar EM. | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia e a citometria de fluxo podem distingui-las de EM. |
| Sífilis secundária | <ul style="list-style-type: none"> Pápulas e placas com descamação difusa.[31] | <ul style="list-style-type: none"> Teste de reagina plasmática rápida (RPR) positivo para sífilis. |

Abordagem passo a passo do tratamento

O eritema multiforme (EM) é autolimitado, com manejo baseado nas seguintes estratégias:

- Cuidados de suporte para manter a hidratação e evitar que as erosões desenvolvam infecções bacterianas secundárias
- Tratamento de infecções precipitantes suspeitas
- Terapia de supressão com antivirais se a doença recorrente for causada pelo vírus do herpes simples (HSV)
- Corticosteroides tópicos ou sistêmicos para reduzir a inflamação.

Cuidados de suporte

EM minor (lesões em alvo típicas ou pápulas edematosas elevadas, com distribuição acral, sem envolvimento de mucosas e cobrindo <10% da área total de superfície corporal)

- As lesões devem ser limpas duas vezes ao dia com água e sabão. Os emolientes tópicos devem ser aplicados em todas as lesões para hidratar a pele, e também agem como uma barreira protetora. Se algumas lesões estiverem abertas, elas deverão ser limpas delicadamente e cobertas com curativos estéreis, para evitar infecção bacteriana secundária.
- Analgésicos (por exemplo, paracetamol, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs]) podem ser tomados para aliviar a dor e o desconforto causados pelas lesões.

EM major (lesões em alvo típicas ou pápulas edematosas elevadas, com distribuição acral, além de envolvimento de 1 ou mais mucosas e que cobre <10% da área total de superfície corporal)

- Os emolientes tópicos, a limpeza delicada e os curativos estéreis sobre as lesões abertas poderão auxiliar na prevenção de uma superinfecção bacteriana das bolhas e das lesões erodidas.
- Para as lesões orais dolorosas, uma solução tópica de lidocaína pode ser aplicada diretamente sobre as lesões e pode ser usado um enxaguatório bucal para cobrir e aliviar as lesões antes da ingestão de líquidos e alimentos.
- Embora poucos pacientes adoeçam o suficiente para necessitar de hospitalização, e a doença geralmente seja remitente sem tratamento específico, alguns pacientes com o EM major podem precisar de fluidoterapia intravenosa, se apresentarem depleção de volume devido à ingestão oral precária.
- Se a uretra for bloqueada devido à descamação da mucosa, o cateterismo poderá ajudar na micção.
- Os analgésicos orais podem reduzir o desconforto lesional.

Tratamento de infecções precipitantes

Vírus do herpes simples

- Os antivirais orais são usados nos casos de vírus do herpes simples oral (herpes labial) e do herpes genital.

Pneumonia por micoplasma

- As diretrizes para o tratamento da pneumonia atípica recomendam o uso empírico de um macrolídeo ou doxiciclina para a pneumonia descomplicada adquirida na comunidade, para garantir a cobertura de organismos atípicos.[34]

Tratamento da inflamação

Os corticosteroides tópicos ou sistêmicos podem ser usados para reduzir a inflamação. No EM menor, os corticosteroides tópicos mostraram beneficiar a depuração das lesões.[1] [2] [27] A prednisona também pode ser usada. Para o EM maior, talvez seja necessário administrar corticosteroides orais ou intravenosos.

Prevenção de recorrências

Se as infecções recorrentes por herpes simples forem reveladas como a causa de episódios repetidos de EM, poderá ser iniciada uma terapia de supressão com antivirais. Ao primeiro sinal de um surto de HSV oral, pode ser iniciado o uso cuidadoso do valaciclovir, com uma ou duas doses ao dia, por 1 dia. Se esse procedimento não controlar os sintomas, poderá ser administrada uma dose diária de valaciclovir, por pelo menos 6 meses. Pode ser necessário dobrar a dose para controlar os sintomas. Para os pacientes que precisam de formulações líquidas, o aciclovir é preferido.

Se a terapia de supressão com antivirais não funcionar, a terapia imunossupressora e a fototerapia poderão ser testadas, embora essas terapias tenham sido usadas apenas em alguns casos isolados até o momento.

