

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

GUILHERME DE CAMPOS CAPILÉ

**MANEJO ODONTOLÓGICO DA ULCERAÇÃO AFTOSA
RECORRENTE EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA**

CAMPO GRANDE
2023

GUILHERME DE CAMPOS CAPILÉ

**MANEJO ODONTOLÓGICO DA ULCERAÇÃO AFTOSA
RECORRENTE EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Cirurgião-
dentista da Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal
de Mato Grosso do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela
Moura Chicrala

CAMPO GRANDE
2023

GUILHERME DE CAMPOS CAPILÉ

**MANEJO ODONTOLÓGICO DA ULCERAÇÃO AFTOSA
RECORRENTE EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Cirurgião-
dentista da Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal
de Mato Grosso do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela
Moura Chicrala

Resultado: _____

Campo Grande (MS), _____ de _____ de _____.

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Gabriela Moura Chicrala
(presidente)

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr^a. Mariane Emi Sanabe

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr^a. Carmen Regina Coldebella

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais que sempre me apoiaram e me deram forças nessa jornada, assim como para os meus amigos que continuam me incentivando a continuar nela.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que sempre iluminou o meu caminho durante a elaboração dessa revisão integrativa, dando-me forças para sempre continuar com os meus objetivos para adquirir conhecimento e experiência nessa faculdade.

Devo um especial agradecimento aos meus pais, que sempre me apoiaram e me incentivaram toda vez a continuar, nada disso sendo possível sem a presença deles, além da minha família, que sempre me apoiou nessa jornada, em especial meus primos Eduardo, Adriano, Daniel; minhas tias Neusa e Marlene e minha avó Helena. Além dos meus gatos de estimação, Dali e a Nina, a qual já se foi, pelo companheirismo e carinho que me deram em todos os momentos de meus dias, sejam bons ou ruins.

Agradeço ao meu amigo e dupla da faculdade, Alessandro, que sempre tornou os dias mais leves na clínica e me apoiou quando precisei, fora todas as minhas amigas da faculdade, Milena, Lais, Kayra, Raquel, Rafaela e muitas outras que sempre se preocuparam e foram de grande apoio. Aos meus amigos, Luiz, Matheus, Vitor, Rafael, Yago, Lucas e Élani, que sempre me apoiaram e me deram forças em momentos difíceis da faculdade, com uma amizade acolhedora.

Quero agradecer especialmente à minha orientadora, professora Gabriela Moura Chicrala, pelo conhecimento e orientação e à Banca Examinadora, composta pelas professoras Carmen e Mariane Emi, por toda dedicação e tempo despendido para avaliar meu trabalho. Ao professor diretor Fábio Nakao Arashiro e demais professores da FAODO UFMS, Danielle Ferreira, Yuri, Andréa Freire, Elizeu, Luciana e muitos outros, pela sua paciência, companheirismo, atenção e, principalmente, pelo conhecimento passado.

Agradeço aos servidores da faculdade, em especial a Alvilene Carneiro e a Lidiane Batista que sempre foram muito acolhedoras e atenciosas quando mais precisava. Por fim, à minha turma 2023 pela união e companheirismo nos dias altos e baixos na faculdade. Todos vocês serão uma parte importante da minha vida que levarei para sempre comigo.

“Seja a mudança que você quer ver no mundo.”

Dalai Lama

RESUMO

Capilé GC. Manejo odontológico da ulceração aftosa recorrente em crianças: uma revisão integrativa da literatura. Campo Grande, 2023. [Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

A ulceração aftosa recorrente (UAR) é uma das doenças mais comuns na mucosa oral, tendo sua prevalência e morbidade maior em crianças. O objetivo deste estudo foi elencar as formas de tratamento disponíveis na literatura para a UAR na infância. Foi realizada uma revisão integrativa na base de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, Scopus e Scielo, selecionando artigos completos em inglês, espanhol, francês e português publicados nos últimos 20 anos, com as palavras-chave “*aphthous stomatitis*” e “*treatment*” com “*child*”, “*children*” ou “*pediatric*”. A busca identificou 1506 artigos, sendo selecionados 8 após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Notou-se variedade demográfica, de opções terapêuticas e tamanho da amostra. Apesar do foco da revisão ser na população pediátrica (até 12 anos), três estudos incluíram em suas amostras adolescentes (12 a 18 anos). Entre as opções terapêuticas, destacou-se a suplementação com vitaminas e sais minerais e aplicação tópica de ácido hialurônico e dexametasona. O manejo também foi realizado com fotobiomodulação, fitoterapia, probióticos e anestésico tópico. Em geral, os tratamentos resultaram em diminuição da lesão, melhora da dor e boa tolerância pelos pacientes e responsáveis, ressaltando a ausência de efeitos colaterais nesta população e da falta de padronização das terapias utilizadas. É imprescindível que o cirurgião-dentista tenha conhecimento das opções terapêuticas para a UAR para rapidamente implementar o tratamento, visto que pode gerar comorbidade importante ao paciente.

Palavras-chave: Estomatite aftosa. Criança. Tratamento.

ABSTRACT

Capilé GC. Dental management of recurrent aphthous ulceration in children: an integrative literature review. Campo Grande, 2023. [Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

Recurrent aphthous ulceration (UAR) is one of the most common diseases of the oral mucosa, with a higher prevalence and morbidity in children. The objective of this study was to list the forms of treatment available in the literature for UHR in childhood. An integrative review was carried out in the PubMed, Virtual Health Library, Scopus and Scielo databases, selecting complete articles in English, Spanish, French and Portuguese published in the last 20 years, with the keywords “aphthous stomatitis” and “treatment”. with “child”, “children” or “pediatric”. The search identified 1506 articles, 8 of which were selected after applying the inclusion and exclusion criteria. There was a variety of demographics, therapeutic options and sample size. Although the focus of the review was on the pediatric population (up to 12 years old), three studies included adolescents (12 to 18 years old) in their samples. Among the therapeutic options, supplementation with vitamins and minerals and topical application of hyaluronic acid and dexamethasone stood out. Management was also carried out with photobiomodulation, herbal medicine, probiotics, and topical anesthetic. In general, the treatments resulted in a reduction in the lesion, improvement in pain and good tolerance by patients and guardians, highlighting the absence of side effects in this population and the lack of standardization of the therapies used. It is essential that the dentist is aware of the therapeutic options for UHR to quickly implement the treatment, as it can generate important comorbidity for the patient.

