

Prevalência da aftose oral recidivante na população geral portuguesa

Prevalence of recurrent oral ulceration in portuguese general population

Inês Patrício, Jorge Crespo

Resumo

As aftas orais são lesões ulcerosas que aparecem na mucosa de revestimento não queratinizada da cavidade bucal, dos lábios, da língua e da faringe. Quando estas lesões se repetem em número de três ou mais episódios por ano, designam-se como aftose oral recidivante (AOR). Ainda que por vezes a reincidência de aftas esteja associada a patologias que a justificam, o quadro de aftose oral recidivante traduz geralmente um problema primário.

Preteceu-se, com este trabalho determinar a prevalência de AOR numa população portuguesa geral, constituída por pessoas abordadas aleatoriamente, sem condição de doença aguda conhecida, compará-la com a encontrada noutros países e com a prevalência desta afecção em portadores de doenças sistémicas nas quais está presente a AOR. Foi avaliada uma população de seiscentos indivíduos aos quais foi indagada a idade de aparecimento, o local de residência, as causas precipitantes, o tratamento efectuado e a incidência familiar. Para complemento do estudo, realizou-se um breve despiste de outras doenças que pudessem estar a motivar o aparecimento de AOR, bem como a identificação de antecedentes patológicos relevantes.

Foi encontrada uma prevalência de 19,0% de indivíduos com AOR nesta população, com predomínio de 22,7% de mulheres quando comparado com 14,0% de homens, sendo esta diferença entre sexos estatisticamente relevante ($p < 0,05$). Verificou-se que a maioria dos afectados apresenta idade de início antes dos 20 anos. Como factores facilitadores de recidiva das ulcerações, foram identificados alguns alimentos, o trauma, o stress, a febre, a menstruação, alguns medicamentos e a cessação tabágica. Em 9,6% dos indivíduos não foi identificada qualquer causa para a recorrência de lesões. Concluiu-se também que a AOR está presente em familiares directos, até ao 1º grau, de 45,6% dos afectados por esta entidade.

Palavras-chave: Aftose oral recidivante, aftas orais, epidemiologia, prevalência, Portugal.

Abstract

Oral aphthae are ulcerous lesions that affect nonkeratinized mucosae of the mouth cavity, lips, tongue and pharynx. When these lesions reoccur for three or more episodes per year, are named as Recurrent Oral Ulceration (ROU). Although recurring ulcers might be associated with other disorders, ROU usually expresses a primary problem.

The main objectives of this study were 1) to determine the prevalence of ROU in the general Portuguese population, composed by people randomly approached without any acute disease; 2) to compare the observed prevalence with the prevalence of ROU in other countries and 3) to compare the prevalence of this problem in patients with other systemic diseases where ROU is included. A population of six hundred persons was enquired regarding the age of the disease onset; place of residence, factors triggering outbreaks, usual treatments and family incidence. Besides, it was carried out the identification of other diseases associated with ROU as well as the relevant pathological background. The prevalence of ROU was 19.0% in this general population, with predominance of 22.7% in women, compared with 14.0% in men, being this difference statistically significant ($p < 0.05$). In most of the affected individuals, the first ulceration appeared before the twenties. Certain food, oral trauma, stress, fever, menstrual cycle, presence of acute disease, some medications/drugs and smoking cessation have been identified as precipitation factors associated with ROU. In 9.6% of the affected people it was not possible to identify any cause for recurrent ulcers. We also found that 45.6% of the population with ROU has direct relatives, up to first degree, also affected by this problem.

Key words: Recurrent oral ulceration, oral aphthae, epidemiology, prevalence, Portugal.

INTRODUÇÃO

As aftas são ulcerações que afectam a mucosa não queratinizada da boca, em especial as áreas do vestibulo, palato, língua e região sublingual, podendo atingir também a faringe. Apresentam-se com bordos bem definidos, halo eritematoso e fundo nacarado. São classificadas como *major*, *minor* ou herpetiformes,

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra e Serviço de Medicina Interna do Hospital da Universidade de Coimbra, EPE.

Recebido para publicação a 04.08.10
Aceite para publicação a 14.04.12



Legenda	Tipo	Tamanho	Número	Evolução habitual	Incidência
A	Major	>1cm	Poucas	2-6 semanas, com cicatriz	10%
B	Minor	<1cm	1-5	1-2 semanas, sem cicatriz	80%
C	Herpetiformes	milimétricas	Múltiplas	1 semana, sem cicatriz	10%

Classificação das aftas orais.

