Tratamento da estomatite aftosa recorrente: uma revisão integrativa da literatura

Treatment of recurrent aphthous stomatitis: an integrative literature review

Anna Clara Fontes Vieira*
Cadidja Dayane Sousa do Carmo*
Gleusa Mara Barreto Vieira**
Leonardo Abrantes Lima**
Maria Carmen Fontoura Nogueira da Cruz***
Fernanda Ferreira Lopes***

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão integrativa de publicações científicas sobre os tratamentos da estomatite aftosa recorrente, na busca de subsídios para guiar a prática clínica no manejo dessa condição. Revisão de literatura: a estomatite aftosa recorrente é caracterizada pelo aparecimento de úlceras na mucosa bucal, apresentando-se de forma dolorosa e levando a um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho é resultado de uma pesquisa sobre a estomatite aftosa recorrente nas seguintes bases de dados: PubMed (National Center for Biotechnology Information and National Library of Medicine), The Cochrane Library, Scopus (The Scopus Cited Reference Expansion), utilizando-se os seguintes descritores: recurring aphthous stomatitis or recurrent aphthous stomatitis or recurrent aphthous ulcer or recurrent aphthous ulceration and treatment. Foram selecionados 23 estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão adotados. Esses estudos identificaram a utilização de diversos medicamentos, que variam de medicamentos naturais a laser, tanto com uso tópico como sistêmico, com resultados satisfatórios para o manejo da estomatite aftosa recorrente. Considerações finais: o presente estudo considerou as terapias tópicas, como um todo, uma opção de tratamento eficaz e com menores possibilidades de efeitos colaterais. Em relação às terapias sistêmicas, os resultados permanecem inconclusivos.

Palavras-chave: Estomatite aftosa. Tratamento. Patologia.

Introdução

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma condição comum caracterizada por úlceras múltiplas, pequenas, ovoides, com margem circunscrita, halo eritematoso e fundo amarelo ou cinza, com aparecimento típico primeiramente na infância ou adolescência¹. A manifestação dessa alteração dá-se em surtos e com um curso crônico, com tempo limitado da lesão, na maior parte dos casos^{2,3}.

Do ponto de vista epidemiológico, a EAR é uma das mais comuns desordens orais, conhecida por afetar cerca de 20% da população em algum momento da vida⁴. Apesar de sua alta prevalência na população, sua etiopatogenia perdura como um enigma, pois, mesmo com muitas investigações, os estudos têm falhado em encontrar a sua exata etiologia⁵. Entretanto, diversos fatores de ordem local, sistêmico, imunológico, genético, alérgico, nutricional e microbiano têm sido propostos como possíveis agentes causadores³.

Existem diversas linhas de evidências indicando que leucócitos polimorfonucleares (PMN) têm um papel importante na patogênese da EAR. Alguns mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), lipopolissacarídeos e macrófagos/granulócitos podem desencadear a ativação funcional de PMN. Desse modo, a ativação excessiva

http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v20i3.4584

^{*} Doutorandas em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

^{*} Mestrando(a) em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

Doutoras em Patologia Oral, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, professoras adjuntas, Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

e desnecessária, o prolongamento do tempo de vida de um PMN ou o aumento da sua capacidade bactericida podem produzir substâncias tóxicas para o tecido sadio⁶⁻⁸. Adicionalmente, estudos patológicos de úlceras aftosas têm revelado que o TNF-α está presente principalmente em macrófagos/monócitos e linfócitos contidos no infiltrado inflamatório mononuclear que está presente nessas lesões⁹.

Três subtipos clínicos da EAR têm sido estabelecidos de acordo com seu tamanho, número, duração e agudizações: EAR menor, EAR maior, EAR herpetiforme. O primeiro é a apresentação mais comum da doença, representando de 70% a 85% de todos os casos, envolve úlceras com menos de 1 cm e duração de quatro a quatorze dias, em média. A EAR maior representa 10% dos casos, atingindo mais de 1 cm de diâmetro e perdurando em torno de seis semanas. Já a herpetiforme atinge uma média de 1% a 10% dos casos, sendo profundas e com média de 2 cm a 3 cm, com possibilidade de aparecimento de mais de cem aftas simultâneas¹⁰.

Essas úlceras apresentam-se de forma dolorosa, levando a um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes¹¹, podendo restringir a ingestão de alguns alimentos e também comprometer uma adequada higiene oral, possibilitando um maior acúmulo de biofilme oral, o que aumenta o risco para o desenvolvimento de outros agravos bucais, como a doença periodontal e a cárie dentária¹². Dessa forma, a EAR representa um problema que requer atenção, devido à sua alta prevalência e associação com dor e influência na qualidade de vida dos indivíduos afetados¹³.

Como tratamento, são indicados variados agentes terapêuticos, dentre eles, medicamentos sistêmicos e agentes tópicos têm sido utilizados na redução dos sintomas e na busca de uma acelerada regeneração dessa lesão^{14,15}, tais como a utilização de produtos naturais¹⁶, antibióticos⁵, anti-inflamatórios¹⁷, vitaminas¹⁸ ou *laser*¹⁹.

