

Úlceras Aftosas Recorrentes e sua possível associação ao estresse

José Alexandre da Rocha Curvelo¹

Dennis de Carvalho Ferreira²

Flavia Cristina Rosas de Carvalho³

Maria Elisa Rangel Janini⁴

Resumo

A lesão de afta é considerada a alteração mais comum da mucosa oral em humanos e se caracteriza por uma lesão circular, claramente definida, dolorosa, com centro necrótico, bordas elevadas e halo eritematoso. Até hoje, não ocorreu a caracterização de um agente etiológico específico para essa afecção. No entanto, várias são as referências, na literatura, que consideram o estresse um dos fatores predisponentes para sua patogenia. Visando a estabelecer uma correlação entre esses processos, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos do estresse no sistema imunológico e a possível atuação desse sistema na origem das lesões de afta.

Palavras-chave: afta; úlceras aftosas recorrentes – estresse; psiconeuroendocrinologia – sistema imunológico – proteínas de choque térmico.

INTRODUÇÃO

A lesão de afta representa a alteração da mucosa oral mais comum em humanos (SHIP; ARBOR, 1996). A palavra vem do grego “*apthai*”, que significa queimar ou atear fogo. Segundo alguns relatos, Hipócrates já usava esse termo há 2.500 anos, para se referir às lesões dolorosas que afetavam a boca (SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2002).

Na apresentação clínica mais comum da afta, segundo Ship e Arbor (1996), ela é descrita como uma lesão recorrente, circular, claramente definida, pequena, dolorosa, com centro

necrótico e superfície rasa, bordas elevadas e halo eritematoso. Até o momento, não houve a identificação e a caracterização de agentes etiológicos específicos para a afta, embora muitas considerações tenham sido realizadas em relação a alterações imunológicas e fatores predisponentes.

Várias são as referências ao estresse como um dos fatores predisponentes para a patogenia das aftas. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre os efeitos do estresse sobre o sistema imunológico e a possível atuação desse sistema na origem das lesões aftosas.

Especialista em Estomatologia pela UFRJ; Mestrando em Microbiologia – UFRJ

² Doutorando. Programa de Pós-graduação em Microbiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Professor do Departamento de Microbiologia - Setor de DST. Universidade Federal Fluminense – UFF

³ Mestre em Patologia Bucal – dental. Professor de Propeleutia Clínica I. Universidade Severino Sombra.

⁴ Doutor em Patologia Oral. Chefe do Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral. Faculdade de Odontologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Correspondência para / Correspondence to:

José Alexandre da Rocha Curvelo
Rua Siqueira Campos, 143/923, bloco E
22031-070. Rio de Janeiro – Rio de Janeiro – Brasil.
Tel.: (21) 2548-5910 / 9382-3619
E-mail: alexandrecurvelo@hotmail.com

REVISÃO DA LITERATURA

Úlcera Aftosa Recorrente (UAR)

A primeira descrição clínica válida para a afta foi realizada por Mickulicz e Kümmele em 1888. Desde então, a maioria dos autores a considera como uma entidade multifatorial, desencadeada por fatores precipitantes associados a alguma alteração imunológica da mucosa oral. Conforme a intensidade e a persistência dessa situação, essas úlceras podem se converter em lesões recidivantes e passam a ser denominadas Úlceras Aftosas Recorrentes (UAR) (PACHO SAAVEDRA; PIÑOL JIMENES, 2005).

Apesar de ser considerada a alteração de mucosa oral mais comum em humanos, sua prevalência varia de acordo com a população estudada. Ship e Arbor (1996) indicaram a prevalência de 5 a 25% para a população em geral, e até 60% para estudantes de medicina, o que sugere que o aumento da incidência das UAR e a severidade de sua expressão podem estar associados a fatores de ordem social.

Devido à ausência de exames bioquímicos e histopatológicos específicos, o diagnóstico normalmente se baseia na história do paciente e na apresentação clínica de suas lesões (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINA, 2002). Porém Piskin e colaboradores (2002) constataram, em seus estudos, um nível consideravelmente reduzido de cobalamina no soro dos pacientes com UAR, e sugeriram que o nível dessa vitamina fosse considerado como um marcador laboratorial válido para o diagnóstico.

