

Estomatite aftosa recorrente: uma revisão sobre as diferentes hipóteses de sua etiopatogenia

Karen Zavaro BALASSIANO¹
Maria Eduarda PENNA FRANCA²
Simone de Queiroz Chaves LOURENÇO³

RESUMO

Palavras-chave: Estomatite aftosa recorrente, etiopatogenia, aftas.

A úlcera aftosa recorrente ou estomatite aftosa recorrente apresenta-se como uma das patologias mais frequentes da boca. As lesões da EAR são caracterizadas por recorrentes ulcerações na mucosa bucal, podendo ser única ou múltiplas e usualmente associadas à dor. Realizou-se uma revisão da literatura dos últimos anos sobre as principais hipóteses da etiopatogenia da Estomatite Aftosa Recorrente (EAR). Dentre as teorias etiopatogênicas encontradas, destacam-se os fatores locais, estresse, tabaco, genética, condições sistêmicas, agentes microbianos e fatores imunopatológicos. Concluiu-se que nenhuma das hipóteses descritas foi até o momento comprovada cientificamente como o verdadeiro agente etiológico das aftas recorrentes; talvez se possa ter mais de uma causa envolvida ou até associadas. O conhecimento impreciso da etiopatogenia das aftas recorrentes implica terapias inespecíficas adotadas na clínica odontológica, justificando-se a necessidade de desenvolverem mais trabalhos com esse propósito.

¹Especialista em Estomatologia

²Professora do Curso de Especialização em Estomatologia - OCEX

³Coordenadora dos Cursos de Especialização em Estomatologia - OCEX e de Graduação em Odontologia - UFF

INTRODUÇÃO

A úlcera aftosa recorrente ou estomatite aftosa recorrente é uma das condições patológicas mais freqüentes da mucosa bucal. O termo APHTHAE já era usado desde a Antigüidade por Hipócrates para descrever algumas desordens da boca.

As lesões da EAR são caracterizadas por recorrentes ulcerações na mucosa bucal, que podem ser única ou múltiplas e usualmente estão associadas à dor. Essas lesões são divididas em três categorias. A forma mais comum é a EAR menor (Fig. 1), ocorrendo em 80% dos pacientes com aftas. Caracteriza-se por uma lesão circular ou ovóide, onde inicialmente se desenvolve uma mácula eritematosa e depois uma ulceração recoberta por uma membrana fibrinopurulenta, branco-amarelada, removível, circundada por um halo eritematoso. São geralmente menores que 10mm, desaparecendo, sem deixar cicatrizes, entre sete e quatorze dias. O sítio mais comum é a mucosa não queratinizada, especialmente a mucosa bucal, labial e soalho de boca. O diagnóstico clínico, geralmente, é feito por da anamnese e exame clínico.

A segunda categoria, a EAR maior (Fig. 2), anteriormente era considerada como uma entidade distinta, denominada periadenite mucosa necrótica recorrente ou Doença de Sutton. Atualmente, está sendo considerada como uma manifestação mais grave da EAR. As lesões têm aparência semelhante a EAR menor, porém são maiores de 10mm e mais profundas, deixando na maioria dos casos cicatriz. A reparação do tecido pode levar até seis semanas. Essas lesões têm predileção por lábios, língua, palato mole e fauce e provocam muita dor e disfgia.

O último e mais raro tipo é a EAR herpetiforme (Fig. 3), acometendo entre 5% e 10% dos pacientes com EAR. Essa forma da doença se apresenta clinicamente como grupos de pequenas



Fig. 1 - EAR menor no terço anterior do dorso da língua (fotografia cedida pela Dra. Simone Q. C. Lourenço)