Keywords: Aphthous stomatitis. Child. Treatment

SUMÁRIO

ARTIGO: “MANEJO ODONTOLÓGICO DA ULCERAÇÃO AFTOSA RECORRENTE EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA”	10
1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	13
3 RESULTADOS	14
4 DISCUSSÃO	18
5 CONCLUSÃO	22
6 REFERÊNCIAS	22
ANEXO – NORMAS DE FORMATAÇÃO DO PERIÓDICO “REVISTA DE ODONTOPEDIATRIA LATINOAMERICAN”	26

Título: MANEJO DENTAL DE LA ULCERACIÓN RECURRENTE DEL ÁFTORO EN NIÑOS: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Título: MANEJO ODONTOLÓGICO DA ULCERAÇÃO AFTOSA RECURRENTE EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Title: DENTAL MANAGEMENT OF RECURRING AFTHOUSAL ULCERATION IN CHILDREN: AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

RESUMEN

La ulceración aftosa recurrente (UAR) es una de las causas más comunes de mucosa oral, tendiendo a tener mayor prevalencia y morbilidad en los niños. El objetivo de este estudio fue enumerar las formas de tratamiento disponibles en la literatura para la RAO en la infancia. Se realizó una revisión integradora en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, Scopus y Science, seleccionando artículos completos en inglés, español, francés y portugués publicados en los últimos 20 años, con las palabras clave “estomatitis aftosa” y “tratamiento”. con “niño”, “niños” o “pediatra”. La búsqueda identificó 1.506 ítems, 8 de los cuales fueron seleccionados tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Se observaron la variedad demográfica, las opciones terapéuticas y el tamaño de la muestra. Aunque la revisión se centra en la población pediátrica (de 12 a 12 años), tres estudios incluirán muestras de adolescentes (de 12 a 18 años). Entre las opciones terapéuticas destacamos la suplementación con vitaminas y minerales y la aplicación tópica de ácido hialurónico y dexametasona. También se realizó manejo con fotobiomodulación, fitoterapia, probióticos y anestésico tópico. En general, los tratamientos resultarán en lesiones más pequeñas, mayor dolor y menor tolerancia para los pacientes y tutores, destacando la ausencia de efectos secundarios en esta población y la falta de estandarización de las terapias utilizadas. Es fundamental que el odontólogo conozca las opciones terapéuticas de la RAU para implementar rápidamente el tratamiento, ya que puede generar comorbilidades importantes para el paciente.

Palabras clave: Estomatitis aftosa. Niño. Tratamiento.

RESUMO

A ulceração aftosa recorrente (UAR) é uma das doenças mais comuns na mucosa oral, tendo sua prevalência e morbidade maior em crianças. O objetivo deste estudo foi elencar as formas de tratamento disponíveis na literatura para a UAR na infância. Foi realizada uma revisão integrativa na base de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, Scopus e Scielo, selecionando artigos completos em inglês, espanhol, francês e português publicados nos últimos 20 anos, com as palavras-chave “aphthous stomatitis” e “treatment” com “child”, “children” ou “pediatric”. A busca identificou 1506

artigos, sendo selecionados 8 após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Notou-se variedade demográfica, de opções terapêuticas e tamanho da amostra. Apesar do foco da revisão ser na população pediátrica (até 12 anos), três estudos incluíram em suas amostras adolescentes (12 a 18 anos). Entre as opções terapêuticas, destacou-se a suplementação com vitaminas e sais minerais e aplicação tópica de ácido hialurônico e dexametasona. O manejo também foi realizado com fotobiomodulação, fitoterapia, probióticos e anestésico tópico. Em geral, os tratamentos resultaram em diminuição da lesão, melhora da dor e boa tolerância pelos pacientes e responsáveis, ressaltando a ausência de efeitos colaterais nesta população e da falta de padronização das terapias utilizadas. É imprescindível que o cirurgião-dentista tenha conhecimento das opções terapêuticas para a UAR para rapidamente implementar o tratamento, visto que pode gerar comorbidade importante ao paciente.

Palavras-chave: Estomatite aftosa. Criança. Tratamento.

ABSTRACT

Recurrent aphthous ulceration (UAR) is one of the most common diseases of the oral mucosa, with a higher prevalence and morbidity in children. The objective of this study was to list the forms of treatment available in the literature for UHR in childhood. An integrative review was carried out in the PubMed, Virtual Health Library, Scopus and Scielo databases, selecting complete articles in English, Spanish, French and Portuguese published in the last 20 years, with the keywords “aphthous stomatitis” and “treatment”. with “child”, “children” or “pediatric”. The search identified 1506 articles, 8 of which were selected after applying the inclusion and exclusion criteria. There was a variety of demographics, therapeutic options and sample size. Although the focus of the review was on the pediatric population (up to 12 years old), three studies included adolescents (12 to 18 years old) in their samples. Among the therapeutic options, supplementation with vitamins and minerals and topical application of hyaluronic acid and dexamethasone stood out. Management was also carried out with photobiomodulation, herbal medicine, probiotics, and topical anesthetic. In general, the treatments resulted in a reduction in the lesion, improvement in pain and good tolerance by patients and guardians, highlighting the absence of side effects in this population and the lack of standardization of the therapies used. It is essential that the dentist is aware of the therapeutic options for UHR to quickly implement the treatment, as it can generate important comorbidity for the patient.

Keywords: Aphthous stomatitis. Child. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A UAR (ulceração aftosa recorrente) trata-se de uma das doenças mais comuns na mucosa oral, caracterizando-se clinicamente pela presença de úlceras circulares ou ovoides em diversas regiões da boca cobertas por pseudomembrana amarelada ou acinzentada envolta por um halo eritematoso, sendo por vezes rasas e dolorosas¹. Atinge até 66% da população mundial, variando de acordo com as próprias características sociais dos indivíduos².

A UAR apresenta três variações clínicas distintas: a úlcera aftosa menor, maior ou herpetiforme, com diferentes formas de manifestação, de tamanho das lesões e localização³. Entretanto, por mais que essas apresentações clínicas estejam bem estabelecidas na literatura, sua etiopatogenia, por sua vez, ainda é obscura⁴. Até o presente momento, estão identificados mais de vinte fatores predisponentes, desde o trauma em si⁵ até questões genéticas, como o polimorfismo do gene da interleucina-1 β , que tem aumento de sua produção na UAR, resultando na inflamação ali presente⁶.

Na maioria das vezes, a anamnese e o exame físico são suficientes para o estabelecimento do diagnóstico final. Quando em dúvida, exames complementares como biópsia podem ser necessários⁷. O diagnóstico correto pode auxiliar na escolha de um tratamento eficiente e com o mínimo de efeitos colaterais possíveis, sendo isso, ainda, um grande desafio à variedade das manifestações bucais e dos inúmeros fatores predisponentes.

Dessa forma, a UAR é considerada um foco de diversas pesquisas pelo Brasil e pelo mundo, já que acaba impactando negativamente na qualidade de vida em geral, podendo levar a situações de ansiedade e estresse nas mais diversas faixas etárias⁸. Em especial, as crianças apresentam, geralmente, uma maior prevalência da doença⁹, tendo maior dificuldade e sofrimento nas atividades diárias como alimentação, comunicação e na própria higienização da boca¹⁰.

