

Etiologia e abordagens terapêuticas da ulceração aftosa recorrente

Etiology and therapeutic management of recurrent aphthous stomatitis

Fernanda Gonçalves SALUM*
Karen CHERUBINI**

* Aluna do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica, Faculdade de Odontologia - PUCRS
** Professora do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica, Faculdade de Odontologia - PUCRS

RELEVÂNCIA CLÍNICA

A ulceração aftosa recorrente é a doença mais comum da mucosa bucal. Embora uma causa imunológica seja apontada, sua etiologia permanece obscura, e uma medida terapêutica curativa não existe. Assim, a importância de se abordarem novas teorias sobre etiologia e modalidades terapêuticas atualmente utilizadas nessa doença é evidente.

RESUMO

A ulceração aftosa recorrente (UAR) é uma doença comum da mucosa bucal, afetando cerca de 20% da população. O presente estudo faz uma revisão da literatura atual sobre etiologia e terapêutica da UAR. Embora uma causa imunológica seja apontada, a etiologia da doença permanece desconhecida, e um tratamento que leve à sua cura ainda não foi alcançado. Diversas modalidades de tratamento têm sido utilizadas, tais como corticosteróides, tetraciclina, pentoxifilina, amlexanox, talidomida, lasers de baixa potência e ultra-som. As diferentes formas de tratamento reduzem a dor e o tempo de cicatrização das lesões, mas, uma vez descontinuada a terapia, as lesões tendem a sofrer recidiva. O corticosteróide tópico que tem recebido maior atenção na atualidade é o propionato de clobetasol, corticosteróide de alta potência, que pode ser utilizado na forma de pomada associada a sistemas bioadesivos ou na forma de solução para bochechos. No entanto, novas pesquisas investigando o mecanismo básico que desencadeia o desenvolvimento das lesões são necessárias para que se alcance um tratamento eficaz.

PALAVRAS-CHAVE

Estomatite aftosa; etiologia; tratamento; terapêutica.

INTRODUÇÃO

A ulceração aftosa recorrente (UAR), também denominada estomatite aftosa, é uma doença inflamatória bucal comum,

cujá prevalência na população mundial é de cerca de 20% (Axéll & Henriesson², 1985). A condição é caracterizada pelo aparecimento de ulcerações dolorosas e recidivantes, que podem ser únicas ou múltiplas e que acometem preferencialmente a mucosa bucal não-ceratinizada. O diagnóstico da UAR é baseado exclusivamente na história do paciente e no aspecto clínico das lesões. Entretanto, é importante diferenciar ulcerações aftosas de outras doenças estomatológicas que se manifestam como úlceras tais como herpes simples, eritema multiforme, pênfigo vulgar e penfigóide cicatricial. A UAR pode apresentar-se de três formas clínicas: afta menor, maior e herpetiforme. A UAR menor (Figura 1) é a forma mais comum, cujas lesões possuem menos de 10mm de diâmetro; a ulceração aftosa maior (Figura 2) caracteriza-se por lesões com mais de 10mm de diâmetro; já a UAR herpetiforme (Figura 3) caracteriza-se por grupos de pequenas úlceras com 2 a 3 mm que podem confluir (Ship et al.²⁴, 2000).

A literatura aponta para uma causa imunológica que, apesar das inúmeras pesquisas, permanece pobremente compreendida. Conseqüentemente, uma medida terapêutica que leve à cura da ulceração aftosa recorrente não existe.



Figura 1 – UAR menor em mucosa alveolar



Figura 2 – UAR maior em mucosa do lábio inferior, lados direito e esquerdo



Figura 3 – Múltiplas úlceras em ventre de língua características da UAR herpetiforme

ETIOLOGIA

Numerosas teorias tentam explicar a causa da ulceração aftosa recorrente, fatores tais como desordem imunológica, agentes microbianos, estresse emocional, doenças sistêmicas, deficiências nutricionais e predisposição genética têm sido associados à doença. Essas diversas causas podem ser agrupadas em três categorias: imunodesregulação primária, diminuição da espessura da barreira mucosa e aumento da exposição antigênica (Neville et al.¹⁹, 1998).