Clinicamente, as UAR foram divididas em três tipos distintos: a ulceração aftosa recorrente menor, maior e herpetiforme (REGEZI, 2003; SAPP, 2004). A apresentação clínica mais comum, é a forma menor, responsável por 80% de todas UAR. Essas lesões são chamadas de Aftas de Mickulicz, ou Síndrome de Mickulicz, caracterizando-se por lesões circulares ou ovóides, com base crateriforme, circundadas por um halo eritematoso. Têm, normalmente, menos de cinco milímetros de diâmetro, são cobertas com uma pseudomembrana branca acinzentada e se localizam em mucosa não ceratinizada (PORTER et al., 2000).

A forma maior das UAR é chamada afta de Sutton, ou síndrome de Sutton, e clinicamente se apresenta com sintomatologia severa, embora sua incidência seja rara, representando aproximadamente 10% dos casos. As propriedades das aftas de Sutton são semelhantes às das aftas de Mickulicz, porém as lesões possuem mais de 5,0 mm de diâmetro, podem durar até seis semanas e normalmente deixam cicatrizes (PACHO SAAVEDRA; PIÑOL JIMENES, 2005).

Os tipos de UAR menos comuns são denominados úlceras herpetiformes, que se apresentam como grupos de úlceras puntiformes que podem ocorrer em toda a cavidade oral. As lesões se manifestam com tamanho reduzido (cerca de 2 mm) e grande quantidade, e podem coalescer, produzindo uma lesão larga e irregular que pode durar até 10 dias. Apesar do nome e de suas características, o vírus do herpes simples (HSV) não foi identificado nessas lesões (SHIP; ARBOR, 1996).

Independentemente da classificação, as UAR foram divididas por Scully, Gorsky e Lozada-Nur, (2002), conforme seu curso clínico, em três estágios distintos, denominados pré ulcerativo, ulcerativo e reparativo.

A etiologia das UAR é mundialmente descrita como um processo multifatorial, determinado por uma alteração imunológica de base, associada a fatores predisponentes. Entre esses fatores, destacam-se as alterações sistêmicas, as alterações genéticas, os fatores infecciosos e as hipovitaminoses (POUTER et al., 2000). Pacho Saavedra e Piñol Jimenes (2005) acrescentaram ainda os agentes alimentícios, traumáticos e psicológicos, sendo esse último constituído por ansiedade, depressão e estresse.

Toda essa obscuridade relacionada à etiologia das aftas recorrentes é o que conduz aos métodos amplamente empíricos dos tratamentos atualmente utilizados (SMITH; WRAY, 1999; MCBRIDE, 2000).

Estresse

O termo *stress* foi introduzido por Henle Seyle em 1936 e se caracteriza por alterações fisiológicas frente a situações que requerem uma resposta orgânica mais forte que a usual. Desde

1911, Cannon chamava o estado fisiológico de equilíbrio de “*homeostase*”, dizendo que sua manutenção no organismo era determinada por um sistema preciso de retroalimentação (*feedback*) e de autoregulação, garantindo, assim, um funcionamento orgânico normal e regular (RODRIGUES; GASPARINI, 1992).

Considera-se estresse, então, a alteração dos parâmetros regulares que força o organismo a efetuar reações maiores do que as que normalmente aconteceriam para a manutenção dessa homeostase. Convencionou-se usar o termo “*estressor*” para identificar o estímulo, e “*reação de estresse*” para definir o comportamento que o organismo manifesta em decorrência desse processo (VASCONCELOS, 2002). Esse processo fisiológico é o conceito básico sobre o qual uma ciência denominada Psiconeuroendocrinologia, estabelecida há cerca de 20 anos, estrutura sua ação, visando a restabelecer a compreensão do vínculo entre aparelho psicológico e os sistemas vascular, nervoso e endócrino (FLESHNER; LAUDENSLAGER, 2004).