FIG. 1

consoante o seu tamanho, podendo aparecer de forma isolada ou múltipla e permanecer por períodos de alguns dias até 2 a 6 semanas¹ (Fig. 1). Apesar de se tratar de lesões benignas, a AOR pode ser responsável por perturbações alimentares com desconforto relevante, por vezes de controlo muito difícil.

Estudos comprovam que na génese destas lesões está uma resposta imunológica mediada por células, envolvendo linfócitos T, macrófagos e mastócitos, com produção de factor de necrose tumoral alfa (TNF- α).² O TNF- α , como citocina inflamatória, exerce o seu efeito quimiotático em neutrófilos,³ promove a expressão de complexos de histocompatibilidade *major*⁴ e a intervenção de diversas outras citocinas.⁵ Os linfócitos T com receptores gama delta ($\gamma\delta$) poderão estar implicados numa resposta mediada por células anticorpo-dependente.^{3,6-7} De facto, foi exclusivamente nas lesões de AOR que se identificaram grandes densidades de linfócitos T com receptores $\gamma\delta$, sendo que estes linfócitos só raramente foram observados no epitélio ou tecido conectivo das áreas não ulceradas dos mesmos doentes.³ Trabalhos anteriores verificaram proporções acrescidas de linfócitos $\gamma\delta$ no sangue periférico de doentes com AOR, tanto em fases activas como inactivas da afecção.⁸ O papel exacto destes linfócitos T nas lesões de AOR está ainda por esclarecer. Poderão ter um papel importante na redução do dano na mucosa após a ulceração ou na produção de factor de crescimento específico de fibroblastos.⁷

No que respeita à prevalência, é estimado que cerca de 20% da população geral é afectada por AOR.⁹⁻¹⁰ Os cálculos da prevalência cumulativa variam de 5 a 66% da população,¹¹⁻¹⁵ sendo que estes variam muito com a região do mundo e o grupo estudado.

Estudos concluíram que, no caso de ambos os progenitores serem afectados, as crianças têm um risco acrescido de desenvolverem AOR (67-90%) e que há elevada correlação na incidência de AOR em gémeos homozigóticos.¹⁶ Uma incidência aumentada de factores genéticos como os antígenos leucocitários humanos (HLA) B12, B51, Cw7, DR2, DR4, DR5, DR7, A28 e MT3 foram identificados em doentes de diferentes nacionalidades.¹⁷⁻¹⁸ A variabilidade na susceptibilidade individual poderá ser explicada por uma hereditariedade poligénica.

Na actualidade, a AOR parece apresentar-se como uma entidade mais comum em crianças e adultos com condições sócio-económicas mais elevadas,¹⁹⁻²⁰ podendo relacionar-se com o aumento do stress associado aos novos empregos e estilos de vida.

A necessidade de determinar a prevalência desta patologia prende-se com a definição rigorosa da sua importância enquanto entidade primária e, por outro lado, com o diagnóstico diferencial com patologias onde ela também se inclui. O diagnóstico diferencial da AOR incluiu: o herpes simplex, a candidíase bucal, as carências vitamínicas (B12 e ácido fólico) ou de ferro, a doença de Behçet, a doença de Crohn, a

colite ulcerosa, a doença celíaca, o lúpus eritematoso sistémico, o pênfigo, a síndrome MAGIC (*Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage*), a síndrome PFAPA (*Periodic Fever Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*), a síndrome de Sweet, a neutropenia cíclica e a síndrome da imunodeficiência adquirida.¹

MATERIAIS E MÉTODOS

População da amostra / Questionário

Foi avaliada uma população de 600 indivíduos que se dirigiu a dois hospitais da região Centro de Portugal: 1) Hospital da Universidade de Coimbra e 2) Hospital Geral do Centro Hospitalar de Coimbra; não se tendo deslocado a estes hospitais por motivos de saúde pessoal. Assim, foram entrevistados visitantes a doentes internados e acompanhantes de doentes nas consultas. Foi efectuado um questionário onde foram identificados os indivíduos com queixas de AOR, distinguindo o sexo, a idade actual e a idade do início da AOR, o local de residência (rural ou citadino), as causas precipitantes (stress, trauma, alimentos, medicamentos, menstruação, febre e cessação tabágica), o tratamento habitualmente efectuado e a sua presença em familiares até ao 1º grau. Para complemento do estudo, o questionário fez um breve despiste de outras situações que pudessem ser confundidas com AOR (como o herpes simplex) e de queixas relacionadas com patologias que eventualmente pudessem estar relacionadas com o aparecimento de aftas orais (por exemplo, febre, diminuição de peso, artrite, trombose venosa/arterial, exantema, eritema nodoso, foliculite, lesões oculares inflamatórias, diarreia com sangue, úlceras genitais). Foi igualmente efectuada a identificação de antecedentes patológicos relevantes.