Estudos indicam que a UAR é uma alteração imunologicamente mediada, no entanto, permanece incerto se esses desequilíbrios imunológicos são primários ou secundários em relação à etiologia básica. Sistig et al.²⁵ (2001) investigaram imunofenótipos de linfócitos, atividade de células *natural killer* e as funções dos neutrófilos no sangue periférico de pacientes portadores da doença em fase ativa e em remissão. Os autores constataram que pacientes com UAR apresentam distúrbios na quimiotaxia e na capacidade de fagocitose dos neutrófilos, atividade diminuída das células *natural killer* e redução das contagens de células CD₂, CD₃ e CD₁₉, suportando a teoria de desordem imunológica em pacientes com ulceração aftosa.

Os linfócitos são o tipo celular predominante nas lesões de UAR, no entanto, os mecanismos que controlam a migração de diferentes populações de linfócitos aos locais das úlceras são desconhecidos. Quando as aftas são investigadas, observa-se diminuição na proporção entre as células T CD₄ auxiliares e T CD₈ supressoras/citotóxicas, e há evidências de

destruição da mucosa bucal por esses linfócitos. Os linfócitos ativados liberam citocinas como a interleucina-2, o interferon-gama e o fator de necrose tumoral (TNF- α), que podem ser responsáveis pela ulceração. O TNF- α tem muitas propriedades biológicas que podem contribuir para a ocorrência dos eventos inflamatórios das ulcerações aftosas recorrentes. Além de estar presente nas células mononucleares, o mesmo foi encontrado também em mastócitos e células endoteliais de lesões aftosas (Natah et al.¹⁷, 2000).

A barreira mucosa pode ser importante na prevenção da UAR, pois as lesões localizam-se quase exclusivamente em mucosa não-ceratinizada. Vários fatores que podem diminuir esta barreira como traumatismos e deficiências nutricionais (vitamina B¹², ácido fólico e ferro) estão associados à ocorrência das lesões. Por outro lado, fatores capazes de aumentar a espessura da mucosa podem dificultar o estabelecimento das mesmas (Neville et al.¹⁹, 1998).

Embora não se conheça o mecanismo exato, observa-se que o fumo e seus produtos têm um efeito protetor, inibindo a ocorrência da UAR. Tommasi²⁷ (1977) encontrou uma correlação negativa entre fumo e UAR a partir de um consumo diário de cerca de 15 cigarros. Tal associação foi também encontrada por Tüzün et al.²⁸ (2000), quando compararam, por meio de questionários, o hábito de fumar de pacientes com e sem a doença. Enquanto 25% dos pacientes sem UAR eram fumantes, apenas 8,8% dos que tinham a doença o eram. Atkin et al.¹ (2002), ao avaliar os níveis de cotinina (metabólito da nicotina) no plasma, encontraram menor frequência de fumantes na população com UAR do que na população-controle.

Boulinguez et al.⁴ (2000), investigaram o papel da exposição a determinadas drogas na etiologia da UAR em um estudo de caso-controle utilizando questionários. Uma associação entre a ocorrência de úlceras aftosas e drogas beta-bloqueadoras foi sugerida. Além disso, o aparente efeito protetor do tabaco no desenvolvimento das lesões foi observado, pois, dos pacientes com a doença, apenas 11% eram fumantes versus 34% dos pacientes-controle.

Estímulos antigênicos podem ser o fator primário na destruição citotóxica da mucosa bucal. Diversos antígenos têm sido investigados como alimentos, formas L de estreptococos e herpesvíroses. Ghodrathnama et al.⁹ (1999), realizaram investigação sorológica do possível papel de três herpesvíroses em pacientes com UAR, herpesvírus humano 6 (HHV₆), citomegalovírus e vírus varicela zoster, pela detecção de imunoglobulinas específicas (IgG e IgM) contra esses vírus. Somente os níveis de IgM anti-HHV₆ variaram entre pacientes com e sem a doença, sugerindo envolvimento direto ou indireto do vírus, por imunorreatividade, na etiopatogênese das lesões. Brice et al.⁶ (2000) examinaram a presença de DNA de sete membros da família do herpesvírus humano em mucosa oral e sangue periférico de pacientes com UAR, através da reação em cadeia da polimerase (PCR). Esse estudo falhou em demonstrar um papel direto dos herpesvírus humanos na patogênese dessas lesões, visto que a detecção do DNA viral foi semelhante nos pacientes com e sem a doença. No entanto, permanece a questão sobre a possibilidade de os herpesvírus serem desencadeadores, em alguns pacientes, de uma resposta imunológica local anormal. Além da etiologia viral, tem-se sugerido a hipótese de que determinadas bactérias possam estar associadas à doença. Com o propósito de investigar o envolvimento de *Streptococcus oralis* (previamente conhecido como *S. sanguis*) nas lesões de UAR, Riggio et al.²¹ (2000) utilizaram a técnica da PCR em espécimes dessas