Os pacientes podem ser alertados para evitar os fatores desencadeantes ambientais da recorrência de herpes oral, como a exposição ao sol.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Agudo | | (resumo) |
|------------------------------------|---------|-----------------------------------|
| eritema multiforme (EM) menor | | |
| | 1a | emoliente tópico |
| | mais | corticosteroides orais ou tópicos |
| ■ com lesões abertas | mais | curativos estéreis |
| ■ com lesões dolorosas nos membros | mais | analgesia oral |
| ■ com infecção por herpes simples | adjunto | terapia antiviral oral |
| ■ com pneumonia por micoplasma | adjunto | macrolídeo ou doxiciclina |
| eritema multiforme (EM) maior | | |

| Agudo | | (resumo) | |
|---------|----------------------------------|------------|--|
| | | 1a | emoliente tópico |
| | | mais | corticosteroides orais ou intravenosos |
| ■ | com lesões abertas | mais | curativos estéreis |
| ■ | com lesões dolorosas nos membros | mais | analgesia oral |
| ■ | com lesões orais dolorosas | mais | lidocaína tópica e enxaguatório bucal |
| ■ | com depleção de volume | mais | fluidoterapia intravenosa |
| ■ | com bloqueio uretral | mais | cateterismo |
| ■ | com infecção por herpes simples | mais | terapia antiviral oral |
| ■ | com pneumonia por micoplasma | mais | macrolídeo ou doxiciclina |

| Em curso | | (resumo) |
|------------------------------------|--------------------------------|------------|
| eritema multiforme (EM) recorrente | | |
| 1a | terapia antiviral de supressão | |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

eritema multiforme (EM) minor

1a

emoliente tópico

» Lesões em alvo típicas ou pápulas edematosas elevadas, com distribuição acral, sem envolvimento de mucosas e cobrindo <10% da área total de superfície corporal.

» Os emolientes tópicos devem ser aplicados em todas as lesões para hidratar a pele, e também agem como uma barreira protetora.

mais

corticosteroides orais ou tópicos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **triancinolona acetonida tópica**: (0.1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» **clobetasol tópico**: (0.05%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **prednisolona**: crianças: 0.5 a 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 5-10 dias; adultos: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 5-10 dias

» Os corticosteroides tópicos ou sistêmicos podem ser usados para reduzir a inflamação e acelerar a resolução.

» No EM minor, os corticosteroides tópicos mostraram beneficiar o clearance das lesões.^[1]

■ com lesões abertas

mais

curativos estéreis

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se algumas lesões estiverem abertas, elas deverão ser limpas delicadamente e cobertas com curativos estéreis, para evitar a infecção bacteriana secundária.

Agudo

■ com lesões dolorosas nos membros

mais

analgesia oral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

-e/ou-

» **ibuprofeno**: 200-400 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

» Analgésicos (por exemplo, paracetamol, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs]) podem ser tomados para aliviar a dor e o desconforto causados pelas lesões.

■ com infecção por herpes simples

adjunto

terapia antiviral oral

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aciclovir**: herpes labial: 200 mg por via oral cinco vezes ao dia por 5 dias; herpes genital (episódio inicial): 400 mg por via oral três vezes ao dia por 7-10 dias; herpes genital (recorrência): 800 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias ou 400 mg três vezes ao dia por 5 dias ou 800 mg por via oral três vezes ao dia por 2 dias

OU

» **valaciclovir**: herpes labial: 2000 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia; herpes genital (episódio inicial): 1000 mg por via oral uma vez ao dia por 7-10 dias; herpes genital (recorrência): 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias ou 1000 mg uma vez ao dia por 5 dias

OU

» **fanciclovir**: herpes labial: 1500 mg por via oral uma vez ao dia por 1 dia; herpes genital (episódio inicial): 1000 mg por via oral uma vez ao dia por 1 dia; herpes genital (recorrência): 125 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias ou 1000 mg duas vezes ao dia por 1 dia

» Os antivirais orais são usados nos casos de vírus do herpes simples oral (herpes labial) e do herpes genital. A dose depende da indicação.

