

Lesões vesico-bolhosas da cavidade oral: apresentação clínica, diagnóstico e tratamento

Vesicobullous lesions of the oral cavity: clinical presentation, diagnosis and treatment

Lesiones vesicoampollosas de la cavidad oral: presentación clínica, diagnóstico y tratamiento

Recebido: 13/01/2022 | Revisado: 18/01/2022 | Aceito: 20/01/2022 | Publicado: 22/01/2022

Nívia Delamoniky Lima Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-2117>
Centro Universitário Inta, Brasil
E-mail: delamonikynivia@gmail.com

Emanuel de Freitas Correia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1146-2270>
Centro Universitário Cesmac, Brasil
E-mail: emanuelfreit@hotmail.com

Lecy Anne Braga Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2398-6488>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: lele_bg14@hotmail.com

Josiane Dias de Freitas Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9548-8162>
Centro Universitário Cesuca, Brasil
E-mail: jdjosimachado@gmail.com

Marcelo Costa Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6606-0538>
Universidade Federal de Jatai, Brasil
E-mail: rodriguesmc17@gmail.com

Grace Kelly Martins Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-8930>
Faculdade Morgana Potrich, Brasil
E-mail: carneirogkm.gc@gmail.com

Amanda Gonçalves Franco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0983-7539>
Universidade de Itaúna, Brasil
E-mail: amandagfranco38@gmail.com

Jean Carlos Triches

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7127-0193>
Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Brasil
E-mail: jean.triches@gmail.com

Bruna Peixoto Girard

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0233-666X>
Centro Universitário Cesmac, Brasil
E-mail: brunapeixoto5@hotmail.com

Jaqueline Lopes Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1685-0336>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: jaquelreis@hotmail.com

Jamille de Souza Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3257-8651>
Centro Universitário Alfredo Nasser, Brasil
E-mail: castrosjamille@gmail.com

Aline Miranda Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1566>
UniFacid Wyden, Brasil
E-mail: aline_mmoreira@outlook.com

Samuel Moreira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4073-8280>
Faculdade Metropolitana de Manaus, Brasil
E-mail: odonto.samuelmoreira@gmail.com

Paola Fernanda dos Santos Wallas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4508-1820>
Faculdade de Tecnologia e Ciências, Brasil
E-mail: paolawallas@gmail.com

Gabriela Costa Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1867-9966>

Centro Metropolitano Fametro, Brasil

E-mail: macedogabriela312@gmail.com

Wandberg Patrick Morais da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2505-2985>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: freirewandberg@gmail.com

Resumo

As doenças bolhosas compreendem um grupo de doenças que apresentam manifestações clínicas variadas e por vezes devastadoras para o paciente. São doenças de baixa incidência, porém de alta morbidade. A manifestação cutânea primária e fundamental consiste em vesículas e bolhas. Esse estudo objetivou revisar a literatura acerca lesões vesico-bolhosas da mucosa oral, destacando sua apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, bem como a importância de um correto manejo clínico em pacientes que possuem tais lesões na cavidade oral. Para a construção deste trabalho foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, utilizando o gerenciador de referências Mendeley. Estudos científicos disponíveis na literatura relatam que há diversas lesões vesico-bolhosas que acometem a cavidade oral. Essas doenças envolvem o herpes simples, varicela zoster, pênfigo e penfigóide bolhoso. As lesões vesico-bolhosas podem prejudicar a qualidade de vida do paciente que apresentam queixas de desconforto proveniente dessas feridas. Portanto, torna-se imprescindível que os profissionais da saúde estejam familiarizados com essas desordens, uma vez que as lesões orais podem servir como indicadores fundamentais no diagnóstico precoce da doença.

Palavras-chave: Lesões vesico-bolhosas; Etiologia; Tratamento; Diagnóstico.