lesões, comparando-os com amostras de mucosa bucal normal. Das amostras de UAR, 29% continham DNA do microrganismo, enquanto no tecido normal este foi encontrado em 46% das amostras, evidenciando ausência de associação entre o *S. oralis* e a doença.

TRATAMENTO

Segundo Ship et al.²⁴ (2000), o tratamento da UAR apresenta quatro efeitos principais: (1) promove a cicatrização e reduz a duração da úlcera; (2) trata a dor; (3) permite que o paciente alimente-se adequadamente; (4) previne recidivas ou reduz a frequência das lesões.

Vários medicamentos ou modalidades terapêuticas têm sido empregados no tratamento da doença tais como tetraciclina, azatioprina, levamisol, azelastina, longo vital, talidomida, colchicina, amlexanox, pentoxifilina, aciclovir, laser e ultra-som. Dentre todas essas possibilidades terapêuticas, destacam-se os corticosteróides tópicos e sistêmicos (Ship et al.²⁴, 2000).

Corticosteróides tópicos são amplamente utilizados no tratamento das lesões, pois não apresentam os efeitos adversos da corticoterapia sistêmica. Essas substâncias podem ser empregadas na forma de solução, destacando-se o elixir de dexametasona, ou na forma de géis, cremes ou pomadas (fluocinonida, triancinolona e clobetasol). Quando na presença de múltiplas lesões, o uso da solução apresenta maior praticidade (Ship et al.²⁴, 2000). Holbrook et al.¹² (1998) desenvolveram uma solução para bochecho contendo hidrocortisona, um corticosteróide fraco, em um veículo de ciclodextrina, para o tratamento de UAR e de outras lesões erosivas da cavidade bucal. O estudo demonstrou que essa solução pode ser usada com sucesso para tratar lesões aftosas, pois a ciclodextrina melhora a substantividade do corticosteróide.

Corticosteróides mais fortes tais como fluocinonida e clobetasol podem ser mais eficazes no tratamento de úlceras aftosas. O propionato de clobetasol, um corticosteróide de alta potência, tem apresentado efeitos animadores, reduzindo sintomatologia e tempo de cicatrização das lesões. A eficácia dessa substância, utilizada na forma de pomada e aplicada duas a três vezes ao dia, pode ser aumentada pela associação a sistemas bioadesivos como orabase e pasta adesiva de dentaduras. Um efeito adverso de seu uso é o desenvolvimento de candidíase pseudomembranosa aguda, provavelmente por imunossupressão local que o contato com o corticosteróide produz (Muzio et al.¹⁶, 2001). Gonzalez-Moles et al.¹⁰ (2002), avaliaram o efeito de bochechos de propionato de clobetasol em solução aquosa para tratamento de lesões bucais erosivas e ulceradas (líquen plano, penfigóide cicatricial e UAR maior) severas que, usualmente, seriam tratadas com corticosteróides sistêmicos. Trinta pacientes foram tratados com solução de propionato de clobetasol a 0,05% associada a nistatina (100000 UI/ml), três vezes ao dia. Vinte e oito pacientes (93,3%) mostraram remissão completa de dor e ulceração ao término do estudo; dezessete (60,7%) permaneceram com lesões atróficas, no entanto, sem sintomatologia dolorosa. Cinco (16,6%) pacientes sofreram efeitos adversos que foram revertidos reduzindo-se a frequência dos bochechos. Os autores concluíram que o uso de solução para bochecho contendo propionato de clobetasol e nistatina é uma alternativa segura e eficaz ao tratamento com corticosteróides sistêmicos em pacientes que apresentam lesões erosivas e ou ulceradas.

