

Eritema Multiforme (EM) relacionado a infecção pelo Vírus Herpes Simplex (VHS): Uma revisão de literatura

Erythema Multiforme (EM) related to Herpes Simplex Virus Infection (SVI): A literature review

**Eritema Multiforme (EM) relacionado con la infección por el Virus del Herpes Simple (VHS): Una
revisión de la literatura**

Recebido: 20/12/2024 | Revisado: 12/01/2025 | Aceitado: 13/01/2025 | Publicado: 16/01/2025

Carolina Feitosa Malzac

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4027-1564>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: carol_malzac@hotmail.com

Ana Lucia Lyrio de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7535-6816>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: lucia.oliveira@ufms.br

Resumo

Introdução: O eritema multiforme é uma condição de pele que se apresenta com lesões isoladas, recorrentes ou persistentes. O vírus herpes simples é responsável por 80% dos casos. **Objetivo:** O presente estudo visa revisar bibliograficamente o EM associado a infecção por VHS, visto que, a identificação precoce da patologia consegue direcionar o tratamento, oferecendo benefícios ao paciente com menor tempo de internação e redução nas recorrências. **Método:** este estudo consiste em uma Revisão de Literatura e foram utilizados artigos publicados nas bases de dados Scielo e PubMed. **Resultados e Discussão:** As lesões do eritema multiforme normalmente começam com pápulas que podem evoluir para placas, de apresentação tipicamente em alvo. São relatados pródromos como febre, mal-estar e fraqueza. O eritema multiforme devido ao herpes vírus simplex é uma doença viral com componentes inflamatórios e autoimunes. As lesões são livres, mas contêm fragmentos de DNA do patógeno. A expressão de proteínas virais inicia o desenvolvimento de lesões através do recrutamento de células T. O tratamento depende da etiologia e da gravidade da doença, sendo de suporte nos casos leves e com antivirais, corticosteroides e anti-histamínicos e imunomoduladores nos casos moderados a graves. O eritema multiforme pode se apresentar na forma recorrente, com cerca de 6 episódios ao ano. **Conclusão:** O eritema multiforme é uma patologia de baixa incidência com potencial significativo de gravidade, podendo levar a internação hospitalar. Estudos estabelecendo protocolos de diagnóstico e tratamento são encorajados.

Palavras-chave: Eritema multiforme; Vírus herpes simplex 1; Vírus herpes simplex 2.

Abstract

Introduction: Erythema multiforme is a skin condition that presents with isolated, recurrent, or persistent lesions. The herpes simplex virus is responsible for 80% of cases. **Objective:** This study aims to review the literature on EM associated with HSV infection since early pathology identification can direct treatment, offering benefits to the patient (with shorter hospital stays and reduced recurrences). **Method:** This study consists of a literature review and articles published in the Scielo and PubMed databases were used. **Results and Discussion:** Erythema multiforme lesions usually begin with papules that can evolve into plaques, typically with a target-shaped presentation. Prodromes such as fever, malaise, and weakness are reported. Erythema multiforme due to herpes simplex virus is a viral disease with inflammatory and autoimmune components. The lesions are free but contain DNA fragments of the pathogen. The expression of viral proteins initiates the development of lesions through the recruitment of T cells. Treatment depends on the etiology and severity of the disease, being supportive in mild cases and with antivirals, corticosteroids antihistamines, and immunomodulators in moderate to severe cases. Erythema multiforme can be recurrent, with approximately 6 episodes per year. **Conclusion:** Erythema multiforme is a low-incidence pathology with significant potential for severity, possibly leading to hospitalization. Studies establishing diagnostic and treatment protocols are encouraged.

Keywords: Erythema multiforme; Herpes simplex virus 1; Herpes simplex virus 2.