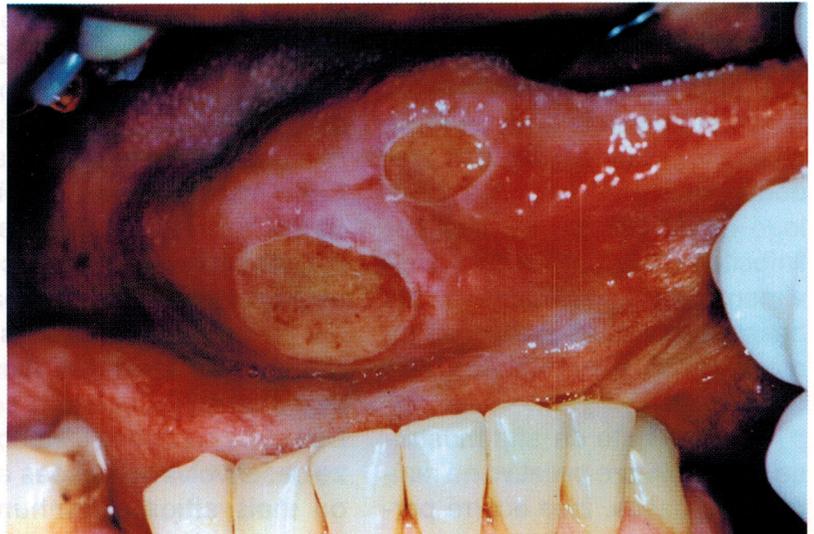


Fig. 2 - EAR maior na lateral direita da língua (fotografia cedida pela Dra. Simone Q. C. Lourenço)

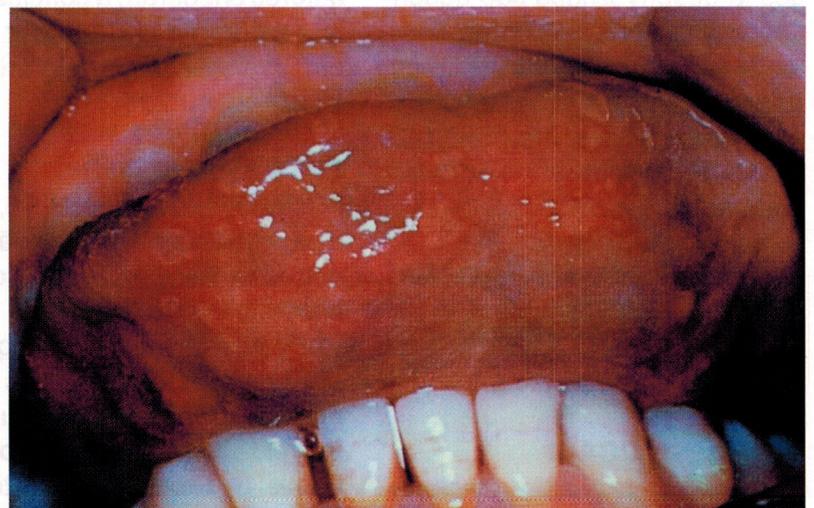


Fig. 3 - EAR herpetiforme em ventre de língua (fotografia cedida pela Dra. Simone Q. C. Lourenço)

úlceras que tendem a ter 2 ou 3mm e podem se apresentar em números de até cem úlceras. Podem se juntar formando uma lesão maior e irregular. O reparo pode ocorrer em até trinta dias com potencial de deixar cicatrizes. Diferentemente das lesões herpéticas, a EAR herpetiforme não é precedida de vesículas e não apresenta células infectadas por vírus.

O diagnóstico das aftas é praticamente clínico, mas nem por isso deve ser descartada, quando necessária, a biópsia, embora suas características microscópicas sejam inespecíficas. Na fase pré-ulcerativa são encontradas células mononucleares no tecido submucoso e na periferia dos vasos. Tais células são predominantemente linfócitos CD4, logo excedidas em número por linfócitos CD8, com o desenvolvimento da fase ulcerativa. Na base da úlcera, as presenças de macrófagos e mastócitos são comuns.

O tratamento da afta mostra-se inespecífico e paliativo na maioria dos casos. Isso ocorre porque sua causa ainda permanece desconhecida. Inúmeras hipóteses já desenvolvidas são descritas na literatura, tais como: fatores locais, agentes microbianos, tabaco, fatores genéticos, estresse, fatores imunopatológicos e algumas condições sistêmicas.

REVISÃO DA LITERATURA

HIPÓTESES DA ETIOPATOGENIA DA EAR

FATORES LOCAIS

O trauma tem sido relacionado como um fator precipitador, incluindo injeções anestésicas, a

escovação e traumas durante tratamentos dentários.