O processo fisiológico do estresse, independentemente de sua causa, desencadeia uma reação orgânica que ocorre sempre dentro de uma estrutura chamada circuito de estresse, ou eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Os estímulos aferentes atravessam o mesencéfalo e o sistema límbico, chegando ao tálamo e aos núcleos hipotalâmicos, que sintetizam hormônios responsáveis pela ativação ou inibição de outros hormônios (fatores ativadores ou inibidores). Dentre esses fatores, destaca-se o fator ativador corticotrófico (CRF), que, uma vez liberado, segue por via sanguínea até a adeno-hipófise, que atuará na regulação de todos os hormônios tróficos. Dentre os hormônios tróficos, o ACTH ou hormônio adrenocorticotrófico funcionará como um mensageiro para a liberação de corticosteróide, que será o responsável pelo preparo do organismo para a reação de estresse.

Esses hormônios “*preparadores*” dividem-se em mineralocorticóides (MC) e glicocorticóides (GC), ambos com objetivos semelhantes, mas mecanismos de ação completamente distintos. Guiados pelo mesmo processo, vários outros hormônios passam a ser secretados, entre eles, as catecolaminas, que são fortemente

associadas ao estresse. O grupo das catecolaminas é composto pela adrenalina e a noradrenalina e são hormônios de origem neurosecretora, ou seja, não dependem dos fatores liberadores (VASCONCELOS, 2002).

Em 1965, Seyle resumiu o processo biológico de estresse em três estágios: a apresentação do estímulo (estressor), a mobilização do organismo frente ao estímulo (estresse ou reação de estresse) e a criação de formas fisiológicas para restabelecer a homeostase. Esse processo foi denominado Síndrome da Adaptação Geral e consiste de três fases: alarme, resistência e exaustão.

A fase de alarme se caracteriza como uma reação de emergência, com descarga adrenérgica e noradrenérgica e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Até esse ponto, a eliminação do estressor é suficiente para que as reações de estresse regridam. Porém, se as reações fisiológicas se mantiverem, a fase de resistência é determinada. A partir da fase de resistência, se os estímulos estressores não regredirem e se tornarem crônicos, a fase de exaustão é estabelecida e pode desencadear situações, como o retorno para a fase de alarme, falhas no sistema imunológico, a perda dos mecanismos adaptativos e de reservas e o óbito (RODRIGUES; GASPARINI, 1992; VASCONCELOS, 2002).

A fase de alarme, mesmo implicando uma atividade exacerbada e uma descarga mais intensa de hormônios, representa uma reação normal e natural do comportamento adaptativo. Dessa forma, essa fase pode ser chamada de “Eustress”, se, após o estímulo e as respostas, o restabelecimento da homeostase for imediato, ou “Distress”, quando essa situação perdurar e tornar-se refratária, podendo evoluir para as demais fases da Síndrome da Adaptação Geral (VASCONCELOS, 2002).

Estresse e sistema imunológico

As mudanças fisiológicas ocasionadas por estressores têm como finalidade auxiliar o indivíduo a lidar com a situação (LERESCHE; QWORKIN, 2002). Entretanto, a ativação crônica dessas reações resulta no aumento da produção de glicocorticóides e de catecolaminas.

Os receptores de glicocorticóides, expressos em uma grande variedade de células do sistema imunológico, ligam-se ao cortisol e interferem na atividade das citocinas e na produção celular. Os receptores adrenérgicos ligam-se à adrenalina e à noradrenalina e induzem a transcrição de genes codificados para a produção de diversas citocinas. Essas mudanças na expressão gênica criam alterações imunológicas com magnitude suficiente para causar implicações na saúde (PADGETT; GLASER, 2003).

Os corticosteróides são moléculas lipofílicas e ultrapassam facilmente a membrana plasmática. Existem dois tipos de receptores para esses hormônios nas diversas células do corpo: os receptores para glicocorticóides (RG) e os receptores para mineralocorticóides (RM). Considerando que os corticosteróides têm uma afinidade superior com os RM, conclui-se que, em baixa concentração, esses hormônios se ligam aos RM, e somente em altos níveis circulantes os RG são ocupados. Como, nas células do sistema imunológico, os receptores primários de corticosteróides são os RG, Marchetti e colaboradores (2001) concluíram que a influência dos corticosteróides sobre o sistema imunológico é mediada pelo RG. Dessa forma, os RG expressos e suas ligações são determinantes para a regulação da produção de citocinas pelas células imunológicas (ELENKOV, 1996) e para a estabilização do tráfego e da proliferação celular (PADGETT; GLASER, 2003).