Resumen

Introducción: El eritema multiforme es una afección de la piel que se presenta con lesiones aisladas, recurrentes o persistentes. El virus del herpes simple es responsable del 80% de los casos. **Objetivo:** El presente estudio tiene como objetivo revisar bibliográficamente la EM asociada a la infección por VHS, ya que la identificación temprana de la patología puede orientar el tratamiento, ofreciendo beneficios al paciente con menor tiempo de hospitalización y

reducción de recurrencias. Método: este estudio consta de una revisión de la literatura y se utilizaron artículos publicados en las bases de datos Scielo y PubMed. Resultados y discusión: Las lesiones de eritema multiforme típicamente comienzan con pápulas que pueden evolucionar a placas, típicamente con apariencia de diana. Se reportan pródromos como fiebre, malestar y debilidad. El eritema multiforme por virus del herpes simple es una enfermedad viral con componentes inflamatorios y autoinmunes. Las lesiones están libres, pero contienen fragmentos del ADN del patógeno. La expresión de proteínas virales inicia el desarrollo de las lesiones mediante el reclutamiento de células T. El tratamiento depende de la etiología y la gravedad de la enfermedad, con apoyo en los casos leves y con antivirales, corticosteroides y antihistamínicos e inmunomoduladores en los casos moderados a graves. El eritema multiforme puede presentarse de forma recurrente, con alrededor de 6 episodios por año. Conclusión: El eritema multiforme es una patología de baja incidencia y con importante potencial de gravedad, que puede llevar al ingreso hospitalario. Se alientan los estudios que establezcan protocolos de diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Eritema multiforme; Virus del herpes simple 1; Virus del herpes simple 2.

1. Introdução

O Eritema Multiforme (EM) é definido por uma condição de pele aguda, tipicamente autolimitada, com lesões que podem ser isoladas, recorrentes ou persistentes (Samim, et al., 2013). O eritema menor afeta apenas a pele e o eritema maior incluem envolvimento mucocutâneo (Sokumbi & Wetter, 2012). Embora a apresentação varie entre os estudos, as lesões cutâneas características são em forma de alvo, que podem inclusive, envolver mucosas e mais raramente apresentar danos viscerais (Trayes et al., 2019).

A incidência anual de EM é estimada em menos de 1% da população geral. Embora a maioria dos casos ocorra em adultos (de 20 a 40 anos, aproximadamente 20% são diagnosticados em crianças de 1 a 9 anos, sendo predominante em pediátricos do sexo masculino (Keller, et al., 2015). Não foram observadas associações aparente com raça (Trayes; Love & Studdiford, 2019). Cerca de 90% dos casos estão associados à infecção, e destes, o acometimento pelo Vírus Herpes Simplex (VHS) corresponde a aproximadamente 80% dos casos (Jimenez-Cauhe, et al., 2020). Com destaque para os VHS-1 e VHS-2, sendo que o VHS-1 corresponde a 66,7% dos casos e o VHS-2 a 27,8%, podendo haver concomitância (Watanabe, et al., 2011).

Atualmente, o diagnóstico do EM é baseado no histórico médico e nas manifestações clínicas apresentadas pelo paciente. Características histopatológicas e exames laboratoriais apresentam baixa especificidade (Zhu, et al., 2022). Estudos prévios apresentaram que a taxa positiva de anticorpos IgG para VHS é maior do que as taxas de IgM entre pessoas saudáveis, o que se acredita estar relacionado a um certo intervalo entre a infecção assintomática por VHS e a detecção do anticorpo (Song; Lin & Liu, 2019). Lesões associadas ao VHS testaram positivo para interferon- γ (Trayes et al., 2019).

Estudos de grupos relativamente grandes de pacientes durante um episódio recorrente indicaram que a patogênese do EM devido a VHS está associado a expressão do gene do VHS, à infiltração de células T $\beta 2$ da pele lesional e ao uso alterado do repertório do receptor de células T por células mononucleares de sangue periférico estimuladas por VHS (Lucchese, 2018). Porém, as recorrências nem sempre são precedidas por erupções abertas de VHS e o vírus não pode ser isolado da pele lesional de EM. Assim, não se sabe se todas as recorrências de um determinado paciente estão relacionadas ao VHS (Lerch, et al., 2018).