Agudo

■ com pneumonia por micoplasma

adjunto

macrolídeo ou doxiciclina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **azitromicina**: 500 mg por via oral uma vez ao dia no primeiro dia, seguidos por 250 mg uma vez ao dia por 4 dias; 500 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 7-10 dias

OU

» **claritromicina**: 500 mg por via oral a cada 12 horas por 14-21 dias

OU

» **eritromicina base**: 500 mg por via oral a cada 6 horas por 14-21 dias; 1000 mg por via intravenosa a cada 6 horas por 14-21 dias

OU

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral a cada 12 horas por 14 dias

» As diretrizes para o tratamento da pneumonia atípica recomendam o uso empírico de um macrolídeo ou doxiciclina para a pneumonia descomplicada adquirida na comunidade, para garantir a cobertura de organismos atípicos.[34]

eritema multiforme (EM) major

1a

emoliente tópico

» Lesões em alvo típicas ou pápulas edematosas elevadas, com distribuição acral, sem envolvimento de mucosas e cobrindo <10% da área total de superfície corporal.

» Os emolientes tópicos devem ser aplicados em todas as lesões para hidratar a pele, e também agem como uma barreira protetora.

mais

corticosteroides orais ou intravenosos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **prednisolona**: crianças: 0.5 a 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 5-10 dias; adultos: 40-60 mg por via oral uma vez ao dia por 5-10 dias

Agudo

■ com lesões abertas

mais

Opções secundárias

» **succinato sódico de metilprednisolona**: 1 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas

» Os corticosteroides orais podem ser usados para reduzir a inflamação.

» Em pacientes hospitalizados, podem ser necessários corticosteroides intravenosos. É necessária uma prevenção cuidadosa ou o tratamento das infecções bacterianas secundárias.

curativos estéreis

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se algumas lesões estiverem abertas, elas deverão ser limpas delicadamente e cobertas com curativos estéreis, para evitar a infecção bacteriana secundária.

■ com lesões dolorosas nos membros

mais

analgesia oral

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

-e/ou-

» **ibuprofeno**: 200-400 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

» Analgésicos (por exemplo, paracetamol, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs]) podem ser tomados para aliviar a dor e o desconforto causados pelas lesões.

■ com lesões orais dolorosas

mais

lidocaína tópica e enxaguatório bucal

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **lidocaína tópica**: (solução viscosa a 2%) 15 mL a cada 3 horas quando necessário (bochechar e cuspir), máximo de 8 doses/dia

» Magic mouthwash é o nome de um enxaguatório bucal que contém uma variedade de formulações possíveis. Uma formulação recomendada para o alívio sintomático de lesões orais dolorosas deverá conter anestésico local (lidocaína), um anti-histamínico

Agudo

| | | |
|-----------------------------------|------|--|
| ■ com depleção de volume | mais | (difenidramina) e um antiácido. Ela é formulada por um farmacêutico. |
| | | fluidoterapia intravenosa |
| | | Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado |
| | | » Os pacientes podem apresentar depleção de volume devido a lesões orais dolorosas que restringem a ingestão de fluidos. |
| ■ com bloqueio uretral | mais | cateterismo |
| | | Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado |
| | | » Se a uretra for bloqueada devido à descamação da mucosa, o cateterismo poderá ajudar na micção. |
| ■ com infecção por herpes simples | mais | terapia antiviral oral |
| | | Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado |
| | | Opções primárias |
| | | » aciclovir : herpes labial: 200 mg por via oral cinco vezes ao dia por 5 dias; herpes genital (episódio inicial): 400 mg por via oral três vezes ao dia por 7-10 dias; herpes genital (recorrência): 800 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias ou 400 mg três vezes ao dia por 5 dias ou 800 mg por via oral três vezes ao dia por 2 dias |
| | | OU |
| | | » valaciclovir : herpes labial: 2000 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia; herpes genital (episódio inicial): 1000 mg por via oral uma vez ao dia por 7-10 dias; herpes genital (recorrência): 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias ou 1000 mg uma vez ao dia por 5 dias |
| | | OU |
| | | » fanciclovir : herpes labial: 1500 mg por via oral uma vez ao dia por 1 dia; herpes genital (episódio inicial): 1000 mg por via oral uma vez ao dia por 1 dia; herpes genital (recorrência): 125 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias ou 1000 mg duas vezes ao dia por 1 dia |
| | | » Os antivirais orais são usados nos casos de vírus do herpes simples oral (herpes labial) e do herpes genital. A dose depende da indicação. |