As tetraciclina também têm sido utilizadas no tratamento da UAR, pois além de possuírem ação antimicrobiana, são capazes de inibir a produção de prostaglandinas, suprimir a atividade de leucócitos e inibir a atividade de collagenases. Ylikontila et al.³⁰ (1997) investigaram o efeito da aplicação de doximicina coberta com cianoacrilato no alívio da dor em lesões aftosas. Constataram que a intensidade da dor diminuiu mais rapidamente no grupo que utilizou doximicina, sugerindo que esse efeito se deva à capacidade dessa substância em prevenir a destruição tecidual e progressão da reação inflamatória.

Oxipentaflina ou pentoxifilina é um derivado da metilxantina. Além de propriedades hemorreológicas e antitrombóticas, possui ação imunomoduladora que inclui seu efeito inibitório sobre a produção do TNF- α , sem, no entanto, causar imunodepressão (Samlaska & Winfield²³, 1994). Essa influência sobre os mediadores químicos e celulares da inflamação levou Chandrasekhar et al.⁷ (1999) a realizarem um ensaio clínico testando os efeitos da oxipentaflina na recidiva da UAR. Pacientes com a doença, refratários a outras formas de tratamento, utilizaram 1200 mg do medicamento ao dia, via oral, durante seis meses. Os resultados demonstraram redução ou melhora das ulcerações aftosas com o uso de oxipentaflina, mais de 58% dos pacientes mantiveram-se sem lesões durante todo o período do estudo.

A pasta oral amlexanox a 5% é uma droga antiinflamatória e antialérgica de uso tópico, testada como alternativa terapêutica para a UAR. Foi demonstrado, em quatro estudos multicêntricos e duplo-cegos, que o amlexanox a 5% possui atividade farmacológica que acelera a cicatrização e alivia a dor provocada pelas lesões. Todavia, parte do benefício da pasta de amlexanox pode dever-se ao efeito de cobertura do veículo que promove proteção às ulcerações (Khandwala et al.^{13,14} 1997a, 1997b).

Ludlow et al.¹⁵ (2000) investigaram o efeito do adesivo tecidual 2-octil cianoacrilato na cicatrização de lesões aftosas devido à sua ação de cobertura sobre as mesmas. Nesse estudo foi utilizado um sistema de câmera digital intrabucal que permitia a realização de medições padronizadas e precisas da área das úlceras, fornecendo resultados fidedignos em relação à variação diária do tamanho das lesões. Foi demonstrado que o adesivo de cobertura de cianoacrilato, utilizado nos quatro primeiros dias de desenvolvimento de ulcerações aftosas menores, exerce efeito promissor na redução do tempo de cicatrização das mesmas, podendo atuar como uma barreira que impede, nesse estágio inicial, que as lesões atinjam seu tamanho máximo.

Estudos utilizando a talidomida apontam-na como opção terapêutica satisfatória em casos severos de UAR, em pacientes com AIDS e em pacientes com doença de Behçet, que não respondam a outras formas de tratamento (Thompson²⁶ 1995). Essa droga apresenta propriedades imunomoduladoras, mas não imunossupressoras e atua bloqueando a produção do TNF α . Bonnetblancet et al.³ (1996) avaliaram retrospectivamente 23 pacientes tratados com talidomida e verificaram que a maioria deles apresentou resposta favorável ao tratamento, necessitando de baixas doses do medicamento para controlar a doença ou apenas de doses de ataque para tratar as recidivas. Os efeitos adversos que essa droga pode provocar incluem teratogênese, neuropatia periférica, intolerância gástrica, sonolência e hipersensibilidade severa, o que limita seu uso.

Diante da impossibilidade de utilizar a talidomida devido a seus efeitos adversos e contra-indicações em pacientes com

distúrbios neurológicos, Herranz et al.¹¹ (2000) trataram três pacientes portadores de AIDS, que apresentavam UAR refratária às terapêuticas anteriormente utilizadas, com solução para bochecho contendo fator estimulante de colônia de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) durante três dias. Os três pacientes mostraram significativa melhora das lesões e alívio da dor em poucos dias. O GM-CSF promove a diferenciação de células progenitoras mielóides em granulócitos e monócitos maduros. Além disso, induz a proliferação e diferenciação de leucócitos, macrófagos, células dendríticas, ceratinócitos e fibroblastos. No entanto, o mecanismo de ação do GM-CSF nas úlceras aftosas é desconhecido.