Abstract

Diseases as a group of diseases that manifest diverse and sometimes devastating diseases for the patient. These are low-incidence but high-morbidity diseases. The primary and fundamental manifestation consists of vesicles and bullae. This aimed to study the literature on issues highlighted in the oral mucosa, studying its clinical presentation, diagnosis, as well as the importance of a clinical treatment in its clinical presentation. For the construction of this work, a bibliographic survey was carried out in the SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) and ScienceDirect databases, using the Mendeley reference manager. Scientific studies report that there are several facilities and vesicles that affect the oral literature. These diseases involve herpes simplex, varicella zoster, and pemphigus. Illnesses can impair the quality of the patient who complains of life problems with injuries. Therefore, it becomes indispensable that early or early health professionals can, from time to time, that as resources serve as fundamental indicators in the diagnosis of the disease.

Keywords: Vesicobullous lesions; Etiology; Treatment; Diagnosis.

Resumen

Las enfermedades como grupo de enfermedades que manifiestan padecimientos diversos y en ocasiones devastadores para el paciente. Son enfermedades de baja incidencia pero alta morbilidad. La manifestación primaria y fundamental consiste en vesículas y ampollas. Este tuvo como objetivo estudiar la literatura sobre problemas destacados en la mucosa oral, estudiando su presentación clínica, diagnóstico, así como la importancia de un tratamiento clínico en su presentación clínica. Para la construcción de este trabajo se realizó un levantamiento bibliográfico en las bases de datos SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) y ScienceDirect, utilizando el gestor de referencias Mendeley. Estudios científicos reportan que existen varias instalaciones y vesículas que inciden en la literatura oral. Estas enfermedades involucran herpes simple, varicela zoster y pênfigo. Las enfermedades pueden afectar la calidad del paciente que se queja de problemas de vida con lesiones. Por lo tanto, se vuelve indispensable que los profesionales de la salud precoces o precoces puedan, de vez en cuando, que como recursos sirvan como indicadores fundamentales en el diagnóstico de la enfermedad.

Palabras clave: Lesiones vesicoampollosas; Etiología; Tratamiento; Diagnóstico.

1. Introdução

As doenças bolhosas compreendem um grupo de doenças que apresentam manifestações clínicas variadas e por vezes devastadoras para o paciente. São doenças de baixa incidência, porém de alta morbidade. A manifestação cutânea primária e fundamental consiste em vesículas e bolhas.

Uma bolha se refere a uma fenda cheia de líquido na epiderme. Uma vesícula é uma lesão menor que 1 cm, enquanto uma bolha é uma lesão maior que 1 cm. Pela histologia essas doenças classificam-se conforme a localização da bolha e o tipo de célula inflamatória.

A identificação da lesão vesico-bolhosa na cavidade oral pode representar dificuldades quanto ao diagnóstico para o profissional da saúde. Isso ocorre, pois, a manifestação clínica das lesões pigmentadas são diversificadas e podem variar de coloração macular focal a difusa ou, ainda, de um pequeno crescimento nodular a uma grande massa (Neville, 2009; Sreeja et al., 2015).

Diante do exposto, esse estudo objetivou revisar a literatura acerca lesões vesico-bolhosas da mucosa oral, destacando sua apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, bem como a importância de um correto manejo clínico em pacientes que possuem tais lesões na cavidade oral.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A revisão de literatura permite a busca aprofundada dentro de diversos autores e referenciais sobre um tema específico, nesse caso, as manifestações orais decorrentes da radioterapia de cabeça e pescoço (Pereira et al., 2018).

A fim de que haja direcionamento na pesquisa delimitou-se como questão norteadora: “Quais são vesico-bolhosas da cavidade oral, suas apresentações clínicas, diagnóstico e tratamento?”

Para a construção deste artigo foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, com auxílio do gerenciador de referências Mendeley. Os artigos foram contemplados entre os anos de 2010 a 2021.