Diante desse contexto apresentado, há diversas formas de manejo da UAR, escolhidos de acordo com a gravidade e acessibilidade de cada paciente. Como exemplos, têm-se os corticosteroides tópicos, amplamente difundidos na literatura, com o objetivo de reduzir a inflamação na região da úlcera¹¹, a colchicina atuando de maneira sistêmica¹² e o laser de alta ou baixa potência para reduzir a dor e acelerar a cicatrização, resultando em conforto até imediato ao paciente¹³⁻¹⁵.

A maioria das pesquisas que buscam opções terapêuticas são direcionadas ao público adulto, que geralmente apresenta menor morbidade quando comparado às crianças¹⁶. As maiores dificuldades de profissionais da saúde e responsáveis pelo paciente envolvem colaboração e condicionamento da criança, além de preocupação com seus efeitos colaterais¹⁷. Este trabalho teve como objetivo elencar os tratamentos

existentes voltados ao público infantil visando à elaboração de um protocolo para que os profissionais da saúde e pais ou responsáveis possam seguir no manejo da UAR.

2. METODOLOGIA

Desenho do estudo e estratégia de busca

Esta revisão integrativa da literatura foi realizada a partir da pergunta norteadora: “Quais são os tratamentos tópicos disponíveis na atualidade para o manejo da ulceração aftosa recorrente (UAR) em crianças?”. Dessa forma, esse estudo tem o objetivo de elencar as formas de tratamento existentes na literatura para a ulceração aftosa recorrente no público infantil, analisando sua segurança e eficácia.

A pesquisa bibliográfica foi realizada no PubMed®, Scopus®, Scielo® e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionando artigos completos publicados em inglês, espanhol, francês e português publicados nos últimos 20 anos. A pesquisa foi conduzida utilizando as palavras-chave “*aphthous stomatitis*” e “*treatment*” com “*child*”, “*children*” ou “*pediatric*”.

Critério de Inclusão

Foram selecionados ensaios clínicos, estudos de caso-controle, de coorte e relatos de casos, disponíveis completos online, envolvendo o manejo odontológico da UAR de crianças de 0 a 12 anos de idade, incluindo ambos os sexos e não havendo uma limitação quanto à forma de manifestação da doença. Foi analisada a eficácia, acessibilidade e segurança dos tratamentos estudados.

Critério de Exclusão

Foram desconsideradas revisões, estudos com animais, artigos não relacionados à temática de tratamento em crianças, voltados ao público adulto e também aqueles sobre a síndrome PFAPA (febre periódica, aftas orais, faringite e adenite cervical), Doença de Behçet e outras e doenças com manifestações sistêmicas além das orais.

Seleção de estudos e coleta de dados

Para minimizar potenciais vieses, dois pesquisadores (Capilé, G. C. e Chicrala, G. M.) realizaram a busca pelos estudos e analisaram sua inclusão. Os critérios de inclusão foram discutidos sobre todos os estudos até que ambos os pesquisadores chegassem a um consenso.

A identificação e seleção dos estudos foram obtidas através da leitura de título, resumo e posterior leitura do artigo quando disponível na íntegra. Os dados foram coletados e organizados usando Microsoft Excel e Microsoft Word para Windows 11.

As seguintes variáveis foram consideradas: título do artigo, ano de publicação, país de origem do primeiro autor, tipo de estudo, tamanho da amostra, população estudada (sexo e idade), status de saúde da amostra, tipos de úlcera, especificação do tratamento e resultados obtidos.

3. RESULTADOS

Foram identificados 1506 artigos nas bases de dados após cruzamento dos descritores, sendo 809 duplicados. Após a leitura do título, foram excluídos 652 estudos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, verificação de disponibilidade e posterior leitura dos artigos restantes na íntegra, 8 artigos foram selecionados para a amostra final. Na figura 1, observa-se o fluxograma com o resultado dos artigos encontrados. Os resultados encontrados nesta revisão estão dispostos nas tabelas 1 e 2.

Figura 1. Fluxograma dos artigos encontrados nas bases de dados PubMed®, Scopus®, Scielo® e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

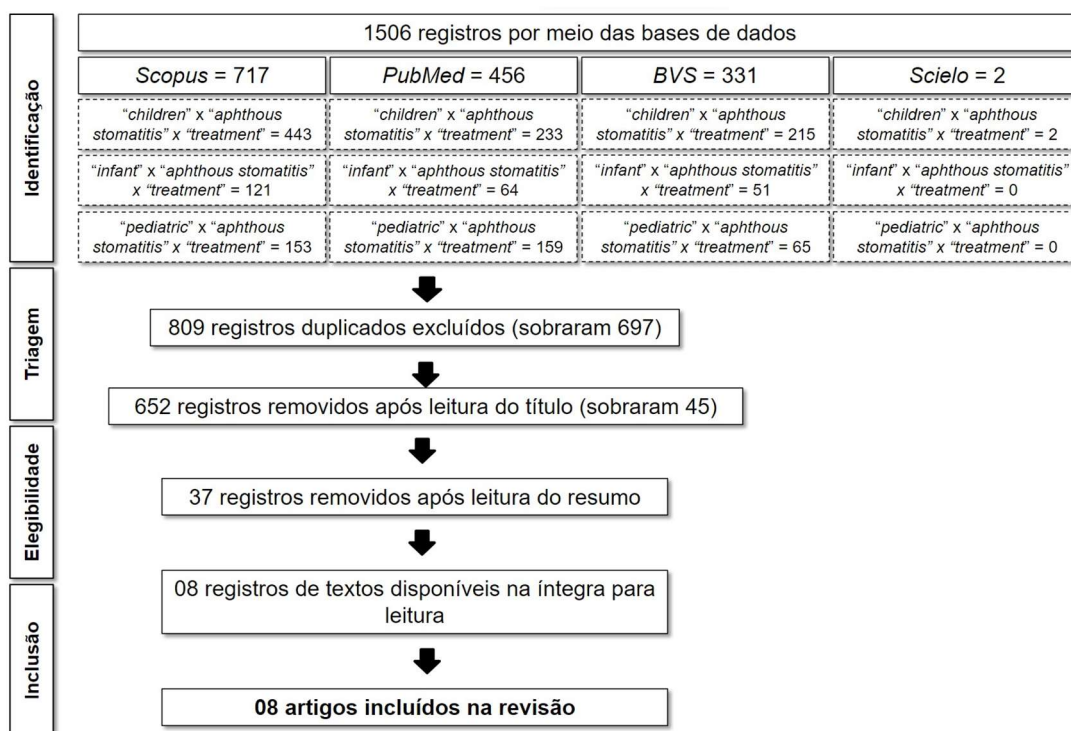


Tabela 1. Resultados dos artigos incluídos na revisão quanto ao tipo do estudo e à caracterização da amostra.