Kokuba, et al. (2009), realizaram um estudo longitudinal, acompanhando um paciente durante 6 recorrências de EM devido a VHS e nos períodos intermediários sem lesão. A pele lesional de todos os episódios foi estudada para expressão e infiltração do gene do VHS por células T $\beta 2$ e T $\beta 3$. Sendo que, a pele lesional foi positiva para a expressão gênica do VHS em todas as recorrências bem como para infiltração de células T $\beta 2$. Sugerindo que o VHS e um componente de imunopatologia específico do vírus estão envolvidos na causalidade de todos os episódios de EM experimentados pelo paciente.

O presente estudo visa revisar bibliograficamente o EM associado a infecção por VHS, visto que, a identificação precoce da patologia consegue direcionar o tratamento, oferecendo benefícios ao paciente com menor tempo de internação e redução nas recorrências.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza qualitativa e do tipo revisão bibliográfica (Pereira et al., 2018) do tipo mais simples e com menos requisitos. Tal estudo consiste em uma Revisão de Literatura Narrativa (Rother, 2007; Mattos, 2015; Casarin et al., 2020), com metodologia utilizada de pesquisa bibliográfica fundamentada em um método de evidência e síntese, cujo desenho foi baseado em recomendações científicas, com uma sequência de eventos: definição da pesquisa e da problemática; preparação do texto base; proposta de revisão; e identificação de origem textual e escopo (Koche, 2020).

A pergunta orientadora foi: “Qual a principal etiopatogenia do EM?” Os termos usados para a pesquisa foram selecionados da lista de Descritores de Ciências da Saúde (DeCS, 2024): “*Eritema Multiforme*”, “*Eritema Multiforme devido a Vírus Herpes Simplex*”, “*Vírus Herpes Simplex*”. Foi organizada uma estratégia de pesquisa de diferentes maneiras, com o apoio de um bibliotecário, considerando as especificidades de cada banco de dados, usando operadores lógicos para a combinação dos termos usados na pesquisa das publicações.

As fontes foram os bancos de dados eletrônicos: *Scientific Electronic Library (Scielo)* e *Medical Literature Library of Medicine (PubMed)*. Os critérios de inclusão foram: artigos escritos em português, inglês ou espanhol; artigo disponível na íntegra; artigo científico publicado em periódico indexado e artigos que responderam claramente à pergunta norteadora. Foram excluídos artigos incompletos, artigos que não contemplassem os três idiomas de escolha, teses, cartas ao editor e artigos não relacionados ao tema. No total, 62 artigos foram encontrados, mas somente 35 artigos responderam aos critérios de inclusão e compuseram o *corpus analítico* desta revisão.

3. Resultados e Discussão

Anteriormente, estudos apresentavam o EM no mesmo espectro patológico da Necrólise Epidérmica Tóxica e da Síndrome de Stevens-Johnson, no entanto, recentemente o EM foi considerado uma doença distinta (Trayes et al., 2019). O EM é uma doença polimórfica, recorrente, causada pela exposição a medicamentos (menos de 10% dos casos) ou patógenos (até 90% dos casos), principalmente ao VHS. Caracterizada por erupções eritematosas bilaterais, cujas características histológicas incluem apoptose epidérmica, degeneração celular basal, acúmulo celular exocítica na epiderme superficial e infiltração dérmica mononuclear (Burnett et al., 2008).

As lesões do EM normalmente começam como pápulas rosea ou vermelhas, que podem evoluir para placas (Shin; Chang, 2001). Tais lesões podem causar queimação ou prurido. Nos próximos 3 a 5 dias, as lesões se transformam em multiformes. A Figura 1 apresenta lesões do eritema multiforme da íris (Lamoureux et al., 2006).

Figura 1 - EM alvo típico ou lesões da íris.



Fonte: Arquivo dos autores.

Na Figura 1, pode-se verificar, a lesão clássica é chamada de lesão alvo ou íris, é uma lesão redonda de 3 segmentos concêntricos: um centro escuro, cercado por um anel rosa mais claro, ambos cercados por um anel vermelho.