Agudo

■ com pneumonia por micoplasma

mais

macrolídeo ou doxiciclina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **azitromicina**: 500 mg por via oral uma vez ao dia no primeiro dia, seguidos por 250 mg uma vez ao dia por 4 dias; 500 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 7-10 dias

OU

» **claritromicina**: 500 mg por via oral a cada 12 horas por 14-21 dias

OU

» **eritromicina base**: 500 mg por via oral a cada 6 horas por 14-21 dias; 1000 mg por via intravenosa a cada 6 horas por 14-21 dias

OU

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral a cada 12 horas por 14 dias

» As diretrizes para o tratamento da pneumonia atípica recomendam o uso empírico de um macrolídeo ou doxiciclina para a pneumonia descomplicada adquirida na comunidade, para garantir a cobertura de organismos atípicos.[34]

Em curso

eritema multiforme (EM) recorrente

1a

terapia antiviral de supressão

Opções primárias

» **valaciclovir**: 1000 mg por via oral uma vez ao dia por 6 meses, ou 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 6 meses

Opções secundárias

» **aciclovir**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia por 6 meses

» Destinada à prevenção de recidiva em pacientes com doenças recorrentes. Se a dose imediata de valaciclovir administrada ao primeiro sinal de infecção oral por herpes simples não controlar os sintomas, poderá ser necessário continuar o valaciclovir por pelo menos 6 meses.

Em curso

- » Talvez seja necessário dobrar a dose para controlar as recorrências.
- » O aciclovir é usado para pacientes que precisam de medicamentos na forma líquida.

Novidades

Dapsona

Foi relatado que a dapsona é benéfica no eritema multiforme (EM) persistente ou recorrente. No entanto, mais estudos são necessários.[35]

Rituximabe para EM recorrente

O rituximabe foi testado em 5 pacientes com EM refratário com atividade da doença durante 9 a 20 anos.[36] Quatro deles receberam anticorpos antidesmoplaquina. Quatro dos pacientes apresentaram remissão completa ou quase completa, e um paciente apresentou remissão parcial, por 3 a 11 meses.

Adalimumabe para EM recorrente

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante obtido da IgG1 humana direcionado contra o fator de necrose tumoral. Ele tem sido utilizado com sucesso para tratar o EM secundário ao vírus do herpes simples.[37] Deve-se ter cuidado porque o adalimumabe pode desencadear reações de hipersensibilidade, incluindo EM e síndrome de Stevens-Johnson.

Terapia imunossupressora e fototerapia

A terapia imunossupressora com micofenolato, azatioprina ou ciclosporina e a fototerapia (psoralenos orais, associados a ultravioleta A [UVA]) foram usadas em alguns casos isolados.[38] [39] [40] [41]

Recomendações

Monitoramento

Quando forem notadas recorrências do eritema multiforme (EM), um médico deverá avaliá-lo para assegurar um diagnóstico correto. A terapia de supressão deve ser mantida por pelo menos 6 meses em doenças recorrentes.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a limpar as lesões delicadamente com água e sabão, duas vezes ao dia e aplicar um emoliente tópico. As feridas abertas com a exsudação devem ser cobertas com curativos, e pode ser útil orientar os pacientes a manterem uma dieta leve até que as lesões orais se resolvam. Os pacientes também podem ser orientados a beber quantidades extra de líquidos para superar a ingestão precária de fluidos e a perda de fluidos cutâneos, e para auxiliar na excreção renal do aciclovir e valaciclovir.