Estudo	País	Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Sexo	Idade (anos)	Status de saúde	Tipo de úlcera
Aggour et al. (2020) ¹⁸	EG	ECR	120 - Grupo A (60 adultos) e Grupo B (60 crianças)	Grupo B (M:26; F:34)	Grupo B (3-12)	Sem histórico de hipersensibilidade, doenças imunológicas e sistêmicas ou de medicamentos	Menor
Bardellini et al. (2020) ¹⁹	IT	ECR - SC	60 - Grupo A (30) e Grupo B (30)	Grupo A (M:12; F:18) e Grupo B (M:11; F:19)	Grupo A (média de 8,9±2.2) e Grupo B (média de 8,4±2.1)	Sem doenças crônicas ou uso de medicamentos	Menor (classificação de Stanley)
Yang et al. (2020) ²⁰	CN	CR	104 - Grupo DX (52) e Grupo AH (52)	Grupo DX (M:22; F:30) e Grupo AH (M:18; F:34)	Grupo DX (média de 13,23) e Grupo AH (média de 12,54)	Sem distúrbios sistêmicos graves ou uso de medicamentos	Menor
Wong et al. (2018) ²¹	CA	RC	1	M	4 meses	Hemograma normal, testes sorológicos não reagentes	Maior
Bardellini et al. (2016) ²²	IT	CE	87 - Grupo A (44) e Grupo B (43)	Grupo A (M:12; F:32) e Grupo B (M:15; F:28)	Grupo A (média de 9,1±3,2) e Grupo B (média de 8,2±2,6)	Sem doenças crônicas ou uso de medicamentos	Menor
Gomes et al. (2015) ²³	BR	RC	2 (mãe e filho)	Filho: M	Filho: 10	Filho: soropositivo para HIV aos 6 meses (transmissão vertical) com uso de antirretrovirais	Maior
Yasui et al. (2009) ²⁴	JP	CP	26 - 16 com UAR menor e 10 saudáveis	Com UAR menor (M:9; F:7) e saudáveis (M:5; F:5)	Com UAR menor (média: 12±2,4 anos; 8-16) e saudáveis (média: 13±1,2 anos; 12-15)	Sem doenças hematológicas ou inflamatórias sistêmicas	Menor
Castillo et al. (2006) ²⁵	CU	ECR - fase III	38 - Grupo A (19) e Grupo B (19)	M: 47,4%; F: 52,6%	1-18 anos, com predomínio de 10-14 anos	Imunodeficiência celular NE	Grupo A: menor (57,9%), maior (21,05%) e herpetiforme (21,05%); Grupo B: menor (68,4%), maior (21,1%) e herpetiforme (10,5%)

Legenda: AH: Ácido hialurônico; BR: Brasil; CA: Canada; CE: Carta ao editor; CP: Coorte prospectivo; CR: Coorte retrospectivo; CU: Cuba; CN: China; DX: Dexametasona; ECR: Ensaio clínico randomizado e controlado; EG: Egito; F: Feminino; IT: Itália; JP: Japão; M: Masculino; NE: Não especificado; RC: Relato de caso; SC: Simples cego; UAR: Úlcera aftosa recorrente

Tabela 2. Resultados dos artigos incluídos na revisão quanto à caracterização das úlceras e aos tratamentos realizados.

Estudo	Tratamento realizado	Desfecho
Aggour et al. (2020) ¹⁸	Grupo de probióticos B-I (pastilha composta do seguinte: <i>L. acidophilus</i> 1,5 bilhão de UFC, <i>Bifidobacterium lactis</i> 1,5 bilhão de UFC e inulina 0,13g, 2x/dia por 5 dias) e Grupo controle B-II (gel oral Oracure® - 15g, empresa farmacêutica Amun, Egito)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Índice de eficácia</i>: em B-I é maior nos dias 3 e 5 (p=0,0080) • <i>Redução de dor</i>: sem diferença nos dias 3 (p=0,1585) e 5 (p=0,3787) • <i>Taxa de “melhora”</i>: Dia 3 – B-I com valores mais altos para redução do tamanho da úlcera e dor (90% vs 73,33% e 63,33% vs 53,33%, respectivamente). Dia 5 – B-I com valores mais altos para redução do tamanho da úlcera e moderação idêntica da dor (100% vs 93,33% e 86,67%) • <i>Frequência de surtos</i>: diminuição em B-I nos 6 meses seguintes ao tratamento (p<0,05)
Bardellini et al. (2020) ¹⁹	Grupo A (tratados com FBM - laser de diodo [RAFFAELLO 980 BIO - Dental Medical Technologies – DMT S.r.l.] de 645nm, 100mW, 1cm ² , 30s/cm ² , 10J/cm ² , modo contínuo - aplicação em dia 1 [T0] por três dias consecutivos) e Grupo B (placebo - repetição exata do tratamento do grupo A, mas sem qualquer emissão de laser)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Diâmetros das lesões</i>: menor no Grupo A no 4º (p=0,0017) e 7º dia (p= 0,0001) • <i>Avaliação da dor</i>: menor no Grupo A (p=0,0001) • <i>Aceitação do procedimento pelos pais</i>: sem diferença estatística quanto à aceitação do procedimento pelos pais e à necessidade de múltiplas consultas
Yang et al. (2020) ²⁰	Grupo DX: aplicação tópica de dexametasona nas lesões 3x/dia por 5 dias; Grupo A: aplicação de gel tópico de ácido hialurônico a 0,2% 2x/dia	<ul style="list-style-type: none"> • Grupos DX e HA: redução significativa no tamanho da úlcera (p<0,05) e do escore de dor (p<0,05) no dia 7, sem diferença estatística entre os grupos • Ambos os tratamentos foram bem tolerados por todos os pacientes, sem efeitos colaterais relatados
Wong et al. (2018) ²¹	Instituído alívio sintomático com paracetamol (NE)	<ul style="list-style-type: none"> • Resolução das duas úlceras após 2 semanas
Bardellini et al. (2016) ²²	Grupo A (tratados com Faringel® - bicarbonato de sódio, alginato e componentes herbais como mel, camomila, <i>Calendula officinalis</i> , <i>Aloe vera</i> e própolis em gel) e Grupo B (tratados com ácido hialurônico 0,2%)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Extensão das lesões</i>: menor no Grupo A no 7º dia (p=0,0038) • <i>Avaliação da dor</i>: menor dor no Grupo B no 3º dia (p=0,02)
Gomes et al. (2015) ²³	Bochecho de elixir de dexametasona 0,5mg a cada 8h por 7 dias, sem engolir	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões remanescentes em remissão ao fim do tratamento, sem queixas de dor/desconforto para se alimentar • Após duas semanas: ausência de lesões na boca
Yasui et al. (2009) ²⁴	Avaliação inicial por 3 meses (Observação 1), seguida de administração de dose oral diária de 2000 mg/m ² de ascorbato (Vitamina C) por 3 meses (Tratamento 1), descontinuada por 3 meses (Observação 2) e repetidas mesmas doses por 3 meses (Tratamento 2)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Frequência de lesões</i>: menor no período de Tratamento 1, em comparação ao de Observação (p<0,001) com redução de pelo menos 50% na frequência de lesões durante o período de tratamento em 93,75% da amostra (p=0,00296) • <i>Nível de dor</i>: diminuiu nos períodos de Tratamento e aumentou nos períodos de Observação (p<0,01)