Desse modo, tendo em vista a alta prevalência da estomatite aftosa recorrente, suas implicações na qualidade de vida do paciente e suas inúmeras alternativas de tratamento, o presente trabalho busca realizar uma revisão integrativa de publicações científicas sobre os tratamentos da estomatite aftosa recorrente, no intuito de subsidiar a prática clínica no manejo dessa condição.

Metodologia

O presente estudo é caracterizado como uma revisão integrativa da literatura. Esse tipo de trabalho consiste na análise crítica de artigos científicos relevantes que possibilitam a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, dando suporte para a tomada de decisão e melhoria da prática clínica²⁰. O tema escolhido para essa revisão integrativa da literatura foi tratamento da úlcera aftosa recorrente, gerando a seguinte pergunta de pesquisa: Qual tratamento indicar para úlcera aftosa recorrente?

Os critérios de inclusão adotados na seleção dos artigos foram: tipo de estudo (ensaios clínicos fases I, II, III e IV, ensaios clínicos controlados, ensaios clínicos controlados randomizados, metanálises, revisões sistemáticas da literatura, e estudos observacionais do tipo coorte), sujeitos da pesquisa (seres humanos), idioma de publicação (língua inglesa) e ano de publicação (2010 a 2014). Foram excluídos da pesquisa aqueles artigos não disponíveis de forma integral pelo acesso do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Os descritores foram selecionados e combinados da seguinte forma: recurring aphthous stomatitis or recurrent aphthous stomatitis or recurrent aphthous ulcer OR recurrent aphthous ulceration and treatment. A pesquisa por trabalhos científicos foi realizada na sessão de busca avançada das seguintes bases de dados: PubMed (National Center for Biotechnology Information and National Library of Medicine), The Cochrane Library e Scopus (The Scopus Cited Reference Expansion).

Com a utilização dos filtros, de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos, a base PubMed retornou cinquenta títulos, a base The Cochrane Library retornou dois, e a base Scopus oitenta títulos. A partir dessa busca, os artigos foram analisados quanto à repetição, quando se detectou três títulos repetidos. Em seguida, os trabalhos foram selecionados, primeiramente pelo título, por dois examinadores independentes, confrontando-se as duas seleções para a definição dos títulos que seriam definitivamente incluídos. Após essa etapa, houve a seleção dos artigos pelo resumo, seguindo os mesmos critérios utilizados para a seleção dos títulos (dois examinadores independentes e confronto das duas seleções), e finalmente, após a seleção pelo resumo, os trabalhos foram lidos integralmente e definiu-se a amostra final do estudo, totalizando 23 artigos (Figura 1).

Foi elaborado um instrumento para a sumarização dos trabalhos, que incluiu: título do trabalho, ano de publicação, base de dados em que foi encontrado, autoria, objetivo e principais resultados e conclusões. Em seguida, procedeu-se à análise dos resultados e discussão.

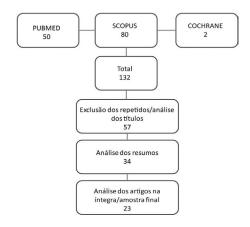


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos Fonte: elaboração dos autores com base nos dados da pesquisa.

Resultados

Nesta revisão integrativa da literatura, foram analisados 23 artigos publicados nos últimos cinco anos (2010 a 2014) acerca do tratamento da estomatite aftosa recorrente. Os artigos analisados que

preencheram os critérios de inclusão previamente estabelecidos estão sumarizados nos Quadros 1, 2 e 3, segundo o título do trabalho, o ano de publicação, a autoria, o tipo de estudo, o objetivo, os principais resultados e conclusões.

Quadro 1 — Síntese dos estudos incluídos na amostra que utilizaram produtos naturais para o tratamento da EAR segundo título, ano, autoria, tipo de estudo, objetivos, resultados e conclusões