Outra observação sobre a relação entre sistema nervoso simpático e o sistema imunológico é feita por Felten e colaboradores (1992) sobre o trajeto das fibras dos nervos simpáticos noradrenérgicos, que se estendem desde o sistema nervoso central até os órgãos linfóides, determinando a estreita relação entre as sinapses terminais dessas fibras, com a liberação noradrenérgica para as células imunológicas periféricas. Essa interação é bidirecional, pois as citocinas produzidas por essas células imunológicas regulam a atividade hipotalâmica, como a Interleucina 1 (IL-1), estimulando a liberação do fator ativador de corticotrofina (CRF) e atuando diretamente no

eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (GLASER; KIECOLT-GLASER, 2005).

Enquanto os estímulos estressores crônicos são deletérios para a função imunológica, os estressores de natureza fugaz (eustress) podem aumentar a resposta imune (BELLARDELLI; FERANTINI, 2002; PADGETT; GLASER, 2003). Estudos com ratos expostos a estressores muito curtos demonstram que a resposta cutânea de hipersensibilidade tipo IV, em decorrência a apresentação de antígeno, foi significativamente maior, se comparada ao grupo de controle (DHAHBAR, 2003). Em humanos, foi constatado por Altemus e colaboradores (2001) que, sob estressores curtos, existe um aumento significativo tanto da atividade das células Natural Killer (NK) quanto no número absoluto de alguns tipos de leucócitos (SEGERSTROM; MILLER, 2004),

Estresse, sistema imunológico e UAR

A influência do estresse, na etiologia da UAR é um assunto controverso. Essa correlação foi reportada num estudo epidemiológico realizado no Kuwait por Favaro (2004), em que foi avaliada a prevalência das UAR entre populações das cidades e do deserto. O estudo verificou que a prevalência das UAR nos beduínos é menor (5%) que a encontrada nos habitantes urbanos (22%), o que foi creditado à qualidade de vida e a estressores do ambiente urbano.

Em 2004, Soto Araya, Rojas Alcayaga e Esguep demonstraram que o nível de estresse em pacientes portadores de UAR é quase o dobro (61%) do encontrado no grupo de controle. Os estudos de Andrews e Hall (1990) sobre os efeitos da hipnose e do treinamento autógeno revelaram uma diminuição significativa do número de úlceras recorrentes. Entretanto, os demais padrões de associações entre estresse e sistema imunológico não foram conclusivos em nenhum dos trabalhos.

Pedersen (1989), utilizando um questionário de ajustamento social e uma escala análoga visual, na qual o paciente quantificava seu próprio nível de estresse na semana anterior ao aparecimento da úlcera, não encontrou correlação entre os episódios de UAR e quadros de estresse. Entretanto, a metodologia empregada

e os dados obtidos podem não ser suficientes para se descartar o estresse como possível agente etiológico para as UAR (PEDERSEN, 1989).

Considerando a controvérsia sobre o papel do estresse na etiologia das UAR, este trabalho diferenciou as possíveis alterações imunológicas derivadas do estresse em três mecanismos distintos identificados como resposta imunológica humoral, resposta imunológica celular e reação imunológica cruzada, mediada por proteínas de choque térmico (*Heat Shock Protein*).

· Resposta imunológica humoral

Rohrman, Hennig e Netter (2000) constataram que os baixos níveis de Imunoglobulina A (IgA) na saliva de pacientes em condições de estresse podem estar associados às doenças da cavidade oral, como cárie, gengivite, estomatite e UAR, além de amidalite, faringite e bronquite. Vicente e colaboradores (1996) determinaram o aumento significativo dos níveis salivares das imunoglobulinas G, A, D e E, nos pacientes com UAR e a diminuição dos níveis séricos da subclasse 2 da IgG, o que foi confirmado em estudos com ratos sob estresse, que demonstraram uma desregulação humoral relacionada a imunoglobulinas G (HOURI-HADDAD et al., 2003). Segundo Maksomovskaia e colaboradores (1995), essas imunoglobulinas seriam liberadas em resposta ao aumento da virulência da flora local, em decorrência da desordem imunológica de base relacionada a células T e B, que é estabelecida durante o quadro clínico das UAR, sendo, dessa forma, um produto das lesões aftosas e não a origem delas.