Estudo	Tratamento realizado	Desfecho
		<ul style="list-style-type: none"> Os neutrófilos do sangue periférico estimulados por FMLP geraram quantidades aumentadas de O₂ em pacientes com lesões (p<0,01)
Castillo et al. (2006) ²⁵	Grupo A (controle com tratamentos com vitaminas + clorexidina) e Grupo B (tratamento anterior + imunoforon em sachês de 500mg 2x/dia por 4 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> Duração média dos episódios: em ambos os grupos houve redução, mais significativa no Grupo B (p=0,00005) A proporção de casos com melhora clínica foi maior no Grupo B (p=0,00793) Quanto à evolução a longo prazo, observou-se que no grupo A as recidivas antes de 3 meses foram mais frequentes em todas as formas da doença (57,9% vs. 15,8%)

Legenda: AH: Ácido hialurônico; DX: Dexametasona; FMLP: N-formilmetionil-leucil-fenilalanina; FBM: Fotobiomodulação; NE: Não especificado; UFC: Unidade de formação

4. DISCUSSÃO

A UAR trata-se de uma condição inflamatória dolorosa, a qual apresentou sua primeira descrição clínica válida em 1888 por Mickulicz e Kümme²⁶, manifestando-se como lesões recorrentes com halos inflamatórios circundantes bem definidos, atingindo mais a mucosa oral não-ceratinizada, no que diz respeito principalmente a bordas laterais da língua, mucosa labial e jugal. Além disso, tal lesão apresenta uma etiologia ainda obscura, porém há uma influência significativa de diferentes fatores locais, sistêmicos, imunológicos, genéticos, alérgicos, nutricionais, microbianos e medicamentosos²⁷.

Sua prevalência geralmente envolve o sexo feminino²⁸, sendo algo evidente nos estudos dessa revisão na tabela 1, havendo poucas exceções dessa situação, como no do Canadá²¹ e do Japão²⁴. Além disso, a UAR pode ocorrer em qualquer faixa etária²⁹, havendo uma preferência pelos mais jovens, dos quais se destaca o público infantil, atingindo cerca de 40% da população, sendo este público bastante afetado, interferindo diretamente no seu dia a dia, seja na escola ou em casa¹⁶.

Dos estudos encontrados nesta revisão, três deles foram ensaios clínicos randomizados, sendo dois deles envolvendo um em estágio 3 e o outro um simples-cego, além de dois casos clínicos, uma carta ao editor e dois envolvendo estudo coorte, um prospectivo e o outro retrospectivo. Quanto a amostra, apresentou uma grande variedade, indo de 1²¹ a 120¹⁸ participantes.

É interessante notar que, embora haja poucos estudos envolvidos no manejo do público infantil, há uma abrangência em diversos países em suas pesquisas, tendo em vista que houve artigos no Egito¹⁸, Itália^{19;22}, Canadá²¹, Japão²⁴, China²⁰, Cuba²⁵ e no Brasil²³, sendo que a Itália, com o mesmo autor, foi o país com mais estudos nesta revisão, porém sem identificar uma possível causa para este fato.

Antes de observar as opções de manejo analisadas nesta revisão para esse público, deve-se entender as formas de apresentação da UAR vistas nos estudos, em que se têm menor, a qual atinge cerca de 80% dos pacientes que apresentam tal doença, sendo isso reforçado nos estudos selecionados por essa revisão como se pode notar na Tabela 1. Tal manifestação apresenta-se como úlceras pequenas de menos de 5 mm de diâmetro, redondas ou ovais com a presença de uma pseudomembrana cinza-esbranquiçada com um halo eritematoso. Geralmente tais lesões ocorrem em superfícies não queratinizadas e cicatrizam de 10 a 14 dias sem deixar resquícios presentes³.

A segunda classificação seria a maior, apresentando-se como a forma mais grave das doenças, atingindo cerca de 10% do público envolvido com a doença, sendo caracterizada por exceder 1 cm de diâmetro e ocorrer frequentemente nos lábios e

palato mole, persistindo por até 6 semanas para cicatrizar. Por fim, tem-se a forma herpetiforme que surge em cerca de 1–10% dos pacientes com UAR e é caracterizada por múltiplos surtos recorrentes de lesões pequenas, dolorosas e generalizadas, tendo cada uma medindo 2–3 mm de diâmetro, embora elas tendam a se fundir e se tornarem grandes e irregulares³.

Analisadas as formas de manifestação, temos os diferentes artigos apresentando formas de manejo diferentes ao público infantil, sendo visto na tabela 2, os quais não apresentam um protocolo específico para isso. Dos diferentes tratamentos analisados, todos apresentaram uma redução da dor^{18-20;22-24}, da extensão da lesão^{18-20;22} e da frequência dos surtos^{18;24;25}.

Além disso, foram analisadas a aceitação do procedimento pelos pais¹⁹, a influência na formação de ERO (espécies reativas de oxigênio)²⁴ e na recidiva das lesões em si²⁵, não havendo relatos de efeitos colaterais, sendo todas as formas de manejo bem aceitas pelos pacientes em todos os estudos desta revisão. Dessa forma, a eficácia dessas substâncias utilizadas no público infantil pode ser atribuída às propriedades que auxiliam no manejo da UAR, como os efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antimicrobianos e imunomoduladores.

A começar descrevendo os tratamentos utilizados, tem-se os probióticos, os quais modulam o mecanismo imunológico da mucosa, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias³⁰, apresentando diversas aplicações clínicas, desde a melhora na imunidade do paciente até a resolução de doenças inflamatórias, sendo o seu uso considerado seguro com poucos registros de efeitos colaterais³¹.

Com base nisso, no primeiro dos artigos incluídos nesta revisão, foi realizada uma pesquisa envolvendo 60 crianças a fim de estudar o efeito das pastilhas com *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* e inulina. Com o uso de 2x ao dia durante 5 dias, percebeu-se que ocorreu uma significativa diminuição dos surtos daqueles em tratamento, bem como uma redução do tamanho da lesão e da dor no terceiro dia. Comportamento semelhante foi observado no quinto dia para o grupo em estudo e o controle que estava utilizando Oracure[®] contendo salicilato de colina e lidocaína. Esse foi o primeiro estudo, segundo o relato do autor, a analisar essa opção terapêutica para a população pediátrica¹⁸.

A segunda forma de manejo analisada foram a dos lasers bioestimuladores, os quais demonstraram uma relativa efetividade contra a UAR com seu alívio imediato da dor, aceleração da cicatrização de feridas e com seu efeito anti-inflamatório³², tendo seus efeitos benéficos e efetividade de uso terapêutico contra a UAR bem reforçada pela literatura³³⁻³⁵.