Título	Autoria		
Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados/conclusões
Effects of camel thorn distillate on recurrent oral aphthous lesions	Pourahmad et al. ²¹	Avaliar o efeito do destilado da leguminosa espinho de camelo (<i>Alhagi camelorum</i>) na EAR (uso tópico).	Após o quinto dia de tratamento a escala de dor e o diâmetro da lesão alcançaram nível zero no grupo de estudo, enquanto que no grupo controle não houve redução total até o
2010	Ensaio clínico controla- do randomizado		14º dia. Dessa forma, o destilado de espinho de camelo tem sua eficácia comparada a outras drogas utilizadas para tratar EAR.
Management of aphthous ulceration with topical quercetin: a randomized clinical trial	Hamdy e Ibrahem ²²	Determinar o efeito da aplicação tópica de quercetina no tratamento de úlceras aftosas menores.	A aplicação tópica de creme de quercetina para aftas menores aliviou a dor e produziu a cura completa em 35% dos pacientes, em dois a quatro dias, alcançando a cura em 100% dos pacientes em sete a dez dias de tratamento. Apresentou ainda maior redução do tamanho da lesão depois de dez dias em relação ao grupo controle (p <0,004). A quercetina é um promissor tratamento novo, adjuvante seguro, bem tolerado e altamente eficaz para a cura de úlceras aftosas comuns.
2010	Ensaio clínico randomi- zado controlado		
The efficacy of a paste containing Myrtuscommunis (Myrtle) in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled trial	Babaee et al. ²³	Verificar a eficácia clínica e segurança de uma pasta oral à base de mirta comum (apli- cação tópica) no tratamento da estomatite aftosa recorren- te (EAR).	Houve diferença significante (p <0,001) em todos os critérios para avaliação da eficácia da pasta entre o grupo controle e o teste: diâmetro, dor, OHIP -14 (perfil do impacto de saúde bucal), exsudato, severidade. A pasta à base de mirta comum a 5% foi bem tolerada e efetiva no tratamento da EAR. Po-
2010	Ensaio clínico randomi- zado controlado		rém, estudos com maior número de sujeitos, visando à prevenção quando no estágio prodrômico, são necessários.
Clinical evaluation of allicin oral adhesive tablets in the treatment of recurrent aphthous ulceration	Jiang et al. ²⁴	Investigar a eficácia e a segurança da aplicação tópica de 5 mg de alicina (adesivos) no tratamento de pequenas ulcerações aftosas recorrentes.	Houve redução significativa no tamanho da úlcera e no alívio da dor em 2, 4 e 6 dias de tratamento quando comparados com o placebo.
2012	Ensaio clínico randomi- zado controlado		
Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled, double- blind trial in a Chinese cohort	Jiang et al. ²⁵	Investigar a eficácia e segurança da gelatina de berberina (aplicação tópica) no tratamento da estomatite aítosa recorrente menor.	O uso da gelatina de berberina (50 mg) foi eficaz na redução da dor, diminuição do tamanho da úlcera, diminuição do eritema e exsudato. Nenhum efeito colateral foi ob- servado pelo uso da gelatina de berberina.
2013	Ensaio clínico rando- mizado, duplo cego e controlado por placebo		
The efficacy of Kamistad gel in the management of recurrent minor aphthous ulceration	He et al. ²⁶	Avaliar a eficácia e a segurança do gel de Kamistad no tratamento da úlcera aftosa recorrente, particularmente, quando aplicado (tópico) no início dos sintomas.	O grupo prodrômico apresentou redução do tamanho e duração da úlcera (p <0,01), em relação ao grupo com úlcera instalada, não havendo diferença em relação à dor (p = 0,236). No tratamento da ulceração aftosa recorrente, o uso do gel de Kamistad no início dos sintomas prodrômicos pode preve-
2014	Ensaio clínico randomi- zado cego		nir a progressão do desenvolvimento da úl- cera e reduzir significantemente os sintomas caso a úlcera venha a se desenvolver.
The effect of collagenic gels with marine algae extracts mixtures in the treatment of recurrent aphthous stomatitis	Bechir et al. ²⁷	Determinar a tolerabilidade e o processo de cicatrização de seis produtos feitos à base de extrato de algas marinhas combinados com gel de co- lágeno de couro de peixes (tubarão) no tratamento tópi- co da EAR.	Maior efetividade foi apresentada pelo gel à base de <i>Ceraminum rubrum</i> a 10%. Havendo sucesso do tratamento dos géis utilizados
2014	Ensaio clínico		em relação à redução da dor e do tamanh das lesões decorrente da EAR, com destaqu para o <i>Ceraminum rubrum</i> a 10%.

Fonte: todos os quadros são de elaboração dos autores com base nos dados da pesquisa.

Quadro 2 – Síntese dos estudos incluídos na amostra que utilizaram substâncias convencionais para o tratamento da EAR segundo título, ano, autoria, tipo de estudo, objetivos, resultados e conclusões