Em 1981, Wray et al. realizaram um estudo com um grupo de trinta pacientes que tinham aftas recorrentes e outro grupo de quinze pacientes saudáveis sem episódios de aftas. A mucosa bucal desses pacientes foi lesada por três métodos diferentes: primeiramente, foi feita uma anestesia local no nervo bucal com mepivacaína a 3% sem vaso e, depois, injetado na submucosa do sulco bucal oposto ao primeiro molar mandibular; no segundo método, após anestesia, foi inserido na mucosa um fio de seda 3.0 permanecendo ali por 24 horas; no terceiro método, foi usado um tenáculo para perfurar a mucosa, deixando dois sítios. Cada método produziu dois sítios de ferimentos. Apenas um lado da boca foi usado, escolhido aleatoriamente. Todos os pacientes foram supervisionados após os procedimentos nos dias: primeiro, terceiro, quinto e sétimo. Dos trinta pacientes testados, treze desenvolveram lesões em um ou mais sítios e nenhum dos quinze pacientes do grupo controle desenvolveram úlceras. Os autores chegaram à conclusão de que o trauma pode iniciar lesão em pacientes com histórias de aftas recorrentes.

ESTRESSE

Desde a década de 50, estudos mostram a relação do estresse com a recorrência de aftas.

Pedersen, em 1989, pesquisou, em 22 pacientes com aftas recorrentes menores, a influência exercida do estresse psicológico sobre o desenvolvimento das aftas. A avaliação foi feita no estágio ativo da lesão. O autor per-

guntava aos pacientes se eles consideravam o estresse psicológico fator importante para o desenvolvimento da lesão. No estágio ativo e inativo, os pacientes identificavam, na escala visual analógica (VAS), o quanto havia sido estressante a semana que antecipara a avaliação. A terceira avaliação usou uma escala dinamarquesa onde o paciente indicava eventos sociais estressantes ou não que haviam precedido as duas semanas antes da avaliação. Nove pacientes consideraram o estresse psicológico importante para o desenvolvimento das ulcerações, nove não associaram ao estresse e quatro ficaram indecisos.

No entanto, outros estudos não revelaram correlação entre estresse e aftas recorrentes.

TABACO

Diversos artigos fazem a associação negativa entre o tabaco e aftas recorrentes.

Grady et al., em 1992, avaliaram 1456 jogadores de baseball, com idade entre 17 e 63 anos. Dentre eles, aproximadamente a metade era ex-fumante. Levando em consideração a idade, raça, uso de cigarro, consumo de álcool e higiene dental, foi encontrada nos ex-fumantes uma significante redução de aftas recorrentes.

Foi sugerido por diversos autores que a prevenção das aftas em pacientes que usam tabaco seria devido a um aumento de queratina na mucosa oral formando uma camada de proteção.

Em 1991, Bittoun mostrou que a nicotina poderia ser um fator protetor, em um estudo com não fumantes, que tinham aftas recorrentes com o uso de goma de mascar com nicotina.

GENÉTICA

A prevalência de aftas aumenta quando existe histórico positivo na família. Grande correlação de aftas foi detectada entre gêmeos idênticos, mas não em gêmeos não idênticos.

Miller et al., em 1980, analisaram 530 famílias com histórias de aftas recorrentes. Cada pessoa respondeu a um questionário e foi fotografado caso apresentasse lesão. Foram separadas 1.303 crianças de acordo com a prevalência em seus pais (pai e mãe negativos, apenas mãe positivo, apenas pai positivo, pai e mãe positivo). De acordo com esses diferentes grupos, a pesquisa mostrou aumento na prevalência em crianças maiores de cinco anos paralelamente com o aumento de expressão em nenhum, um ou pai e mãe. Outro dado importante notado foi que a expressão da doença nas crianças era mais notável quando apenas a mãe tinha a doença. A frequência nas gerações seguintes dos pais que eram positivas foi de 67,3%, 15% a mais de quando apenas a mãe tinha a doença. E quando pai e mãe eram negativos, a frequência foi de 58,6%.

CONDIÇÕES SISTÊMICAS

A doença de Behçet é bem definida na literatura como uma das condições sistêmicas com aftas recorrentes, em que a tríade clássica apresenta, além de úlceras aftosas, úlceras genitais e lesão ocular.

As aftas recorrentes são encontradas em outras doenças sistêmicas, como neutropenia, doença de Crohn, síndrome das úlceras bucais e genitais com inflamação de cartilagem (MAGIC syndrome), infecção por HIV, síndrome das febres periódicas,

úlceras aftosas, faringite e linfadenopatia cervical (FAPA syndrome) e doenças gastrintestinais.