A partir disso, um dos estudos envolveu 60 crianças sem problemas sistêmicos divididos em dois grupos que seriam o da terapia com laser e o placebo com uma simulação do mesmo tratamento, sendo a análise feita nos dias 4, 7 e 10. No desfecho deste artigo ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com a diminuição da dor e do tamanho da lesão maior nos pacientes em tratamento não simulado, sendo a aceitação dos responsáveis do manejo sem diferenças entre os agrupamentos¹⁹.

Além dessas opções terapêuticas, outros dois estudos destacaram o uso do AH (ácido hialurônico) 0,2%, um glicosaminoglicano não sulfatado de alto peso molecular que consegue modular a cicatrização tecidual e atuar como um regulador da resposta inflamatória³⁶, com bastante efetividade no combate contra a UAR, principalmente no tamanho das úlceras e no alívio da dor da mesma, algo já reforçado na literatura³⁷.

Em um dos estudos, ocorreu uma comparação do AH com o fitoterápico Faringel[®], composto de bicarbonato de sódio, alginato e componentes herbais como mel, camomila, *Calendula officinalis*, *Aloe vera* e própolis em gel, tendo ambos a mesma efetividade na resolução de UAR menor em 87 pacientes de 5 a 14 anos, utilizados 3 vezes ao dia por 7 dias²².

Embora não tenha tido uma diferença estatisticamente significativa, os efeitos anti-inflamatórios e cicatrizantes dos componentes do fitoterápico em que diz respeito a *Aloe vera* e a camomila tiveram uma boa efetividade contra a UAR na literatura³⁸, assim como a própolis com sua composição apresentando flavonoides, os quais apresentam uma atividade antimicrobiana, capacidade de eliminação de radicais livres, ativação do sistema imunológico e inúmeras propriedades antioxidantes, apresentando também uma boa efetividade na redução da frequência dos episódios da UAR³⁹.

Fora isso, teve-se a presença da solução de DX (Dexametasona), podendo ser encontrada na forma de uma pomada em que o corticosteroide é o princípio ativo anti-inflamatório e o poliacrilato de sódio a matriz adesiva, sendo demonstrado ser seguro e eficaz em um ensaio randomizado em adultos⁴⁰. A partir disso, um estudo comparou a eficácia da DX com o AH citado anteriormente no público infantil, sendo que o primeiro artigo analisou isso para esse público, envolvendo 104 pacientes com menos de 18 anos sem distúrbios sistêmicos separados em dois grupos, cada um com uma dessas opções terapêuticas. Como desfecho teve-se que ambas as opções terapêuticas levaram a diminuição do tamanho da úlcera e do score de dor, não havendo diferença significativa entre os grupos, sendo ambas as formas de manejo bem aceitas pelos pacientes, sem efeitos colaterais²⁰.

Ademais, ocorreu o uso da solução de DX em elixir de 0,5 mg com intervalos de 8 horas durante 7 dias para uma mãe e seu filho de 10 anos, ambos soropositivos para

o vírus HIV e com UAR maiores, havendo no final do mesmo as resoluções das lesões em duas semanas²³. Além desse medicamento como alternativa, há situações em que se utilizou apenas tratamentos paliativos até a resolução da lesão, como foi no contexto de outro relato de caso de um bebê de 4 meses com UAR maior, em que, devido a idade do paciente, foi utilizado apenas um analgésico de paracetamol para suavizar a dor existente no paciente, tendo a resolução das lesões após duas semanas de acompanhamento²¹.

A última opção terapêutica analisada foi com os suplementos vitamínicos, em que foi estudado o potencial do ascorbato (vitamina C) no manejo da UAR, tendo o papel de estimular a geração de óxido nítrico em células PMN (polimorfonucleares), o que leva a geração de ERO, fazendo com que a ação bactericida delas sejam mais eficientes e leve a apoptose das mesmas para prevenir a resposta inflamatória típica das úlceras⁴¹. Antes do tratamento, foi realizada essa análise em pacientes com UAR menor, através dos estímulos de FMLP (N-formilmetionil-leucil-fenilalanina) ou com PMA (forbol 12-miristato 13-acetato), percebendo-se que no primeiro ocorreu um aumento mais significativo de ERO em comparação com a do segundo²⁴.

Após isso, 24 pacientes foram tratados, dos quais 16 finalizaram, juntamente com 10 indivíduos saudáveis, recebendo dose oral diária de 2.000 mg de vitamina C por 3 meses, isso foi interrompido e continuado neste intervalo de tempo. Como resultado, 94% dos pacientes tiveram redução de pelo menos 50% na frequência das lesões durante o período de tratamento, sendo que a frequência delas aumentou durante os 3 meses seguintes, quando o ascorbato foi descontinuado, observando-se que o nível de dor diminuiu continuamente ao decorrer dos tratamentos²⁴.

Por fim, teve-se a análise dos suplementos vitamínicos e clorexidina aquosa 0,2% com o AM-3 (Imunoferon), o qual é um fungo glicopeptídeo modulador da resposta imune, atuando sobre as atividades dos macrófagos, PMNs e na geração de anticorpos⁴². Como resultado do tratamento dessa associação em pacientes com as três formas de apresentação da UAR, em comparação com o grupo que não apresentou esse Imunoferon, a melhora clínica mostrou tendência a ser 7 vezes maior, tendo uma recidiva da doença apenas depois de 3 meses para esse mesmo grupo²⁵.

Ressalta-se as limitações dos estudos, principalmente quanto ao tamanho reduzido da amostra, havendo a necessidade de estudos mais específicos e em larga escala envolvendo o tratamento do público infantil. Ademais, no caso do estudo envolvendo DX e AH, não houve um grupo placebo e a falta de acompanhamento pode ter induzido vieses de seleção e informação. Com isso, verifica-se a necessidade da realização de pesquisas mais abrangentes com os tratamentos utilizados no público infantil para a obtenção de um nível de evidência científica mais consistente.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se, com essa revisão, que existe uma variedade de tratamentos disponíveis para UAR em crianças, de forma geral, bem tolerados pelo paciente com melhora rápida das lesões em boca. A eleição do melhor tratamento deverá ser feita pelo acesso a recursos pelo paciente e pela experiência clínica do profissional, sendo necessário que estudos futuros envolvam mais opções terapêuticas para esse público e sanem as limitações das pesquisas anteriores, para haver a possibilidade de um protocolo adequado que propicie o bem estar dessa população em geral.