Título	Autoria	Ol : ·:	Daniel L. C.
Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados/conclusões
The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis	Yasui, et al. ¹⁸	Investigar o potencial do tratamento para prevenção da EAR menor com uso de ascorbato (uso sistêmico).	A frequência de EAR menor três meses antes, durante e após tratamento foi de 4.25 ± 2; 0.63 ± 0.78; 1.94 ± 1.16. Quanto ao nível de dor pré, durante e pós-tratamento, o ascorbato parece ser efetivo, mas os dados desse estudo foram preliminares e precisam ser avaliados em um estudo controlado randomizado com maior quantidade de sujeitos da pesquisa.
2010	Ensaio clínico contro- lado cruzado		
Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial	Zhou et al. ²⁸	Explorar a eficácia e a segurança da aplicação tópica de 50 mg de pastilhas de penicilina G potássica no tratamento de pequenas ulcerações aftosas recorrentes em uma coorte chinesa.	O grupo que utilizou a penicilina G po- tássica apresentou redução no tamanho da úlcera e na dor. Portanto, a penicili- na G potássica é eficaz na redução do tamanho da úlcera e alívio da dor, com apresentação de poucos efeitos adver-
2010	Ensaio clínico rando- mizado controlado du- plo cego		SOS.
Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: double-blind randomized clinical trial	Pakfetrat et al. ²⁹	Comparar os efeitos tera- pêuticos de 5 mg de pred- nisolona com 0,5 mg de colchicina no tratamento da EAR (uso sistêmico).	Não houve diferença significativa no tamanho e número de lesões, recorrência e gravidade da dor entre os dois grupos. A colchicina (52,9%) apresentou um número significativamente maior de efeitos secundários do que a prednisolona (11,8%). Desse modo, as duas terapias tiveram uma eficácia semelhante,
2010	Ensaio clínico rando- mizado duplo cego		com a apresentação de efeitos colaterais mais frequente com o uso de colchicina. A prednisolona parece ser uma alternati- va melhor na redução dos sinais e sinto- mas da doença.
Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers)	Brocklehurst et al. ³⁰	Determinar o efeito clínico de intervenções sistêmicas na redução da dor associa- da a úlcera aftosa recorrente em episódios duradouros ou frequentes.	Não houve provas suficientes para apoiar ou refutar o uso de qualquer intervenção. Nenhum tratamento apresentou-se eficaz e, portanto, os resultados ainda não são conclusivos no que diz respeito à melhor intervenção sistêmica para a úlcera aftosa recorrente. Além disso, reconhece-se que as intervenções sistêmicas são reservadas para aqueles pacientes que não responderam aos tratamentos tópicos e, portanto, pode representar um grupo seleto de pacientes.
2012	Revisão sistemática		
Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration	Liu et al. ¹⁷	Determinar a eficácia e a segurança de uma pomada de dexametasona (aplicação tópica) no tratamento da úlcera aftosa recorrente e detectar as concentrações séricas de dexametasona nos pacientes.	A proporção de cura foi de 83,33% no grupo de tratamento e 54,70% no grupo controle (p = 0,000). Não foram observadas reações adversas graves. Não foi detectada a presença de dexametasona
2012	Ensaio clínico rando- mizado controlado		no soro sanguíneo dos pacientes antes ou após a utilização do agente medica- mentoso (<0,502 mg/mL). A pomada de dexametasona foi eficiente e segura no tratamento de úlceras aftosas recorrentes.
Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double- masked, placebo-controlled trial	Lalla et al. ³¹	Avaliar o efeito de suplemen- tação polivitamínica (sistê- mica) diária na quantidade e na duração dos episódios de úlcera aftosa recorrente.	Os resultados não mostraram diferença significativa no número médio de novos episódios entre a suplementação polivitamínica e o uso de placebo durante o estudo (p = 0,69). A duração média dos novos episódios de úlcera aftosa recorrente também foi semelhante para o uso de vitaminas e de placebo (p = 0,60). Além disso, os autores não encontraram
2012	Ensaio clínico rando- mizado controlado		diferenças em relação à dor, normali- dade da dieta ou conformidade com o regime de medicação do estudo.

cont.