Deficiências nutricionais, como a falta de ferro, ácido fólico, zinco e vitaminas B₁, B₂, B₆ e B₁₂, também têm sido encontradas em pacientes com aftas.

AGENTES MICROBIANOS

Pedersen, em 1993, coletou esfregaços e biópsias de úlceras com até três dias de 22 pacientes, sendo 20 com EAR maiores e menores e dois com a doença de Behçet para pesquisar a presença do vírus Varicella Zoster nas aftas recorrentes. Os esfregaços foram transferidos para o ELISA onde todos foram negativos para o antígeno do Varicella Zoster. As biópsias que foram analisadas por PCR indicaram uma consistente presença do DNA do vírus. Além disso, os resultados indicaram que o DNA do vírus pode estar presente em mucosa clinicamente saudável, provavelmente como vírus latente.

Em 1997, Ghodrathnama et al. pesquisaram o envolvimento do herpesvírus 6, citomegalovírus e o vírus Varicella Zoster na etiologia da EAR. Analisaram biópsias de 21 pacientes com EAR, 20 com líquen plano e 13 pacientes saudáveis como controle. Nenhum dos pacientes saudáveis do grupo controle apresentou DNA viral. O herpesvírus 6 foi detectado em seis pacientes com EAR enquanto o vírus Varicella Zoster e o citomegalovírus não foram encontrados em nenhum paciente com EAR. Nos pacientes com líquen plano, o herpes vírus 6 foi encontrado em quatro biópsias e o citomegalovírus em duas.

O vírus do herpes simples, assim como antígenos estreptocócicos já foram identificados como possíveis agentes etiológicos na EAR.

FATORES IMUNOPATOLÓGICOS

A imunodesregulação primária é defendida por diversos autores que têm associado certos tipos de antígenos de histocompatibilidade (HLA) a subgrupos de pacientes com EAR. Tem sido relacionado o HLA-B12, B51 e o Cw7.

Em 1990, Landesberg obteve como resultados de seu estudo que pacientes com EAR têm um aumento na circulação de células T CD4 e CDw29+ e uma diminuição de células CD45R+. Observou também que, durante os períodos de remissão e os que antecedem as úlceras, há uma diminuição total de células T CD4.

Vincent, em 1992, relatou que a expressão de antígenos de HLA, nas células da periferia da lesão durante o início da afta poderia acarretar uma reação citotóxica.

Eversole, em 1994, afirmou que, na circulação sanguínea de pacientes com aftas, havia ativação de linfócitos T citotóxicos e células Natural Killer.

DISCUSSÃO

O diagnóstico da estomatite aftosa recorrente pode ser feito por meio da anamnese e do exame clínico da cavidade bucal. No entanto, há na literatura diversas doenças sistêmicas associadas a múltiplas ulcerações recorrentes que, clinicamente, mimetizam a EAR. Para um diagnóstico mais preciso, pode-se associar a avaliação dos sintomas e o local de apresentação dos sinais, resulta-

dos de exames complementares e a avaliação por outros especialistas, dependendo da disfunção suspeitada.

Segundo Neville, (1998), investigadores têm demonstrado, na doença de Behçet, diversas variações clínicas estatisticamente significativas que diferem das ulcerações aftosas típicas. As lesões envolvem, comumente, o palato mole e a orofaringe, sítios pouco freqüentes para a ocorrência rotineira de aftas. Nenhum exame laboratorial oferece diagnóstico para a doença de Behçet. Os pacientes podem apresentar ulceração genital recorrente, lesões oculares e lesões cutâneas apropriadas ou teste de patergia positivo. Para que o diagnóstico da doença seja positivo, além dos sinais orais, é necessária a presença de, pelo menos, duas das manifestações citadas.

A doença de Crohn é uma condição inflamatória de causa desconhecida. Suas manifestações podem ocorrer em qualquer localização do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. Assim como em outros distúrbios gastrointestinais, as ulcerações bucais também são freqüentemente encontradas nessa doença. No entanto, esse é um achado considerado incerto, já que as aftas são facilmente encontradas na população em geral.