A amostragem aleatória incluiu indivíduos do sexo feminino numa percentagem de 57,2% e indivíduos do sexo masculino numa percentagem de 42,8%, pertencentes a diversos grupos etários (dos 8 aos 94 anos) com uma idade média de $49,8 \pm 17,3$ anos.

Não foram incluídos os indivíduos presentes no hospital por qualquer motivo de saúde pessoal, indivíduos que não apresentassem capacidades cognitivas para responder ao questionário efectuado, nem indivíduos com idade inferior a 8 anos.

Análise estatística

Para testar a ocorrência de associação entre a AOR e algum dos sexos, aplicou-se o Teste χ^2 utilizando o *software* MINITAB 12.2, considerando as seguintes

hipóteses de trabalho:

- H_0 : A AOR não está preferencialmente associada a um dos sexos; e
- H_1 : A AOR está preferencialmente associada a um dos sexos.

Dentro do grupo de indivíduos afectados com AOR, para testar a ocorrência de associação entre o sexo e a existência de familiares em 1º grau com sintomatologia desta patologia, aplicou-se o Teste χ^2 utilizando o *software* MINITAB 12.2, considerando as seguintes hipóteses de trabalho:

- H_0 : A existência de familiares em 1º grau com sintomatologia de AOR não está preferencialmente associada a um dos sexos; e
- H_1 : A existência de familiares em 1º grau com sintomatologia de AOR está preferencialmente associada a um dos sexos.

Em ambos os testes, rejeitou-se a hipótese nula para $p \geq 0,05$.

RESULTADOS

Num total de 600 pessoas inquiridas, 114 apresentaram AOR. Este número resulta numa prevalência de 19,0%, apresentando um intervalo de confiança a 95% (IC95%) de 15,9 a 22,1%.

A percentagem de mulheres com AOR é de 22,7% (IC95% - 18,4 a 27,3%) e a percentagem de homens afectados é de 14,0% (IC95% - 9,8 a 18,3%) (Fig. 2). Os resultados do teste χ^2 indicam que ocorrem mais casos desta patologia nas mulheres, tendo-se portanto observado a associação preferencial de AOR com o sexo feminino ($F=6,724$; $p=0,009$).

Em relação ao local de residência, 19,2% dos indivíduos residentes em cidades apresentaram AOR, e os indivíduos de meios rurais apresentaram uma prevalência de 19,0% para AOR.

A idade de instalação, dividiu-se em 1) criança (inferior a 13 anos), com 39,5% dos afectados; 2) jovem (entre 13-19 anos), com 26,3% dos afectados; 3) adulta (a partir dos 20 anos), com 34,2% dos afectados. De referir que 6,1% das mulheres afectadas associaram o início da AOR à puberdade.

No que diz respeito às causas precipitantes, um total de 74,6% de indivíduos com AOR, identificaram-se alguns alimentos como factores predisponentes para as recidivas de aftas orais (Fig. 3). Os alimentos mais citados são o chocolate, o queijo, o ananás, os citrinos, as nozes e os frutos secos.