Além das imunoglobulinas, alterações na concentração de duas estruturas humorais se destacam como possíveis agentes envolvidos no aparecimento das lesões aftosas: o fator de necrose tumoral α (TNF α) e a Interleucina 10 (IL-10).

Para Natah e colaboradores (2000a), o TNF α é uma citocina que se caracteriza por ser o principal mediador inflamatório, que induz o início do processo da inflamação e tem sua concentração local significativamente aumentada nos quadros de UAR ativa.

A IL-10, entre todas as citocinas estudadas, é a única que reduz sua concentração local nos quadros clínicos de úlceras aftosas. Essa interleucina é conhecida como fator inibidor da síntese de citocinas e tem função imunoreguladora, estimulando a proliferação epitelial para o processo de reparação. Sugere-se, então, que a diminuição de sua concentração seja o fator responsável pelo prolongamento do quadro clínico e conseqüente ulceração (BRUNO et al., 1998).

Agentes que atuam na inibição da síntese de TNF α , como a talidomida e a pentoxifilina, podem ser indicados como agentes preventivos e terapêuticos, e, para alguns autores, são consideradas eficazes em 90% dos casos (MACPHAIL, 1997; SCULLY; GORSKY; LOZADA-NUR, 2002; CHIAPELLI; CAJULIS, 2004)

· Resposta imunológica celular

Savage e colaboradores (1988) demonstraram a anormalidade na resposta imunológica celular dos pacientes com UAR, e evidenciaram o aumento significativo de linfócitos T CD8+ conjuntamente com o decréscimo das células T CD4+ em pacientes com a doença ativa. Smith e Wray (1999) também demonstram diferentes proporções entre linfócitos CD4+ e CD8+ nas diferentes fases das UARs com uma proporção de 2:1 na fase pré-ulcerativa, 1:10 na fase ulcerativa e 10:1 na fase reparativa. Esta incoerência na proporção linfocitária pode sugerir a associação da UAR com alguma imunodeficiência primária (LANDESBURG et al., 1990). Poulter e Lehner (1989) e Bruno e colaboradores (1998) propuseram que a UAR seja o resultado da produção anormal de citocinas localizadas na mucosa oral, associada a um trauma clínico ou subclínico, o que ocasionaria um aumento da intensidade da resposta imunológica celular devido ao excesso de citocinas, direcionada a áreas focais da mucosa, o que justificaria aspectos auto-inflamatórios das lesões.

Testes laboratoriais do sangue periférico em pacientes com UAR constataram uma queda significativa dos valores absolutos de linfócitos B, do índice de marginação espontânea de

fagócitos e da atividade dos linfócitos NK (SISTIG et al., 2001).

O aumento de IL-2, responsável pela ativação das células NK, no plasma dos indivíduos com UAR ativa, assim como a sua diminuição nos períodos de remissão podem sugerir um mecanismo de auto-imunidade (SUN et al., 2000).

Considerando-se a atividade antiviral dos linfócitos NK, associações já foram feitas com antígenos virais como Herpes Zoster (HZV) e Citomegalovírus (CMV), porém nenhuma confirmação ainda foi evidenciada em estudos controlados (JURGE et al., 2006).

Dos cinco tipos de linfócitos T, os fenótipos Th1 e Th2 são os mais envolvidos nas respostas de inflamação aguda na cavidade oral, sendo os Th1 associados diretamente à imunidade celular e às células Th2 envolvidas em determinados aspectos da imunidade humoral. Borra e colaboradores (2004) sugeriram que linfócitos Th3 e a alteração do equilíbrio imunológico entre as respostas celulares podem contribuir para diminuir a tolerância oral e desencadear uma resposta citotóxica direcionada a antígenos comuns à cavidade oral e ao epitélio normal, o que favoreceria o aparecimento das UAR.

· Reação cruzada por proteínas de choque térmico (***Heat Shock Protein***)

As proteínas de choque térmico (***heat shock protein***) (PCT) constituem uma classe especial de proteínas que são induzidas pelo aumento da temperatura corporal, além de diversas outras situações. Smith e Wray (1999) sugeriram que uma reação imunológica cruzada, mediada por essa classe de proteínas, pode agir como agente etiológico para as aftas recorrentes.