O laser de baixa potência tem sido utilizado em diversas afecções bucais, entre elas a UAR. Neiburger¹⁸ (1995) testou o laser hélio-neônio de gás e o laser hélio-neônio de diodo (*laser pointer*) na cicatrização de ulcerações produzidas na pele de animais e na mucosa humana, observando que ambos aceleraram a cicatrização das lesões em doses entre 2,0 e 24 J/cm². Esse efeito deve-se, provavelmente, à bioestimulação promovida pelo laser. Por outro lado, Zimmermann²⁹ (1990), utilizando lasers de hélio-neônio no tratamento de diversas lesões bucais inflamatórias, não observaram qualquer efeito terapêutico superior ao efeito placebo nos pacientes tratados. Pinheiro et al.²⁰ (1998) demonstraram a eficácia do laser de baixa potência no tratamento de diversas desordens maxilofaciais incluindo nevralgia do trigêmio, dor muscular e ulcerações aftosas.

Outras modalidades terapêuticas têm sido utilizadas na tentativa de se tratar as lesões aftosas. O ultra-som de baixa intensidade mostrou efeito benéfico sutil no tratamento da UAR (Brice⁵ 1997). Garnick et al.⁸ (1998) testaram o efeito de um gel contendo alantoina, aloe vera e dióxido de silício, substâncias que melhoram a cicatrização de lesões mucosas não infecciosas, no tratamento e prevenção da UAR, sem demonstrar qualquer efeito benéfico em tais ulcerações. Rhodus & Bereuter²² (1998) analisaram o efeito de um agente químico cauterizante (50% de ácido sulfúrico e 28% de fenólicos sulfonados em solução aquosa) no alívio da dor e diminuição do período de cicatrização de úlceras aftosas em comparação com acetônido de triancinolona a 1%, um medicamento tópico em orabase. O agente químico cauterizante produziu alívio da dor e cicatrização das lesões em período significativamente mais curto.

DISCUSSÃO

Apesar de aproximadamente 20% da população apresentarem UAR, a etiologia e a patogênese dessa enfermidade permanecem obscuras. Estudos que investigam a etiologia da doença indicam que os pacientes acometidos apresentam anormalidades imunológicas primárias. Tais anormalidades incluem diminuição da proporção de células CD₄/CD₈, atividade diminuída das células *natural killer*, redução das percentagens das células CD₃ e CD₁₉ e aumento de imunoglobulinas no soro (Sistig et al.²⁵ 2001). Entretanto, o mecanismo preciso que desencadeia o desenvolvimento das lesões é desconhecido.

Estímulos antigênicos virais e bacterianos foram estudados como possíveis causadores da UAR. A detecção de DNA de herpesvírus e *Streptococcus oralis* através da técnica da PCR foi semelhante em pacientes com e sem a doença, afastando a

hipótese de que esses microrganismos estejam associados diretamente à causa da UAR (Brice et al.⁶, 2000; Riggio et al.²¹, 2000). No entanto, permanece a possibilidade de os mesmos serem desencadeadores de uma resposta imunológica local anormal em pacientes que, teoricamente, apresentam anormalidades imunológicas primárias.

Uma questão importante a ressaltar é a associação negativa entre UAR e fumo encontrada por Tüzün et al.²⁸ (2000), Boulinguez et al.⁴ (2000) e Atkin et al.¹ (2002). O mecanismo pelo qual o fumo exerce esse efeito benéfico na mucosa bucal é desconhecido e precisa ser elucidado por meio de estudos adicionais.