6. REFERÊNCIAS

1. Milia E, Sotgiu MA, Spano G, Filigheddu E, Gallusi G, Campanella V. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): guideline for differential diagnosis and management. *Eur J Paediatr Dent.* 2022;23(1):73–8.
2. Fraiha; Paula M; Bittencourt; Patrícia GC; Leandro R . Estomatite aftosa recorrente: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.* 2002 Ago;68(4):571-78.
3. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;46(3):198–206.
4. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998 Jan;9(3):306–21.
5. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981 Dec; 283:1569-70.
6. Guimarães ALS, De Sá AR, Victória JMN, Correia-Silva JF, Pessoa PS, Diniz MG, et al. Association of interleukin-1 β polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. *Oral Dis.* 2006 Nov;12(6):580–3.
7. Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (Engl Ed).* 2020 Aug; 111(6):471–80.
8. Al-Omiri MK, Karasneh J, Alhijawi MM, Zwiri AMA, Scully C, Lynch E. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): A preliminary within-subject study of quality of life, oral health impacts and personality profiles. *J Oral Pathol Med.* 2015 Apr 1;44(4):278–83.
9. Hussein A, Darwazeh AG, Al-Jundi S. Prevalence of oral lesions among Jordanian children. *Saudi J Oral Sci.* 2017;4(1):12.

10. Krisdapong S, Sheiham A, Tsakos G. Impacts of recurrent aphthous stomatitis on quality of life of 12- and 15-year-old Thai children. *Qual Life Res.* 2012 Feb;21(1):71–6.
11. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014 Apr; 58(2): 281-97.
12. Manfredini M, Guida S, Giovani M, Lippolis N, Spinasi E, Farnetani F, et al. Recurrent aphthous stomatitis: Treatment and management. *Dermatology Pract Concept.* 2021 Oct 1;11(4).
13. Akerzoul N, Chbicheb S. Low laser therapy as an effective treatment of recurrent aphthous ulcers: A clinical case reporting two locations. *Pan Afr Med J.* 2018;30.
14. Yilmaz HG, Albaba MR, Caygur A, Cengiz E, Boke-Karacaoglu F, Tumer H. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with Er,Cr:YSGG laser irradiation: A randomized controlled split mouth clinical study. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 2017 May 1;170:1–5.
15. Kotlow LA. Lasers in pediatric dentistry. *Dent Clin North Am.* 2004 Oct;48(4):889-922.
16. Wallace A, Rogers HJ, Hughes SC, Hegarty AM, Zaitoun H. Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. *Dent Update.* 2015 Aug; 42(6):564-72.
17. Koberová R, Merglová V, Radochová V. Recurrent Aphthous Stomatitis in Children: A Practical Guideline for Paediatric Practitioners. *Acta medica (Hradec Kralove).* 2020 Dec; 63(4):145–9.
18. Aggour RL, Mahmoud SH, Abdelwhab A. Evaluation of the effect of probiotic lozenges in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized, controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations.* 2021 Apr ;25(4):2151-2158.
19. Bardellini E, Veneri F, Amadori F, Conti G, Majorana A. Laser therapy and canker sores in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 Jul 1;25(4):549-53.
20. Yang Z, Li M, Xiao L, Yi Z, Zhao M, Ma S. Hyaluronic acid versus dexamethasone for the treatment of recurrent aphthous stomatitis in children: efficacy and safety analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2020 Jun 26;53(8).
21. Wong BJW, Cheung WS, Campbell KM. Aphthous Stomatitis Major in a 4-Month-Old Infant. *J Emerg Med.* 2018 Dec;55(6):157-58.
22. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Clinical efficacy of a solution composed by sodium bicarbonate and alginate, aloe vera, propolis, chamomile, calendula and honey, in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in children. *Minerva Pediatrica.* 2016 Dec;68(6):507-09.

23. Gomes MAG, Zaroni FM, Martins MC, Lima AAS. Major recurrent aphthous stomatitis in mother and son with HIV/AIDS infection - Case report. *Pediatrics Polska*. 2015;90(3):256-259.
24. Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima T. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Paediatr*. 2010 Mar;99(3):442-5.
25. Castillo A, Borrego A, Zamora M. Uso del Inmunoforon en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en niños. *Revista Cubana de Estomatología*. 2006;43.
26. Curvelo JAR, Ferreira DC, Carvalho FCR, Janini MER. Úlceras Aftosas Recorrentes e sua possível associação ao estresse. *Rev. Ci. méd. biol*. 2008 Apr ;7(1):67-75.
27. Alves PM, Ramalho LS, Oliveira RS, Cavalcanti AL, Queiroz LMG. Fatores de risco da ulceração aftosa recorrente – uma revisão dos achados atuais. *Rev. Ci. méd. biol*. 2008 Apr ;7(1):76-84.
28. Filho JAX, MJziara ID. Estomatite Aftóide Recorrente: Atualização no Tratamento. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2001 Out;5(4).
29. Kowalski L, Matos BA, Kupski C, Pagno AR. Estomatites Aftosas: uma revisão da literatura. *Revista Interdisciplinar Em Ciências Da Saúde E Biológicas*. 2020; 4(1), 35-49.
30. Tien MT, Girardin SE, Regnault B, Bourhis LL, Dillies MA, Coppe´e JY, Sicard RB, Sansonetti PJ, Pe´dron T. Anti-Inflammatory Effect of *Lactobacillus casei* on Shigella-Infected Human Intestinal Epithelial Cells. *The Journal of Immunology*. 2006 Jan; 176: 1228 –1237
31. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK (2003) Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Oct; 16(4):658–666
32. Zand N. Non-thermal, non-ablative CO2 laser therapy (NACLt): a new approach to relieve pain in some painful oral diseases. In: *CO2 Laser-Optimisation and Application*. Rijeka, Croatia: InTech; 2016.
33. Andrade FSSD, Clark RMO, Ferreira ML. Effects of low-level laser therapy on wound healing. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2014 Apr; 41(02):129-33
34. Lalabonova H. Low energy lasers in the management of traumatic ulcers in oral mucosa – methods of application. *J of IMAB* 2014 Jun;20(1):484-86
35. Lalabonova H, Daskalovb H. Clinical assessment of the therapeutic effect of low-level laser therapy on chronic recurrent aphthous stomatitis. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014 Jul; 28 (5):929-33,

36. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, Lopez MA, Carinci F, Salvinelli F. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Dec;29(4):572-582.
37. Dalessandri D, Zotti F, Laffranchi L, Migliorati M, Isola G, Bonetti S, Viscont L. Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. *BMC Oral Health* 2019; 19: 153.
38. Gupta, V., P. Mittal, P. Bansal, S. L. Khokra, and D. Kaushik. Pharmacological potential of *matricaria recutita*-a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2010 Jan; 2 (1):12-16
39. Samet N, Laurent C, Susarla SM, Samet-Rubinsteen N. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clin Oral Invest* 2007; 11: 143–7.
40. Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q, Chen J, Wang L, Zhou Y, Dong G, Xu X, Wang Y, Guo Y, Lin M, Wu L, Du G, Wei C, Zeng X, Wang X, Wu J, Li B, Zhou G, Zhou H. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med*. 2012 Mar;125(3):292-301.
41. Sharma P, Raghavan SAV, Saini R, Dikshit M. Ascorbate-mediated enhancement of reactive oxygen species generation from polymorphonuclear leukocytes: modulatory effect of nitric oxide. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004 June;75: 1070–1078.
42. Rojo JM, Rejas MT, Ojeda G, Portolés P, Barasoain I. Enhancement of Lymphocyte Proliferation, Interleukin-2 Production and NK Activity by Immuferon (AM-3), a Funga Immunomodulator: Variations in Normal and Immunopressed Mice. *International Society for Immunopharmacology*. 1986 Jan; 8(6): 593-597.