Eversole (1997), em seus estudos sobre peptídeos específicos da PCT 65-kd, derivados de micobactérias, relatou que essa proteína pode estimular macrófagos em pacientes com UAR, formando uma reação cruzada com a PCT 60-kd humana, que assumiria papel de antígeno e desencadearia uma resposta citotóxica cruzada e auto-imunológica. De qualquer forma, essa hipótese só se confirmaria na expressão dessa

proteína pelas células epiteliais da mucosa oral, o que não é bem documentado (PORTER et al., 2000; LOTTERMANN et al., 2003).

Flesner e Laudenslager (2004) mencionam outra PCT, denominada Hsp 72, altamente induzida pelo estresse. Os efeitos dessa proteína são contextuais e podem levar desde a uma diminuição da produção de citocinas até à estimulação significativa da produção das citocinas inflamatórias, com conseqüente ativação da resposta imunológica inata. Essa Hsp 72, liberada sob ação de estressores, talvez funcione como um mensageiro de estresse para o sistema imunológico, com a finalidade de estimular resposta imunológica para uma possível necessidade. Essa desregulação humoral pode levar ao surgimento de ulcerações auto-imunológicas (SEONG; MATZINGER, 2004).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O termo estresse, apesar de perfeitamente integrado no vocabulário coloquial, normalmente não é usado de forma correta, pois quase sempre se refere às fontes, fatores ou causas do estresse, e não ao seu mecanismo. Na própria literatura científica, não é incomum encontrar o termo referindo-se ao estímulo ou à reação, e não ao processo. Eventualmente, essa falta de conhecimento sobre o assunto pode reforçar características exclusivamente cognitivistas e remeter a situação de falta de credibilidade, prejulgamentos e mitos populares.

Alguns autores como Altemus e colaboradores (2001), Bellardelli e Ferantini (2002), e Padgett e Glaser (2003) acreditam que o eustress (estressores de natureza fugaz) pode aumentar a resposta imunológica de alguma forma e que apenas o distress (estressor crônico) possui natureza deletéria para a saúde.

Apesar da controvérsia sobre o papel direto do estresse na etiologia das UAR, parece evidente a associação dessas lesões com alterações do sistema imunológico, e também a relação dessas alterações imunológicas com o mecanismo de estresse.

É provável que a existência de uma desregulação do sistema imunológico originada por estresse possa levar ao surgimento da UAR. Essa desregulação na imunidade é endossada pela psiconeuroendocrinologia, que evidencia, em seus estudos, alterações em praticamente todos os níveis da resposta imunológica, que foram catalogadas neste tra-

balho como alterações da resposta humoral, da resposta celular e alterações por reação cruzada com PCT. Entretanto, apesar da grande quantidade de estudos que vêm sendo realizados com o objetivo de determinar um ou mais agentes etiológicos definitivos para a UAR, a falta de padronização dessas pesquisas dificulta a obtenção de resultados conclusivos.

Recurrent Aphthous Ulcers and a possible association with stress

Abstract

Aphthous lesions are considered the most common oral mucosal disease known to humans beings; its regular presentation is round lesions, clearly defined, painful ulcers with shallow necrotic center; raised margins and erythematous haloes. Up to now, no evidence of any single etiologic factor has been reported, however lots of studies consider stress a predisposing factor for its pathogenesis. Trying to reach a connection between both situations, this paper pains a literature review about the effects of stress in immune dysfunction, and its possible role in aphthous lesions pathogenesis

Keywords: Aphtha; Recurrent aphthous ulcers- Stress; Psychoneuroimmunology- Immune system- Heat shock protein.