	1	i e	
Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis	Jiang et al. ¹⁶	Avaliar a efetividade e a segurança da aplicação tópica de diosmectite (DS) e pasta de fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF) no tratamento de úlcera aftosa recorrente.	A pasta de DS + bFGF reduziu significativamente os escores de dor (p <0,05 para os dias 3, 4, 5 e 6), em comparação com as outras pastas. O tamanho da úlcera foi significativamente reduzido (p <0,05 para os dias 2, 4 e 6) no grupo DS + bFGF em comparação com os outros grupos. Não foram observados efeitos adversos evidentes da droga. Pasta contendo DS + bFGF foi eficaz no alívio da dor da úlcera e promoveu a cura sem efeitos colaterais significativos no tratamento de estomatites recorrentes.
2013	Ensaio clínico rando- mizado controlado		
Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis	Vijayabala et al.⁵	Avaliar a eficácia da aplica- ção tópica única de doxici- clina como regime terapêu- tico na redução da dor em úlceras aftosas recorrentes.	Pacientes tratados com doxiciclina apresentaram menor dor (p <0,01) e cura mais rápida (p <0,01) quando comparados com placebo. Uma única aplicação de doxiciclina causa diminuição da dor e recuperação acelerada.
2013	Ensaio clínico rando- mizado controlado		
Novel material in the treatment of minor oral recurrent aphthous stomatitis	Halim et al. ³²	Comparar a eficácia entre açafrão e triancinolona no tratamento de úlcera aftosa recorrente menor na cavidade oral (uso tópico).	Os dois tratamentos apresentaram uma eficácia similar, pois aliviaram a dor e reduziram o tamanho das úlceras aftosas recorrentes. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos estudados. Considerando que a triancinolona não pode ser utilizada no manejo de longo prazo no tratamento da úlcera, como alternativa, o açafrão pode ser utilizado para o tratamento da úlcera aftosa recorrente menor.
2013	Ensaio clínico rando- mizado cego		
A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste: A randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial	Bhat e Sujatha ³³ Ensaio clínico rando-	Comparar a eficácia da pasta oral com amlexanox 5% (uso tópico) no tratamento de úlceras aftosas recorrentes menores bem como avaliar a taxa de recorrência de úlceras aftosas durante um período de um ano.	O tratamento com a pasta de amlexa- nox mostrou uma redução acentuada no tamanho da úlcera (p <0,001), redução de dor (p <0,001), e reduções significa- tivas de eritema e exsudação (p <0,001) quando comparados com o tratamento placebo no sexto dia de acompanha- mento. Houve redução da incidência da recorrência de úlceras até o sexto mês, no entanto, após esse período, a inci-
2013	mizado		dência aumentou novamente.
Levamisole and low-dose prednisolone in the treatment of reccurentaphthous stomatitis	Sharda et al. ³⁴	Comparar a resposta de pacientes com estomatite aftosa recorrente ao tratamento (sistêmico) com levamisol + baixa dose de prednisolona, levamisol e placebo.	Os resultados mostraram que a administração do levamisol sozinho e da combinação de levamisol + prednisolona tiveram a mesma performance em alterar o curso da doença, no entanto, a administração do levamisol + prednisolona foi sutilmente melhor em reduzir a severidade da doença, dessa forma, a combinação de levamisol + prednisolona mostrou-se mais eficaz na redução de número de úlceras/episódios e redução da dor.
2014	Ensaio clínico rando- mizado cego controla- do por placebo		
A randomized, open label, clinical study of synbiotics in patients with recurrent minor aphthous ulcers	Aswath et al. ³⁵	Avaliar a eficácia e rapidez do efeito para um simbióti- co em pastilha (uso sistêmi- co) no tratamento da EAR.	O estudo demonstrou rapidez e eficácia das respostas das pastilhas de simbióti- cos em solucionar a EAR. Primeiro es- tudo a confirmar a eficácia das pastilhas de simbióticos para resolução da EAR
2014	Ensaio clínico rando- mizado		
Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life: a randomized, doubleblind,placebo-controlled study	El Khouli e El-Gendy ³⁶	Avaliar o potencial da su- plementação alimentar de ácidos graxos poli-insatura- dos ômega 3 em promover uma terapêutica acessível, segura e efetiva para o tra- tamento da estomatite aftosa recorrente.	Os resultados mostraram que, após três meses de tratamento com os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3, houve diferenças significativas na média de surtos mensais de lesões aftosas, escore da escala visual de dor e média de duração dos episódios de úlcera quando se comparou o grupo teste com o grupo controle.
2014	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo		

Quadro 3 – Síntese dos estudos incluídos na amostra que utilizaram laser para o tratamento da EAR, segundo título, ano, autoria, tipo de estudo, objetivos, resultados e conclusões

Título	Autoria	Objetivos	Resultados/conclusões
Ano	Tipo de estudo		
Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis	Prasad e Pai ¹⁹	Avaliar a eficácia de uma única sessão de tratamento com <i>laser</i> de CO ₂ , com comprimento de onda de 10.6 nm, em modo não ablativo, em promover o alívio imediato da dor de pacientes com ulceração aftosa recorrente menor.	Uma única irradiação com laser de CO ₂ em lesões de úlcera aftosa recorrente menor promoveu um alívio imediato significativo da dor. O tratamento também mostrou um efeito positivo no tempo de cicatrização. Mais estudos são necessários para confirmar os mecanismos envolvidos na produção de analgesia e aceleração do processo de cicatrização com a utilização do laser de CO ₂ .
2013	Ensaio clínico controlado cruzado		
Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers – a sham controlled, split mouth follow up study	Aggarwal et al. ³⁷	Avaliar clinicamente a eficácia da terapia com laser de baixa potência sobre a EAR para redução da dor, tamanho da lesão e tempo de cicatrização, comparando com um grupo controle (placebo).	Resolução completa da lesão em menor tempo após aplicação do <i>laser</i> , quando comparado com o grupo controle. Com relação à dor, no grupo teste, após uma sessão, 28 pacientes não sentiam dor, e após dois dias, trinta pacientes. A terapia com <i>laser</i> de baixa potência é eficaz na redução da dor e do tempo de cicatrização na EAR.
2014	Ensaio clínico de segmento controlado, boca dividida		
Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial	Albrektson et al. ³⁸	Determinar se o <i>laser</i> de baixa intensidade tem efeito analgésico em pacientes com EAR.	O tratamento com <i>laser</i> de baixa potência aliviou a dor decorrente da EAR nesse estudo quando comparado ao grupo placebo. Também reduziu a dor dos pacientes ao comer, beber e escovar os dentes.
2014	Ensaio clínico randomizado controlado		

Discussão

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica vem investindo no desenvolvimento de medicamentos originados de produtos naturais com o objetivo de superar a resistência a alguns tipos de drogas, como antimicrobianos, e na busca de uma melhor relação custo/efetividade em relação às substâncias sintéticas¹⁶. Nesse contexto, dos 23 estudos incluídos nesta revisão integrativa, sete artigos avaliaram o uso tópico de medicamentos naturais no manejo da EAR (Quadro 1).