Nenhuma abordagem terapêutica promove a cura da doença, uma vez que sua etiologia permanece incompreendida. Os tratamentos disponíveis são paliativos, oferecendo alívio dos sintomas e diminuição do tempo de cicatrização. O corticosteróide tópico que tem recebido maior atenção nos últimos tempos é o propionato de clobetasol (0,05%), um corticosteróide de alta potência. Essa substância pode ser usada na forma de pomada tendo sua eficácia aumentada quando associada com sistemas bioadesivos (Muzio et al.¹⁶, 2001). Gonzalez-Moles et al.¹⁰ (2002) obtiveram excelentes resultados utilizando propionato de clobetasol na forma de solução para bochecho, o que facilita sua aplicação nas lesões localizadas em regiões de difícil acesso ou quando as mesmas envolvem áreas extensas da mucosa. Um efeito adverso dessa substância encontrado por Muzio et al.¹⁶ (2001) foi o desenvolvimento de candidíase pseudomembranosa aguda, causada por imunossupressão local. No estudo de Gonzalez-Moles et al.¹⁰ (2002) esse problema foi solucionado ao adicionar-se nistatina (100.000 UI/ml) à formulação de clobetasol.

Substâncias aplicadas topicamente como as tetraciclina (Ylikontiola et al.³⁰ 1997) e a pasta de amlexanox (Khandwala et al.^{13,14} 1997a, 1997b) apresentam propriedades anti-inflamatórias que auxiliam a reduzir a dor das lesões, podendo ser utilizadas no tratamento das mesmas. No entanto, os corticosteróides tópicos são quase sempre a primeira escolha para tratar as lesões aftosas, devido a suas propriedades bem estabelecidas e efeitos adversos controláveis.

Casos severos de ulcerações aftosas, que não respondem a outras formas de tratamento, principalmente em pacientes com AIDS, podem ser tratados empregando-se com cautela a talidomida (Bonnetblanc et al.³, 1996). Essa substância inibe a produção do TNF- α , mediador envolvido nos eventos inflamatórios da UAR (Natah et al.¹⁷, 2000).

Os lasers de baixa potência constituem outra modalidade terapêutica cuja ação foi pesquisada no tratamento da UAR. Alguns estudos demonstram redução acentuada da dor e diminuição do tempo de cicatrização das lesões após aplicação do laser (Neiburger¹⁸ 1995). Estudos que comparem sua eficácia com outras formas de tratamento da UAR, como os corticosteróides, seriam de valioso interesse.

Por fim, vale ressaltar que todas as formas disponíveis de tratamento da UAR são paliativas, pois não levam à cura da doença, apenas diminuindo a dor e o tempo de cicatrização das úlceras, que recidivam quando os tratamentos são interrompidos. Talvez a cura da doença seja alcançada quando o mecanismo básico que a desencadeia for descoberto. Por isso, seria oportuno os estudos concentrarem mais esforços na investigação da causa do processo do que no seu tratamento.

ABSTRACT

Recurrent aphthous ulceration (RAU) is the most common oral mucosal disease affecting about 20% of general population. Although an immunologic cause have been proposed, its etiology is unknown and a curative treatment does not exist. This study makes a literature review about etiology and treatment of RAU. Several therapeutic modalities have been employed such as corticosteroids, tetracyclines, pentoxifyline, amlexanox, thalidomide, low-power laser and ultrasound. All these therapies just reduce pain and healing period of lesions, but once treatment is interrupted, lesions tend to recur. Clobetasol propionate is the topic corticosteroid that has received more attention nowadays. It is a high-power corticosteroid that can be used in form of ointment associated with bioadhesive systems or as oral rinses. New studies focusing mainly the basic mechanism that unchains the lesion are necessary in order to achieve the cure of RAU.

KEYWORDS

Stomatitis aphthous; etiology; therapy.