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| infecção bacteriana secundária | curto prazo | baixa |
| Tratadas com antibióticos apropriados. | | |

Prognóstico

Geralmente, o eritema multiforme (EM) é uma doença leve e autolimitada, com lesões que cicatrizam dentro de 2 a 3 semanas, sem cicatriz. Em geral, as recorrências não são frequentes nem oferecem risco de vida. Entretanto, deve ser oferecida uma terapia de supressão como prevenção. Uma dosagem administrada duas vezes ao dia pode manter um estado de equilíbrio melhor do medicamento, mas apresenta uma adesão terapêutica mais precária na terapia de supressão.

Diretrizes de tratamento

Europa

Consensus document on therapy with bath psoralen-UV-A

Publicado por: The Spanish Photobiology Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology

Última publicação em: 2007

América do Norte

Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults

Publicado por: Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society

Última publicação em: 2007

Artigos principais

- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current perspectives on erythema multiforme. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54:177-184.
- Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. Arch Dermatol. 1995;131:539-543.

Referências

1. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current perspectives on erythema multiforme. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54:177-184.
2. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. Int J Dermatol. 2012;51:889-902. [Texto completo](#)
3. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Dermatology. 2nd ed. London, UK: Mosby-Elsevier; 2008:287-300.
4. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993;129:92-6.
5. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. Arch Dermatol. 1995;131:539-543.
6. Xia Y, Yang Z, Chen S, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma mimicking erythema multiforme. Indian J Dermatol. 2015;60:322. [Texto completo](#)
7. Ma JH, Smith S, Gordon LA. Acute HIV infection presenting as erythema multiforme in a 45-year-old heterosexual man. Med J Aust. 2015;202:273-275. [Texto completo](#)
8. Ghosh I, Pahwa P, Dinda AK, et al. Erythema multiforme associated with metastatic breast cancer. Indian J Dermatol. 2013;58:485-486. [Texto completo](#)
9. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Maldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol. 2002;138:1019-1024.
10. Eun LY, Go JW, Kang WH, et al. Erythema multiforme associated with Kawasaki Disease in a Korean child. Eur J Dermatol. 2010;20:524-525.
11. Kishore BN, Ankadavar NS, Kamath GH, et al. Varicella zoster with erythema multiforme in a young girl: a rare association. Indian J Dermatol. 2014;59:299-301. [Texto completo](#)

12. Kasuya A, Sakabe J, Kageyama R, et al. Successful differentiation of herpes zoster-associated erythema multiforme from generalized extension of herpes by rapid polymerase chain reaction analysis. *J Dermatol.* 2014;41:542-544.
13. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, et al. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J.* 2009;102:1133-1140.
14. Lenalidomide: Stevens-Johnson syndrome. *Prescrire Int.* 2010;19:125.
15. Ballester I, Guijarro J, Silvestre JF, et al. Erythema multiforme induced by imiquimod 5% cream. *Int J Dermatol.* 2014;53:e347-e348.
16. Chahal D, Aleshin M, Turegano M et al. Vaccine-induced toxic epidermal necrolysis: A case and systematic review. *Dermatol Online J.* 2018;24: pii: 13030/qt7qn5268s. [Texto completo](#)
17. Allione A, Dutto L, Castagna E, et al. Erythema multiforme caused by tattoo: a further case. *Intern Emerg Med.* 2011;6:263-265.
18. Sai Keerthana PC, Anila KN, Reshma R. Naproxen induced erythema multiforme - A rare case report. *Int J Pharm and Pharmaceutical Sci.* 2017;9:294-295. [Texto completo](#)
19. Rodríguez-Pazos L, Sánchez-Aguilar D, Rodríguez-Granados MT, et al. Erythema multiforme photoinduced by statins. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26:216-218.
20. Lamoreux MR, Stern MR, Hsu WT. Erythema multiforme. *Am Fam Physician.* 2006;74:1883-1888.
21. Gantala R, Devaraju RR, G SG, et al. Condiments costing high. . . ! A case report of erythema multiforme. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:ZD22-ZD24. [Texto completo](#)
22. Kumar MS, Kumar MH, Kumar VS, et al. Herpes-associated erythema multiforme worsened by a Siddha drug, *Alpinia galanga*, in an 18-year-old man. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.pii: bcr2015212303. [Texto completo](#)
23. Sundram U. A review of important skin disorders occurring in the posttransplantation patient. *Adv Anat Pathol.* 2014;21:321-329.
24. Ng PP, Sun YJ, Tan HH, et al. Detection of HSV genomic DNA in various subsets of Erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatology.* 2003;207:349-353.
25. Ono F, Sharma BK, Smith CC, et al. CD34+ cells in the peripheral blood transport HSV DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol.* 2005;124:1215-1224.
26. Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. HSV associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol.* 1999;113:808-815. [Texto completo](#)