Diferentes substâncias naturais foram pesquisadas, e a maioria dos estudos encontrou resultados significativos na redução da dor^{16,21-27}, redução do tamanho da lesão^{16,21-27}, menor tempo de duração da úlcera^{21,23,26,27}, eritema e exsudado^{23,25,27}, sem relatos, portanto, de efeitos colaterais decorrentes da utilização das substâncias naturais estudadas.

Desse modo, a eficácia dessas substâncias pode ser atribuída às propriedades que auxiliam o manejo da EAR, como os efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antimicrobianos, antissépticos, cicatrizantes, antioxidantes e imunomoduladores.

Além dos medicamentos naturais, os estudos presentes nesta revisão integrativa incluíram também treze estudos com substâncias farmacológicas convencionais com aplicação tópica ou com uso sistêmico (Quadro 2), como antibióticos, anti-inflamatórios, vitaminas, ácidos graxos e outras classes medicamentosas. Dois ensaios clínicos presentes

nesta revisão integrativa estudaram a utilização de antibióticos no manejo da EAR, o hiclato de doxiciclina⁵, em aplicação tópica única, e a penicilina G potássica²⁸, em aplicação tópica quatro vezes ao dia. A doxiciclina mostrou-se eficaz na redução da dor causada pela úlcera, promovendo recuperação acelerada, e a penicilina G potássica também atuou no alívio da dor e auxiliou, ainda, na redução do tamanho da úlcera.

Regimes tópicos e sistêmicos de tetraciclinas têm sido utilizados no manejo da EAR, não somente devido às suas propriedades antimicrobianas, mas também devido a outras propriedades, tais como inibição da produção de prostaglandinas, supressão de leucócitos, inibição de colagenases e gelatinases²⁸. Quanto à utilização de penicilinas, embora o mecanismo de ação na EAR permaneça indefinido, acredita-se que a eficácia esteja relacionada aos efeitos do antibiótico contra o *Streptococcus* spp⁵.

Substâncias anti-inflamatórias esteroides e não esteroides, como a pomada de dexametasona (uso tópico)¹⁷, a pasta de amlexanox (uso tópico)³³ e a combinação de levamisol e prednisolona (uso sistêmico)³⁴, também foram utilizadas no tratamento da estomatite aftosa recorrente.

Todos esses estudos consistiram em ensaios clínicos com satisfatórios efeitos para o tratamento da condição. A pomada de dexametasona foi testada quanto à aplicação tópica três vezes ao dia, apresentando resultados satisfatórios na redução do tamanho e tempo de duração das úlceras e aceleração da

cicatrização. A pasta de amlexanox, aplicada quatro vezes ao dia, foi eficaz na redução do tamanho da úlcera, alívio da dor, redução do eritema e exsudação. O levamisol, um imunopotenciador, também foi eficaz no tratamento do EAR quando administrado sozinho (comprimidos de 50 mg) e quando administrado em combinação com a prednisolona (50 mg de levamisol e 5 mg de prednisolona), com resultados mais promissores no último caso.

Dois estudos compararam os efeitos terapêuticos de produtos naturais com os efeitos de fármacos convencionais. Quando se comparou os efeitos terapêuticos da prednisolona com os da colchicina no tratamento da EAR (uso sistêmico), as duas terapias tiveram uma eficácia semelhante, no entanto, a colchicina (5 mg) foi associada com efeitos colaterais mais frequentes, dessa forma, a prednisolona parece ser uma alternativa melhor na redução dos sinais e sintomas da doença²⁹.

Em contrapartida, quando se comparou os efeitos do uso do açafrão com a triancinolona (uso tópico), apesar dos dois tratamentos apresentarem eficácia semelhante, recomendou-se o uso do açafrão, considerando que a triancinolona não pode ser utilizada por longos períodos devido ao fato de ser um anti-inflamatório esteroide³².

A presente revisão agregou ainda outras substâncias e terapias, como a administração sistêmica de ascorbato, que se mostrou eficaz no manejo da EAR com diminuição da frequência de aparecimento de lesões e diminuição da severidade de episódios, contudo, os autores concluíram que os resultados são preliminares, havendo a necessidade de novos estudos18; a suplementação sistêmica polivitamínica, que não mostrou resultados satisfatórios quanto à diminuição de novos episódios de úlceras³¹; a terapêutica sistêmica com ômega 3, que resultou em diminuição dos surtos mensais de EAR após terapia por três meses, além de diminuir a dor e a média de duração dos episódios36; a aplicação tópica de diosmectite combinado com pasta de fator de crescimento fibroblástico, que se mostrou eficaz na diminuição da dor e promoção da cicatrização da mucosa bucal¹⁶; a administração tópica de pastilhas de simbióticos (pacientes instruídos a mastigar a pastilha), que também se mostrou eficaz quanto à diminuição do número de úlceras por episódios e redução do tamanho das úlceras³⁵.