REFERÊNCIAS

1. ATKIN, P. et al. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis.*, Houndmills, v.28, n.3, p.173-6, may 2002.
2. AXÉLL, T.; HENRICSSON, V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand. J. Dent. Res.*, Copenhagen, v.93, n.3, p.239-42, June 1985.
3. BONNETBLANC, J. Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: a follow-up study. *Dermatology*, Basel, v.193, n.4, p.321-3, apr. 1996.
4. BOULINGUEZ, S. et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br. J. Dermatol.*, Oxford, v.143, n.6, p.1261-5, dec. 2000.
5. BRICE, S. Clinical evaluation of the use of low-intensity ultrasound in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.83, n.1, p.14-20, jan. 1997.
6. BRICE, S. et al. Examination of the oral mucosa and peripheral blood cells of patients with recurrent aphthous ulceration for human herpesvirus DNA. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.89, n.2, p.193-8, feb. 2000.
7. CHANDRASEKHAR, J. et al. Oxipentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.87, n.5, p.564-7, may 1999.
8. GARNICK, J. et al. Effectiveness of a medicament containing silicon dioxide, aloe and allantoin on aphthous stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.86, n.5, p.550-6, nov. 1998.
9. GHODRATNAMA, F. et al. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.28, n.1, p.12-5, jan. 1999.
10. GONZALEZ-MOLES, M. et al. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.93, n.3, p.264-70, mar. 2002.
11. HERRANZ, P. et al. Successful treatment of aphthous ulcerations in Aids patients using topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br. J. Dermatol.*, Oxford, v.142, n.1, p.171-176, jan. 2000.
12. HOLBROOK, P. et al. Aqueous hydrocortisone mouthwash solution: clinical evaluation. *Acta Odontol. Scand.*, Oslo, v.56, n.3, p.157-60, June 1998.
13. KHANDWALA, A. et al. 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.83, n.2, p.222-30, feb. 1997a.
14. KHANDWALA, A. et al. 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.83, n.2, p.231-8, feb. 1997b.
15. LUDLOW, J. et al. Intraoral digital imaging documenting recurrent aphthous ulcer healing in 2-octyl cyanoacrylate versus sham-treated lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.89, n.4, p.425-31, apr. 2000.
16. MUZIO, L. et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.30, n.10, p.611-7, nov. 2001.
17. NATAH, S. et al. Immunolocalization of tumor necrosis factor- α expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.29, n.1, p.19-25, jan. 2000.
18. NEIBURGER, E. The effect of low-power lasers on intraoral wound healing. *N. Y. State Dent. J.*, New York, v.61, n.3, p.40-43, mar. 1995.
19. NEVILLE, B. et al. *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
20. PINHEIRO, A. et al. Low-level laser therapy is an important tool to treat disorders of the maxillofacial region. *J. Clin. Laser Med. Surg.*, New York, v. 16, n. 4, p. 223-6, aug. 1998.
21. RIGGIO, M. et al. Lack of association between Streptococcus oralis and recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.29, n.1, p.26-32, jan. 2000.
22. RHODUS, N.; BEREUTER, J. An evaluation of a chemical cautery agent and an anti-inflammatory ointment for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A pilot study. *Quintessence Int.*, Illinois, v.29, n.2, p.769-73, dec. 1998.
23. SAMLASKA, C.; WINFIELD, E. Pentoxifylline. *J. Am. Acad. Dermatol.*, Saint Louis, v.30, n.4, p.603-21, apr. 1994.
24. SHIP, J. et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int.*, Illinois, v. 31, n. 2, p.95-112, feb. 2000.
25. SISTIG, S. et al. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.30, n.5, p.275-80, may 2001.
26. THOMPSON, C. Thalidomide effective for Aids-related oral ulcers. *Lancet*, London, v.346, n.8985, p.1289, nov. 1995.
27. TOMMASI, A.F. Ulceração aftosa recorrente - variação na ocorrência em função do hábito de fumar e de sua intensidade. *Rev. Fac. Odontol. São Paulo*, São Paulo, v.15, n.1, p.1-8, jan/jun.1977.
28. TÚZÚN, B. et al. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int. J. Dermatol.*, Ontario, v.39, n.5, p.358-60, may 2000.
29. ZIMMERMANN, M. Studies on the therapeutic efficacy of a HeNe laser. *Dtsch. Z. Mund. Kiefer. Gesichtschir.*, Munchen, v.14, n.4, p.313-9, july/aug. 1990.
30. YLIKONTIOLA, L. et al. Doxymicine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v.83, n.3, p.329-33, mar. 1997.

Endereço para correspondência

Hospital São Lucas - PUCRS

Serviço de Estomatologia, Sala 231 - 2o andar
Av. Ipiranga, 6690, Cep: 90610000
Fone: 33203000 Ramal: 2554
e-mail: fesalum@terra.com.br