A estratégia de pesquisa desenvolvida para identificar os artigos incluídos e avaliados para este estudo baseou-se nos descritores contidos na lista dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e suas combinações no idioma português e inglês: [(lesões vesico-bolhosas OR vesico-bullous) AND (mucosa oral OR oral mucosa OR boca OR mouth OR mucosa jugal OR cheek mucosa OR língua OR tongue) AND (manifestações clínicas OR clinical findings OR tratamento OR treatment OR etiologia OR etiology OR diagnóstico OR diagnosis)]

2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Considerou-se como critério de inclusão os artigos completos disponíveis na íntegra nas bases de dados citadas, nos idiomas inglês e português e relacionados com o objetivo deste estudo. Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, duplicados, resenhas, estudos *in vitro* e resumos.

2.2 Seleção de estudos

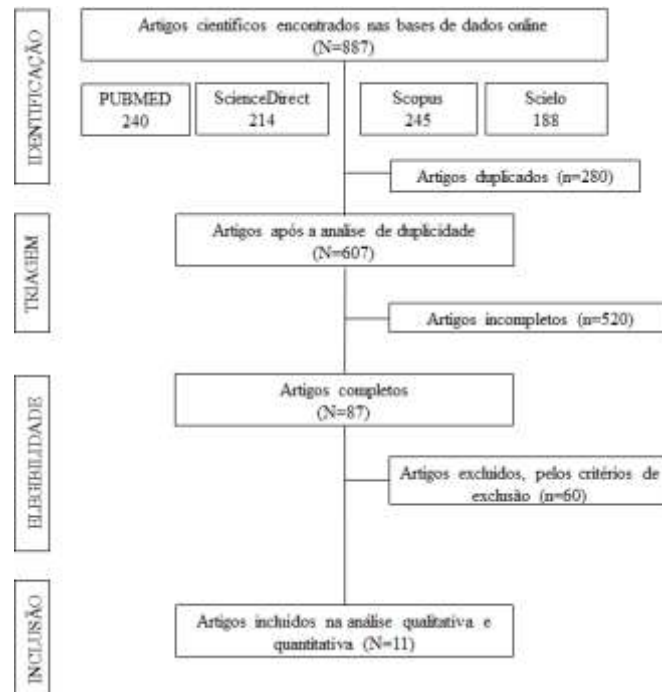
A estratégia de pesquisa baseou-se na leitura dos títulos para encontrar estudos que investigassem a temática da pesquisa. Caso contemplasse esse primeiro objetivo, posteriormente, os resumos eram lidos e, persistindo na inclusão, era feita a leitura do artigo completo. Quando havia dúvida sobre a inclusão, o artigo era lido por outro autor e, a decisão de inclusão ou exclusão era tomada em consenso.

3. Resultados e Discussão

Com base na revisão de literatura feita nas bases de dados eletrônicas citadas, foram identificados 877 artigos científicos, dos quais 280 estavam duplicados com dois ou mais índices. Após a leitura e análise do título e resumos dos demais artigos outros 520 foram excluídos. Assim, 87 artigos foram lidos na íntegra e, com base nos critérios de inclusão e

exclusão, apenas 11 artigos foram selecionados para compor este estudo. O fluxograma com detalhamento de todas as etapas de seleção está na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2021).

3.1 Herpes Simples

A Herpes Simples (HS) é uma doença causada pelo vírus herpesvirus simplex (HVS), que afeta principalmente a região genital e cavidade oral. O contato com o vírus ocorre, geralmente, na primeira infância, mas muitas vezes a doença permanece inativa, até que venha ser reativado por fatores desencadeantes como exposição intensa à radiação solar, fadiga física e/ou mental, estresse emocional, febre ou outras infecções que diminuem a resistência orgânica (Hammad & Konje, 2021; Hemelaar et al., 2015; Neville, 2009).