A Figura 2 apresenta lesões de EM atípicas (Trayes et al., 2019).

Figura 2 - Lesões de EM atípicas.



Fonte: Arquivo dos autores.

Na Figura 2 pode-se verificar lesões atípicas podem ter apenas duas colorações distintas e bordas mal definidas.

As alterações dermatológicas são inicialmente encontradas simetricamente nas extremidades, com predomínio nas superfícies extensoras e apresentam progressão centrípeta, mas tendem a aparecer menos no tronco. São descritos acometimentos de palmas das mãos e solas dos pés (Odom et al., 2000).

O EM apresenta uma predileção por áreas expostas a trauma físico ou queimaduras solares atuais. Frequentemente são relatadas áreas de hiperpigmentação de pele nos locais acometidos pelo EM, sem maiores complicações. Episódios isolados de EM associados ao VHS perduram um intervalo de 10 dias e geralmente se resolvem em 15 dias. No entanto, alguns episódios foram documentados por persistirem por até 35 dias (Aurelian et al., 2003).

Dentre os pródromos relatados em pacientes com EM estão: febre, mal-estar e fraqueza, tais sintomas apresentam ocorrência cerca de uma semana antes do aparecimento das lesões cutâneas (Sokumbi & Wetter, 2012). Lesões em mucosas estão presentes em 25% a 60% dos pacientes, sendo mais prevalente na mucosa oral, no entanto, a mucosa ocular e genital também pode apresentar lesões. As lesões mucosas começam com apresentação eritematosa edematosa que podem se desenvolver em erosões rasas com pseudomembranas, podendo ser extremamente dolorosas (French & Prins, 2008).

O EM devido ao VHS é uma doença viral com componentes inflamatórios e autoimunes (Aurelian et al., 2003). As lesões são livres de vírus, mas contêm fragmentos de DNA do VHS, na maioria das vezes, compreendendo sequências que codificam e expressam esses fragmentos. Que, são gerados dentro das células-tronco CD34 circulante, as quais coletam vírus ou DNA viral do local de uma lesão de VHS anterior e geralmente retêm a sequência de DNA polimerase (Sun, et al., 2003). A frequência dessas células CD34 é maior em pacientes com EM aguda e elas se diferenciam com a ajuda da E-caderina controlada pelo vírus em células de Langerhans à medida que deixam a circulação para entrar na pele em locais periféricos, onde o DNA viral é depositado (Ono et al., 2005).

A expressão de proteínas virais na pele inicia o desenvolvimento de lesões através do recrutamento de células T auxiliares CD4 específicas do vírus, seguida por uma cascata inflamatória amplificada, a qual se caracteriza pelo aumento da

produção de citocinas e pelo acúmulo de células T que respondem a autoantígenos, os quais são provavelmente liberados pela lise de células infectadas (Goberm et al., 2007).

O diagnóstico é clínico, com base no histórico e no exame físico do paciente. Sendo importante perguntar sobre sintomas recentes de infecção e uso de medicamentos. A maioria dos casos de EM não necessita de testes diagnósticos. No entanto, os médicos podem lançar mão de sorologia, cultura, fluorescência e reação em cadeia polimerase (Sokumbi & Wetter, 2012).

A sorologia pode ajudar no diagnóstico da infecção primária pelo VHS, no entanto, torna-se menos útil para distinguir recorrências. A Imunoglobulina (Ig) M do VHS torna-se positiva dentro de 9 a 14 dias após a infecção inicial e permanece elevada por até 7 semanas. A IgM pode não ser produzida durante a recorrência, o que acarreta falsos negativos. O IgG torna-se positivo dentro de 4 semanas e permanece elevado indefinidamente (Wetter & Davis, 2010).