ANEXO – NORMAS DE FORMATAÇÃO DO PERIÓDICO “REVISTA DE ODONTOPEDIATRIA LATINOAMERICANA”

Diretrizes para autores

1. Apresentação

Título do trabalho: máximo 15 palavras, evitando o uso de siglas. O título deverá ser apresentado em espanhol, português e inglês. Você deve limitar o uso de letras maiúsculas à primeira letra das palavras que correspondem porque são nomes próprios. Você deve fazer upload do título nos três idiomas da plataforma, na seção correspondente.

Resumo: Máximo 250 palavras, obedecendo às seções correspondentes de acordo com o tipo de trabalho. O resumo deverá ser apresentado em espanhol, português e inglês. Deve incluir as seguintes seções: introdução, objetivos, material e métodos, resultados (ou apresentação de caso) e conclusões. Evite usar abreviaturas ou siglas.

Palavras-chave: Cada artigo deverá apresentar no mínimo 3 e no máximo 5 palavras-chave em cada um dos idiomas. Para palavras-chave em espanhol e português. Cada palavra deve ser inserida individualmente.

Citações: inclui todas as citações (referências bibliográficas) no formato Vancouver.

Colaboradores: Refere-se aos dados dos autores, dos quais você deve fornecer: Nome, Sobrenome, Nome público preferencial, E-mail, País, ORCID, Afiliação. Endereço completo (incluindo telefone) do autor principal. Se houver mais de 6 autores, deverá ser apresentada justificativa. Os autores deverão atender aos critérios de autoria estabelecidos nas recomendações do Comitê Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (ICMJE).

Em segunda instância, deverão ser carregados os arquivos correspondentes ao texto do artigo, carta de apresentação dos autores, imagens, tabelas, vídeos e qualquer outro material que faça parte do trabalho em análise.

2. Corpo do artigo

O corpo do artigo deverá incluir o texto principal e todas as seções de acordo com o tipo de trabalho apresentado. Deve-se incluir um único documento em formato Word (docx).

Incluir ao final a lista de figuras e a lista de tabelas, com suas respectivas legendas. As figuras e tabelas aparecem em documentos separados. O corpo do artigo deve ser carregado na íntegra na plataforma, sem incluir os dados dos autores.

Introdução: Apresenta o estado atual do conhecimento sobre o tema, contextualiza o artigo. Deve justificar o motivo da revisão sistemática e expor os objetivos do trabalho, explicitando claramente a questão de pesquisa.

Materiais/Métodos: Indica o protocolo de revisão. Descreve detalhadamente os critérios de elegibilidade para a busca (características dos estudos), fontes de informação (base de dados, períodos de busca, etc.), estratégia de busca, processo de seleção das pesquisas, extração e listagem de dados, risco de viés dos estudos individuais, resumo medidas, síntese dos resultados (métodos para gerenciar e combinar resultados), risco de viés entre estudos, indica se outras análises foram realizadas como análise de subgrupos entre outras. Indique se este estudo secundário é qualitativo (Revisão Sistemática) ou quantitativo (Meta-análise)

Resultados: Pode-se iniciar com uma figura que expresse o processo de seleção dos artigos, destacando os estudos encontrados, os que foram selecionados e os descartados. Apresenta as características extraídas de cada estudo, risco de viés de cada estudo, resultados de estudos individuais preferencialmente por meio de Forest Plot, apresentação da síntese dos resultados de todas as meta-análises realizadas, risco de viés entre estudos e apresenta resultados de análises adicionais análises caso tenham sido realizadas.

Discussão: Resume os principais resultados das evidências, incluindo os pontos fortes de cada estudo, discute claramente as limitações dos estudos individuais e apresenta as conclusões interpretando os resultados num contexto global e levanta possíveis questões para futuras pesquisas.

Conflitos de interesse e financiamento: Descreve os apoios e fontes de financiamento para a revisão sistemática. Explique e declare se há conflitos de interesse na condução do estudo.

Abreviaturas e símbolos: Todas as abreviaturas deverão ter sua descrição por extenso, entre parênteses, na primeira vez que forem mencionadas. Não os utilize no título, resumo ou conclusões.

Agradecimentos: quando considerados necessários e em relação a pessoas ou instituições.

Conclusões: Expressa os principais achados, respaldados pelos dados das evidências encontradas nos artigos analisados.

Referências bibliográficas: Seguindo os regulamentos de Vancouver (Requisitos Uniformes do ICMJE www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Recomenda-se não ultrapassar 50 referências.

3. Submissão e layout

A carta de submissão do manuscrito deverá ser carregada em documento pdf solicitando a revisão do manuscrito submetido e declarando que o trabalho não está sendo avaliado em outro periódico. Deve-se declarar qualquer conflito de interesses e fontes de financiamento. Indicar que, se aceito e publicado, os direitos do trabalho pertencem à Revista de Odontopediatria Latinoamericana. Deve ser assinado por todos os autores, destacando seus nomes completos, filiações e papel na elaboração do trabalho.

Imagens, figuras, tabelas, vídeos. Todos os arquivos correspondentes ao material manuscrito devem ser carregados indicando sua categoria e com o nome do arquivo que indica a qual elemento corresponde (ex. Figura 1, Tabela 3). As imagens devem ser carregadas individualmente, em formato tiff ou bmp, com resolução mínima de 200 dpi.

O texto deve possuir espaçamento simples; Tamanho de fonte 12 pontos; itálico é usado em vez de sublinhado (exceto em URLs); e todas as ilustrações, figuras e tabelas são colocadas nos locais apropriados do texto, e não no final.

4. Processo de revisão, aceitação e publicação

Processo de revisão: Uma vez carregados todos os dados, o manuscrito será submetido à revisão pelos editores e depois à revisão por pares. As comunicações sobre as decisões editoriais, bem como o fluxo de trabalho relacionado aos processos de revisão, serão realizadas na plataforma da Revista de Odontopediatria Latinoamericana.

A decisão de rejeição ou aceitação será prontamente informada pelo Editor ao autor responsável.

Aceitação e Publicação: Uma vez aceito o artigo, é obrigação e responsabilidade dos autores o upload dos arquivos finais correspondentes na íntegra, em espanhol, português e inglês. Estes serão submetidos a nova revisão, edição e diagramação para publicação final.

Os autores atribuem todos os direitos autorais à revista latino-americana de odontopediatria.

Exemplo de referências de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA)

Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, O'Neill J, et al. PRISMA-Equity 2012 Extension: Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity. PLoS Med. 2012, 9(10).

Salinas F. M. Sobre las revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura en Medicina. Revista chil. enferm. respir. 2020 Mar,36(1).