A infecção pelo vírus herpes simplex (HSV) ocorre após contato pessoal íntimo através de superfícies mucosas ou pele escoriada (boca ou área genital) de um indivíduo soronegativo suscetível com alguém que excreta ativamente o vírus das lesões ou secreções. A disseminação do HSV ocorre naqueles sem características clínicas (assintomáticos), bem como naqueles com lesões primárias ou recorrentes (sintomáticos) (Hammad & Konje, 2021; Hemelaar et al., 2015; Neville, 2009).

Existem dois tipos de HVS, sendo o tipo I (HSV-1 ou HHV-1) e o tipo 2 (HSV-2 ou HHV-2). O HSV-1 dissemina-se predominantemente através da saliva infectada ou, ainda, a partir de lesões periorais ativas, sendo os locais envolvidos mais frequentemente as regiões intraorais, os lábios, os olhos e a pele acima da cintura. Já o HSV-2 se adapta melhor às regiões genitais e sua transmissão ocorre, predominantemente, através do contato sexual e envolve caracteristicamente a genitália e a pele abaixo da cintura. Entretanto embora essas sejam as regras gerais do HSV-1 e HSV-2, excessos podem ocorrer, e o HSV-1 pode ser observado em um padrão semelhante ao do HSV-2 e vice-versa (Macaluso & Orlando, 2020).

A gengivostomatite herpética primária aguda (herpes primário) é o padrão mais comum de infecção primária sintomática pelo HSV, e mais de 90% dos casos são resultantes da infecção pelo HSV-1. A maioria dos casos ocorre em crianças entre 6 meses a 5 anos de idade com pico de prevalência entre os 2 e 3 anos de idade, entretanto, existem casos

relatados na literatura de idosos acima de 60 anos acometidos pela gengivoestomatite herpética primária aguda (Shannon et al., 2021).

Inicialmente, na mucosa afetada desenvolvem-se diversas vesículas puntiformes, que rapidamente se rompem e formam inúmeras lesões pequenas, avermelhadas. Essas lesões iniciais aumentam um pouco de tamanho e desenvolvem áreas centrais de ulceração, recobertas por uma fibrina amarela. As ulcerações adjacentes podem coalescer e formar ulcerações maiores rasas e irregulares (Marinovic et al., 2011; Neville, 2009). A imagem 1 representa um quadro de gengivoestomatite herpética primária aguda, na qual é possível observar as erosões da gengiva marginal livre, com áreas eritematosa, dolorida e edemaciada.

Imagem 1 – Gengivoestomatite herpética primária aguda.



Fonte: Neville (2009, p. 244)

As infecções recorrentes pelo herpes simples (herpes secundário, herpes recrudescente) podem ocorrer tanto no local da inoculação primária como em áreas adjacentes da superfície epitelial suprida pelo gânglio envolvido na infecção. A localização mais comum de recidiva para o HSV-1 é a borda do vermelhão e a pele adjacente dos lábios, conhecida como herpes labial. Os sinais e sintomas envolvem dor, ardência, prurido, formigamento, calor localizado, eritema do epitélio envolvido e surgem entre 6 a 24 horas antes do desenvolvimento das lesões (Hammad & Konje, 2021; Hemelaar et al., 2015; Neville, 2009).

Os sinais clínicos característicos das infecções recorrentes pelo herpes simples envolvem múltiplas pápulas pequenas e eritematosas, que formam grupamentos de vesículas preenchidas por líquido. Com a evolução das lesões, as vesículas se rompem e formam crostas em 2 dias. A cicatrização usualmente ocorre entre 7 e 10 dias. A maioria dos indivíduos afetados experimenta aproximadamente duas recidivas por ano, mas uma pequena porcentagem pode apresentar episódios mensais ou até mais frequentes (Hammad & Konje, 2021; Neville, 2009). A Imagem 2 representa um quadro de Herpes labial, na qual nota-se múltiplos locais atingidos pela infecção herpética.

Imagem 2 – Herpes Labial.