A cultura do VHS torna-se positiva em um período de 2 a 5 dias, porém, as amostras devem ser obtidas de vesículas ativas durante o derramamento viral, que dura em média 4 dias. As culturas podem ser negativas em mais da metade das lesões recorrentes, o que resulta em subdiagnóstico (Gossart et al., 2017).

Anticorpo fluorescência direta apresenta 85% de sensibilidade e é fortemente recomendada em casos de lesões recorrentes, sendo necessárias coletas de várias amostras para maximizar a coleta de partículas virais. Tal método apresenta um tempo de resposta rápido e permite a diferenciação entre o VHS e o vírus varicela zoster (Messina, et al., 2011).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) detecta DNA de lesões oculares, orais e genitais, com especificidade superior à cultura. A PCR também pode detectar cópias virais durante a recorrência (Ladizinski et al., 2013).

O diagnóstico diferencial inclui inúmeras condições como urticária, exantema súbito, pitíriase rósea, penfigóide bolhoso, reação a drogas, pênfco paraneoplásico, Síndrome de Steven Jonhson e reações de hipersensibilidade (Lamoureux et al., 2006).

O tratamento do EM depende da etiologia subjacente e da gravidade da doença. A maioria das recomendações é baseada em pequenas séries de casos ou opinião de especialistas. A patogenia deve ser confirmada antes do tratamento e, se houver evidências de infecção recente, a infecção deve ser tratada de acordo com a causa primária. Assim como, se houver evidência de envolvimento de medicamentos suspeitos ou drogas, estes devem ser descontinuados (Risi-Pugliese et al., 2019).

Após a descoberta do fator causal, quando identificado EM agudo e não complicado anti-histamínicos, glicocorticóides ou esteróides podem ser administrados local ou sistematicamente visando melhora nos sintomas. Se o VHS for o fator causal, as publicações prévias recomendam administração precoce de aciclovir via oral para reduzir a gravidade e duração da erupção do EM (Freedberg et al., 2003). No entanto, em casos de EM estabelecido relacionado ao VHS, não há evidências de que a terapia antiviral melhore o tempo até a resolução da lesão (Sokumbi & Wetter, 2012). Em casos graves, a imunoglobulina pode ser utilizada (Zhu, et al., 2022).

O EM recorrente é uma condição de morbidade substancial. Wetter e Davis (2010), realizaram uma revisão retrospectiva de pacientes com EM recorrente observados entre 2000 e 2007. Dentre os 48 pacientes estudados, o VHS causou EM recorrente em 11 (23%) dos pacientes e a causa permaneceu desconhecida em 28 (59%). Foi relatada uma média de 6 episódios por ano, com duração média da doença de 6 a 10 anos. Dentre os pacientes, 33 (69%) receberam tratamento antiviral contínuo e 23 (48%) usaram agentes imunossupressores ou anti-inflamatórios, 16 dos 33 que receberam tratamento antiviral contínuo tiveram supressão parcial ou completa da doença. Os pacientes tiveram respostas variadas aos imunossupressores, com micofenolato de mofetil fornecendo resposta parcial ou completa em 6 de 8 pacientes. As características dos casos recorrentes incluíram a incapacidade de identificar uma causa específica, falta de melhora com a terapia antiviral contínua, terapia extensiva com corticosteróides, envolvimento oral grave e terapia imunossupressora (dois ou mais agentes). O EM recorrente pode ocorrer devido à reativação do VHS mesmo que não haja sintomas de um surto ativo.

Heinze, et al., (2018) realizaram uma revisão retrospectiva no Hospital Infantil de Winconsin em Milwaukee, Wisconsin (2000-2015) e na Clínica Mayo em Rochester, Minnesota (1990-2015). O critério de inclusão foi um diagnóstico de EM antes dos 18 anos de idade com EM recorrente, 26 pacientes foram incluídos, dos quais 16 (62%) eram do sexo masculino. A idade média de início foi de 9,1 anos. Dentre os pacientes, 9 precisaram de hospitalização. O teste do VHS foi positivo em 9 dos 17 (65%) pacientes. A remissão foi alcançada em 5 de 16 (31%) pacientes enquanto tomavam antivirais supressores, 8 receberam tratamento anti-inflamatório contínuo, 2 (25%) dos quais experimentaram remissão. Em comparação a população geral, o estudo descobriu que o EM recorrente em crianças mostra uma predominância masculina, causa mais hospitalizações e tem menos resposta a tratamentos de imunossupressão.