Outra modalidade de tratamento, apresentada por três artigos, foi o uso de laser de baixa potência (Quadro 3), considerada uma alternativa de tratamento por oferecer melhor resposta inflamatória com redução de edema e de dor, além da bioestimulação celular para regeneração tecidual³9. Prasad e Pai¹9 analisaram o efeito da aplicação de uma única sessão de laser de ${\rm CO}_2$ no alívio da dor provocada pela úlcera, e concluíram que esse tratamento foi eficaz, além de diminuir o tempo de cicatrização da úlcera. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo conduzido por Aggarwal et al.³7, com me-

lhor tempo de cicatrização completa das úlceras e com alívio da dor imediata. Albrektson et al. 38 também avaliaram a eficácia do *laser* de baixa potência no alívio da dor característica dos episódios de EAR com a apresentação de resultados analgésicos em relação ao tratamento placebo e relatos de alívio da dor em atividades do cotidiano, como ao comer, beber ou escovar os dentes, alcançando o valor zero na escala visual analógica (VAS) no terceiro dia da aplicação.

A maioria dos estudos foi realizada em pacientes adultos, sendo que apenas um foi realizado em adolescentes. O tipo de úlcera mais frequentemente tratado foi a estomatite aftosa recorrente menor de causa idiopática. Dos 23 estudos analisados, 22 são classificados como ensaios clínicos e um como revisão sistemática³⁰.

Os estudos analisados apresentaram alguns vieses que podem ter influenciado os resultados, dentre eles, a falta de cálculo amostral, a ausência de grupo controle, a falta de randomização ou não explicitação dos critérios de randomização, as perdas amostrais não especificadas e a falta de cegamento ou cegamento incompleto. Dessa forma, verifica-se a necessidade da realização de estudos mais robustos com as sustâncias testadas para a obtenção de um nível de evidência científica mais consistente.

Considerações finais

Uma grande variedade de substâncias e/ou terapias tem sido estudada como tratamento da estomatite aftosa recorrente, havendo, muitas vezes, a apresentação de satisfatórios resultados quanto ao fármaco ou à terapêutica utilizados.

O presente estudo sugere cautela quanto à indicação das terapias no manejo da EAR, considerando as terapias tópicas como um todo, desde os medicamentos naturais até a terapia com *laser*, opções eficazes de tratamento e com menores possibilidades de efeitos colaterais.

Quanto aos tratamentos sistêmicos, este estudo considerou pertinente o mencionado em uma revisão sistemática previamente publicada, que atesta que os resultados permanecem inconclusivos no que diz respeito às melhores intervenções sistêmicas para a estomatite aftosa recorrente.

Abstract

Objective: To perform an integrative review of scientific publications on the treatment of recurrent aphthous stomatitis, seeking resources to guide the clinical practice in the management of this condition. Literature review: The recurrent aphthous stomatitis is characterized by the appearance of ulcers in the oral mucosa, which are presented as painful lesions and lead to a negative impact on the quality of life of patients. This study performed a search on recurrent aphthous stomatitis

in the following databases: PubMed (National Center for Biotechnology Information and National Library of Medicine), The Cochrane Library, and SCOPUS (The Scopus Cited Reference Expansion), using the following keywords: recurring aphthous stomatitis OR recurrent aphthous stomatitis OR recurrent aphthous ulcer OR recurrent aphthous ulceration AND treatment. Twenty--three studies were selected according to inclusion and exclusion criteria applied. These studies identified the use of several drugs, ranging from herbal remedies to laser for both topical and systemic use, with satisfactory results for the management of recurrent aphthous stomatitis. Final considerations: This study considered topical treatments, as a whole, an effective treatment option with less potential for side effects. Regarding the systemic therapies, the results remain inconclusive.

Keywords: Aphthous stomatitis. Treatment. Pathology.

Referências

- Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006;12(1):1-21.
- Shulman JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. J Oral Pathol Med 2004; 33(9):558-66.
- Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am 2005; 49(1):31-47, vii-viii.
- Besu I, Jankovic L, Magdu IU, Konic-Ristic A, Raskovic S, Juranic Z. Humoral immunity to cow's milk proteins and gliadin within the etiology of recurrent aphthous ulcers? Oral Dis 2009; 15(8):560-4.
- Vijayabala GS, Kalappanavar AN, Annigeri RG, Sudarshan R, Shettar SS. Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013; 116(4):440-6.
- Mills MP, Mackler BF, Nelms DC, Peavy DL. Quantitative distribution of inflammatory cells in recurrent aphthous stomatitis. J Dent Res 1980; 59(3):562-6.
- Wray D, Charon J. Polymorphonuclear neutrophil function in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 1991; 20(8):392-4.
- Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko J. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 2001; 30(5):275-80.
- Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Konttinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). J Oral Pathol Med 2000; 29(1):19-25.
- Belenguer-Guallar I, Jimenez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. J Clin Exp Dent 2014; 6(2):e168-74.
- Tabolli S, Bergamo F, Alessandroni L, Di Pietro C, Sampogna F, Abeni D. Quality of life and psychological problems of patients with oral mucosal disease in dermatological practice. Dermatology 2009; 218(4):314-20.
- Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int 2000; 31(2):95-112.
- Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of

- recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 2012; 41(2):149-52.
- Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. Am J Health Syst Pharm 2001; 58(1):41-50; quiz 51-3.
- Greenberg MS, Pinto A. Etiology and management of recurrent aphthous stomatitis. Curr Infect Dis Rep 2003; 5(3):194-8.
- 16. Jiang XW, Zhang Y, Zhang H, Lu K, Yang SK, Sun GL. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013; 116(5):570-5.
- Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q, Chen J, Wang L et al. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. Am J Med 2012; 125(3):292-301.
- Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima T. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. Acta Paediatr 2010; 99(3):442-5.
- Prasad R, Pai A. Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013; 116(2):189-93.
- McGrath JM. Systematic and integrative reviews of the literature: how are they changing our thoughts about practice? J Perinat Neonatal Nurs 2012; 26(3):193-5.
- 21. Pourahmad M, Rahiminejad M, Fadaei S, Kashafi H. Effects of camel thorn distillate on recurrent oral aphthous lesions. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8(5):348-52.
- Hamdy AA, Ibrahem MA. Management of aphthous ulceration with topical quercetin: a randomized clinical trial. J Contemp Dent Pract 2010; 11(4):E009-16.
- 23. Babaee N, Mansourian A, Momen-Heravi F, Moghadamnia A, Momen-Beitollahi J. The efficacy of a paste containing Myrtus communis (Myrtle) in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. Clin Oral Investig 2010; 14(1):65-70.
- 24. Jiang XW, Zhang Y, Song GD, Li FF, Peng HY, Yang SK et al. Clinical evaluation of allicin oral adhesive tablets in the treatment of recurrent aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012 Apr; 113(4):500-4.
- 25. Jiang XW, Zhang Y, Zhu YL, Zhang H, Lu K, Li FF et al. Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013; 115(2):212-7.
- 26. He Y, Gong D, Zhu R. The efficacy of Kasmitad gel in the management of recurrent minor aphthous ulceration. Kuwait Med J 2014; 46(2):124-9.
- 27. Bechir A, Sirbu R, Pacurar M, Podariu AC, Monea M, Bechir ES et al. The effect of collagenic gels with marine algae extracts mixtures in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Revista de Chimie 2014; 362-8.
- 28. Zhou Y, Chen Q, Meng W, Jiang L, Wang Z, Liu J et al. Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 109(4):561-6.
- Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: a double-blind randomized clinical trial. Clin Invest Med 2010; 33(3):E189-95.
- 30. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J et al. Systemic interventions for recurrent

- aphthous stomatitis (mouth ulcers). Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD005411.
- 31. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET et al. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. J Am Dent Assoc 2012; 143(4):370-6.
- 32. Halim DS, Abdullah NA, Alam MK, Samsee SNB, May TS. Comparasion of the effectiveness between virgin coconut oil (VCO) and triamcinolone for treatment of minor recurrent aphthous stomatitis (RAS). Int Med J 2014; 21(3):319-20.
- 33. Bhat S, Sujatha D. A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste: a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial. Indian J Dent Res 2013; 24(5):593-8.
- 34. Sharda N, Shashikanth MC, Kant P, Jain M. Levamisole and low-dose prednisolone in the treatment of reccurent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 2014; 43(4):309-16.
- 35. Aswath N, Praveen Kumar ST, Raghavendra Jayesh S, Manigandan T, Sarumathi T. A randomized, open label, clinical study of synbiotics in patients with recurrent minor aphthous ulcers. Res J Pharm Biol Chem Sci 2014; 5(2):1900-5.
- 36. El Khouli AM, El-Gendy EA. Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2014; 117(2):191-6.
- 37. Aggarwal H, Singh MP, Nahar P, Mathur H, Gv S. Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers a sham controlled, split mouth follow up study. J Clin Diagn Res 2014; 8(2):218-21.
- 38. Albrektson M, Hëadstrom L, Bergh H. Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2014; 117(5):590-4.
- 39. Yarak S, Okamoto OK. Biostimulation effects of low power laser in the repair process. An Bras Dermatol 2010; 85(6):849-55.

Endereço para correspondência:

Anna Clara Fontes Vieira Campus Universitário do Bacanga Av. dos Portugueses, 1.996 65080-805 São Luís, MA Telefone: (098) 8813-9386 E-mail: clara afv@hotmail.com

Recebido: 15/12/14. Aceito: 15/05/15.