27. Wetter DA, Davis MD. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:45-53. [Texto completo](#)
28. Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N et al. Clinical and histologic features of *Mycoplasma pneumoniae*-related erythema multiforme: A single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:110-117.
29. Joseph RH, Haddad FA, Matthews AL, et al. Erythema multiforme after orf virus infection: a report of two cases and literature review. *Epidemiol Infect*. 2015;143:385-390. [Texto completo](#)
30. Utsunomiya A, Oyama N, Iino S et al. A case of erythema multiforme major developed after sequential use of two immune checkpoint inhibitors, nivolumab and ipilimumab, for advanced melanoma: Possible implication of synergistic and/or complementary immunomodulatory effects. *Case Rep Dermatol*. 2018;10:1-6. [Texto completo](#)
31. Chiang MC, Chiang FC, Chang YT, et al. Erythema multiforme caused by *Treponema pallidum* in a young patient with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2640-2642.
32. Cote B, Wechsler J, Bastuji-Garin S. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131:1268-1272.
33. Lee HJ, Kwon JA, Kim JW. Erythema multiforme-like molluscum dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:217-218.
34. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72. [Texto completo](#)
35. Oak AS, Seminario-Vidal L, Sami N. Treatment of antiviral-resistant recurrent erythema multiforme with dapsone. *Dermatol Ther*. 2016 Nov 18 [Epub ahead of print].
36. Hirsch G, Ingen-Housz-Oro S, Fite C, et al. Rituximab, a new treatment for difficult-to-treat chronic erythema multiforme major? Five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1140-1143.
37. Baillis B, Maize JC Sr. Treatment of recurrent erythema multiforme with adalimumab as monotherapy. *JAAD Case Rep*. 2017;3:95-97. [Texto completo](#)
38. Davis MD, Rogers RS, Pittelkow MR. Recurrent erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome: response to mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2002;138:1547-1550. [Texto completo](#)
39. Jones RR. Azathioprine therapy in the management of persistent erythema multiforme. *Br J Dermatol*. 1981;105:465-467.
40. Bakis S, Zagarella S. Intermittent oral cyclosporin for recurrent herpes simplex-associated erythema multiforme. *Australas J Dermatol*. 2005;46:18-20.
41. Morison WL, Anhalt GJ. Therapy with oral psoralen plus UV-A for erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1997;133:1465-1466.

Imagens



Figura 1: Lesões em alvo palmares

Do acervo de Nanette Silverberg, MD; usado com permissão



Figura 2: Lesões em alvo e lesões semelhantes a alvos

Do acervo de Nanette Silverberg, MD; usado com permissão



Figura 3: Lesões em alvo na face e erosões na mucosa com crosta devido à recorrência de vírus do herpes simples do tipo 1 (HSV-1)

Do acervo de Nanette Silverberg, MD; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|-------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,00 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 11, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Areta Kowal-Vern, MD

Adjunct Research Faculty
Arizona Burn Center, Maricopa Integrated Health Systems, Phoenix, AZ
DIVULGAÇÕES: AK-V declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Areta Kowal-Vern would like to gratefully acknowledge Dr Jonathan Silverberg and Dr Nanette Silverberg, the previous contributors to this topic. JS and NS declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Cristine Radojicic, MD

Staff Physician
Cleveland Clinic, Cleveland, OH
DIVULGAÇÕES: CR declares that she has no competing interests.

Brian Swick, MD

Clinical Assistant Professor
University of Iowa College of Medicine, Iowa City, IA
DIVULGAÇÕES: BS declares that he has no competing interests.