A neutropenia cíclica apresenta-se como um distúrbio raro em que ocorre a queda recorrente no número de neutrófilos, com periodicidade regular de 21 dias. Dentre os sinais e sintomas, que incluem episódios recorrentes de febre, anorexia e linfadenopatia cervical, há também a presença de ulcerações na mucosa bucal. Esse conjunto acontece quando

o paciente apresenta a contagem de neutrófilos no ponto mais baixo, estando mais susceptível a infecções.

Lesões clinicamente semelhantes às aftas também podem ocorrer, com elevada freqüência, em pacientes infectados com o vírus do HIV. São observados os três tipos de EAR, no entanto as variantes maior e herpetiforme são as mais evidenciadas. Existe uma significativa associação entre a diminuição da imunossupressão desses pacientes e a ocorrência das aftas.

Não há na literatura correlação bem definida entre o trauma e as lesões da EAR. Mas alguns estudos relatam que pacientes com predisposição a aftas desenvolveriam-nas com o menor trauma.

O estresse, com seus efeitos presumíveis no sistema imune, pode estar relacionado com a presença de aftas. O indivíduo estressado torna-se imuno-deprimido pela liberação de grande quantidade de corticóides. Segundo Neville, pesquisas feitas com estudantes detectaram alta ocorrência de aftas durante o ano acadêmico e, durante as férias, essas ocorrências se mostraram baixas. Pedersen, em 1989, em seu estudo, não achou resposta positiva para a associação do estresse psicológico às aftas recorrentes. Porém, a literatura mostra que essa hipótese não deve ser descartada.

Diversos autores têm sugerido que o cigarro previne as aftas recorrentes devido ao aumento de queratina provocado na mucosa bucal promovendo uma proteção. Grady, 1992, ainda acrescenta que várias substâncias do cigarro são absorvidas sistemicamente e que é possível que algum desses constituintes atue na pro-

teção contra as aftas.

A prevalência de aftas aumenta quando o histórico familiar é positivo. Mesmo sendo clara a variação na susceptibilidade do hospedeiro, sabe-se que a penetrância dos genes depende de outros fatores.

Alguns pacientes com aftas recorrentes são portadores de desordens sistêmicas. Muitas vezes se tratadas podem diminuir ou até cessar a recorrência das lesões aftosas.

Recentes investigações sugerem que os pacientes com EAR apresentam um desequilíbrio na imunorregulação. Um aumento nas células T *helper* pode acarretar a apresentação clínica da doença, devido à alta produção de produtos tóxicos pelos linfócitos.

Devido à inespecificidade no exame histopatológico, a biópsia é raramente solicitada, exceto quando há suspeita de alguma desordem envolvida. Na fase inicial da úlcera, tem sido descrito o extravasamento de neutrófilos e eritrócitos, dando apoio à etiologia da vasculite por imunocomplexo.

O conhecimento impreciso da etiopatogenia das aftas recorrentes implica terapias inespecíficas adotadas na clínica odontológica. Deve-se também ressaltar a possibilidade de haver mais de uma causa envolvida ou até causas associadas, o que pode estar dificultando a definição final dessa etiologia.

CONCLUSÃO

Conclui-se que nenhuma das hipóteses descritas foi até o momento comprovada cientificamente como o verdadeiro agente etiológico das aftas recorrentes; talvez possa-se ter mais de uma

causa envolvida ou até causas associadas. O conhecimento impreciso da etiopatogenia das aftas recorrentes implica terapias inespecíficas adotadas na clínica odontológica, justificando a necessidade de se desenvolverem mais trabalhos com esse propósito.

ABSTRACT

RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS: REVIEW OF DIFFERENTS ETIOPATHOGENESIS HYPOTHESES

Recurrent aphthous ulcers (RAU) or recurrent aphthous stomatitis is the most common oral disease. RAU lesions may appear as recurrent ulcers in oral mucosa. The ulcers can be single or multiple and usually painful. This study will review the principal hypothesis of RAU etiopathogeny. Among the etiopathogenic theories found, local factors, stress, tobacco, genetics, systemic conditions, microbial agents and immunologic factors are featured. We conclude that none of the described hypothesis was proved so far as the real etiologic agent of RAU; maybe we can have more than one cause involved or even associated. The inaccurate knowledge of RAU etiopathogenic consists on inespecific therapies adopted in odontological clinic justifying the necessity of developing new searches on this subject.