Fonte: Neville (2009, p. 245)

O diagnóstico da Herpes Simples é realizado pelo exame clínico, geralmente suscitado pelo achado de lesões vesiculares ou ulceradas. Entretanto, é possível realizar a cultura tecidual para um diagnóstico definitivo. Os diagnósticos diferenciais não infecciosos incluem úlceras aftosas, neoplasias, psoríase e trauma sexual. O diagnóstico baseado apenas na apresentação clínica, no entanto, tem uma especificidade de 99%, uma sensibilidade de 40% e uma taxa de falso-positivo de 20% (Hammad & Konje, 2021; Neville, 2009).

O prognóstico de um paciente e o tipo de aconselhamento necessário dependerão do tipo de herpes genital (HSV-1 ou HSV-2) que causa a infecção; assim, o diagnóstico clínico de herpes genital deve sempre ser confirmado com testes laboratoriais específicos. Isso pode ser dividido em dois grupos principais: técnicas de detecção viral e técnicas de detecção de anticorpos. Ambos os testes devem ser específicos do tipo (HSV-1 e HSV-2), pois são necessários para uma classificação precisa, o que é particularmente importante durante a gravidez, pois uma infecção genital primária próxima ao momento do parto é um importante fator de risco para transmissão vertical (Hammad & Konje, 2021; Hemelaar et al., 2015; Neville, 2009).

3.2 Varicela Zoster

O vírus varicela zoster (VZV) faz parte da família alfa herpesvírus e é um vírus de DNA de fita dupla. A infecção primária é a varicela - uma doença predominantemente infantil caracterizada por febre e uma erupção cutânea dolorosa, pruriginosa e vesicular generalizada. Este é um vírus altamente contagioso e é transmitido por gotículas respiratórias e contato direto da pessoa com o fluido vesicular. O período de incubação pode variar de 1 a 3 semanas. A infectividade desta doença começa a partir de 48 h antes do início da erupção e dura até a crosta das vesículas, o que leva 5 dias. A infecção primária geralmente confere imunidade vitalícia a esta doença (Tyring, 1992).

As manifestações orais e periorais são bastante comuns e podem preceder as lesões cutâneas. A borda do vermelhão dos lábios e o palato são os locais mais frequentemente envolvidos, seguidos pela mucosa jugal. Ocasionalmente existem lesões gengivais, que se assemelham àquelas observadas nas infecções primárias pelo HSV. As lesões iniciam-se como vesículas branco-opacas de 3 a 4 mm, que se rompem e formam ulcerações de 1 a 3 mm. A imagem 3 representa um quadro Herpes-zoster, na qual nota-se numerosas vesículas branco-opacas no lado direito da mucosa jugal (Groves & State, 2016; Neville, 2009; Tyring, 1992).

Imagem 3 - Herpes-zoster.



Fonte: Neville (2009, p. 252).

O diagnóstico da catapora geralmente pode ser feito com base na história de exposição ao VZV durante as últimas 3 semanas e pela presença de um exantema característico. A confirmação pode ser obtida através da demonstração de efeitos citopatólogicos virais, observados nas células epiteliais colhidas do líquido vesicular. Essas alterações citológicas são idênticas às encontradas no herpes simples, sendo algumas vezes necessária uma confirmação adicional. O isolamento do vírus na cultura celular ou o diagnóstico rápido através de anticorpos monoclonais conjugados a fluoresceína contra o VZV podem ser realizados (Neville, 2009; Peng et al., 2021; Straface et al., 2012).