Relativamente ao tratamento efectuado, 61,4%

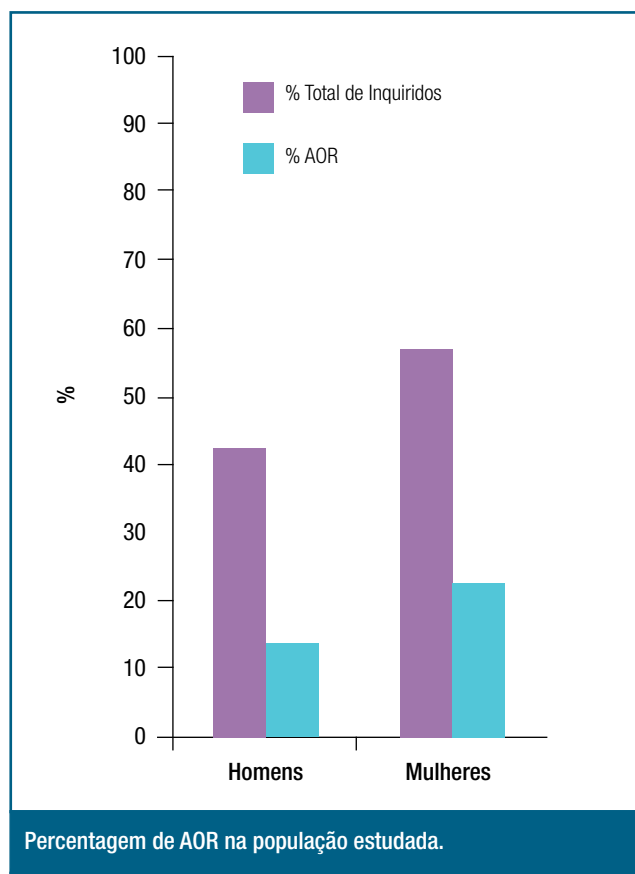


FIG. 2

dos indivíduos com AOR negava utilizar qualquer produto e 21,1% não sabia identificar o nome do medicamento utilizado (Fig. 4). Os medicamentos identificados foram a colchicina, a hexetidina, a triamcinolona, o ácido salicílico / ruibarbo, o salicilato de colina e a benzidamina. Alguns doentes afirmaram utilizar produtos “tradicionalmente” utilizados para este efeito como mel, açúcar, água com sal, cerveja e até chocolate...

Do total de 114 indivíduos afectados, 45,6% afirmaram ter familiares até ao 1º grau com AOR. Os nossos dados contrariam uma associação entre o sexo e a existência de familiares em 1º grau com sintomatologia de AOR ($F=0,604$; $p=0,437$).

Nos indivíduos com AOR foi realizado um despiste de sintomas e sinais de outras doenças que podem cursar com estas manifestações, semelhantes ou idênticas, desde o banal herpes simplex (talvez a situação mais confundível mas que foi devidamente destrinçada), até às manifestações de doença de Behçet, doença inflamatória intestinal, lúpus eritema-