O EM recorrente associado ao VHS pode ser tratado com terapia antiviral profilática contínua. Os dados para apoiar o tratamento profilático são limitados, no entanto, foi recomendado com base no raciocínio fisiopatológico que a terapia pode ser contínua ou intermitente, mas apenas a terapia contínua foi estudada (Wetter & Camilleri, 2010).

4. Considerações Finais

O EM é uma patologia de baixa incidência, com alta prevalência de associação com o VHS. Na maioria das vezes apresenta-se de forma autolimitada, no entanto, alguns pacientes apresentam a doença de forma grave, necessitando de internação hospitalar.

O diagnóstico precoce e a identificação da etiologia são cruciais para o início da terapia antiviral.

Para os pacientes que desenvolvem o EM recorrente a terapia antiviral profilática contínua tem apresentado bons resultados.

Estudos estabelecendo protocolos de tratamento para EM são encorajados. Visto que, tal patologia é tratada com base em relatos de caso e opiniões de especialistas, com poucos ensaios clínicos publicados até o momento.

Conflito de Interesses

Os autores informam que não existe conflito de interesses.

Referências

- Aurelian, L., Ono, F., & Burnett, J. (2003). Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. *Dermatology online journal*, 9(1), 1.
- Burnett, J. W., Laing, J. M., & Aurelian, L. (2008). Acute skin eruptions that are positive for herpes simplex virus DNA polymerase in patients with stem cell transplantation: a new manifestation within the erythema multiforme reactive dermatoses. *Archives of dermatology*, 144(7), 902–907. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.7.902>.
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10(5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- DeCS 2024. (2024). São Paulo: BIREME / PAHO / WHO. <https://decs.bvsalud.org/en/>.
- Freedberg, I. M., Eisen, A. Z. & Wolff, K. (2003). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. McGraw-Hill; 585–596.
- French, L. E. & Prins, C. (2008). Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. 2(1), 287-300.
- Gober, M. D., Laing, J. M., Burnett, J. W., & Aurelian, L. (2007). The Herpes simplex virus gene Pol expressed in herpes-associated erythema multiforme lesions upregulates/activates SP1 and inflammatory cytokines. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 215(2), 97–106. <https://doi.org/10.1159/000104259>.
- Gossart, R., Malthiery, E., Aguilar, F., Torres, J. H., & Fauroux, M. A. (2017). Fuchs Syndrome: Medical Treatment of 1 Case and Literature Review. *Case reports in dermatology*, 9(1), 114–120. <https://doi.org/10.1159/000468978>.
- Heinze, A., Tollefson, M., Holland, K. E., & Chiu, Y. E. (2018). Characteristics of pediatric recurrent erythema multiforme. *Pediatric dermatology*, 35(1), 97–103. <https://doi.org/10.1111/pde.13357>.