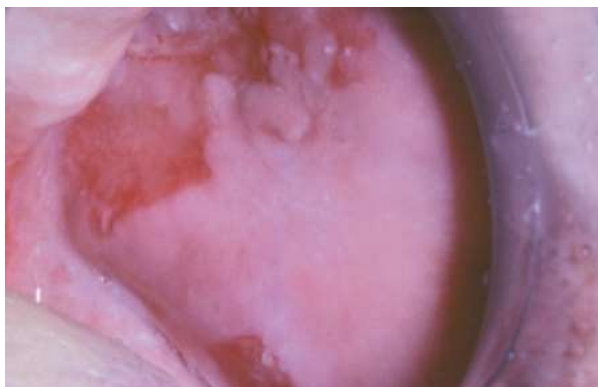
3.3 Pênfigo

As manifestações iniciais do pênfigo vulgar frequentemente envolvem a mucosa bucal, em geral em adultos. A idade média no diagnóstico é de 50 anos, embora casos raros possam ser observados na infância. Os pacientes normalmente queixam-se de dor na mucosa bucal, e o exame clínico exhibe erosões superficiais e irregulares e ulcerações distribuídas aleatoriamente na mucosa bucal. Essas lesões podem afetar quase qualquer local da mucosa bucal, embora o palato, a mucosa labial, a mucosa jugal, o ventre de língua e a gengiva sejam envolvidos com maior frequência (Peng et al., 2021).

Os pacientes raramente relatam a formação intrabucal de vesículas ou bolhas e essas lesões podem raramente ser identificadas pelo exame clínico, provavelmente devido à ruptura precoce do teto fino e friável das bolhas. Acima de 50% dos pacientes desenvolvem lesões bucais antes do aparecimento das lesões cutâneas, algumas vezes em um tempo igual ou superior a um ano. No entanto, quase todos os pacientes têm envolvimento intrabucal. As lesões de pele surgem como vesículas e bolhas flácidas (imagem 4) que se rompem rapidamente, normalmente dentro de algumas horas a poucos dias, deixando uma superfície desnuda e eritematosa. O envolvimento ocular é observado com menos frequência, normalmente apresentando-se como uma conjuntivite bilateral. Ao contrário do pênfigoide cicatricial, as lesões oculares do pênfigo não tendem a produzir cicatrizes e formação de simbléfaro (Neville, 2009; Peng et al., 2021; Sudfeld et al., 2013)

O diagnóstico do pênfigo vulgar deve ser realizado em fase inicial do curso da doença, pois nessa fase o controle é geralmente alcançado com facilidade. Por se tratar de uma doença sistêmica, o tratamento é realizado com base em corticoesteroides sistêmicos (Hammad & Konje, 2021; Hemelaar et al., 2015; Neville, 2009).

Imagem 4 – Pênfigo vulgar.



Fonte: Neville (2009, p. 770).

3.5 Penfigóide Bolhoso

O Penfigóide Bolhoso (PB) é a doença autoimune mais comum, sendo caracterizada pela produção de autoanticorpos dirigidos contra componentes da membrana basal. Acomete, majoritariamente, pessoas idosas, com idade entre 60 a 80 anos e sem predileção pelo sexo (Neville, 2009; Paula & Gomes, 2012)

Inicialmente a doença manifesta-se com eliminação de prurido, seguido pelo desenvolvimento de múltiplas bolhas tensas na pele normal ou eritematosa. Após alguns dias de evolução da doença, há o rompimento das lesões, causando a formação de uma crosta superficial. Por fim, ocorre a cura sem presença de cicatrizes. Com relação à cavidade oral, o acometimento do PB é incomum, sendo a prevalência relatada em 8% a 39% dos casos (Neville, 2009; Santos et al., 2010).

O tratamento do penfigóide consiste na terapia com imunossuppressores sistêmicos. Em geral, o prognóstico é bom, com muitos pacientes apresentando remissão espontânea após 2 a 5 anos (Neville, 2009; Paula & Gomes, 2012; Tom Back et al., 2020).

4. Considerações Finais

Diante do exposto, esse estudo objetivou revisar a literatura acerca lesões vesico-bolhosas da cavidade oral, destacando suas apresentações clínicas, diagnósticos e tratamentos, bem como a importância de um correto manejo clínico em pacientes que possuem tais lesões na cavidade oral.