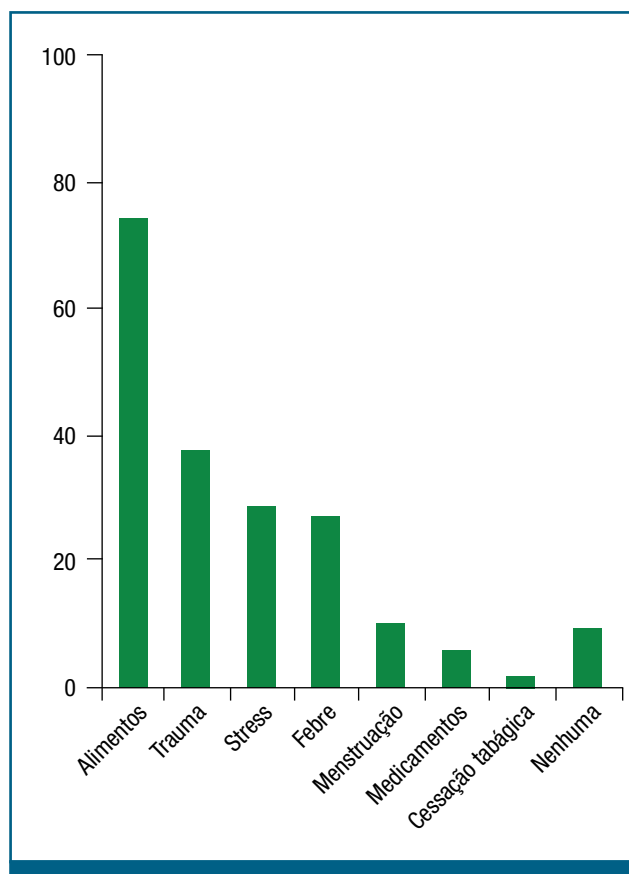


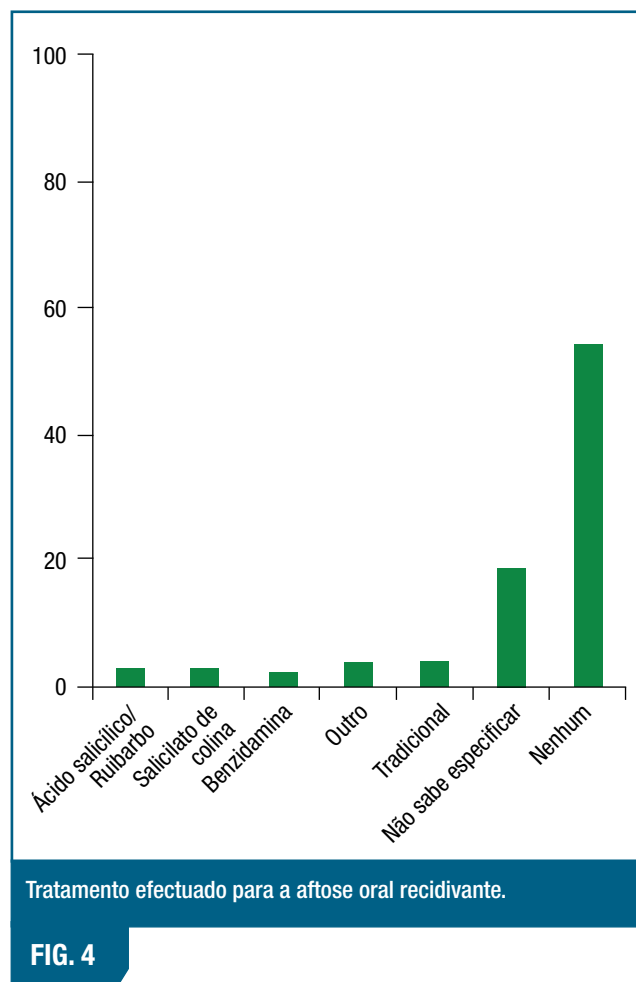
FIG. 3

toso sistémico e outras conectivopatias. Desta análise (Fig. 5) verificou-se, como dado mais relevante que o herpes simplex está concomitantemente presente em 39,5% dos portadores de AOR.

As doenças crónicas relevantes identificadas no questionário foram a doença de Crohn (1 caso), diabetes *mellitus* (5 casos), úlcera péptica (4 casos), artrite reumatóide (2 casos), artrite gotosa (2 casos), neoplasia (colo do útero: 1 caso, hematológica: 3 casos), intolerância à lactose (1 caso). Foram excluídas do conjunto global as situações de AOR que pudessem ser justificadas como manifestações secundárias de uma doença crónica subjacente.

DISCUSSÃO

O objectivo principal deste trabalho prendeu-se com o estudo da prevalência da aftose oral recidivante numa população geral da região centro de Portugal. Sendo um trabalho aparentemente simples, deparou-



-se com a dificuldade de lidar com o conceito de “afta oral”, largamente utilizado pela população mas muitas vezes de forma indevida ou imprecisa. Outra dificuldade apresentada relacionou-se com o facto de ser uma entidade pouco valorizada pelos seus portadores (e até por clínicos) tornando por vezes difícil quantificar o número de lesões por ano ou a idade de início desta afecção. Este é um trabalho original em Portugal, onde não há qualquer publicação de um estudo semelhante, sendo, até agora, uma lacuna em relação a outros países europeus.

A prevalência encontrada enquadra-se nos 20% que alguns artigos de revisão estimam para a população geral.⁹⁻¹⁰

No entanto, outros estudos indicam prevalências díspares em certas regiões do mundo ou grupos particulares. Por exemplo, um estudo realizado na Suécia, que considerou uma história de AOR de pelo menos 2 anos, definiu uma prevalência de 17,7% na

população geral.²¹ Um enorme estudo levado a cabo no Kuwait (n=20.000), objectivou uma prevalência de 27% em árabes de diversas nacionalidades, sendo que nos árabes Beduínos demonstrou uma prevalência de apenas 5%.¹⁴ Outros estudos afirmam que a AOR poderá ser três vezes mais frequente na população caucasiana do que na população afro-americana dos Estados Unidos da América.