Keywords: Recurrent aphthous stomatitis, etiopathogeny, aphta.

REFERÊNCIAS

- 1 BITTOUN R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. **Med J Aust** v.154 p.471-472, 1991
- 2 EVERSOLE L.R. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative and bullous disease. Selective review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.77 p.555-571, 1994.
- 3 FERGUSON M.M.; CARTER J.; BOYLE P. An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women. **J Oral Med** v.39 p.212-218, 1984.
- 4 GHODRATNAMAF.; RIGGIO M.P.; WRAY D. Search for human herpes virus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. **J Oral Pathol Med** v.26 p.192-197, 1997.
- 5 GRADY et al. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.74 p.463-465, 1992.
- 6 GRATTAN C.E.H.; SCHULLY C. Oral ulceration: a diagnostic problem. **Br Med J** v.292 p.1093-1094, 1986.
- 7 HEFT M.; WRAY D. Anxiety levels in recurrent aphthous stomatitis (RAS) patients. **J Dent Res** v.61 p.264, 1982.
- 8 LANDESBERG R.; FALLON M.; INSEL R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.69 p.205-208, 1990.
- 9 MACPHAIL L.A. et al. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: description of ulcers types and analysis of T-lymphocyte subsets. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.71 p.678-683, 1991.
- 10 MACPHAIL L.A.; GREENSPAN D.; GREENSPAN J.S. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV Infection: diagnosis and treatment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.73 p.283-288, 1992.
- 11 MILLER M.F.; GARFUNKEL A.A.; RAM C.; SHIP I.I. The Inheritances of Recurrent aphthous stomatitis: Observations on susceptibility. **Oral surg** p.409-412, May 1980.
- 12 MILLER M.F.; GARFUNKEL A.A.; RAM C.; SHIP I.I. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.43 p.886-891, 1977.
- 13 MUZYKA B.C.; GLICK M. Major aphthous ulcers in patients with Hiv disease. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.77 p.116-120, 1994.
- 14 NEVILLE B.W.; DAMM D.D. **Patologia Oral e Maxilofacial**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1998, p.230-233.
- 15 PEDERSEN A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. **J Oral Pathol Med** v.18 p.119-122, 1989.
- 16 PEDERSEN A.; MADSEN H.O.; VESTERGAARD B.F.; RYDER L.P. Varicella Zoster virus DNA in recurrent aphthous ulcers. **Scand J Dent Res** v.101 p.311-313, 1993.
- 17 PHELAN J.A. et al. Major aphthous-like ulcers in patients with AIDS. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.71 p.68-72, 1991.
- 18 PORTER S.R.; SCULLY C.; STANDEN G.R. Autoimmune neutropenia manifesting as recurrent oral ulcerations. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** v.78 p.178-180, 1994.
- 19 REGESI, J.A.; SCIUBBA J.J. **Patologia bucal. Correlações clinicopatológicas** 3ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000, p.42-48.

- 20- SHAPIRO S.; OLSON D.L.; CHELLEMI S.J. The Association between smoking and aphthous ulcers. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 30: 624-30. 1970
- 21- SHIP J.A. Recurrent aphthous stomatitis: an update. **Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod** 1996; 81:141-7.
- 22- SHIP J.A.; CHAVEZ E.M., Doerr P.A. Recurrent Aphthous stomatitis. **Quintessence Int** 2000; 31:95-112.
- 23- SIRCUS W.; CHURCH R.; KELLEHER J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth. **Q J Med** 1957, 26: 235-49.
- 24- VINCENT S.D.; LILLY G.E. Clinical, historic and therapeutic features of aphthous stomatitis: Literature review and open clinical trial employing steroids. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1992; 74:79-86.
- 25- WOO S.; SONIS S.T. Recurrent Aphthous ulcers: A review of diagnosis and treatment. **JADA** vol. 127, August 1996.
- 26- WRAY D.; GRAYKOWSKI E.A.; NOTKINS A.L. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. **Br Med J** 1981; 283: 1569-70.

Correspondência para/ Reprint request to:

Karen Zavaro Balassiano

Rua Almirante Guilhem, 85/702 – Leblon

CEP 22440-000 – RIO de Janeiro

e-mail: kzbalassiano@hotmail.com