As lesões vesico-bolhosas podem prejudicar a qualidade de vida do paciente que apresentam queixas de desconforto proveniente dessas lesões. Portanto, torna-se imprescindível que os profissionais da saúde estejam familiarizados com essas desordens, uma vez que as lesões orais podem servir como indicadores fundamentais no diagnóstico precoce da doença.

Referências

- Groves, M. J. O., & State, W. (2016). *Genital Herpes: A Review*.
- Hammad, W. A. B., & Konje, J. C. (2021). Herpes simplex virus infection in pregnancy – An update. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 259, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.055>
- Hemelaar, S. J. A. L., Poeran, J., Steegers, E. A. P., & van der Meijden, W. I. (2015). Neonatal herpes infections in The Netherlands in the period 2006-2011. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 28(8), 905–909. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.937691>
- Macaluso, F. S., & Orlando, A. (2020). COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical data. *Digestive and Liver Disease*, 52(11), 1222–1227. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.002>
- Marinovic, B., Lipozencic, J., & Jukic, I. L. (2011). Autoimmune Blistering Diseases: Incidence and Treatment in Croatia. *Dermatologic Clinics*, 29(4), 677–679. <https://doi.org/10.1016/j.det.2011.07.003>

Neville, B. W. D. D. C. A. J. B. (2009). *Oral and Maxillofacial Pathology*. (3rd ed.).

Paula, A., & Gomes, N. (2012). *Lesões pigmentadas da mucosa bucal – um estudo retrospectivo*. 145–149.

Peng, B., Temple, B. R., Yang, J., Geng, S., Culton, D. A., & Qian, Y. (2021). Identification of a primary antigenic target of epitope spreading in endemic pemphigus foliaceus. *Journal of Autoimmunity*, *116*, 102561. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102561>

Pereira, A., Shitsuka, D., Parreira, F., & Shitsuka, R. (2018). Método Qualitativo, Quantitativo ou Quali-Quant. In *Metodologia da Pesquisa Científica*. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em: 28 março 2020.

Santos, T. de S., Lima, F. T. B., Andrade, E. S. de S., Silva, E. D. de O. e., & Gomes, A. C. A. (2010). The importance of early diagnosis in cicatricial pemphigoid: case report. *Odontol Clín-Cient*, *9*(1), 83–87.

Shannon, A. B., Sharon, C. E., Iii, J. S., & Miura, J. T. (2021). Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune bullous diseases: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *84*(4), 1098–1100. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.043>

Sreeja, C., Ramakrishnan, K., Vijayalakshmi, D., Devi, M., Aesha, I., & Vijayabanu, B. (2015). Oral pigmentation: A review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, *7*(Suppl 2), S403-8. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163471>

Straface, G., Selmin, A., Zanardo, V., De Santis, M., Ercoli, A., & Scambia, G. (2012). Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, *2012*, 385697. <https://doi.org/10.1155/2012/385697>

Sudfeld, C. R., Hewett, P. C., Abuelezam, N. N., Chalasani, S., Soler-Hampejsek, E., Kelly, C. A., & Mensch, B. S. (2013). Herpes simplex virus type 2 cross-sectional seroprevalence and the estimated rate of neonatal infections among a cohort of rural Malawian female adolescents. *Sexually Transmitted Infections*, *89*(7), 561 LP – 567. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2012-050869>

Tom Back, B. F. de C., Massote, B. de B., Hannas, C. M., Pinto, I. C. T., Carvalho, L. F. C., Tom Back, M. I. P. S. D. S., & Henriques, P. R. (2020). Penfigóide de membranas mucosas oculares: relato de caso. *Revista Médica de Minas Gerais*, *30*(Supl 6), 29–32. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.v30supl.6.07>

Tyring, S. K. (1992). Natural history of varicella zoster virus. *Seminars in Dermatology*, *11*(3), 211–217. <http://europepmc.org/abstract/MED/1390036>