Em relação ao sexo dos indivíduos atingidos, neste nosso trabalho foi encontrada uma maior prevalência de AOR em mulheres, o que está de acordo com a literatura internacional.¹⁴⁻²²

Em relação à idade de instalação da AOR encontra-se uma maior prevalência nas idades inferiores aos 20 anos. Na literatura, o pico da idade de início é a primeira e/ou a segunda década de vida¹¹⁻²⁴ sendo que, no nosso estudo, isto aconteceu em cerca de 2/3 dos afectados (65,8%).

Não foi encontrada qualquer relação significativa entre o local de residência e a presença de AOR. Isto poderá ser explicado pelo facto de os hábitos de vida, de alimentação ou medicação não serem muito influenciados pelo local de residência. Este factor é ainda menos relevante quando se sabe que, na mesma pessoa, locais (rural ou citadino) de residência e de trabalho podem diferir.

Ao serem analisadas as causas precipitantes (Fig. 3), foi detectada correlação entre o aparecimento de aftas orais e alguns alimentos como o chocolate, frutos secos, citrinos e queijo.²⁵⁻²⁷ No presente estudo, cerca de 3/4 (74,6%) dos indivíduos com AOR relacionam as recidivas com determinados alimentos, sendo estes os mais frequentemente apontados.

Diversos investigadores indicam que os doentes com AOR parecem desenvolver respostas inflamatórias e imunológicas diferentes das da população geral aquando de um evento traumático, provocando o agravamento e prolongamento da ulceração, com a formação de aftas.¹⁰ No nosso estudo, uma percentagem significativa (37,7%) dos indivíduos com AOR confirmam o trauma como factor desencadeante.

O stress e a ansiedade foram também apontados como causadores de AOR^{11-12,28} e, também neste trabalho, uma percentagem considerável (28,9%) de indivíduos com AOR o confirmou.

Intercorrências febris agudas foram também apontadas pelos nossos inquiridos com AOR como potenciadoras de novas recidivas.