- Jimenez-Cauhe, J., Ortega-Quijano, D., Carretero-Barrio, I., Suarez-Valle, A., Saceda-Corralo, D., Moreno-Garcia Del Real, C., & Fernandez-Nieto, D. (2020). Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clinical and experimental dermatology*, 45(7), 892–895. <https://doi.org/10.1111/ced.14281>.
- Keller, N., Gilad, O., Marom, D., Marcus, N., & Garty, B. Z. (2015). Nonbullous Erythema Multiforme in Hospitalized Children: A 10-Year Survey. *Pediatric dermatology*, 32(5), 701–703. <https://doi.org/10.1111/pde.12659>.
- Koche, J. C. (2020). Fundamentos de metologia científica. *Petrópolis: Vozes*.
- Kokuba, H., Imafuku, S., Burnett, J. W., & Aurelian, L. (1999). Longitudinal study of a patient with herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme: viral gene expression and T cell repertoire usage. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 198(3), 233–242. <https://doi.org/10.1159/000018121>.
- Ladizinski, B., Carter, J. B., Lee, K. C., & Aaron, D. M. (2013). Diagnosis of herpes simplex virus-induced erythema multiforme confounded by previous infection with Mycoplasma pneumonia. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 12(6), 707–709.
- Lamoreux, M. R., Sternbach, M. R., & Hsu, W. T. (2006). Erythema multiforme. *American family physician*, 74(11), 1883–1888.
- Lerch, M., Mainetti, C., Terziroli Beretta-Piccoli, B., & Harr, T. (2018). Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 54(1), 177–184. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8667-7>.
- Lucchese A. (2018). From HSV infection to erythema multiforme through autoimmune crossreactivity. *Autoimmunity reviews*, 17(6), 576–81. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.12.009>.
- Mattos, P. C. (2015). *Tipos de revisão de literatura*. Unesp, 1-9. <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>.
- Messina, M. F., Cannavò, S. P., Aversa, S., & De Luca, F. (2011). Transient natural killer deficiency in a boy with herpes simplex virus-associated recurrent erythema multiforme. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 43(6-7), 550–2. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.560185>.
- Odom, R. B., James, W. D. & Berger, T. G. (2000). Erythema and urticaria. In: *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 9th ed. Saunders;146–51.
- Ono, F., Sharma, B. K., Smith, C. C., Burnett, J. W., & Aurelian, L. (2005). CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *The Journal of Investigative Dermatology*, 124(6), 1215–1224. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23712.x>.
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Risi-Pugliese, T., Sbidian, E., Ingen-Housz-Oro, S., & Le Cleach, L. (2019). Interventions for erythema multiforme: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 33(5), 842–849. <https://doi.org/10.1111/jdv.15447>.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Samim, F., Auluck, A., Zed, C., & Williams, P. M. (2013). Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dental clinics of North America*, 57(4), 583–596. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.07.001>.
- Shin, H. T., & Chang, M. W. (2001). Drug eruptions in children. *Current problems in pediatrics*, 31(7), 207–234.
- Siedner-Weintraub, Y., Gross, I., David, A., Reif, S., & Molho-Pessach, V. (2017). Paediatric Erythema Multiforme: Epidemiological, Clinical and Laboratory Characteristics. *Acta dermato-venereologica*, 97(4), 489–492. <https://doi.org/10.2340/00015555-2569>.
- Sokumbi, O. & Wetter, D.A. (2012). Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int JDermatol*. 51(8):889-902.
- Song, W. Z., Lin, L. Y. & Liu, M. L. (2019). Clinical research of herpesvirus antibody detection in diagnosis of genital herpes. *China Med Eng*. 27, 59–61.
- Sun, Y., Chan, R. K., Tan, S. H., & Ng, P. P. (2003). Detection and genotyping of human herpes simplex viruses in cutaneous lesions of erythema multiforme by nested PCR. *Journal of medical virology*, 71(3), 423–428. <https://doi.org/10.1002/jmv.10502>.
- Trayes, K. P., Love, G., & Studdiford, J. S. (2019). Erythema Multiforme: Recognition and Management. *American family physician*, 100(2), 82–88.
- Watanabe, R., Watanabe, H., Sotozono, C., Kokaze, A., & Iijima, M. (2011). Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *European journal of dermatology : EJD*, 21(6), 889–894. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1510>.
- Wetter, D. A., & Davis, M. D. P. (2010). Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(1), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.046>.
- Wetter, D. A., & Camilleri, M. J. (2010). Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clinic proceedings*, 85(2), 131–138. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0379>.
- Zhu, Q., Wang, D., Peng, D., Xuan, X., & Zhang, G. (2022). Erythema multiforme caused by varicella-zoster virus: A case report. *SAGE open medical case reports*, 10, 2050313X221127657. <https://doi.org/10.1177/2050313X221127657>.