REFERÊNCIAS

- ALTEMUS, M. et al. Stress induced changes in skin barrier function in healthy women. ***J. Invest. Dermatol.***, New York, v.117, p.309-317, 2001.
- ANDREWS, V.H.; HALL, H.R. The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. ***Psychosom. Med.***, Hagerstown, v.52, p.526-535, 1990.
- BELARDELLI, F.; FERRANTINI, M. Cytokines as a link between innate and adaptative antitumor immunity. ***Trends Immunol.***, Oxford, v.23, p.201-208, 2002.
- BORRA, R.C. et al. The Th1/Th2 immune type response of the recurrent aphthous ulceration analysed by c DNA microarray. ***J. Oral Pathol. Med.***, Copenhagen, v.33, p.140-146, 2004.
- BRUNO, I.J. et al. Elevated levels of inyterferon Gamma, tumor necrosis factor alpha, Inteleukins 2,4and 5, but not Inteleukin 10, are presents in recurrent aphthous stomatitis. ***Arch. Dermatol.***, Chicago, v.134, p.827-831, 1998.
- CHIAPELLI, F.; CAJULIS, O.S. Pscobiologic views on stress related oral ulcers. ***Quintessence Int.***, Berlin, v.35, p.223-227, 2004.
- DHABHAR, F.S. Stress, leukocyte trafficking and the augmentation of skin immunefunction. ***Ann. NY Acad. Sci.***, New York, v.992, p.1-13, 2003.
- ELENKOV, I. Modulatory effects of glucocorticoids and cathecolamines on human interleukin-12 an 10 production: clinical implication. ***Proc. Assoc. Am. Phys.***, Cambridge, Mass., v.108, p.374-381, 1996.
- EVERSOLE, R.L. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. ***Semin. Cutan. Med. Surg.***, Philadelphia, v.16, p.284-294, 1997.
- FAVARO, D.M. Ulceração aftosa recorrente em crianças: revisao I: classificação, aspectos clíni-

- cos, epidemiologia, etiologia. *R. Clin. Pesq. Odontol.*, Curitiba, v.1, p.11-16, 2004.
- FELTEN, S.Y. et al. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid organs. *Chem. Immunol.*, Basel, v.52, p.25-48, 1992.
- FLESHNER, M.; LAUDENSLAGER, M.L. Psyconeuroimmunology: then and now. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.*, Thousand Oaks, v.3, p.114-130, 2004.
- FRAIHA, P.M.; BITTENCOURT, P.G.; CELESTINA, L.R. Estomatite aftosa recorrente. *R. Bras. Otorrinolaringol.*, São Paulo, v.68, p.571-578, 2002.
- GLASER, R.; KIECOLT-GLASER, J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.*, London, v.5, p.243-251, 2005.
- HOURI-HADDAD, Y. et al. The effect of chronic emotional stress on the humoral immune response to Porphyromonas gingivalis in mice. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.38, p.204-209, 2003.
- JURGE, S. et al. Number VI recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.*, Copenhagen, v.12, p.1-21, 2006.
- LANDESBERG, R. et al. Alterations of T helper/inducer end T suppressor inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcer. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.69, p.205-208, 1990.
- LERESCHE, L.; QWORKIN, S.F. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol. 2000*, Copenhagen, v.320, p.91-103, 2002.
- LOTTERMANN, A. et al. Anticorpos contra proteínas de choque térmico, autoimunidade e aterosclerose. *R. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v.43, n.5, p.302-308, 2003.
- MACPHAIL, L. Topical and systemic therapy for recurrent aphthous stomatitis. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, Philadelphia, v.16, n.4, p.301-307, 1997.
- MAKSOMOVSKAIA, L.N. et al. The clinico-immunological characteristics of the course of recurrent aphthous stomatitis. *Stomatologia*, Moskva, v.74, p.16-19, 1995.
- MARCHETTI, B. et al. Stress the immune system and vulnerability to degenerative disorders of the central nervous system in transgenic mice expressing glucocorticoid receptor antisense RNA. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, Amsterdam, v.37, p.259-272, 2001.
- MCBRIDE, D.R. Management of aphthous ulcers. *Am. Fam. Physician, Kansas City*, v.62, p.149-154,160, 2000.
- NATAH, S.S. et al. Immunolocalization of tumor necrosis factor- α expressing cells in recurrent aphthous ulcers lesions. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.29, p.19-25, 2000a.
- NATAH, S.S. et al. Increase density of lymphocytes bearing α / α T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v.29, p.375-380, 2000b.
- NATAH, S.S. et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of growing knowledge. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v.33, p.221-224, 2004.
- PACHO SAAVEDRA, J.A.; PIÑOL JIMENES, F.N. Estomatitis aftosa recorrente: actualizacion. *R. Cuba. Estomatol.*, La Habana, v.42, n.1, 2005.
- PADGETT, D.; GLASER, R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol.*, Oxford, v.24, n.8, p.444-448, 2003.
- PEDERSEN, A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.18, p.119-122, 1989.
- PISKIN, S. et al. Serum iron, ferritin, folic acid and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, Amsterdam, v.16, p.66-67, 2002.
- PORTER, S.R. et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin. Dermatol.*, New York, v.18, p.569-578, 2000.
- PORTER, S.R.; KINGSMILL, V.; SCULLY, C. Audit of diagnosis and investigations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg.*

- Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.76, p.449-452, 1993.
- POULTER, L.W.; LEHNER, T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behcet syndrome. **Clin. Exp. Immunol.**, Oxford, v.78, p.189-195, 1989.
- POUTER, S.R. et al. Recurrent aphthous stomatitis. **Clin. Dermatol.**, New York, v.18, n.5, p.569-578, 2000.
- REGEZI, J.A. Ulcerative conditions. In: REGEZI, J.A.; SCIUBBA, J.J.; JORDAN, R.C.K. **Oral pathology**: clinical pathologic correlations. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003. p.38-42.
- RODRIGUES, A.L.; GASPARINI, A.C.L.F. Uma perspectiva psicossocial em psicossomática: estresse e trabalho. In: MELLO FILHO, J. de. **Psicossomática hoje**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1992. p.93-105.
- ROHRMANN, S.; HENNIG, J.; NETTER, P. Trait anxiety: possible consequences for health. **German J. Psychiatr.**, Goettingen, v.3, p.19-23, 2000.
- SAPP, J.P. Immune-mediated disorders. In: _____; EVERSOLE, L.R.; WYSOCKI, G.P. **Contemporary oral and maxillofacial pathology**. St. Louis: Mosby, 2004. p.252-256.
- SAVAGE, N.W. et al. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocyte is reduced in recurrent aphthous stomatitis. **J. Oral Pathol.**, Copenhagen, v.17, p.293-297, 1988.
- SCULLY, C.; GORSKY, M.; LOZADA-NUR, F. Aphthous ulcerations. **Dermatol. Ther.**, Copenhagen, v.15, p.185-205, 2002.
- SCULLY, C.; GORSKY, M.; LOZADA-NUR, F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v.134, p.200-207, 2003.
- SEGERSTROM, S.C.; MILLER, G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. **Psychol Bull.**, Washington, DC, v.1430, p.601-629, 2004.
- SEONG, S.Y.; MATZINGER, P. Hydrophobicity: an ancient damage associated molecular pattern that initiates innate immune responses. **Nat. Rev. Immunol.**, London, v.4, p.469-478, 2004.
- SHAVIT, Y. et al. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. **Science**, Washington, DC, v.223, p.188-190, 1984.
- SHIP, J.A.; ARBOR, A. Recurrent aphthous stomatitis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.81, p.141-147, 1996.
- SISTIG, S. et al. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.30, p.275-280, 2001.
- SMITH, G.L.F.; WRAY, D. Contemporary evaluation and management of aphthous stomatitis. **Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, Philadelphia, v.7, p.167-176, 1999.
- SOTO ARAYA, M.; ROJAS ALCAYAGA, G.; ESGUEP, A. Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de Líquen plano oral, Síndrome boca urente y Estomatitis aftosa recidivante. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v.9, n.1, p.1-7, 2004.
- SUN, A. et al. Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. **Proc. Natl. Sci. Council. Repub. China B**, Taipei, v.24, n.3, p.116-122, 2000.
- VASCONCELOS, E.G. O modelo psiconeuroendocrinológico do stress. In: SEGER, L. **Psicologia e Odontologia** uma abordagem integradora. 4.ed. São Paulo: Santos, 2002. p.25-35.
- VICENTE, M. et al. Immunoglobulin G subclass measurement in recurrent aphthous stomatitis. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.25, n.10, p.538-540, 1996.

Recebido em / Received: 21/12/2007
 Aceito em / Accepted: 26/02/2008