As alterações hormonais como causa de AOR, são

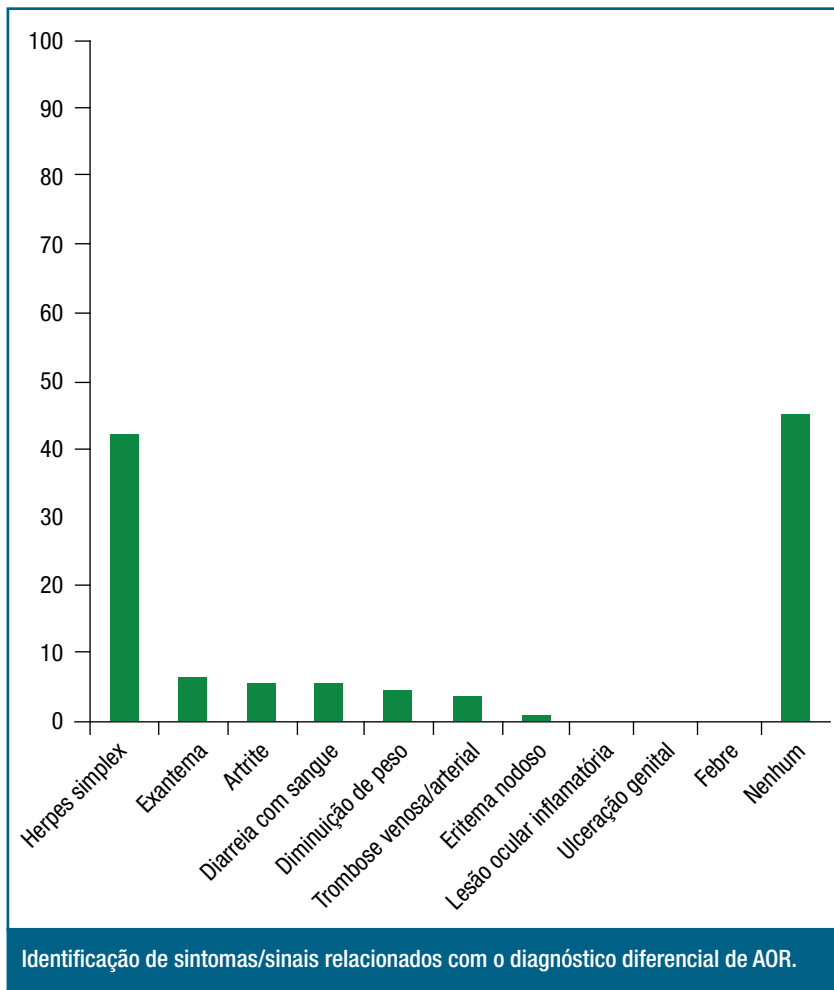


FIG. 5

alvo de estudos que se baseiam no facto de algumas mulheres revelarem ulceração oral cíclica relacionada com os cataménios ou com a fase luteal do ciclo menstrual. Apesar de Sircus (1957) referir que 10% das mulheres apresentaram o seu primeiro episódio de AOR entre os 50 e os 59 anos, estudos mais recentes não encontraram qualquer associação entre AOR e a menopausa.²⁹ Neste trabalho, uma pequena percentagem de mulheres identificou o início da aftose oral na puberdade, sendo que muitas outras não conseguiram confirmar ou negar esta hipótese. Por outro lado, uma em cada dez mulheres com AOR afirmou ter períodos de recidiva na fase perimenstrual. Uma das inquiridas apresentou remissão completa durante a gravidez, o que é interessante porque existem estudos onde foi documentada situação semelhante,¹¹ com posterior exacerbação no puerpério.³⁰

Medicamentos como os beta-bloqueantes, anti-in-

flamatórios não esteróides, captopril, sais de ouro, fenobarbital, são apontados como causadores de AOR.³¹⁻³⁶ No nosso estudo, apenas uma reduzida percentagem (6,1%) do total de indivíduos inquiridos sobre esta hipótese a confirmou.

Por mecanismos ainda não esclarecidos, os fumadores sofrem menos de AOR ou apresentam clínica com menor gravidade.³⁷⁻³⁸ Alguns fumadores apresentam o primeiro episódio de ulceração oral após a cessação tabágica, com remissão após reinício deste hábito.⁹ No presente estudo, um número muito reduzido dos indivíduos com AOR referiu a cessação tabágica como factor predisponente a aftas orais.

Os tratamentos actualmente preconizados para a AOR, não tendo ainda a capacidade de cura, visam o alívio dos sintomas através da redução da duração das lesões e da diminuição da recidiva. Os medicamentos identificados neste estudo contemplam em grande maioria os desinfectantes, anti-inflamatórios e analgésicos de acção tópica recomendados pelas farmácias. Os agentes imunomoduladores e anti-inflamatórios de acção

sistémica (como a colchicina) apresentavam muito reduzida utilização. Uma percentagem tão elevada de indivíduos com AOR que negava efectuar qualquer tratamento (61,4%) poderá indicar tanto o carácter limitado e pouco agressivo das lesões, como a reduzida valorização desta entidade por parte dos doentes e dos médicos.

O nosso estudo é concordante com os resultados da literatura, confirmando que quase metade (45,6%) dos portadores de AOR apresenta história familiar de idêntica condição.¹¹ Estes doentes podem apresentar sintomas mais graves do que aqueles que não apresentam estes antecedentes familiares.^{15,30-39}

No que diz respeito ao diagnóstico diferencial da AOR, é essencial que os clínicos não pensem nesta afecção como “apenas uma afta”. Em qualquer doente com AOR, deverá proceder-se ao diagnóstico diferencial, que pode revelar que estas “pequenas e

incomodativas” lesões podem ser indicativas de patologia sistémica de enorme complexidade. Por outro lado, certamente encontraremos muitos doentes a quem não conseguiremos dar uma explicação para este problema devendo, como tal, ser considerada como lesão primária.

O herpes simplex é um quadro também banal que se distingue da AOR pelo facto de envolver a mucosa queratinizada e pele adjacente, tendo um carácter inicialmente vesiculoso e só depois ulcerativo. Este apresentou uma prevalência elevada em indivíduos com AOR (39,5%), traduzindo a sua também grande prevalência na população geral. Um estudo francês, por exemplo, revelou uma prevalência serológica de 67% na população geral.⁴⁰ Não encontramos estudos que registassem qualquer tipo de prevalência na população portuguesa.

Em relação às doenças crónicas identificadas neste estudo, com relevância para a investigação da AOR, destacamos a doença de Crohn, que pode apresentar alterações desde a cavidade oral até ao ânus. Ainda que não identificadas nesta população geral estudada, não podemos deixar de apontar a doença de Behçet e o LES como patologias associadas a AOR que importa sempre excluir quando esta se encontra presente. ■

Agradecimentos

Agradecemos ao Centro Hospitalar de Coimbra, em especial ao Serviço de Medicina Interna, e ao Hospital da Universidade de Coimbra por terem possibilitado a realização dos inquéritos. A primeira autora agradece ao Dr. Jorge Fortuna pelo apoio e encorajamento e ao Dr. Jorge Crespo pela exigência e cuidado que pôs na orientação deste trabalho, que foi apresentado como tese de mestrado integrado.

Bibliografia

1. Fauci A.S., Anthony S., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. United States: McGraw-Hill Professional, 2008: 215-217.
2. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States school children; 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22:243-253.
3. Natah SS, Häyrien-Immonen R, Patinen P, Hietanen J, Malmström M, Savilabi E, Kontinen YT. Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29:375-380.
4. Scully C, Porter SR. Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:198-206.
5. Bazrafshani MR, Hajjeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. Recurrent aphthous stomatitis and gene polymorphisms for inflammatory markers TNF-alpha,

- TNF-beta and the vitamin D receptor: no association detected. *Oral Dis* 2002; 8:303-307.
6. Lehner T. Stimulation of lymphocyte transformation by tissue homogenates in recurrent oral ulceration. *Immunology* 1967;13:159-166.
7. Savage NW, Seymour GJ. Specific lymphocytotoxic destruction of autologous epithelial cell targets in recurrent aphthous stomatitis. *Aust Dent J* 1994;39:98-104.
8. Pedersen A, Ryder LP. Gamma delta T-cell fraction of peripheral blood is increased in recurrent aphthous ulceration. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:98-104.
9. Rogers, RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:278-283.
10. Boras VV, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Aust Dent J* 2007;52:10-15.
11. Sircus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth: a study of the natural history, aetiology, and treatment. *QJM* 1957;26:235-249.
12. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1972;33:400-406.
13. Axéll T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy Suppl* 1976;27:1-103.
14. Fahmy MS. Recurrent aphthous ulcers in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol* 4: 1976;160-164.
15. Fergunson MM, Carter J, Boyle P. An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women. *J Oral Pathol Med* 1984;39:212-217.
16. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1977;43:886-891.
17. Challacombe SJ, Batchelor JR, Kennedy LA, Lehner T. HLA antigens in recurrent oral ulcerations. *Arch Dermatol* 1977;113:1717-1719.
18. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982;47:581-587.
19. Ship II. Socio-economic status and recurrent aphthous ulcers of the mouth. *J Am Dent Assoc* 1966;73:120-123.
20. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16:58-60.
21. Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985;43:121-125.
22. Embil JA, Stephens RE, Mauriel R. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *CMAJ* 1975;113:630-637.
23. Lehner T. Autoimmunity in oral diseases with special reference to recurrent oral ulceration. *Proc R Soc Med* 1968;61:515-524.
24. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:141-146.
25. Hay KD, Reade PC. The use of elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1984;57:504-507.
26. Wright A, Ryan FP, Whilingham SE, Holt S, Page AC, Hindle MO, Franklin CD. Food allergy or intolerance in severe recurrent aphthous ulceration of the mouth. *Br Med J* 1986;292:1237-1238.
27. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20:473-475.
28. Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis, and management. *J Oral Pathol Med* 1989;18(1):21-27.
29. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: A review and critique. *Obstet Gynecol* 1992;80:455-458.
30. Dolby AE. Recurrent Mikulicz's oral aphthae – their relationship to the menstrual cycle. *Br Dent J* 1968; 124:359-360.
31. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital

- ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995;24:46-48.
32. Kennet S. Stomatitis medicamentosa due to barbiturates. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1968;25:351-356.
33. Kuffer R, Baumont M, Brocheriou C. Oral Aphthoid toxic dermatoses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1976;77:747-755.
34. Siegel, MA, Balciunas BA. Medication can induce severe ulceration. *J Am Dent Assoc* 1991;122:75.
35. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A, Le Brun V, De Vencay P, Bernard P, Bonnetblanc JM. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2000;143:1261-1265.
36. Chellemi SJ, Olson DL, Shapiro S. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1970;29:832-836.
37. Axéll T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *J Dent Res* 1985;93:239-242.
38. Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965;44:837-844.
39. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1980;49:409-412.
40. Malkin JE, Morand P, Malvy D, Ly TD, Chanzy B, de Labareyre C, El Hasnaoui A, Hercberg S. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sex Transm Infect* 2002;78:201-203.